

# Tratamento da insuficiência renal aguda por terapia dialítica contínua: a proteção da função renal realmente torna a modalidade custo-efetiva?

*Treatment of acute kidney injury with continuous renal replacement therapy: does the protection of renal function really turns the modality cost-effective?*

Elizabeth Regina Maccariello<sup>1</sup>, Luciana Lopes Mensor<sup>2</sup>, Regina Maria Contadin<sup>2</sup>, Camila Pepe<sup>3</sup>.

## Palavras-chave:

custo-efetividade, insuficiência renal aguda, pacientes críticos, terapia dialítica contínua, terapia dialítica intermitente

## Keywords:

cost-effectiveness, acute kidney failure, critical patients, continuous renal replacement therapy, intermittent renal replacement therapy

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a custo-efetividade da terapia dialítica contínua *versus* intermitente no que tange à dependência de diálise, sob a perspectiva da Saúde Suplementar Brasileira, em dois horizontes de tempo: 10 anos e 20 anos (*lifetime*). **Métodos:** Análise de custo-efetividade a partir de um modelo de decisão baseado em modelo de Markov, empregando dados clínicos de dependência de diálise e custos médicos diretos, sob a perspectiva dos planos de saúde privados brasileiros. Os desfechos de saúde considerados foram anos de vida livres de diálise, QALY e percentual de pacientes em remissão completa após a alta hospitalar. **Resultados:** O tratamento com a modalidade contínua mostrou-se mais efetivo e econômico quando comparado à modalidade intermitente, nos dois horizontes de tempo analisados. Adicionalmente, foi observada redução de 57,8% do risco relativo de um paciente inicialmente tratado com a modalidade contínua se tornar um paciente crônico, em relação ao tratamento intermitente. As análises de sensibilidade atestaram a robustez do modelo, evidenciando resultados favoráveis ao uso do sistema contínuo, mantendo-se a economia de recursos observada no caso base. **Conclusão:** A modalidade de terapia dialítica contínua pode ser associada à preservação em potencial da função renal de pacientes críticos. Adicionalmente, o emprego da modalidade nesses casos pode trazer economia substancial de recursos financeiros em longo prazo, já que a dependência de diálise possui caráter crônico e pode ser extremamente onerosa para os sistemas de saúde.

## ABSTRACT

**Objectives:** To assess the cost-effectiveness of continuous *versus* intermittent renal replacement therapy related to dialysis dependence under the perspective of the Brazilian Supplementary System in two time horizons: 10 years and 20 years (*lifetime*). **Methods:** Cost-effectiveness through a decision model based on a Markov model, applying clinical data on dialysis dependence and direct medical costs under the perspective of Brazilian health insurance plans. Health outcomes considered were: life years free of dialysis, quality adjusted life years and percentage of patients under complete remission after hospital discharge. **Results:** The continuous treatment has shown to be more effective and less costly than the intermittent modality in both time horizons evaluated. Additionally a reduction of 57.8% in the relative risk for patients initially treated with continuous therapy to become chronic patients was observed, when compared to the intermittent therapy. Sensitivity analysis performed attested the robustness of the model, evidencing that the results remain favorable for the continuous modality and keeping the cost savings observed in the base case. **Conclusions:** The continuous renal replacement therapy can be associated with potential preservation of renal function in critical patients. Additionally, the choice of dialysis modality in such cases can bring substantial cost savings in long term, as dialysis dependence has a chronic pattern that can be extremely burdensome for health systems.

Recebido em: 02/07/2014 – Aprovado para publicação em: 12/08/2014

1. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. 2. Laboratórios B. Braun S/A, São Gonçalo, Brasil. 3. Medinsight Decisions in HealthCare, São Paulo, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Medinsight – Empresa do Grupo Resulta - São Paulo, SP, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: O presente estudo foi integralmente financiado pelos Laboratórios B.Braun S.A., que participou do seu desenho, coleta, análise e interpretação dos dados, bem como da redação do presente manuscrito.

Conflito de interesses: ERM recebeu honorários de consultoria dos Laboratórios B.Braun S.A e faz parte do Conselho Científico da Academia Aesculap no Brasil; LLM e RMC trabalham nos Laboratórios B. Braun S.A.; CP trabalha na Medinsight Decisions in Healthcare, empresa contratada pelos Laboratórios B. Braun S.A para revisão de literatura, modelagem econômica e análise de custo-efetividade apresentadas neste artigo.

Autor correspondente: Luciana Lopes Mensor; Endereço: Av. Eugênio Borges 1092, São Gonçalo, Rio de Janeiro, CEP 24751-000. E-mail: luciana.mensor@bbraun.com ou lucianamensor@gmail.com

## Introdução

Estima-se que a lesão ou insuficiência renal aguda (IRA) seja responsável por 1% das internações hospitalares nos EUA e que seja desenvolvida por 5% a 7% dos pacientes hospitalizados. Nas unidades de terapia intensiva (UTI), a IRA se desenvolve em 5% a 25% dos pacientes, dos quais aproximadamente 6% requerem terapia de substituição renal durante a sua permanência em UTI (Kaufman *et al.*, 1991; Lameire *et al.*, 2010; Uchino *et al.*, 2005). A taxa de mortalidade entre os pacientes com IRA e insuficiência de múltiplos órgãos é alta e pode chegar a mais de 50% (Uchino *et al.*, 2005; Brivet *et al.*, 1996). Se a terapia renal substitutiva for necessária, a taxa de mortalidade pode atingir 80% (Brivet *et al.*, 1996; Mehta *et al.*, 2004; Metcalfe *et al.*, 2002). Estima-se que um de cada cinco adultos e uma de cada três crianças ao redor do mundo apresentarão IRA durante um episódio de internação hospitalar, um dado grave o suficiente para chamar a atenção do público, dos governos e dos profissionais de saúde a respeito de tão importante tópico relacionado aos cuidados de saúde (Susantitaphong *et al.*, 2013). Dados do Ministério da Saúde brasileiro mostram que as internações no Sistema Único de Saúde com o código da Classificação Internacional de Doenças CID10 N17 (insuficiência renal aguda) passaram de 23.101 em 2010 para 25.484 em 2012, um aumento de 10,75%. A taxa de mortalidade permaneceu estável em 53% no período analisado (Ministério da Saúde, DATASUS, 2013).

Poucos tópicos em nefrologia foram sujeitos a tantos estudos clínicos randomizados e controlados (ECR), meta-análises e revisões como o da reposição renal extracorpórea em pacientes com IRA (Vanholder *et al.*, 2011). A terapia renal substitutiva é um dos procedimentos clínicos mais comuns em UTIs em todo o mundo, necessário em cerca de 5% de todos os pacientes críticos, um dado surpreendente e consistente em diversos países (Uchino *et al.*, 2005). No entanto, o modo pelo qual a terapia renal substitutiva é fornecida ao paciente, se de forma contínua ou intermitente, varia enormemente de uma região para outra e mesmo dentro de um mesmo país (Ronco *et al.*, 2001). Apesar de cada uma das modalidades apresentar vantagens e desvantagens, muitos pacientes podem, em um momento ou em outro, ser candidatos apropriados para qualquer uma das duas abordagens terapêuticas, especialmente quando estão estáveis do ponto de vista hemodinâmico (Srisawat *et al.*, 2010).

Tradicionalmente, os nefrologistas vêm manejando a IRA com a hemodiálise intermitente (HDI). Se por um lado a rápida remoção de solutos e de volume é uma vantagem da HDI, por outro lado é também uma importante desvantagem para os pacientes gravemente enfermos em UTI, pois pode induzir hipotensão sistêmica em 20% a 30% dos casos (Selby & McIntyre, 2006) e instabilidade hemodinâmica em aproximadamente 10% dos pacientes. (Selby & McIntyre, 2006; Emili *et al.*, 1999; Conger, 1998; Briglia & Paganini, 1999; Paganini *et al.*, 1996). Emili e col. demonstraram que a remoção

de volume feita de maneira intermitente em sessões curtas pode induzir hipotensão intradialítica, o que potencialmente aumenta o risco de lesão renal recorrente (Emili *et al.*, 1999). Nesses casos, a terapia renal substitutiva contínua (CRRT, do inglês *continuous renal replacement therapy*) seria o tratamento preferencial (Prowle *et al.*, 2011), com vantagens clínicas potenciais. Embora o uso de CRRT em pacientes em UTI tenha facilitado o seu manejo clínico, estudos randomizados não evidenciam uma redução na letalidade hospitalar (Lins *et al.*, 2009; Rabindranath *et al.*, 2007; Vinsonneau *et al.*, 2006). Por outro lado, a observação de que a CRRT tende a preservar a função renal e a reduzir a evolução para a doença renal crônica (DRC) é crescente (Schneider *et al.*, 2013).

Assim, avaliações econômicas vêm tomando importância vultosa em vários países, de forma a identificar qual opção de tratamento seria mais vantajosa em horizontes de tempo mais expandidos, especialmente no que se refere à dependência de diálise em pacientes que sobreviveram a um episódio de IRA. O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma análise de custo-efetividade para avaliar a dependência de diálise crônica em pacientes sobreviventes de um episódio de IRA e que tenham sido tratados com terapia dialítica na modalidade contínua ou intermitente, sob a perspectiva da Saúde Suplementar Brasileira.

## Métodos

Uma análise de custo-efetividade foi realizada, comparando duas alternativas para tratamento de IRA em pacientes críticos internados em Unidade de Terapia Intensiva de Hospitais Privados no Brasil: a) Terapia dialítica na modalidade contínua (CRRT); b) Terapia dialítica na modalidade intermitente (HDI). A perspectiva da análise foi a dos planos de saúde privados brasileiros.

Desfechos clínicos e dados epidemiológicos foram coletados por revisão de literatura realizada a partir das bases de dados Pubmed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS (via BVS) e CRD (Centre for Reviews and Dissemination - York University/UK) em busca de revisões sistemáticas publicadas no período de 01/02/2011 a 05/09/2013. Os custos aplicados no modelo foram coletados das listas de preços disponíveis ao mercado privado.

O modelo econômico e as análises de sensibilidade foram elaborados utilizando o software TreeAge Pro, versão 2012.

## Descrição e parâmetros gerais do modelo

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos, um modelo de árvore de decisão para o cenário intra-hospitalar associado a um modelo de Markov para o cenário pós-alta hospitalar foi elaborado. Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos, o modelo de árvore de decisão simula o paciente na fase aguda da lesão renal, desde o início do quadro até a alta médica com a resolução dos sintomas. Após a alta hospitalar, os pacientes entram no modelo de

Markov, que visa simular os custos e desfechos envolvidos no tratamento da lesão renal crônica, considerando transições por diferentes estados de saúde. Três estados de saúde foram considerados nessa parte do modelo: remissão completa, dependência dialítica e morte (Figura 1). Os percentuais de pacientes em remissão completa e em dependência de diálise no início do modelo de Markov foram extraídos da árvore de decisão previamente descrita, uma vez que o desfecho final da mesma é o percentual de pacientes em remissão completa após a alta hospitalar.

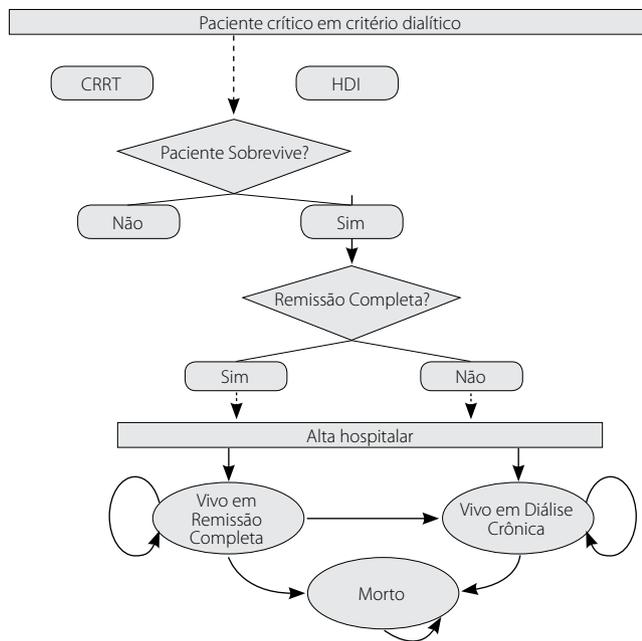


Figura 1. Estrutura do modelo econômico

Dessa forma, 100% dos pacientes iniciam sua evolução no estado de saúde “Dependência de diálise” ou “Remissão completa”. A distribuição de pacientes pelos diversos estados de saúde (estados do modelo) é então atualizada para o próximo período de tempo, de acordo com as probabilidades de transição definidas. Esse processo é consecutivo durante o horizonte de tempo definido para a análise até que se chegue ao estado final do modelo. Para cada interação, os custos e a variável de efetividade foram ponderados de acordo com o percentual de pacientes em cada estado de saúde, obtendo-se assim o custo de cada estado de saúde e valores de efetividade. Os custos e valores de efetividade para cada estado de saúde foram então somados para obtenção do custo total de cada tratamento e sua respectiva efetividade ao longo do tempo analisado. Os horizontes de tempo foram analisados em duas etapas: hospitalar (ao longo da internação), 10 anos (curto prazo) e 20 anos (*lifetime*), de modo a refletir o horizonte de tratamento dos pacientes acompanha-

dos no modelo. Como a análise extrapola o período de um ano, os valores, tanto de custo quanto de efetividade, foram descontados ao seu valor no momento presente, de acordo com uma taxa padrão de 5% ao ano. Tal conduta se baseia no fato de que os custos e resultados que ocorrem no futuro costumam receber da sociedade um valor no presente distinto daqueles incorridos ou obtidos no futuro, de acordo com o que se estabelece como sendo sua taxa de “preferência no tempo”. A utilização da taxa empregada ao modelo em estudo segue as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Ministério da Saúde, 2009).

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados ao tratamento medicamentoso, materiais e exames necessários para o tratamento da IRA (no caso do cenário intra-hospitalar) e do tratamento crônico (no cenário extra-hospitalar, onde pacientes sobreviventes do episódio de IRA se tornam dependentes de diálise). Os desfechos clínicos elegidos foram “Anos de vida livres de diálise”, “Anos de vida ajustados pela qualidade” (QALY, do inglês *quality adjusted life years*) e “Percentual de pacientes em remissão completa após a alta hospitalar”. Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custo dos procedimentos de diálise durante a hospitalização (CRRT/HDI), custo da diálise crônica (anual), custo da hospitalização, custos de medicamentos e exames para acompanhamento dos pacientes. Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise, pois a atribuição de valor para a vida de um paciente é um tema conflitante que pode gerar questionamentos quanto à validade dos resultados apresentados e também para restringir a análise ao âmbito clínico com base em dados validados na literatura. Ademais, a perspectiva da análise não foi a da sociedade, mas dos planos de saúde privados brasileiros.

Os dados de eficácia (percentual de pacientes em dependência de diálise e risco Relativo quando comparado o uso de HDI vs. CRRT) foram retirados de três estudos clínicos: Schneider AG, *et al.*, 2013 (Schneider *et al.*, 2013), VA/NIH – ATN Group, 2008 (Palevsky *et al.*, 2008) e Klarenbach S, *et al.*, 2009 (Klarenbach *et al.*, 2009) (Tabela 1). Os parâmetros apresentados foram utilizados diretamente no modelo econômico. Os dados que alimentaram o modelo foram: a) taxa de pacientes em remissão completa no momento da alta hospitalar e b) taxa de dependência dialítica pós-alta hospitalar. Adicionalmente, foram incluídas as taxas de mortalidade intra-hospitalar, taxa de mortalidade do paciente em diálise crônica, taxa de mortalidade do paciente em remissão completa, taxa de pacientes que alcançam remissão completa um ano após a alta hospitalar, número de procedimentos dialíticos durante a internação, número de procedimentos dialíticos por semana em pacientes com dependência dialítica na alta hospitalar, *utilities* para o paciente em dependência dialítica e para o

**Tabela 1.** Dados de eficácia considerados na análise

Parâmetro	Dado	Referência
Taxa de mortalidade intra-hospitalar	51,2%	VA/NIH – ATN Group. 2008
Taxa de dependência dialítica pós-alta hospitalar (CRRT)*	18,9%	Schneider AG, <i>et al.</i> 2013†
Risco relativo: Taxa de dependência dialítica após alta hospitalar (HDI vs. CRRT)	1,73	Schneider AG, <i>et al.</i> 2013‡
Taxa de dependência dialítica pós-alta hospitalar (HDI) §	32,7%	Calculado a partir de Schneider AG, <i>et al.</i> 2013
Taxa de mortalidade do paciente em diálise crônica	8,2%	Klarenbach, 2009
Taxa de mortalidade do paciente em remissão completa	7,2%	Klarenbach, 2009
Taxa de pacientes que alcançam remissão completa 1 ano após alta hospitalar	10%	Klarenbach, 2009
Probabilidade do paciente em remissão se tornar dependente de diálise	0,7%	Klarenbach, 2009
Duração da diálise contínua/intermitente durante a internação	7 dias	Opinião de especialista
Diálises por semana (pacientes crônicos)	3	Klarenbach, 2009
Utility para o paciente em dependência dialítica	0,62	Klarenbach, 2009
Utility para o paciente em remissão completa	0,82	Klarenbach, 2009
Tempo médio da internação hospitalar	25,7 dias	VA/NIH – ATN Group., 2008

\* Adaptado da Figura 2 de Schneider AG, *et al.*, 2013. Média ponderada para o risco de dependência de diálise de todos os estudos da análise.† Dados agrupados de estudos com resultados para uma única modalidade de substituição renal.‡ Resultado incluindo todos os estudos: Estudos clínicos randomizados e estudos observacionais. § Calculada a partir do risco relativo obtido por Schneider AG, *et al.*, 2013 : (18,9% \* 1,73) = 32,7%.

**Tabela 2.** Parâmetros utilizados no modelo

Parâmetros	CRRT	HDI
Morte Intra-hospitalar pós-evento de IRA	51,2%	51,2%
Pacientes Vivos em Dependência de Diálise*	18,9%	32,7%
Pacientes Vivos em Remissão Completa	81,1%	67,3%
Em remissão, se torna dependente de diálise	0,7%	0,7%
Permanece em remissão	99,3%	99,3%

\* Schneider e colaboradores apresentaram o risco relativo (RR) para a taxa de dependência dialítica após alta hospitalar de pacientes em uso de HDI vs. CRRT (RR=1,73) e a taxa de pacientes vivos em diálise contínua com CRRT (18,9%). Assim, a taxa de pacientes vivos em diálise contínua com HDI é definida como: Risco relativo (RR) para a taxa de dependência dialítica após alta hospitalar de pacientes em uso de HDI versus CRRT X Taxa de pacientes vivos em diálise contínua com CRRT.

paciente em remissão completa, além do tempo médio da internação hospitalar (Tabela 2). Os riscos relativos referentes à dependência de diálise em pacientes que tenham sofrido um episódio de IRA e subsequentemente tratados com terapia dialítica contínua ou intermitente foram retirados da metanálise de Schneider e colaboradores, a partir de dados combinados de estudos observacionais e randomizados, como forma de reproduzir de forma mais fidedigna os dados de mundo real (RR: 1,73 IC 95%: 1,35-2,20).

Foram incluídas como comparadoras apenas as terapias dialíticas nas modalidades contínua (através do sistema Diapact®, B.Braun) e intermitentes tradicionais. A terapia híbrida SLED não foi considerada de forma isolada nesta avaliação, pois a pequena diferença entre Riscos Relativos (RR) apresen-

tados na metanálise de Schneider, incluindo todos os artigos e excluindo-se aqueles que fazem uso da terapia SLED, demonstra que a eficácia dessa terapia, no que tange à dependência de diálise, é similar àquela apresentada pela terapia intermitente convencional.

As seguintes premissas foram consideradas no modelo desenvolvido: duração da diálise contínua ou intermitente durante sete dias de internação em UTI (tratamento agudo); tempo total de internação de 25,7 dias; em média três procedimentos dialíticos crônicos por semana até o final da vida do paciente, durante o tratamento extra-hospitalar em centros de diálise. Não foi considerada nesta análise a hipótese de o paciente sofrer um transplante renal. Os recursos de saúde considerados se referem apenas aos custos associados à diálise (Tabela 3).

**Tabela 3.** Custos totais por comparador considerando 7 dias de internação em unidade de terapia intensiva (caso base)

Itens	CRRT (3 ciclos)	HDI (7 ciclos)	Custo unitário	Custo por item CRRT	Custo por item HDI
Kit para diálise	1 por ciclo	1 por ciclo	R\$ 2.800,00 (Diapact® CRRT) ou R\$ 108,00 (HDI *)	R\$ 8.400,00	R\$ 756,00
Dialisador †	1 por ciclo	1 por ciclo	R\$ 772,34	R\$ 2.317,02	R\$ 5.406,38
Filtro isolador de pressão	-	2 por ciclo	R\$ 5,73	R\$ 0,00	R\$ 80,22
SF 0,9% 1000 ML	2 litros por ciclo	2 litros por ciclo	R\$ 4,22	R\$ 25,31	R\$ 59,06
SF 0,9% 1000 ML	3 litros por dia	3 litros por dia	R\$ 4,22	R\$ 88,59	R\$ 88,59
Equipo de Soro	1 por dia	1 por dia	R\$ 31,67	R\$ 221,69	R\$ 221,69
Heparina 5000 UI/ml, 5 mL	1 frasco por dia	1 frasco por dia	R\$ 7,27	R\$ 50,91	R\$ 50,91
Solução de Substituição §	59 bolsas de 5 litros	1 solução ácida + 2 básicas de bicarbonato por ciclo	R\$ 29,32 (CRRT) / R\$ 37,48 (HDI)	R\$ 1.729,88	R\$ 262,36
Cateter venoso central (duplo ou triplo lúmen)	1 a cada 12 dias	1 a cada 12 dias	R\$ 1.286,38	R\$ 1.286,38	R\$ 1.286,38
Agulha 25/7 ou 40/12 para diluir heparina	3 por dia	3 por dia	R\$ 0,38	R\$ 7,98	R\$ 7,98
Seringa de 5 mL	3 por dia	3 por dia	R\$ 0,72	R\$ 15,14	R\$ 15,14
Seringa de 10 mL	3 por dia	3 por dia	R\$ 1,22	R\$ 25,64	R\$ 25,64
Seringa de 20 mL ou 50 mL	1 por dia	1 por dia	R\$ 1,55	R\$ 10,88	R\$ 10,88
Perfusor set 1,20 m	1 por ciclo	1 por ciclo	R\$ 39,31	R\$ 117,93	R\$ 275,17
Gaze Estéril com 10 unidades	2 pacotes por dia	2 pacotes por dia	R\$ 1,66	R\$ 23,27	R\$ 23,27
Campo Estéril Descartável	1 unidade por dia	1 unidade por dia	R\$ 53,68	R\$ 375,76	R\$ 375,76
Luvas de Procedimento (par)	6 pares por dia	6 pares por dia	R\$ 0,52	R\$ 21,68	R\$ 21,68
Luvas Estéreis (par)	2 pares por dia	2 pares por dia	R\$ 1,68	R\$ 23,57	R\$ 23,57
Máscara de Procedimento	2 por dia	2 por dia	R\$ 0,31	R\$ 4,30	R\$ 4,30
Gorro	2 por dia	2 por dia	R\$ 0,53	R\$ 7,48	R\$ 7,48
Cálcio iônico sistêmico	2 por dia	2 por dia	R\$ 15,60	R\$ 218,40	R\$ 218,40
TTPA¶	2 por dia	2 por dia	R\$ 8,73	R\$ 122,22	R\$ 122,22
Sódio	2 por dia	2 por dia	R\$ 5,67	R\$ 79,38	R\$ 79,38
Potássio	2 por dia	2 por dia	R\$ 5,67	R\$ 79,38	R\$ 79,38
Cloro	2 por dia	2 por dia	R\$ 5,67	R\$ 79,38	R\$ 79,38
Creatinina	1 por dia	1 por dia	R\$ 5,67	R\$ 39,69	R\$ 39,69
Ureia	1 por dia	1 por dia	R\$ 5,67	R\$ 39,69	R\$ 39,69
TGP ¶	1 por dia	1 por dia	R\$ 8,59	R\$ 60,13	R\$ 60,13
TGO ¶	1 por dia	1 por dia	R\$ 8,59	R\$ 60,13	R\$ 60,13
Gasometria Arterial	1 por dia	1 por dia	R\$ 51,45	R\$ 360,15	R\$ 360,15
Fosfato sérico	3 por dia	3 por dia	R\$ 10,45	R\$ 31,35	R\$ 31,35
Custo total por comparador				R\$ 15.923,34	R\$ 10.172,40

CRRT = terapia dialítica contínua; HDI = hemodiálise intermitente.

Todos os preços de medicamentos foram coletados das listas de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), Edição de Dezembro de 2013, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/>, considerando média de preços de vários fabricantes, sendo o preço de fábrica (PF) apresentado com isenção de ICMS. Os preços dos demais materiais de consumo (produtos para saúde) foram coletados das Revistas SIMPRO, Edição 90, Dezembro de 2013, disponível em: <http://www.simpro.com.br> e Brasíndice, Edição de Dezembro de 2013, considerando também médias de vários fabricantes e isenção de ICMS; os valores de exames foram extraídos das tabelas da Associação Médica Brasileira, Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2012, disponível em: <http://www.amb.org.br>

\* Considerando 1 linha arterial + 1 linha venosa, para kits Dialog® ou similar; † Dialisador de baixo fluxo e alta performance; § A solução de substituição para a modalidade contínua foi calculada a partir da taxa de

25 ml de Duosol/Kg/hora, considerando-se um paciente de 70 kg de peso corporal em 24 horas de tratamento e que a bolsa do líquido de substituição contém 5 L de solução (25\*70kg\*7\*24/5.000 = 59 bolsas de 5L); || Considerando 1 solução ácida e 2 básicas; ¶ TTPA = tempo total de protrombina ativada, TGT = transaminase glutâmico pirúvica, TGO = transaminase glutâmico oxalacética.

Os exames complementares considerados no cenário base da presente análise, a cada 24 horas (podendo ser realizados com frequência > 1 dentro desse período), durante a terapia dialítica foram: Ca++ iônico sistêmico, TTPA, Sódio, Potássio, Cloro, Creatinina, Ureia, TGP, TGO, Gasometria Arterial e PO4. Os custos desses exames foram extraídos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM; 2013), publicada em 2012 e com valores atualizados para 2013 (Comunicado CBHPM, 2013).

Os custos aplicados ao modelo constituem média aritmética de diferentes fabricantes. Os custos dos medicamentos foram extraídos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2013) e os custos dos materiais médicos das Revistas Simpro (SIMPRO, 2013) e Brasíndice (BRASINDICE, 2013), todos sem aplicação de ICMS.

Além dos custos das soluções, medicamentos e exames complementares também foram considerados os custos relativos aos materiais necessários para a realização da hemodiálise crônica. Para a determinação dos materiais necessários, os protocolos em uso no Brasil foram utilizados como referência. O valor da sessão de diálise crônica considerado foi de R\$ 361,14 (CBHPM:3.09.09.03-1: Hemodiálise crônica (por sessão)) (CBHPM, 2013). Assim, calculamos um custo mensal considerando três sessões por semana ou 12 sessões por mês, no valor de R\$ 4.333,68. Apesar de saber-se que, habitualmente, os pacientes crônicos podem fazer até 13 ou 14 sessões dentro de um mês, a depender do número de dias do mês, optou-se por considerar apenas 12 sessões mensais como forma de simular um “piores cenário”, ou cenário mais desafiador para a CRRT. Assim, para o custo anual foram computadas 144 sessões por paciente, com valor calculado de R\$ 52.004,16. Adicionalmente, o modelo também contemplou o custo com a hospitalização. O custo de uma diária de internação foi extraído da Pesquisa Unidas 2011, no valor de R\$ 1.576,92 (UNIDAS, 2011).

Vale ressaltar que os custos com recursos humanos não foram incluídos na presente análise, uma vez que tais recursos não se aplicam à perspectiva da avaliação desenvolvida.

### **Análise dos dados**

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo. Os resultados foram apresentados para dois horizontes de tempo: curto prazo (10 anos) e longo prazo (20 anos, *lifetime*). Foram calculados, para cada cenário proposto, a partir das informações de custos unitários por tratamento e de dados de efetividade extraídos da literatura científica, o custo esperado e os desfechos clínicos considerados (Anos livres de diálise e QALYs). Os resultados comparativos foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), relativa às soluções avaliadas.

Custo incremental:  $\Delta C = \text{Custo}_{\text{CRRT}} - \text{Custo}_{\text{HDI}}$

Efetividade incremental:  $\Delta E = \text{Efetividade}_{\text{CRRT}} - \text{Efetividade}_{\text{HDI}}$

$RCEI = \Delta C / \Delta E$

Outro importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. Assim, para estimar com mais precisão o impacto clínico das diferentes estratégias, foram conduzidas análises de sensibilidade univariadas e análises probabilísticas pelo método de Monte Carlo com mil simulações aleatórias.

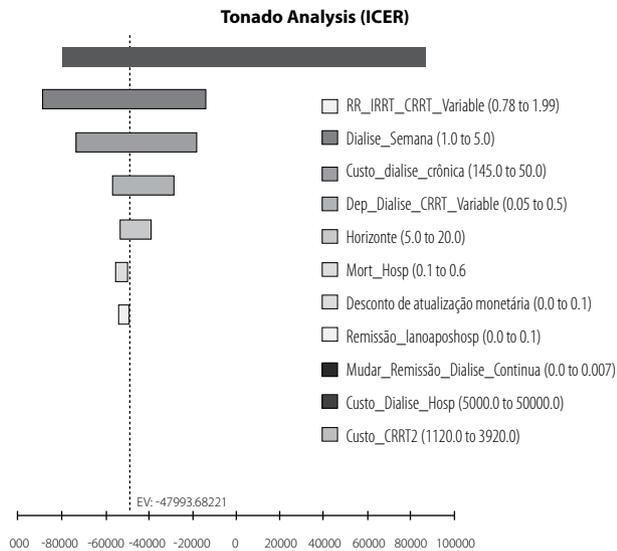
### **Análise de sensibilidade univariada**

As análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir de seu valor no cenário base para valores limite, e o resultado obtido para o custo por ano livre de diálise foi documentado para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise. Adicionalmente, com o objetivo de quantificar a influência do tempo em diálise, realizada durante a internação do paciente, foi projetada uma análise complementar onde o “Tempo de diálise hospitalar” foi variado entre 1-12 dias.

Adicionalmente, foi realizada análise de sensibilidade sobre o risco relativo (RR) da dependência de diálise em pacientes em terapia dialítica intermitente *versus* terapia contínua. O objetivo desse cenário foi proporcionar uma comparação com parâmetros mais robustos entre as estratégias de tratamento, baseados na metanálise de Schneider e colaboradores (Schneider *et al.*, 2013).

### **Análise probabilística**

Nessa análise de sensibilidade, os diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente dentro de limites pré-definidos. A cada nova interação, uma coorte de pacientes vai sendo criada, cada uma com suas características próprias, de forma a refletir variações entre pacientes vistas no mundo real. Cada paciente que integra a coorte simulada tem sua própria variação de custo-efetividade, gerando, assim, uma RCEI para cada um deles. A partir desses dados, é possível avaliar, através da análise de quadrantes, qual a probabilidade média de o procedimento ser custo-efetivo e, através da análise das curvas de aceitabilidade, qual a probabilidade de o procedimento estar dentro de um limite de disposição a pagar pré-definido (Figura 2). Essa análise foi calculada com 1.000 iterações, com resultados avaliados e classificados em quadrantes, sendo Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).



IRRT = terapia dialítica intermitente; CRRT = terapia dialítica contínua; RR = risco relativo.

Figura 2. Diagrama de Tornado – Análise de sensibilidade univariada

## Resultados

Diz-se que uma tecnologia é custo-efetiva quando, apesar de mais cara, é mais efetiva e sua razão de custo-efetividade incremental comparada ao tratamento padrão está dentro de um limite preestabelecido. Usualmente, o valor de 1 (uma vez o Produto Interno Bruto (PIB) per capita de uma nação) é utilizado como limite para determinar que uma nova tecnologia é muito custo-efetiva. Portanto, consideramos como limiar de custo-efetividade o valor do PIB *per capita* no Brasil em 2013 (IBGE, 2013).

Os resultados mostram que o tratamento com a diálise contínua é mais efetivo e mais econômico que o tratamento com a diálise intermitente, em ambos os horizontes de tempo (Tabela 4). Assim, podemos dizer que o tratamento com diálise contínua mostrou-se dominante, pois o paciente tem melhor resposta clínica e o gestor um menor gasto com saúde. Para o outro desfecho avaliado, percentual de pacientes

em remissão completa na alta hospitalar (sem dependência de diálise), também um desfecho de curto prazo, mensurado 25,7 dias após a internação (tempo médio de internação do paciente, conforme estudo ATN (Palevsky *et al.*, 2008), observa-se que pacientes em tratamento com diálise contínua têm uma redução de 57,8% no risco relativo de se tornar um paciente renal crônico, em comparação ao paciente inicialmente tratado com a modalidade intermitente.

Para o desfecho “Anos livres de diálise”, o cenário base do modelo pressupõe uma média de idade de 64 anos (média de idade dos pacientes no estudo ATN (Palevsky *et al.*, 2008) e um horizonte de tempo de 10 anos. Os resultados projetados apontam para um custo menor e uma maior efetividade da modalidade contínua (CRRT), quando comparada à modalidade intermitente (HDI), apresentando uma RCEI negativa, ou seja, a técnica apresenta economia de recursos financeiros. Ainda para o desfecho clínico de “Anos de vida ajustados para qualidade” (QALY), no mesmo cenário base (média de idade de 64 anos e horizonte de 10 anos), os resultados também permanecem mostrando economia de recursos financeiros quando empregando a modalidade contínua *versus* a intermitente em pacientes críticos.

Em ambos os cenários da análise de longo prazo (desfecho ano de vida livre de diálise e QALY), extrapolando-se o horizonte da internação do paciente, o tratamento da IRA através da modalidade contínua, comparado ao tratamento com a modalidade intermitente, apresentou um cenário de menor custo e maior efetividade (proteção da função renal) sob a perspectiva da Saúde Suplementar Brasileira, apresentando RCEIs negativas, ou seja, traduzindo economia de recursos financeiros (Cenário *Cost-saving*).

Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros que mais influenciaram o modelo foram o risco relativo para dependência de diálise e o número de sessões de diálise para tratamento de lesão renal crônica (Figura 2). Considerando um risco relativo (RR) igual a 1, onde, em ambos os comparadores, os pacientes possuem a mesma probabilidade de se tornarem

Tabela 4. Resultado de custo e efetividade

Tipos de desfecho	CRRT	HDI	Incremental
<b>Horizonte de tempo de 10 anos (curto prazo)</b>			
Custos	R\$ 53.430,58	R\$ 73.998,82	-R\$ 20.568,24
Anos livres de diálise	3,02	2,55	0,47
RCEI (R\$/ano livre de diálise adicional)			-43.762,21
QALYs	2,89	2,80	0,09
RCEI (R\$/QALY salvo)			-228.536,00
<b>Horizonte de tempo de 20 anos (lifetime)</b>			
Custos	R\$ 71.278,11	R\$ 104.356,20	-R\$ 33.078,09
Anos livres de diálise	4,51	3,82	0,69
RCEI (R\$/ano livre de diálise adicional)			-47.939,26
QALYs	4,30	4,17	0,14
RCEI (R\$/QALY salvo)			-236.272,07

RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental; QALYs: Anos de vida ajustados para qualidade; CRRT = terapia dialítica contínua; HDI = hemodiálise intermitente.

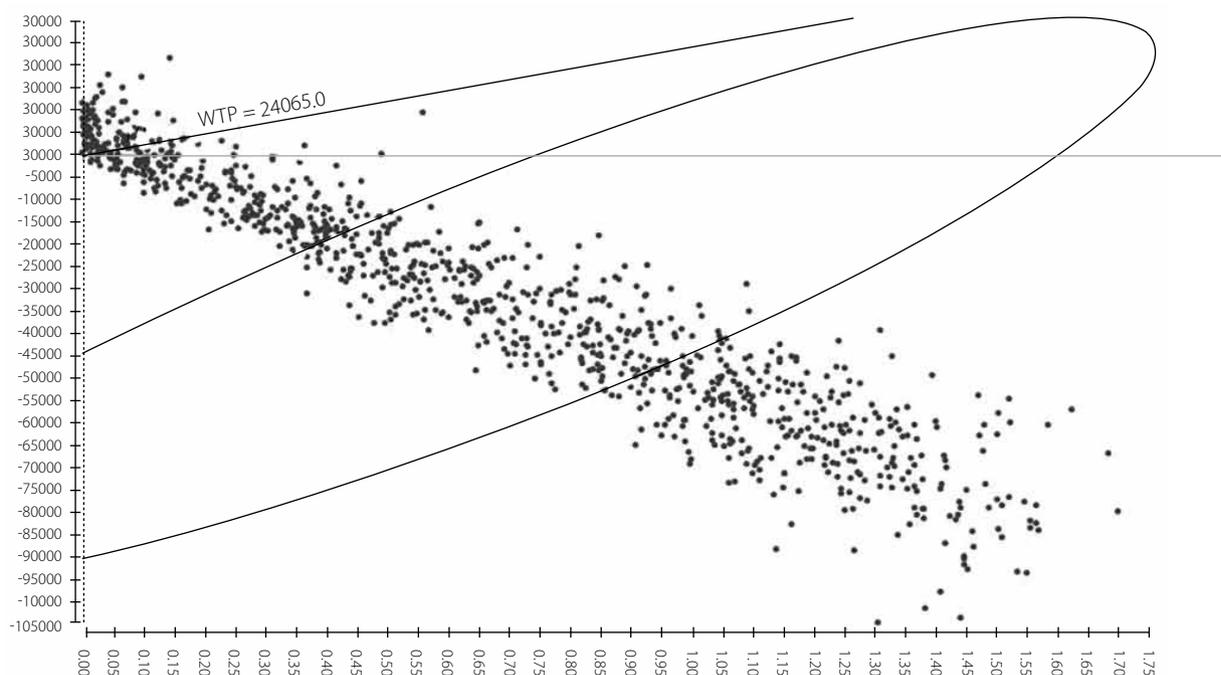
pacientes renais crônicos (cenário menos favorável ao CRRT), o custo incremental é de R\$ 5.750,00. No cenário que considerou um RR igual a 1,99, mais favorável ao CRRT, o cenário permaneceu *Cost-saving* com uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 46.907,00 (Horizonte de tempo de 20 anos). Já no que se refere aos números de sessões de diálise em pacientes em terapia crônica, considerando um cenário menos favorável ao procedimento, onde o número de sessões de diálise seria de uma por semana, o resultado permaneceu *Cost-saving*, com uma economia de recursos igual a R\$ 10.765,00. No cenário oposto, mais favorável, considerando-se cinco sessões semanais de diálise, o cenário permaneceu dominante, porém, com uma economia de recursos superior a R\$ 85.000,00. Os demais parâmetros influenciaram de maneira menos contundente os resultados do modelo.

Adicionalmente, a análise de tempo de diálise intra-hospitalar realizada não demonstrou influência significativa da duração da diálise hospitalar sobre os resultados do modelo. Em todos os cenários avaliados, os resultados permaneceram *Cost-saving*, trazendo economia de recursos com ganho de efetividade.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 88,6% dos resultados permaneceram no Quadrante 4 (Figura 3), representando resultados com uma efetividade incremental superior (diálise contínua proporciona um número maior de anos livres de diálise quando comparada à diálise intermitente) e um custo incremental inferior (diálise contínua é um tratamento com menor custo que a diálise intermitente).

## Discussão

O tratamento dialítico de pacientes críticos está claramente recomendado em caso de IRA por todas as diretrizes clínicas internacionais. No entanto, a escolha da melhor modalidade terapêutica, contínua ou intermitente, tem sido alvo constante de estudo pela comunidade científica. Nos últimos anos, especial foco vem sendo dado ao papel da modalidade contínua na prevenção da doença renal crônica, comparando-o ao da modalidade intermitente. Dados de recente estudo publicado por Schneider e col. incluíram a análise dos dados de mais de 6.500 pacientes criticamente enfermos, obtidos de 50 estudos clínicos conduzidos em 31 países. Foram incluídos nessa revisão sistemática grandes estudos observacionais e estudos clínicos randomizados controlados. As buscas dos autores foram realizadas nas bases de dados MEDLINE e EMBASE e, dos 50 estudos incluídos nesse trabalho, sete são randomizados controlados (n=472) e 16 são observacionais (n=3.499). Essa pioneira revisão sistemática, com metanálise incluída, teve por objetivo avaliar o efeito da modalidade de terapia de substituição renal (contínua ou intermitente) sobre a dependência crônica de diálise, após um episódio de IRA com indicação de diálise no contexto da terapia intensiva. Seus resultados apontam para potenciais benefícios da modalidade contínua sobre a intermitente na prevenção da dependência de diálise, apesar de destacar que a grande variabilidade metodológica e possíveis vieses de alocação de pacientes maculam os resultados e geram a necessidade de estudos randomizados subsequentes para que essa hipó-



WTP = Do inglês "willingness to pay", ou "disposição a pagar". Indica o quanto se está disposto a pagar em troca de um benefício clínico adicional. Comumente empregado como limiar de custo-efetividade, de forma a refletir o limite do sistema de saúde para incorporar uma tecnologia. Nesse caso, aplicou-se como limiar o PIB per capita do Brasil em 2013, no valor de R\$ 24.065,00.

**Figura 3.** Resultado da análise de sensibilidade probabilística

tese seja confirmada em definitivo. Outrossim, a avaliação econômica elucidada neste artigo empregou como base epidemiológica os dados dessa metanálise pois, até o momento do fechamento deste manuscrito, constitui-se como a evidência mais recente e de maior qualidade técnica sobre o tema em destaque.

A partir dos resultados deste estudo, com o objetivo de analisar as estratégias de tratamento dialítico de pacientes críticos no cenário do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro, ficou evidente que o tratamento com a modalidade contínua reduz de forma significativa o risco de os pacientes desenvolverem doença renal crônica e demandarem terapia dialítica ao longo de suas vidas, o que constitui impacto substancial, não somente sobre os sistemas de saúde, mas ainda inequívoco ganho de qualidade de vida aos pacientes. A análise de custo-efetividade realizada sugere que o tratamento da insuficiência renal com métodos contínuos está associado à economia de recursos, em ambos os horizontes de tempo, quando comparado à modalidade de tratamento intermitente. Embora haja incertezas sobre os parâmetros de custo e de eficácia considerados na análise, todos esses parâmetros foram testados por análises de sensibilidade, com resultados que permaneceram favoráveis ao uso da CRRT em 100% dos casos, mantendo-se dessa forma a economia de recursos apresentada.

Destaca-se ainda que o risco relativo para a dependência de diálise dos pacientes em CRRT *versus* HDI é um parâmetro de grande importância para a validade do modelo apresentado. Foi considerado no caso base um RR de 1,73 (IC 95%: 1,35 - 2,20) levando em consideração todos os estudos incluídos na revisão da literatura de Schneider e colaboradores (Schneider *et al.*, 2013). A revisão de Schneider e colaboradores apresentou os resultados segmentados por estudos observacionais, estudos clínicos randomizados e estudos clínicos randomizados com escore de Jadad satisfatório (escore = 3) (Jadad & Murray, 2007). Os resultados encontrados foram, respectivamente, 1,99 (IC 95%: 1,53 - 2,59), 1,15 (IC 95% 0,78 - 1,68) e 1,48 (IC 95%: 0,82 - 2,66). Dada a importância desse parâmetro, a análise de sensibilidade univariada foi realizada de forma a considerar o pior e o melhor cenário encontrados para esse valor (Pior cenário RR=0,78 / Melhor cenário RR=2,66). Os resultados mostraram que a terapia de diálise contínua proporciona uma economia de R\$ 82.545,00 no melhor cenário e um custo incremental de R\$ 17.452,00 no pior cenário. Vale ressaltar que o RR de 0,78 veio da análise que considera apenas estudos clínicos randomizados, e os estudos incluídos não foram estudos de qualidade metodológica razoável. Assim, o dado mais apropriado a ser considerado seria aquele que inclui todos os estudos, diminuindo o viés individual de cada estudo, ou o dado que considera apenas os estudos com qualidade satisfatória. Considerando um risco relativo (RR) igual a 1, onde, em ambos os comparadores, os pacientes possuem a mesma probabilidade de se

tornarem pacientes renais crônicos (cenário menos favorável ao CRRT), o custo incremental é de R\$ 5.750,00 (Horizonte de tempo de 20 anos).

Fica evidente pela presente análise que a terapia de diálise contínua apresenta ganhos econômicos significativos quando observado um horizonte de tempo longo, considerando o tratamento de uma doença renal crônica desenvolvida em pacientes sobreviventes de um episódio de lesão aguda. Digno de nota é que tal condição gera não só aumento de dispêndio financeiro para os sistemas de saúde, com o passar dos anos de tratamento, como também a significativa perda da qualidade de vida dos pacientes em dependência de diálise. Dessa forma, a incorporação da tecnologia de diálise contínua no tratamento da lesão renal aguda passaria a trazer ganhos expressivos à Saúde Suplementar Brasileira, tomando como base um custo incremental negativo por paciente de R\$ 20.568,24 em 10 anos. Mesmo considerando no modelo um menor horizonte de tempo, de cinco anos após a internação, a economia de recursos financeiros já poderia ser observada, em um montante de R\$9.910,00 por paciente.

## Conclusão

A presente análise econômica, embasada em revisão bibliográfica recente e consistente, demonstrou que há um evidente benefício econômico no uso de procedimentos dialíticos contínuos *versus* intermitentes para tratamento de pacientes com IRA, observado em longo prazo, especialmente por conta de um menor risco de desenvolvimento de doença renal crônica e consequentes dispêndios financeiros associados a tal condição, ao longo da vida dos pacientes acometidos pela mesma.

## Limitações do estudo

Os dados de eficácia clínica aplicados no modelo econômico discutido por este artigo são oriundos principalmente da mais recente revisão sistemática de literatura publicada até a data de fechamento do manuscrito e que compara os dois métodos de terapia dialítica, contínuo e intermitente, a partir de resultados de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Apesar disso, não há como garantir que todos os estudos que se encaixem nos critérios de inclusão tenham sido selecionados em função, sobretudo, de diferentes metodologias de indexação empregadas pelas bases de dados pesquisadas. Há também o efeito gaveta (*file drawer effect*), ou seja, estudos conduzidos, porém nunca publicados, que compararam terapia renal substitutiva contínua com intermitente, e a literatura cinzenta (*grey literature*), isto é, informações produzidas e distribuídas em todos os níveis (governamentais, acadêmicos e industriais), em formato impresso ou eletrônico, não controladas por publicações comerciais.

Outra limitação do estudo é que os dados de efetividade foram extrapolados para horizontes de tempo diferentes dos

estudos clínicos utilizados como base de referência. Ainda, na análise de impacto orçamentário, foram extrapolados os resultados de eficácia para uma população adulta com idade acima de 18 anos, diferentemente do estudo base, que considerou uma população entre 40 a 80 anos. Todos os valores empregados para cálculo de materiais de consumo para terapia contínua foram obtidos a partir dos preços publicados nas Revistas Simpro e Brasíndice para o sistema Diapact® CRRT, da B.Braun, o que pode determinar resultados diferentes, caso sejam considerados os valores praticados para outros equipamentos e sistemas.

Adicionalmente, não foi considerada a inclusão de dados referentes a despesas com recursos humanos no curto prazo (atendimento hospitalar inicial) nem no horizonte de tempo estendido da DRC dialítica, em função desse vetor de custos não ser apropriado à perspectiva da avaliação realizada (planos de saúde privados). Ademais, a própria variabilidade da prática de reembolso dos recursos humanos pela saúde suplementar poderia ser um fator confundível importante na análise financeira final.

Por fim, também não foram consideradas na presente análise questões referentes à Ecologia, como o consumo de água e a produção de resíduos descartáveis decorrentes dos procedimentos dialíticos, embora possa ser esse um vetor de custos que gere economia importante no longo prazo. No caso do consumo de água, cerca de 120 litros de água são consumidos apenas na modalidade intermitente convencional, o que não ocorre no caso da modalidade contínua, traduzindo-se em economia do recurso hídrico quando avaliada a CRRT. Também quanto à produção de resíduos de impacto ambiental, a redução de consumo de linhas e capilares em 5, 10 e 20 anos pode gerar importante redução da pegada de carbono. No entanto, futuras avaliações econômicas em diferentes perspectivas, inclusive a societária, precisam ser elaboradas para confirmar em definitivo essas hipóteses.

## Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – Dezembro/2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Regulacao+de+Mercado/Assunto+de+Interesse/Mercado+de+Medicamentos/Listas+de+Precos+de+Medicamentos+03>. Acessado em 12/2013.
- Brasil. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- Briglia A, Paganini EP. Acute renal failure in the intensive care unit: therapy overview, patient risk stratification, complications of renal replacement, and special circumstances. *Clin Chest Med*. 1999;20:347-366.
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, *et al*. Acute renal failure in intensive care units -- causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 1996;24:192-198.
- Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2012. Disponível em: [http://www.amb.org.br/\\_arquivos/\\_downloads/cbhp\\_m\\_2012.pdf](http://www.amb.org.br/_arquivos/_downloads/cbhp_m_2012.pdf) Acessado em 12/2013.
- Comunicado oficial CBHPM – Outubro de 2013. Disponível em: [http://www.cremesp.org.br/pdfs/cbhp\\_m.pdf](http://www.cremesp.org.br/pdfs/cbhp_m.pdf) Acessado em 12/2013.
- Conger J. Dialysis and related therapies. *Semin Nephrol*. 1998;18:533-540.
- Emili S, Black NA, Paul RV, *et al*. A protocol-based treatment for intradialytic hypotension in hospitalized hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:1107-1114.
- Guia Farmacêutico Brasíndice, No. 794, Ano 48 (2013).
- Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Blackwell, Oxford;2007.
- Kaufman J, Dhakal M, Patel B, *et al*. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991;17:191-198.
- Klarenbach S, Manns B, Pannu N, *et al*. Economic evaluation of continuous renal replacement therapy in acute renal failure. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 25:3 (2009), 331–338.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:364-377[Erratum, *Nat Clin Pract Nephrol* 2010;6:446.]
- Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, *et al*. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:512-518.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, *et al*. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66:1613-1621.
- Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, *et al*. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM*. 2002;95:579-583.
- Ministério da Saúde. SIH – Sistema de Informações Hospitalares – Datasus. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br> - acessado 04/09/2013
- Paganini EP, Sandy D, Moreno L, Kozłowski L, Sakai K. The effect of sodium and ultrafiltration modelling on plasma volume changes and haemodynamic stability in intensive care patients receiving haemodialysis for acute renal failure: a prospective, stratified, randomized, cross-over study. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:Suppl 8:32-37.
- Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, *et al*. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008 Jul 3;359(1):7-20.
- Pesquisa UNIDAS-2011. Disponível em: [http://www.unidas.org.br/periodicos/publicacao.php?indice=atual&categoria=pehttp://www.unidas.org.br/periodicos/arq\\_periodicos/pesquisa2010.pdf](http://www.unidas.org.br/periodicos/publicacao.php?indice=atual&categoria=pehttp://www.unidas.org.br/periodicos/arq_periodicos/pesquisa2010.pdf) - Acesso em: 12/2013.
- Prowle JR, Schneider A, Bellomo R. Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care*. 2011;15(2):207. doi: 10.1186/cc9415. Epub 2011 Mar 18.
- Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(3):CD003773
- Revista SIMPRO – Edição 90. Disponível em: <http://www.simpro.com.br> Acessado em 12/2013.
- Ronco C, Zanella M, Brendolan A, *et al*. Management of severe acute renal failure in critically ill patients: an international survey in 345 centres. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:230-237.
- Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford, *et al*. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney

- injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013 Jun;39(6):987-97.
- Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1883-1898.
- Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, Bellomo R, Kellum JA. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Study. *Critical Care.* 2010;14:R46.
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, *et al.* For the Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Jun 6. [Epub ahead of print] - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744003> - acessado 04/09/2013
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813-818.
- Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. Review: Pro/con debate: Continuous *versus* intermittent dialysis for acute kidney injury: a never-ending story yet approaching the finish? *Critical Care.* 2011;15:204.
- Vinsonneau C, Camus C, Combes A, *et al.* Continuous venovenous haemodiafiltration *versus* intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomized trial. *Lancet.* 2006;368:379-385.