



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Alline de Souza Alves Oliveira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERVOLEMIA E PROGRESSÃO DE DOENÇA RENAL  
CRÔNICA EM PACIENTES PRÉ-DIALÍTICOS**

Recife

2018

Alline de Souza Alves Oliveira

ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERVOLEMIA E PROGRESSÃO DE DOENÇA RENAL  
CRÔNICA EM PACIENTES PRÉ-DIALÍTICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

Coorientadora: Prof. Dra. Lucila Maria Valente

Recife

2018

Catálogo na fonte:  
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

O48a Oliveira, Aline de Souza Alves.  
Associação entre hipervolemia e progressão de doença renal crônica em pacientes pré-dialíticos / Aline de Souza Alves Oliveira. – Recife: o autor, 2018.  
63 f.; il.; 30 cm.

Orientador: Brivaldo Markman Filho.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde. Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Insuficiência do rim crônica. 2. Volume sanguíneo. 3. Impedância elétrica. 4. Nefropatias. I. Markman Filho, Brivaldo (orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2018 -  
238)

Alline de Souza Alves Oliveira

ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERVOLEMIA E PROGRESSÃO DE DOENÇA RENAL  
CRÔNICA EM PACIENTES PRÉ-DIALÍTICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em 14/03/2018.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Sandro Gonçalves de Lima  
(Presidente)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dra. Ana Carolina Cavalcanti Pessoa de Souza  
(Examinador Externo)  
Faculdade Tiradentes

---

Prof. Dr. Marcelo Renato Guerino  
(Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

*Aos pacientes*  
*A minha filha Beatriz*  
*A meu esposo João Marcelo*  
*A meu pai Eriberto e meus irmãos EriVAN e Marília*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos em minha vida;

A meu pai, pelo apoio, dedicação, compreensão e paciência;

A meu marido, João Marcelo, exemplo de amor à pesquisa e ao ensino, que sempre me apoiou em todas as minhas escolhas, que com seu amor e companheirismo fez com que o dia tivesse mais de 24h e eu concluísse mais uma etapa da minha vida profissional;

A minha filha Beatriz, presente que chegou durante o mestrado, que me possibilitou descobrir o melhor sentimento que é o amor da maternidade;

Aos meus irmãos Erivan e Marília pelo companheirismo e amor;

À família Xavier, em especial Clarice, João Natario e Larissa, pelos muitos momentos de ajuda e por trazerem sempre carinho;

Ao meu orientador Prof. Dr. Brivaldo, pela disponibilidade e atenção de sempre;

À minha coorientadora Profa. Dra. Lucila, pelos ensinamentos, orientações e incentivos desde os tempos da residência;

Às sempre solícitas e prestativas Esmeralda, Sueli e Cybelli, partes fundamentais do PPG-CS;

Aos funcionários do serviço de nefrologia HC-UFPE, em especial do ambulatório de nefro, pela ajuda durante a minha coleta de dados;

À empresa Multirim, da qual faço parte, que possibilitou essa pesquisa através do empréstimo da máquina da bioimpedância e doação de eletrodos para realização do exame durante a fase de coleta de dados;

À empresa Fresenius que contribuiu com minha pesquisa através da doação de parte dos eletrodos da máquina BCM;

À Beatriz Mousinho, estudante bolsista do PIBIC, que me ajudou bastante na coleta dos dados dos pacientes;

Ao Preceptor da residência de nefrologia Dr Luis Sette que despertou em mim a curiosidade e a inquietação sobre o tema estudado na dissertação;

Às amigas Andrea Esteves e Maria Carolina Neves que me ajudaram desde a concepção do pré-projeto do mestrado, sempre disponíveis para tirar dúvidas quanto ao mestrado e nas trocas de plantão da nefrologia;

Aos colegas de turma do mestrado 2015 do PPG-CS da UFPE, em especial Marcos Almeida, colega de trabalho desde os tempos da UTI do Miguel Arraes, depois NASE-UFPE e no mestrado da pós-graduação;

Às amigas de infância (Ticiano, Juliane, Talita e Rebeca), da faculdade (Elaine, Carol e Sália) e amigas da residência de nefro (Camila, Carla Neves, Carla Tenório e Clarissa) por me fazerem entender e acreditar no real sentido da amizade;

A todos os pacientes que participaram do estudo, pela disponibilidade e colaboração, sem os quais seria impossível a realização do projeto e todos que de alguma forma contribuíram para a realização do estudo.

*Do eterno Fernando Pessoa, "A Felicidade exige valentia"*

*"Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes, mas não esqueço de que  
minha vida é a maior empresa do mundo e posso evitar que ela vá à falência.  
Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver apesar de todos os desafios, incompreensões e  
períodos de crise.  
Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e se tornar um autor da própria história. É  
atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar um oásis no recôndito da sua  
alma. É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.  
Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos. É saber falar de si mesmo. É ter coragem  
para ouvir um "não". É ter segurança para receber uma crítica, mesmo que injusta. Pedras  
no caminho? Guardo todas, um dia vou construir um castelo!"*

## RESUMO

A sobrecarga hídrica é um fenômeno comum em pacientes com doença renal crônica (DRC) avançada. O estado de hipervolemia está associado à hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar e edema periférico. O presente trabalho visa avaliar a associação entre hipervolemia (avaliada por meio de bioimpedância com o aparelho BCM © Fresenius Medical Care Bad Homburg, Alemanha) e progressão de doença renal, definida pelo declínio da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), em pacientes com DRC pré-diálise. Realizou-se um estudo do tipo coorte prospectivo em pacientes portadores de DRC estágios 3B a 5 não D (não dialíticos) acompanhados no Ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas – HC/UFPE. Foram avaliados 106 pacientes, com idade média de  $59,41 \pm 15,4$  anos e mediana 61,00 (49,00; 70,25) anos sendo a maioria mulheres (55,7%) e TFGe média de  $22,12 \pm 9,6$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. A hipertensão arterial e o diabetes mellitus foram frequentes em 85,8% e 45,3% dos casos, respectivamente. Mais de 70% dos casos (70,8%) não apresentavam edema maleolar e estavam em uso de diuréticos (77,4%), proteinúria em graus variados esteve presente em 51,9% dos casos. De acordo com os resultados da bioimpedância, identificou-se três grupos: hipovolêmicos, estado de hidratação (H) < - 1,1 L (1,9%), normovolêmicos,  $-1,1 \leq H \leq +1,1$  L (58,5%) e hipervolêmicos H > +1,1 L (39,6%). Como no grupo hipovolêmico havia apenas dois pacientes, decidiu-se avaliar e comparar os dois grupos predominantes. Observou-se nos hipervolêmicos, maior frequência de diabetes e valores menores de hemoglobina e albumina séricas e menor valor do ângulo de fase quando comparados aos normovolêmicos. E na análise multivariada, foi observado que o sexo masculino, a presença de diabetes e ângulo de fase <5,6 ° foram fatores independentes associados à hipervolemia. Durante o seguimento de um ano, um paciente faleceu e 20 (18,9%) iniciaram hemodiálise. Não houve diferença entre os grupos comparados quanto à evolução para hemodiálise. Observou-se uma TFGe inicial semelhante entre os dois grupos predominantes e após um ano TFGe menor no grupo hipervolêmico em relação aos normovolêmicos, porém sem significância estatística. E quanto ao declínio da TFGe, não se observou diferença entre hipervolêmicos e normovolêmicos. A prevalência de hipervolemia nos pacientes estudados foi alta. Fatores de risco independentes para a sobrecarga hídrica foram o sexo masculino, a presença de diabetes e o ângulo de fase <5,6 °. Houve uma associação negativa entre albumina e hemoglobina séricas e ângulo de fase com estado volêmico, e não foi encontrada associação entre hipervolemia e declínio de função renal e início de hemodiálise.

Palavras-chave: Insuficiência do rim crônica. Volume sanguíneo. Impedância elétrica. Nefropatias.

## ABSTRACT

Volume overload is a common phenomenon in patients with advanced chronic kidney disease (CKD). Hypervolemia is associated with systemic arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, pulmonary edema and peripheral edema. This work aims to assess the association between hypervolemia (assessed by bioimpedance **BCM © Fresenius Medical Care Bad Homburg, Germany**) and progression of renal disease, defined by the decline in the estimated glomerular filtration rate in patients with pre-dialysis CKD. A prospective cohort study was performed in patients with CKD stages 3B to 5 non-Dialysis followed at the Nephrology Outpatient Clinic of the Hospital das Clínicas - HC/UFPE and fluid status, as defined by overhydration (OH) level measured with bioimpedance. A total of 106 patients were evaluated, with a mean age of  $59.41 \pm 15.4$  years and median 61.00 (49.00; 70.25) years old, the majority of whom were women (55.7%) and had a mean eGFR of  $22.12 \pm 9.6$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Systemic arterial hypertension and diabetes mellitus were frequent in 85.8% and 45.3% of the cases, respectively. More than 70% of the cases (70.8%) did not present malleolar edema and used diuretics (77.4%), 51.9% presented proteinuria in varying degrees. According to the bioimpedance results, three groups were identified: hypovolemic,  $\text{OH} < 1.1$  L (1.9%), normovolemic,  $-1.1 \text{ L} \leq \text{OH} \leq +1.1$  L (58.5%) and hypervolemic  $\text{OH} > +1.1$  L (39.6%). Since there were only two patients in the hypovolemic group, it was decided to evaluate and compare the two predominant groups. It was observed in the hypervolemic one, a higher frequency of diabetes and lower values of hemoglobin and serum albumin and a lower value of phase angle when compared to normovolemic one. And in the multivariate analysis, it was observed that male, diabetes, and phase angle  $< 5.6$  were independent factors associated with hypervolemia. During the one-year follow-up, one patient died and 20 (18.9%) underwent hemodialysis. There was no difference between the groups regarding the evolution for hemodialysis. A similar initial TFG<sub>e</sub> was observed between the two groups and after one year a lower TFG<sub>e</sub> in the hypervolemic group compared to the comparison group, but without statistical significance. As for the decline in the GFR, there was no difference between hypervolemic and normovolemic. The prevalence of hypervolemia in our patients was high. Independent risk factors for fluid overload were male, presence of diabetes and phase angle  $< 5.6^\circ$ . There was a negative association between serum albumin and hemoglobin and volumetric phase angle with hydration status and no association was found between hypervolemia and renal function decline and onset of hemodialysis.

**Keywords:** Renal insufficiency, chronic. Blood volume. Electric impedance. Kidney diseases.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Correlação volume sanguíneo x Excreção de Sódio – via sistema nervoso simpático.....	17
Figura 2 - Correlação volume sanguíneo x Excreção de Sódio – via fator natriurético atrial..	18
Figura 3 - Referencial teórico DRC x hipervolemia x progressão de doença. ....	20
Figura 4 - Comportamento das correntes de alta e baixa frequências na passagem através de tecidos biológicos (Retirado de DE LORENZO et al., 1997).....	21
Figura 5 - Modelo elétrico do corpo, representado por um componente resistivo (R) e por um componente capacitivo (C). ....	22
Figura 6 - Representação gráfica da impedância representada pelo vetor Z, que é uma combinação dos vetores perpendiculares R e $X_c$ .....	23
Figura 7 - Medição da bioimpedância (Modificado de MATTHIE, 2008).. ....	25
Figura 8 - A: Modelo de três compartimentos B: Relação entre os compartimentos do novo modelo e as medidas padrão da composição corporal em termos de massa magra (MM) massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG). (Retirado de CHAMNEY et al., 2007). ....	26
Figura 9 - Fluxograma da metodologia do estudo realizado. ....	33
Figura 10 - Equipamento do monitor de composição corporal (retirado de BCM © Fresenius Medical Care Bad Homburg, Alemanha) (MOISSL et al., 2006). ....	34
Figura 11 - Gráfico da distribuição do estado de hidratação da população do estudo. ....	37
Figura 12 - Correlação negativa entre hemoglobina e estado de hidratação da população do estudo (r: - 0,340, p-valor < 0,001) r: coeficiente de correlação de Pearson. ....	40
Figura 13 - Correlação negativa entre albumina e estado de hidratação da população do estudo (r: -0,257, p-valor 0,008) r: coeficiente de correlação de Pearson.....	41
Figura 14 - Correlação negativa entre ângulo de fase e estado de hidratação da população do estudo (r = -0,645, p-valor < 0,001) r: coeficiente de correlação de Pearson. ....	41
Figura 15 - Sobrevida renal dos pacientes estudados em 12 meses (365 dias).....	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da DRC em estágios estabelecida pelo Kidney Disease .....	16
Tabela 2 - Definição e categorização das variáveis.....	29
Tabela 3 - Etiologias da doença renal crônica encontradas na população do estudo. ....	36
Tabela 4 - Comparação das características clínico-laboratoriais da população do estudo em relação ao grau de hidratação.....	38
Tabela 5 - Comparação das características clínico-laboratoriais da população do estudo em relação ao grau de hidratação.....	39
Tabela 6 - Covariáveis associadas ao estado de hidratação pela regressão linear múltipla .....	39
Tabela 7 - Análise multivariada através da Regressão de Poisson tendo como variável de desfecho hipervolemia. ....	40
Tabela 8 - Desfechos apresentados pelos pacientes de acordo com o grau de hidratação. ....	42
Tabela 9 - Desfechos apresentados pelos pacientes de acordo com o grau de hidratação. ....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	Água corporal total
ADH	Hormônio antidiurético
AEC	Água extracelular
AF	Ângulo de fase
AIC	Água intracelular
BCM	Monitor de composição corporal
BIA	Bioimpedância elétrica
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DM	Diabetes mellitus
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença renal crônica
FAN	Fator natriurético atrial
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HD	Hemodiálise
HVE	Hipertrofia de ventrículo esquerdo
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IMC	Índice de massa corpórea
MCC	Massa celular corporal
MG	Massa gorda
MLG	Massa livre de gordura
MM	Massa magra
NT-pro BNP	Pró-Peptídeo natriurético cerebral N-terminal
H	Estado de hidratação
PA	Pressão arterial
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TREAT	Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy
VR	Valores de referência

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1	<b>Referencial Teórico</b> .....	15
1.1.1	Definição e classificação da Doença Renal Crônica .....	15
1.1.2	Hipervolemia na Doença Renal Crônica .....	16
1.1.3	Bioimpedância elétrica .....	20
1.2	<b>Justificativa do trabalho</b> .....	26
1.3	<b>Hipótese</b> .....	26
1.4	<b>Objetivos</b> .....	26
<b>2</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	28
2.1	<b>Delineamento do estudo</b> .....	28
2.2	<b>Local de realização do estudo</b> .....	28
2.3	<b>População do estudo</b> .....	28
2.3.1	Critérios de inclusão .....	28
2.3.2	Critérios de exclusão .....	28
2.3.3	Tipo de amostragem .....	28
2.4	<b>Definição de termos e categorização das variáveis</b> .....	29
2.5	<b>Procedimentos de coleta de dados</b> .....	31
2.5.1	Exame da bioimpedância.....	33
2.6	<b>Plano de tabulação e análise dos dados</b> .....	34
2.7	<b>Considerações éticas</b> .....	35
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	36
3.1	<b>Características clínicas e laboratoriais da população</b> .....	36
3.2	<b>Características clínico-laboratoriais e ângulo de fase dos dois grupos de comparação: normovolêmicos x hipervolêmicos</b> .....	37

3.3	<b>Desfechos após seguimento de um ano</b> .....	41
4	<b>DISCUSSÃO</b> .....	44
4.1	<b>Limitações</b> .....	46
5	<b>CONCLUSÃO</b> .....	47
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	54
	APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO CLÍNICO / LABORATORIAL .....	58
	ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA .....	59
	ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....	60

## **1 INTRODUÇÃO**

O presente estudo desenvolveu-se a partir da observação da autora na prática ambulatorial de piores desfechos clínicos dentre os pacientes renais crônicos hipervolêmicos, através do questionamento sobre a provável associação entre hipervolemia e progressão da doença renal para estágio terminal dentre os pré-dialíticos (estágios 3B e 5 não D). O trabalho foi realizado dentro da linha de pesquisa “Etiopatogenia, Diagnóstico e Tratamento de Doenças” do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, com o objetivo de avaliar se a hipervolemia (medida através da bioimpedância) está relacionada à piora da função renal (avaliada pelo declínio da taxa de filtração glomerular estimada) em pacientes renais crônicos pré-diálise.

A presente pesquisa foi usada como base para o artigo original “Associação entre hipervolemia e progressão de doença renal em pacientes pré-dialíticos”, a ser submetido para publicação. Pretende-se ainda elaborar outros artigos a partir desta dissertação e apresentá-los em eventos e/ou congressos científicos.

### **1.1 Referencial Teórico**

#### **1.1.1 Definição e classificação da Doença Renal Crônica**

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como uma anormalidade funcional (excretora, endócrina e metabólica) ou estrutural dos rins, presente por mais de três meses, sendo irreversível na maioria dos casos. Caracteriza-se por presença de marcador de lesão renal (como albuminúria, anormalidades histológicas ou de imagens) ou diminuição da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  e é classificada em 5 estágios de acordo com a TFGe (tabela 1) (MOE; DRUEKE; GROUP, 2017)

**Tabela 1** - Classificação da DRC em estágios estabelecida pelo Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2017

<b>Estágios da DRC</b>	<b>Taxa de filtração glomerular estimada</b>	<b>Proteinúria</b>
<b>1</b>	≥ 90	Presente
<b>2</b>	60 – 89	Presente
<b>3 A</b>	45 – 59	Presente ou ausente
<b>3 B</b>	30 – 44	Presente ou ausente
<b>4</b>	15 – 29	Presente ou ausente
<b>5</b>	< 15	Presente ou ausente

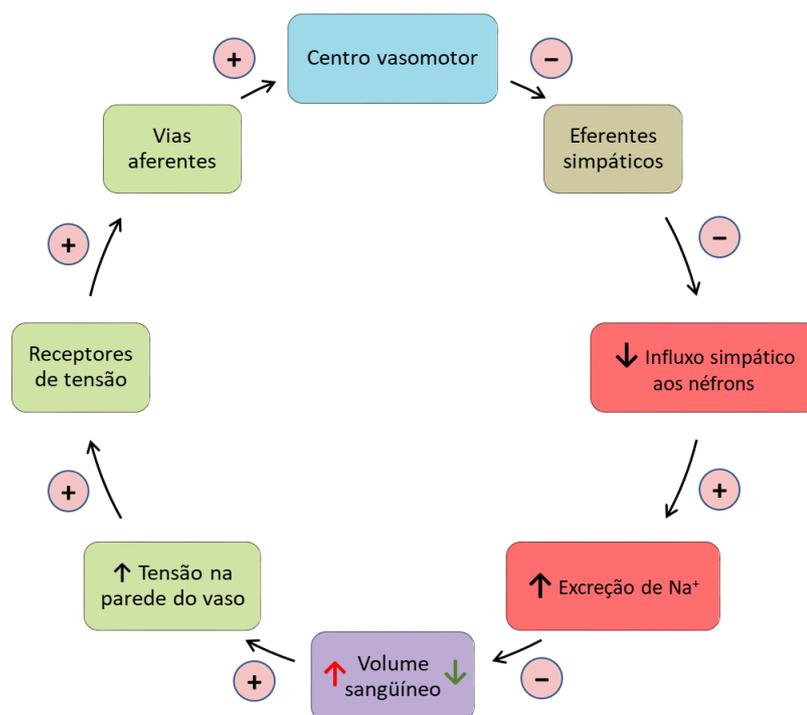
### 1.1.2 Hipervolemia na Doença Renal Crônica

Atualmente, mais de cem mil pacientes estão em diálise no Brasil, a maior parte deles em hemodiálise. A estimativa de prevalência e incidência de pacientes com doença renal crônica terminal em diálise de manutenção é de 552 e 180 por milhão da população, respectivamente. E, considerando os pacientes desde os estágios iniciais (estágio II com filtração glomerular entre 60 e 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) contabilizam cerca de 10 milhões de renais crônicos (SBN - SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2013). Estima-se que cerca de 36 mil pacientes iniciaram tratamento de diálise em 2014 e nesse ano, a taxa bruta de mortalidade anual foi cerca de 19% (SESSO et al., 2016).

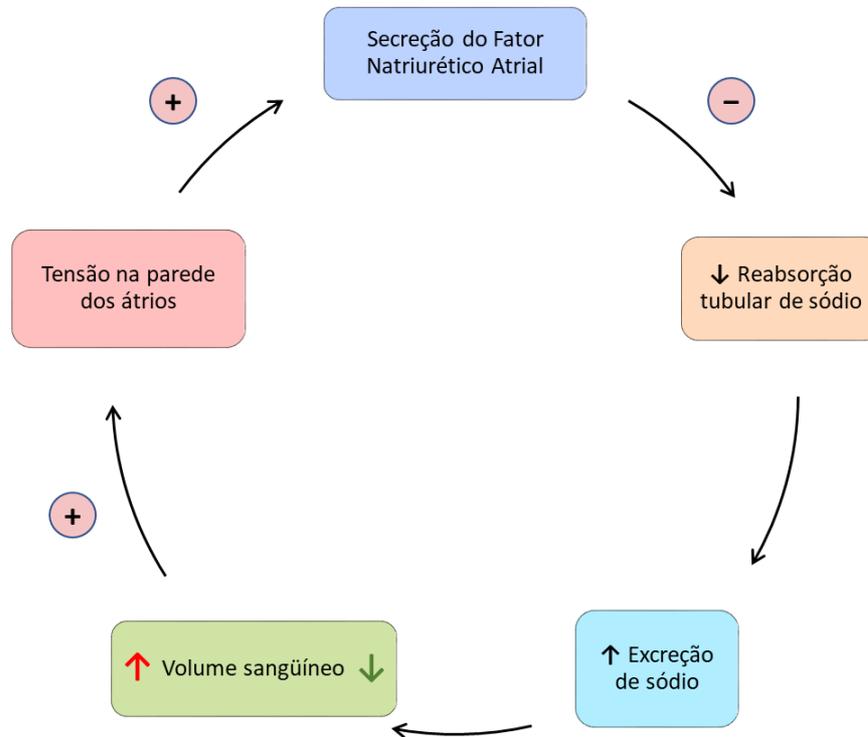
Além dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais (dislipidemia, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo e hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE)), a desnutrição, inflamação e sobrecarga de volume são riscos adicionais para explicar a alta morbidade e mortalidade encontradas na DRC (KALANTAR-ZADEH et al., 2009; AGARWAL, 2010; GANSEVOORT et al., 2013; HUNG et al., 2013).

O declínio da TFGe para valores abaixo de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> prejudica a capacidade dos rins de regular a osmolaridade plasmática do sódio e o controle volêmico. Por sua vez, o controle do volume extracelular é modulado através de alterações na excreção renal de sódio e água decorrentes da ativação, via sensores de estiramento, do sistema nervoso simpático

através da contração das arteríolas aferente e eferente, o que possibilita a redução no fluxo plasmático renal e na filtração glomerular (Figura 1); do sistema renina-angiotensina-aldosterona uma vez que em níveis abaixo de 95 mmHg de pressão da perfusão renal há grande aumento da secreção de renina, em resposta ao estiramento das células justaglomerulares e, outros fatores influenciadores são os hormônio antidiurético (ADH) e fator natriurético atrial (FAN) (Figura 2) (TITZE, 2013; KHAN et al., 2016a).



**Figura 1** - Correlação volume sanguíneo x Excreção de Sódio – via sistema nervoso simpático.



**Figura 2** - Correlação volume sanguíneo x Excreção de Sódio – via fator natriurético atrial.

A sobrecarga hídrica altera o meio intravascular no endotélio, com a liberação do fator natriurético atrial, levando à rigidez arterial, aterosclerose e HVE, e também, pode aumentar a pressão na arteríola eferente e diminuir o fluxo sanguíneo renal causando declínio progressivo da TFGe (KALANTAR-ZADEH et al., 2009). Chen et al. (2011) descreveram que o aumento do diâmetro do átrio esquerdo, marcador indireto de sobrecarga de volume, e a disfunção diastólica, estavam associados à redução mais rápida da TFGe. Foi demonstrado no estudo TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy) que níveis elevados de peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-BNP), marcador clínico de sobrecarga de volume, estavam associados ao risco aumentado de diálise em diabéticos com DRC (MIX et al., 2005). Adicionalmente, Tsai et al. (2013) mostraram que a sobrecarga hídrica, avaliada por meio da bioimpedância, estava associada à progressão mais rápida da DRC.

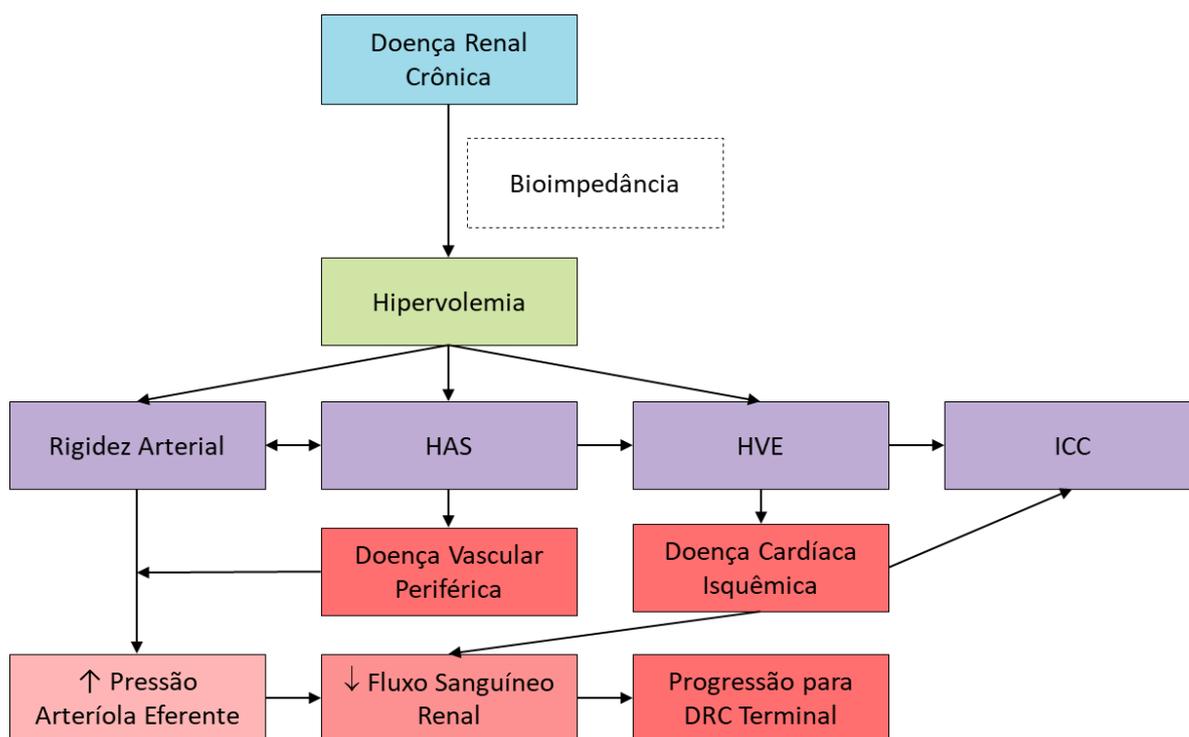
O estado de hipervolemia está associado a HAS, HVE, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), edema pulmonar e edema periférico (WIZEMANN; SCHILLING, 1995) (Figura 3).

A sobrecarga de fluidos é comum em pacientes em hemodiálise (AGARWAL, 2010) mas também é encontrada dentre aqueles com doença renal crônica avançada em estágio conservador como demonstrado por Hung et al. (2013) em um estudo com pacientes estágios 3 a 5 no qual apenas 48% eram normovolêmicos, através da avaliação por bioimpedância.

A avaliação clínica para mensurar o status volêmico apresenta sensibilidade e especificidade baixas uma vez que os sinais de edema são de valor limitado no diagnóstico de hipervolemia intravascular (AGARWAL; ANDERSEN; PRATT, 2008). A medida ultrassonográfica do diâmetro da veia cava inferior pode ser utilizada para avaliar o volume intravascular (pré-carga) mas não o grau de hidratação (KRAEMER; RODE; WIZEMANN, 2006). A variabilidade entre os operadores da máquina de ultrassom e a presença de disfunção diastólica ou insuficiência do ventrículo direito também limitam o uso desta técnica (JAEGER; MEHTA, 1999). Biomarcadores como o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e o pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-pro BNP) podem refletir as mudanças no estado de hidratação, mas também são influenciados pela presença da DRC, e podem estar superestimados nesses pacientes (WANG; LAI, 2008). Conforme demonstrado por Voroneanu et al. (2010), na avaliação do estado volêmico, o valor preditivo positivo do diâmetro da veia cava inferior foi de 18%, com sensibilidade de 67% e uma proporção de falsos negativos de 45%, já valores de BNP maiores que 5.300 pg/ml (previamente classificado como ponto de corte para hipervolemia) apresentaram valor preditivo positivo de 26%, sensibilidade de 60% e especificidade de 45% com proporção de falsos positivos de 73%. O método mais direto e preciso, considerado “gold standard”, envolve diluição isotópica (SCHLOERB et al., 1950), mas a utilização deste método é limitada a um ambiente de pesquisa.

Espectroscopia de bioimpedância é uma abordagem simples e eficaz para a avaliação do status de fluido (MATTHIE, 2008; JAFFRIN; MOREL, 2008). O Monitor de Composição Corporal (BCM, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemanha) é um dispositivo dessa tecnologia para uso clínico. A precisão na avaliação da hipervolemia e medidas de composição corporal foram validadas contra os métodos de referência padrão ouro

disponíveis (MOISSE et al., 2006; WABEL et al., 2009) e esse aparelho é utilizado para monitorizar os pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal, porém poucos estudos avaliam a hipervolemia em pacientes que ainda não realizam hemodiálise (CARAVACA et al., 2011; TSAI et al., 2014).



HAS: hipertensão arterial sistêmica, HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo, ICC: insuficiência cardíaca congestiva

**Figura 3** - Referencial teórico DRC x hipervolemia x progressão de doença.

### 1.1.3 Bioimpedância elétrica

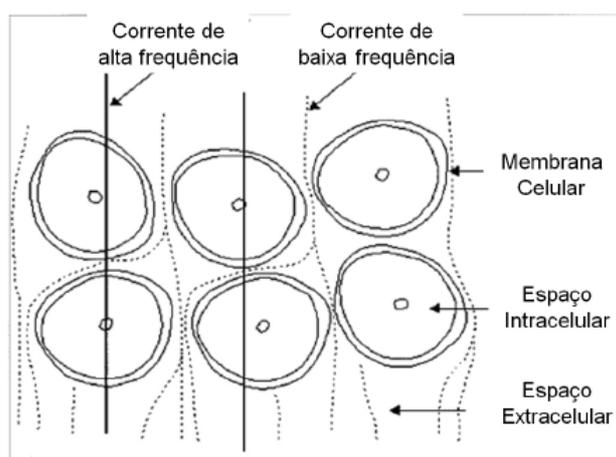
#### Histórico

As propriedades elétricas dos tecidos biológicos são descritas desde 1872 (HERMAN, 1872). Durante o século seguinte, a eletricidade passou a ser vista como um potencial agente terapêutico, porém, só mais tarde foi sugerido que a bioimpedância corporal poderia servir como instrumento de diagnóstico. Os primeiros estudos utilizando a análise por bioimpedância elétrica (BIA), através de duas agulhas inseridas no subcutâneo, foram

realizados por Thomasset em 1962 e ele foi o primeiro a demonstrar que a água corporal total (ACT) poderia ser estimada a partir da impedância corporal total, através de uma corrente elétrica alternada a uma frequência fixa. Posteriormente, foi introduzida a técnica dos quatro eletrodos aplicados na superfície cutânea (HOFFER et al., 1969; NYBOER, 1970a). A partir de então uma variedade de analisadores de frequência única tornou-se comercialmente disponíveis e na década de 1990 o mercado já disponibilizava os de múltipla frequência. O uso de BIA como método de cabeceira difundiu-se por ser um equipamento portátil e seguro, procedimento simples e não invasivo e com resultados reproduzíveis e rapidamente obtidos.

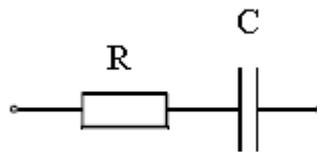
### Princípios biofísicos

A bioimpedância elétrica estuda as propriedades elétricas passivas dos tecidos biológicos (NYBOER, 1970a). Esta teoria baseia-se no conceito do corpo como um condutor elétrico (Figura 4). Nos sistemas biológicos, tecidos como gordura e osso são maus condutores, enquanto água extra e intracelular, que são soluções ricas em eletrólitos, permite passagem da corrente.



**Figura 4** - Comportamento das correntes de alta e baixa frequências na passagem através de tecidos biológicos (Retirado de DE LORENZO et al., 1997).

O conceito do corpo como condutor elétrico pode ser representado por um modelo elétrico, ilustrado na Figura 5. Por esse modelo assume-se, de forma bem simplificada, que o corpo é formado por um componente resistivo (R) que resume os volumes intra e extracelulares e outro capacitivo (C) que resume as propriedades das membranas celulares, dispostos em série.

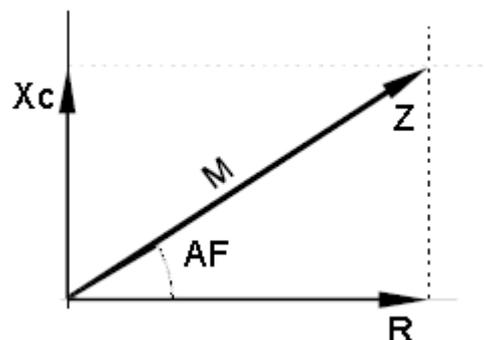


**Figura 5** - Modelo elétrico do corpo, representado por um componente resistivo (R) e por um componente capacitivo (C).

Existem dois fatores que determinam a impedância para uma corrente alternada: condutância reduzida ou **resistância elétrica** do meio e **capacitância**. A resistência elétrica é afetada pelo tamanho, forma, comprimento e tipo de materiais. Capacitância refere-se à capacidade de um sistema não-condutor de armazenar energia e descarregá-la uma vez totalmente saturado.

O componente impedância (Z) resultante da baixa condutividade do meio é chamado resistência (R), e o componente resultante da capacitância é conhecido como reatância capacitiva, ou simplesmente reatância ( $X_c$ ).

A equação relativa a estes conceitos é:  $Z^2 = R^2 + X_c^2$  (Figura 6).



**Figura 6** - Representação gráfica da impedância representada pelo vetor  $Z$ , que é uma combinação dos vetores perpendiculares  $R$  e  $X_c$  (EICKEMBERG et al., 2011).

O ângulo de fase (AF) pode variar de 0 a 90 graus: 0 se o circuito é somente resistivo (como em um sistema desprovido de membranas celulares) e 90 graus se o circuito é somente capacitivo (membranas celulares sem fluido). AF mais baixos parecem ser consistentes com baixa reatância e morte celular ou alteração na permeabilidade seletiva da membrana celular. AF maiores parecem ser consistentes com alta reatância e grande quantidade de membranas celulares intactas ou massa celular corporal (LIEDTKE, 1997). Em adultos saudáveis, o ângulo de fase diminui com o aumento da idade, devido a uma redução da reatância (paralela à perda de massa muscular) e ao aumento da resistência, ocasionado pela diminuição da proporção de água corporal às custas do aumento da massa gorda em idade maior. Os homens têm ângulos de fase mais elevados que as mulheres devido à maior quantidade de massa muscular corporal. Além disso, o ângulo de fase tem uma relação positiva com o IMC, aumenta devido ao aumento do número de células musculares e de gordura (DITTMAR, 2003). Na literatura ainda não há um valor padrão para o AF já que os autores utilizam para ponto de corte principalmente a mediana ou o valor do quartil mais baixo de AF dentro de sua população de estudo em comparação com um grupo controle saudável (BARBOSA-SILVA et al., 2005; BOSY-WESTPHAL et al., 2006)

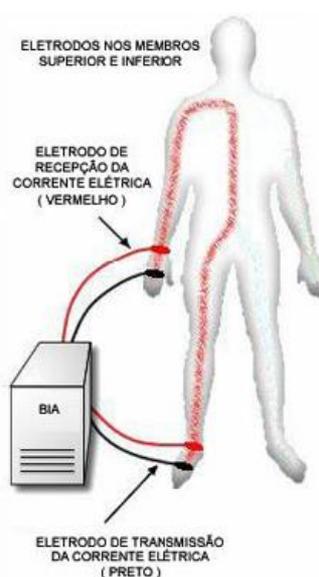
Bioimpedância elétrica – O que ela mede?

Os equipamentos comerciais de mensuração de bioimpedância monofrequencial aplicam uma corrente elétrica alternada de baixa intensidade (800  $\mu\text{A}$ ) e frequência de 50 kHz e medem os valores de  $R$  e  $X_c$  resultantes. O uso de uma corrente de frequência única de 50 kHz foi derivado do trabalho original de Nyboer, 1970a, que determinou que esta era a frequência crítica do tecido muscular na qual a máxima reatância ocorria. Nesta frequência a corrente passa tanto pelo fluido extracelular como o intracelular, embora a proporção varie de tecido para tecido. A magnitude da corrente, em 800  $\mu\text{A}$ , é escolhida por ser pequena o suficiente para não ser percebida pelos indivíduos, mas grande o suficiente para produzir diferenças de potencial que estão acima do “ruído de interferência” proveniente de fontes

mioelétricas como músculos das pernas e possivelmente de interferências externas de fontes como aquecedores (KYLE et al., 2004a).

Para obtenção das medidas de bioimpedância corporal total, o equipamento de mensuração de bioimpedância é conectado a eletrodos de superfície aderidos em disposição tetrapolar em locais pré-estabelecidos da mão e pé (KUSHNER, 1992). São utilizados dois eletrodos injetores de corrente e dois eletrodos sensores de tensão. A corrente aplicada se difunde através do volume condutor e faz uso de toda e qualquer via condutiva que está disponível em uma pessoa no momento do exame. O equipamento mede a tensão somente ao longo da via estabelecida entre os eletrodos sensores (Figura 7). Para a realização do exame o aparelho requer informações como altura, peso, idade, gênero. São fornecidos: índice de massa corpórea (IMC) em  $\text{kg}/\text{m}^2$  o estado de hidratação (H) em litros (L) e em (%), massa magra (MM) em quilos (kg) e em percentual (%), a massa gorda (MG) em kg e ângulo de fase ( $^{\circ}$ ).

A bioimpedância elétrica traduz não somente informações morfológicas, como grau de hidratação e celularidade teciduais, mas também informações funcionais, já que a reatância é uma medida indireta da atividade metabólica das membranas celulares, relacionada à capacidade celular de armazenamento da energia.



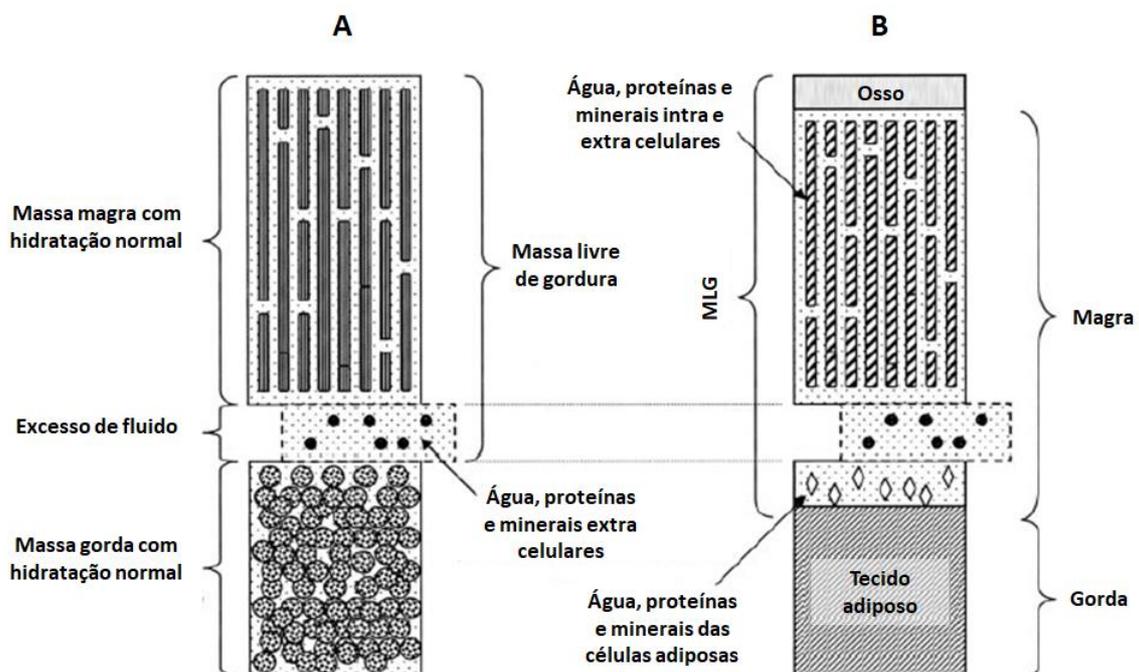
**Figura 7 -** Medição da bioimpedância (MATTHIE, 2008).

### Bioimpedância elétrica na estimativa da composição corporal total

O corpo humano é composto de massa magra, que é considerada como um não-condutor de carga elétrica; massa livre de gordura, que consiste em minerais ósseos; massa celular corporal, que inclui proteína; e ACT, que consiste em água extracelular (AEC) e água intracelular (AIC) (MIALICH et al., 2014).

#### Modelo de três compartimentos

Este modelo assume que a massa livre de gordura é dividida em duas partes: o seu conteúdo em água, e os restantes sólidos (assumindo-se uma razão proteínas/minerais constante). Deste modo, passam a ser considerados três compartimentos (e não apenas dois), denominados por massa gorda, ACT e os sólidos residuais livres de gordura (CHAMNEY et al., 2007) (Figura 8). Por isso, é uma alternativa mais confiável para medir tanto o estado de hidratação quanto o estado nutricional, que geralmente são alterados em pacientes em hemodiálise (HD) como diálise peritoneal (DP) (MOISSL et al., 2006);(CHAMNEY et al., 2007).



**Figura 8 - A:** Modelo de três compartimentos **B:** Relação entre os compartimentos do novo modelo e as medidas padrão da composição corporal em termos de massa magra (MM) massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG). (CHAMNEY et al., 2007).

### Limitações de utilização da bioimpedância

O uso dessa tecnologia não é recomendado para mulheres grávidas e pacientes com marcapasso unipolar. A presença de dispositivos de metal (stents ou próteses metálicas) podem afetar seriamente os resultados das medidas (NICE, 2015).

## 1.2 Justificativa do trabalho

A sobrecarga hídrica é um fenômeno comum em pacientes com DRC avançada (Clearance de Creatinina  $ClCr < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ). O estado de hipervolemia está associado com HAS, HVE, ICC, edema pulmonar e edema periférico. Vários estudos observacionais mostram a associação entre estado de hidratação e desfecho clínico de pacientes em diálise, classificando a sobrecarga hídrica como um fator de risco independente de mortalidade por todas as causas ou morbidade cardiovascular nessa população (WIZEMANN et al., 2009; AGARWAL, 2010; ANTLANGER et al., 2013; ZOCCALI et al., 2017). Não está claro na literatura se a hipervolemia tem influência sobre progressão da doença renal em pacientes com DRC não dialíticos, por isso são importantes mais estudos avaliando essa associação nesse grupo em especial.

## 1.3 Hipótese

H0: Não há relação entre hipervolemia e progressão da doença renal crônica

H1: Existe piora da taxa de filtração glomerular estimada nos pacientes que apresentam hipervolemia

## 1.4 Objetivos

**Geral:**

Avaliar a associação entre hipervolemia e declínio da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) após o período de 1 ano.

**Específicos:**

Caracterizar o perfil clínico dos pacientes por meio das variáveis: idade, sexo, índice de massa corporal, presença de DM e HAS, número de anti-hipertensivos utilizados, uso de diuréticos e presença de edema maleolar ao exame físico;

Identificar o perfil laboratorial dos participantes por meio das variáveis: creatinina sérica, TFGe ( $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) calculada através da fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), hemoglobina sérica, hematócrito, albumina sérica e presença de proteinúria;

Determinar o estado de hidratação dos pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador através da Espectroscopia de Bioimpedância;

Determinar o ângulo de fase dos pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador através da Espectroscopia de Bioimpedância

Verificar correlação entre as variáveis clínicas, laboratoriais e o ângulo de fase e o estado de hidratação.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo do tipo coorte prospectivo, onde foram analisados pacientes renais crônicos hipervolêmicos (expostos) e normovolêmicos (não expostos) num período de um ano quanto à progressão da DRC.

### 2.2 Local de realização do estudo

Este estudo foi realizado no ambulatório de DRC do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) situado no Nordeste brasileiro, referência para o Estado de Pernambuco no atendimento de pacientes da região metropolitana e de várias cidades do interior. A consulta é realizada por médicos nefrologistas, residentes e estudantes de medicina, sob supervisão de preceptores. O atendimento ocorre semanalmente, em prontuário próprio e segue rotinas e protocolos de tratamento específicos do serviço. São atendidos cerca de 20 pacientes por semana.

### 2.3 População do estudo

A população foi composta por voluntários portadores de DRC em tratamento conservador cadastrados no ambulatório especializado de Nefrologia do HC, a partir de convite direto.

#### 2.3.1 Critérios de inclusão

- $\geq 18$  anos;
- Pacientes com TFG<sub>e</sub>  $< 45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> medidos pelo método de CKD-EPI;

#### 2.3.2 Critérios de exclusão

- Portadores de marca-passos ou dispositivos metálicos implantados;
- Obesidade grau III (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) ou anasarca (avaliada clinicamente);

#### 2.3.3 Tipo de amostragem

- Presença de amputação de membros superiores ou inferiores.

A amostra foi realizada por conveniência, composta pela população de pacientes atendidos no ambulatório de DRC do serviço de Nefrologia do HC-UFPE elegíveis para o estudo.

## 2.4 Definição de termos e categorização das variáveis

As variáveis do estudo estão listadas na Tabela 2.

**Tabela 2 - Definição e categorização das variáveis.**

Variáveis	Definição	Categorização
<b>Independentes</b>		
Idade	Variável contínua definida pela data de nascimento no registro geral fornecido pelo paciente voluntário, quantificada em anos.	
Sexo	Variável categórica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Feminino</li> </ul>
Cor da pele	Variável categórica, referida pelo paciente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negro</li> <li>• Não negro</li> </ul>
Peso	Variável do tipo contínua, quantificada em quilogramas (kg).	
Estatura	Média aritmética de três medidas verificadas em estadiômetro, variável do tipo contínua, quantificada em metros (m).	
Presença de DM	Variável dicotômica avaliada através do uso de antidiabético oral ou insulina; glicemia de jejum maior do que 126mg/dL em pelo menos duas ocasiões ou hemoglobina glicada maior do que 6,5%.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sim</li> <li>• Não</li> </ul>
Creatinina sérica	Variável contínua, realizada pelo método de jaffé automatizado, medida em mg/dL.	Valores de referência (VR) normais: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Homens 0,7 – 1,2 mg/dL</li> <li>• Mulheres 0,53-1,0 mg/dL</li> </ul>
Albumina sérica	Variável contínua, realizada pelo método colorimétrico, medida em g/dL.	Valores normais: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3,5 a 4,8 g/dL</li> </ul>
Sódio sérico	Variável contínua, realizada pelo método eletrodo íon-específico/fotometria de chama.	Valores normais: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 135 a 145 mEq/L</li> </ul>
Hemoglobina sérica	Variável contínua, realizada através de dosagem automatizada, medida em g/dL.	Valores normais (adultos): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo masculino: 13,5-17,5</li> <li>• Sexo feminino: 12,0-15,5</li> </ul>
Hematócrito sérico	Variável contínua, realizada através de dosagem automatizada, medida em %	Valores normais (adultos): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo masculino: 39,0-50,0</li> <li>• Sexo feminino: 35,0-45,0</li> </ul>
Estado de hidratação	Variável categórica expressa em H e calculada através de bioimpedância elétrica (WABEL et al., 2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipervolemia (<math>H &gt; +1,1</math>)</li> <li>• Hipovolemia (<math>H &lt; -1,1</math>)</li> <li>• Estado normal de hidratação (<math>-1,1 \leq H \leq +1,1</math>)</li> </ul>
Etiologia da DRC	<b>Nefropatia diabética:</b> proteinúria > 500mg associada à lesão em outro órgão alvo (retina, nervo periférico, coronária, cerebrovascular ou vascular periférico); <b>Nefroesclerose hipertensiva:</b> presença de	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sim</li> <li>• Não</li> </ul>

	<p>níveis tensionais &gt; 140 x 90mmHg associada à lesão de órgão alvo também de característica hipertensiva;</p> <p><b>Glomerulopatia:</b> presença de diagnóstico de glomerulopatia em biópsia renal;</p> <p><b>Doença renal policística:</b> presença de exame de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) compatível com o diagnóstico;</p> <p><b>Nefrolitíase e pielonefrite crônica:</b> presença de cálculos obstrutivos ou coraliformes com cicatrizes renais avaliados por cintilografia ou pionefrose estabelecida após nefrectomia;</p> <p><b>Indeterminada:</b> não definida por uma das etiologias descritas anteriormente ou de etiologia multifatorial;</p> <p><b>Outras:</b> causa definida porém de etiologia diferente das descritas anteriormente.</p>	
IMC	Variável contínua, resultado da divisão do valor do peso pelo valor da estatura elevada ao quadrado, expressa em quilogramas por metro quadrado (kg/m <sup>2</sup> ) (GARROW, WEBSTER, 1985; CALLE et al., 1999).	
Ângulo de Fase (AF)	Variável contínua expressa em grau (°) e calculada através de bioimpedância elétrica	
Pressão Arterial	Variável do tipo contínua, expressa em milímetros de mercúrio (mmHg).	
Presença de HAS	Variável dicotômica avaliada através do uso de medicamentos anti-hipertensivos ou pressão arterial sistêmica maior ou igual a 140 x 90 mmHg em mais de uma aferição.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sim</li> <li>• Não</li> </ul>
Presença de Edema maleolar	Variável dicotômica avaliada através do sinal de cacifo ou sinal de Godet.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sim</li> <li>• Não</li> </ul>
Número de Anti-hipertensivos	Variável contínua que expressa o número de medicamentos para controle da pressão arterial referido pelo paciente.	
Uso de Diuréticos	Variável categórica de acordo com o uso de medicamentos diuréticos referidos pelo paciente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sim</li> <li>• Não</li> </ul>
TFGe	Variável contínua, calculada através da fórmula CKD-EPI (LEVEY et al., 2009) listada posteriormente.	
Presença de proteinúria	Variável dicotômica medida através do exame do teste de dipstick $\geq 2+$ (30 mg/dL).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sim</li> <li>• Não</li> </ul>
<b>Dependente</b>		
Declínio rápido da TFGe	Definido como a diminuição da TFGe $\geq 3$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> por ano (RIFKIN et al., 2010).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sim</li> <li>• Não</li> </ul>

Fórmula para TFGe pelo CDK-EPI (Adultos), baseada na creatinina sérica, em mL/min/1,73m<sup>2</sup>:

Homens:

Creatinina sérica (Cr)  $\leq 0,9$  mg/dL:  $TFGe = 141\alpha \times (Cr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{idade}$

Creatinina sérica (Cr)  $> 0,9$  mg/dL:  $TFGe = 141\alpha \times (Cr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{idade}$

Mulheres:

Creatinina sérica (Cr)  $\leq 0,7$  mg/dL:  $TFGe = 144\alpha \times (Cr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{idade}$

Creatinina sérica (Cr)  $> 0,7$  mg/dL:  $TFGe = 144\alpha \times (Cr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{idade}$

Idade expressa em anos e creatinina sérica (Cr) em mg/dL. Fator de correção para etnia: se afro-descendente, o coeficiente  $\alpha$  é 1,159.

## 2.5 Procedimentos de coleta de dados

No período de setembro a dezembro de 2016, os pacientes foram selecionados consecutivamente por critério cronológico de chegada ao ambulatório. Os elegíveis foram convidados a participar do estudo. Aos que aceitaram, foi entregue e lido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice A). Após a assinatura do documento, foi realizado o preenchimento do protocolo do estudo, composto por dados demográficos, socioeconômicos, antropométricos, clínicos e laboratoriais conforme o Apêndice B.

O peso, obtido em balança digital modelo **W300 A da marca WELMY**, foi quantificado em quilogramas (kg).

A estatura foi obtida por meio da média aritmética de três medidas verificadas em estadiômetro e quantificada em metros (m).

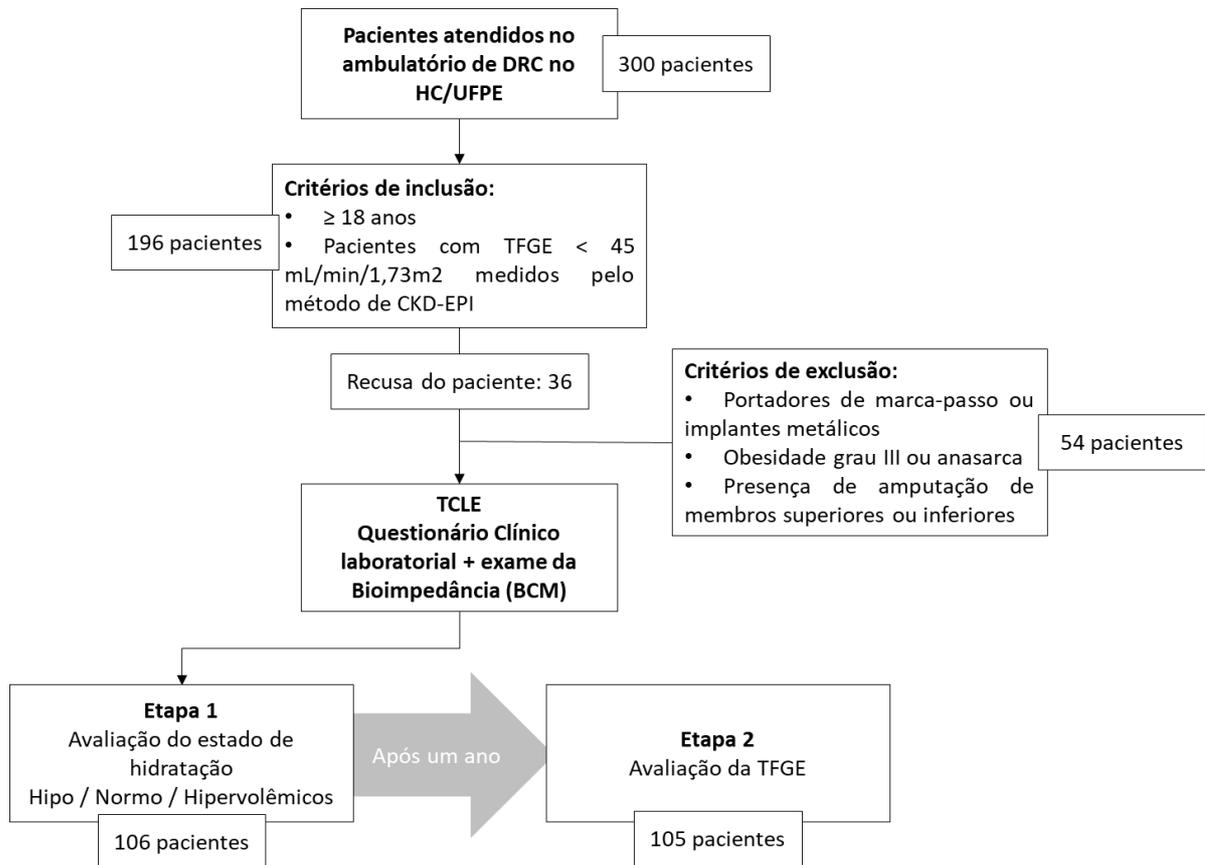
Pressão arterial sistólica e diastólica: aferida com o paciente sentado, com o braço repousado sobre uma superfície firme, após localizar a artéria braquial por palpação, colocar o manguito firmemente cerca de 2 a 3 cm acima da fossa antecubital, centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria braquial. A pesquisadora realizou 2 (duas) aferições da pressão arterial e foi utilizado o aparelho digital modelo Hem-7113 da marca Omron, Brasil.

A avaliação de edema maleolar foi através do sinal de cacifo ou sinal de Godet (DUARTE; CASTELLANI, 2002), sinal clínico avaliado por meio da pressão digital sobre a pele, por aproximadamente cinco segundos, a fim de se evidenciar o edema. Este sinal é

considerado positivo se a depressão ("cacifo") formada não se desfizer imediatamente após a descompressão digital.

Após essa etapa foi realizada a aferição da composição corporal através da bioimpedância (conforme descrito a seguir). Foram utilizados os exames laboratoriais previamente solicitados na rotina ambulatorial avaliados durante a consulta. O estudo foi dividido em duas partes: no primeiro momento houve seleção e coleta dos dados dos voluntários por um período de 4 meses, e no segundo momento, após um ano, a pesquisadora avaliou a TFG<sub>e</sub> (pela fórmula CKD-EPI) (Figura 9).

As medidas de água corporal foram realizadas pelo aparelho de monitor de composição corporal (BCM - Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemanha) que mensura a resposta elétrica de 50 diferentes tipos de frequências entre 5 e 1000 kHz. São fornecidos para o aparelho peso, estatura, idade e sexo do paciente. A ACT, água intra e extracelular são estimadas e fornecidas pelo aparelho, a partir da equação de Moissl et al., 2006. O aparelho avalia três compartimentos, baseado no modelo desenvolvido por Chamney et al., 2007: massa magra, tecido adiposo e excesso de ACT. O valor de  $H > + 1,1L$ , calculado pelo aparelho BCM, foi utilizado para definir excesso de ACT (WABEL et al., 2009).



**Figura 9** - Fluxograma da metodologia do estudo realizado.

### 2.5.1 Exame da bioimpedância

Seguindo as recomendações do manual da BCM-Fresenius, as orientações pré-exame foram: estar em repouso por pelo menos 10 minutos, urinar pelo menos 30 min antes do exame, retirar objetos de metal presos ao corpo, como anéis e brincos, e realizar o exame após 4h do consumo de alimentos e bebidas.

O exame é realizado com o paciente posicionado em decúbito dorsal aproximadamente 30° em uma superfície não condutora, e com os membros superiores em posição paralela ao tronco, porém, sem tocá-lo, onde permanece por 5 minutos. Os eletrodos são posicionados na região dorsal da mão (um entre a cabeça da ulna e o rádio e o outro na falange proximal do terceiro dedo) e no pé ipsilateral (um eletrodo entre os maléolos medial e lateral e outro na região do terceiro metatarso), nesses locais a pele deve ser previamente limpa com álcool. Uma corrente elétrica alternada de baixa intensidade (800  $\mu$ A) e frequência

de 50 kHz é aplicada ao paciente por meio de eletrodos distais e a queda da voltagem detectada nos eletrodos proximais gera a impedância (Figura 10).



**Figura 10** - Equipamento do monitor de composição corporal (retirado de BCM © Fresenius Medical Care Bad Homburg, Alemanha) (MOISSEL et al., 2006).

A uma frequência de 50kHz, a impedância do corpo sempre tem uma componente de resistência e reatância com pequenos coeficientes de variância. A variabilidade desses parâmetros pode ser muito maior se uma corrente de maior frequência for usada. Assim, a frequência de 50kHz foi escolhida para medir reatância e resistência em para calcular o ângulo de fase.

## 2.6 Plano de tabulação e análise dos dados

As planilhas para armazenamento e análise dos dados foram elaboradas previamente no programa Excel 2010. A tabulação foi feita pela pesquisadora e por um estatístico de forma separada com posterior comparação visando minimizar erros.

A análise das variáveis contínuas foi realizada através de média  $\pm$  desvio padrão (DP), se distribuição normal, e mediana (intervalo interquartil), se distribuição não normal (teste de Kolmogorov-Smirnov) e foram representadas pelas medidas de tendência central e medidas

de dispersão, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson para medir o grau de associação entre as variáveis quantitativas. Para a comparação entre as variáveis contínuas foi utilizado o teste t de Student ou Mann-Whitney, a depender da distribuição da amostra. As variáveis categóricas foram analisadas através de análise percentual e a comparação entre elas foi realizada através do teste Qui-quadrado. Para estimar a curva de sobrevivência foi utilizado a técnica não-paramétrica de Kaplan-Meier e comparação entre os grupos, o Log Rank (Mantel-Cox). Para o modelo de COX foram selecionadas as variáveis que obtiveram significância  $\leq 0,20$  na análise bivariada e foi utilizado a regressão de Poisson. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança.

A análise estatística foi realizada através do Software STATA 6.0 (Stata Corporation, College Station, TX). A significância estatística foi definida como  $p < 0,05$ .

## **2.7 Considerações éticas**

Todo procedimento ético relativo ao trabalho foi baseado na normativa 466 do CNS – MS de 12 de Dezembro de 2012. A carta de anuência (Anexo A) foi encaminhada à direção do Hospital das Clínicas de Pernambuco, que autorizou a realização do trabalho. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), parecer nº 1.214.972 de 04/09/2015 (Anexo B). Todos os participantes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

De acordo com a metodologia aplicada, o estudo proposto implicou em riscos mínimos, como por exemplo: constrangimento ao responder o questionário sobre condições demográficas, socioeconômicas e clínicas.

### 3 RESULTADOS

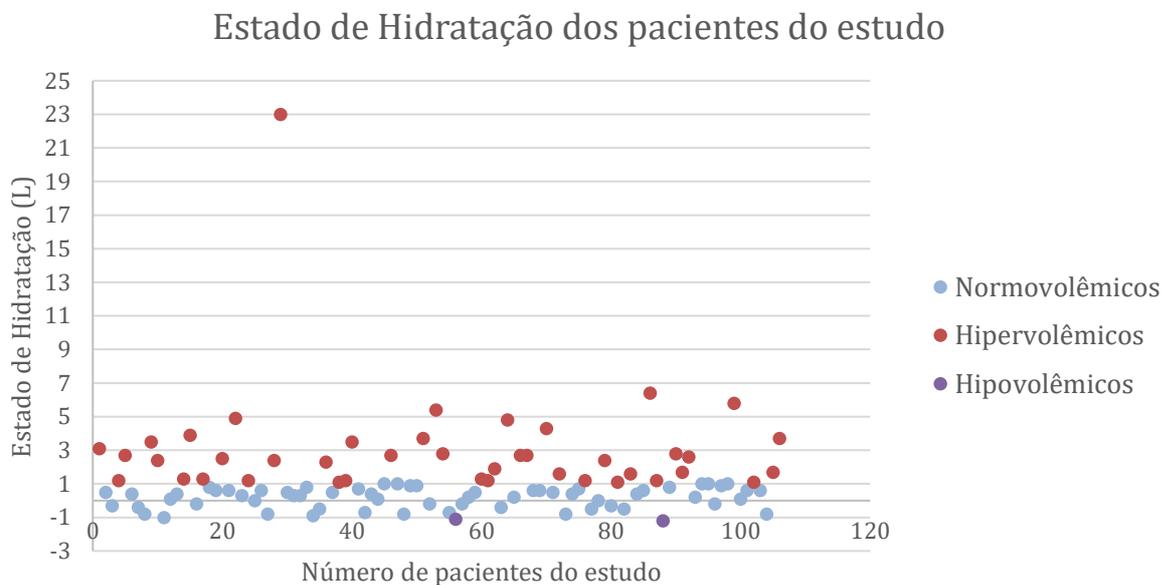
#### 3.1 Características clínicas e laboratoriais da população

Foram avaliados 106 pacientes, com idade média de  $59,41 \pm 15,4$  anos e mediana 61,00 (49,00; 70,25) anos, sendo a maioria mulheres (55,7%). Todos apresentavam DRC com média de TFGe de  $22,12 \pm 9,6$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (23,4% estavam no estágio 3B, 49,1% estágio 4 e 27,4% no estágio 5). As principais etiologias de DRC foram a nefropatia diabética (36,8%), a nefrosclerose hipertensiva (17%) e a glomerulopatia (16%) (tabela 3) e, quanto às comorbidades, HAS e DM foram frequentes em 85,8% e 45,3% dos casos, respectivamente. Do ponto de vista clínico-laboratorial, mais de 70% dos casos (70,8%) não apresentava edema maleolar e estava em uso de diuréticos (77,4%), 51,9% apresentavam proteinúria em graus variados (dipstick +2 a proteinúria 24h 5g/L) De acordo com os resultados da bioimpedância, identificou-se três grupos: hipovolêmicos,  $H < -1,1$  L (1,9%); normovolêmicos,  $-1,1L \leq H \leq +1,1$  L (58,5%); hipervolêmicos,  $H > +1,1$  L (39,6%) (Figura11).

Os dois pacientes hipovolêmicos eram do sexo masculino, acima de 50 anos, hipertensos e não eram diabéticos. Apresentavam-se nos estágios de DRC 3B e 5, nenhum possuía edema maleolar e ambos apresentavam hemoglobina acima de 13g/dL. O paciente com TFGe maior estava em uso de quatro anti-hipertensivos, dentre eles um diurético, já o do estágio mais avançado estava sem diuréticos e não foi observado declínio rápido da função renal.

**Tabela 3** - Etiologias da doença renal crônica encontradas na população do estudo.

<b>Etiologia da DRC</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Nefropatia diabética	39	36,8
Nefrosclerose hipertensiva	18	17,0
Glomerulopatia	17	16,0
Nefrolitíase/ Pielonefrite crônica	14	13,2
Doença renal policística	6	5,7
Outras	8	7,5
Indeterminada	4	3,8
<b>Total</b>	<b>106</b>	<b>100,0</b>



**Figura 11** - Gráfico da distribuição do estado de hidratação da população do estudo.

### 3.2 Características clínico-laboratoriais e ângulo de fase dos dois grupos de comparação: normovolêmicos x hipervolêmicos

Como no grupo hipovolêmico havia apenas dois pacientes, decidiu-se avaliar e comparar os dois grupos predominantes (Tabela 4 e Tabela 5). Observou-se nos hipervolêmicos uma maior frequência de DM (61,9%) e valores menores de hemoglobina e albumina séricas e menor ângulo de fase a uma frequência de 50 Hz quando comparado aos normovolêmicos (Figura 12, Figura 13 e Figura 14). Chama a atenção a presença de um paciente com nível de H igual a 23 L o que poderia levar a fator de confusão, por isso foram comparados os grupos com e sem o referido sujeito e obteve-se resultado semelhante (tabela 6). No que se refere à presença de edema maleolar, níveis de PA sistólica e diastólica, sódio e número de anti-hipertensivos não houve diferença entre os grupos. O ângulo de fase é um parâmetro que pode ser obtido diretamente da BIA e não depende de equações de regressão para ser estimado, eliminando, assim, possíveis fontes de erro (BARBOSA-SILVA et al., 2003) e pode ser considerado uma ferramenta útil no prognóstico de pacientes renais (DEMIRCI et al., 2011). A mediana do ângulo de fase foi de  $5,6^\circ$  (4,8;6,3) e os pacientes que apresentavam valores menores eram mais hipervolêmicos. Foi realizada a análise multivariada, tendo como

resultados o sexo masculino, a presença de diabetes e ângulo de fase  $<5,6^\circ$  como fatores de risco independentes associados à hipervolemia (tabela 7).

**Tabela 4** - Comparação das características clínico-laboratoriais da população do estudo em relação ao grau de hidratação.

Variáveis	Total n (%)	Grau de Hidratação		RR	RR IC95%	p-valor
		H>+1,1 L n (%)	H±1,1 L n (%)			
<b>Sexo</b>						
Masculino	45 (43,3)	23 (54,8)	22 (35,5)	1,59	0,99 – 2,53	0,052 ‡
Feminino	59 (56,7)	19 (45,2)	40 (64,5)	1,00	---	
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>						
Sim	90 (86,5)	37 (88,1)	53 (85,5)	1,15	0,55 – 2,42	0,702 ‡
Não	14 (13,5)	5 (11,9)	9 (14,5)	1,00	---	
<b>Diabetes Mellitus</b>						
Sim	48 (46,2)	26 (61,9)	22 (35,5)	1,90	1,16 – 3,09	<b>0,008</b> ‡
Não	56 (53,8)	16 (38,1)	40 (64,5)	1,00	---	
<b>Edema Maleolar</b>						
Sim	31 (29,8)	17 (40,5)	14 (22,6)	1,60	1,02 – 2,51	0,051 ‡
Não	73 (70,2)	25 (59,5)	48 (77,4)	1,00	---	
<b>Proteinúria</b>						
Sim	50 (48,1)	25 (59,5)	25 (40,3)	1,59	0,98 – 2,57	0,054 ‡
Não	54 (51,9)	17 (40,5)	37 (59,7)	1,00	---	
<b>Uso de Diuréticos</b>						
Sim	81 (77,9)	32 (76,2)	49 (79,0)	0,91	0,53 – 1,56	0,732 ‡
Não	23 (22,1)	10 (23,8)	13 (21,0)	1,00	---	
<b>Início de Hemodiálise</b>						
Sim	20 (19,2)	8 (19,0)	12 (19,4)	0,99	0,54 – 1,79	0,969 ‡
Não	84 (80,8)	34 (81,0)	50 (80,6)	1,00	---	
<b>Declínio da função renal</b>						
Sim	54 (52,4)	23 (54,8)	31 (50,8)	1,10	0,69 – 1,76	0,694 ‡
Não	49 (47,6)	19 (45,2)	30 (49,2)	1,00	---	
<b>Estágio da DRC</b>						
3B	24 (23,1)	9 (21,4)	15 (24,2)	1,00	---	0,451 ‡
4	52 (50,0)	24 (57,2)	28 (45,2)	1,23	0,68 – 2,23	
5	28 (26,9)	9 (21,4)	19 (30,6)	0,86	0,41 – 1,81	
<b>Ângulo de fase a 50kHz [°]</b>						
$<5,6^\circ$	52 (50,0)	31 (73,8)	21 (33,9)	2,82	1,59 – 4,99	<b><math>&lt;0,001</math></b> ‡
$\geq 5,6^\circ$	52 (50,0)	11 (26,2)	41 (66,1)	1,00	---	

(‡)Teste Qui-Quadrado; IC: intervalo de confiança; em negrito resultado estatisticamente significante, p-valor $<0,05$ ; Hipervolemia: H> +1,1L, normovolemia: H± 1,1L. DRC: doença renal crônica

**Tabela 5** - Comparação das características clínico-laboratoriais da população do estudo em relação ao grau de hidratação.

Variáveis	Grau de Hidratação (H)		p-valor
	H> +1,1L Média ± DP	H±1,1 L Média ± DP	
Idade	60,50 ± 15,34	58,50 ± 15,71	0,522 *
Pressão Arterial Sistólica	142,83 ± 27,73	141,05 ± 21,87	0,715 *
Pressão Arterial Diastólica	74,38 ± 12,29	76,21 ± 14,06	0,495 *
TFGe inicial	22,10 ± 8,89	22,12 ± 10,13	0,990 *
TFGe após 1 ano	22,18 ± 10,67	24,96 ± 10,00	0,229 *
Hemoglobina	11,05 ± 1,75	11,91 ± 1,52	<b>0,009</b> *
Hematócrito	33,44 ± 5,04	36,71 ± 5,87	<b>0,004</b> *
Sódio	139,30 ± 3,80	138,13 ± 4,38	0,163 *
IMC [kg/m <sup>2</sup> ]	26,89 ± 4,98	28,04 ± 4,08	0,198 *
Ângulo de fase a 50 kHz [°]	4,81 ± 1,04	5,99 ± 0,88	<b>&lt; 0,001</b> *
	<b>Mediana (Q1; Q3)</b>	<b>Mediana (Q1; Q3)</b>	
Creatinina inicial	2,85 (2,10; 3,43)	2,70 (2,09; 4,23)	0,963 §
Creatinina após 1 ano	3,10 (2,50; 4,98)	2,80 (2,10; 4,80)	0,254 §
albumina	4,05 (3,60; 4,20)	4,20 (3,90; 4,40)	<b>0,019</b> §
Número de anti-hipertensivos	3,00 (2,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	0,596 §

(\*)Teste t Student, (§) Teste de Mann-Whitney, em negrito resultado estatisticamente significativo, p-valor<0,05;

Hipervolemia: H> +1,1L, normovolemia: H± 1,1L, DP: desvio padrão; TFGe : taxa de filtração glomerular estimada; IMC: índice de massa corpórea

**Tabela 6** - Covariáveis associadas ao estado de hidratação pela regressão linear múltipla

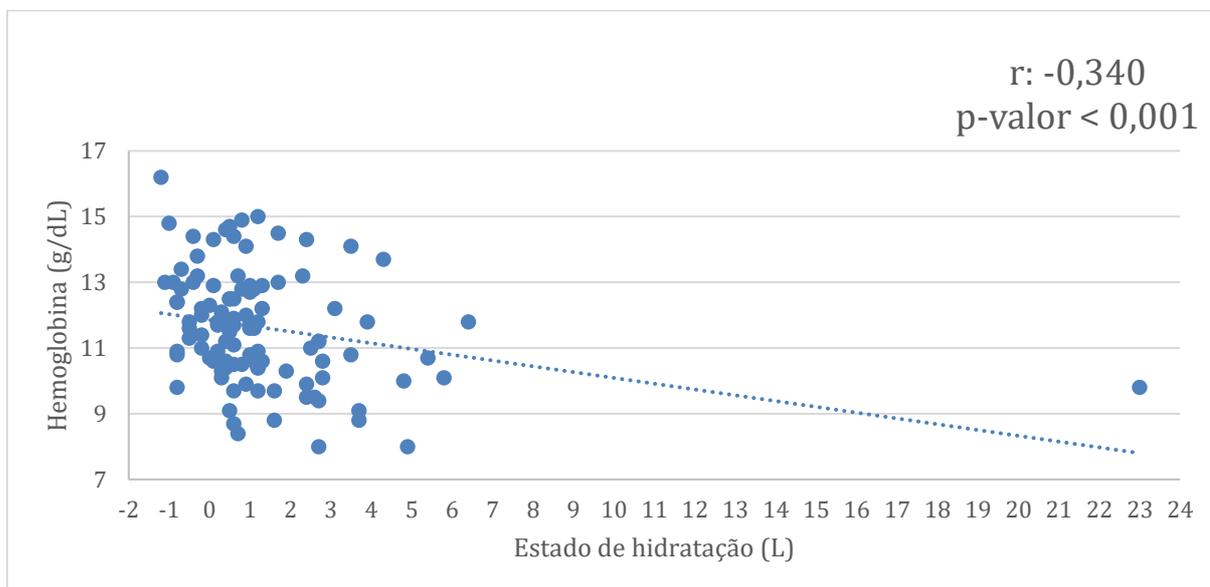
Variável	Grau de hidratação			
	Com o sujeito de H=23L		Sem o sujeito de H=23L	
	r	p-valor	r	p-valor
Hemoglobina	-0,340	< 0,001	-0,326	0,001
Albumina	-0,257	0,008	-0,236	0,016
Ângulo de fase a 50 kHz [°]	-0,645	< 0,001	-0,634	< 0,001

r: coeficiente de correlação de Pearson

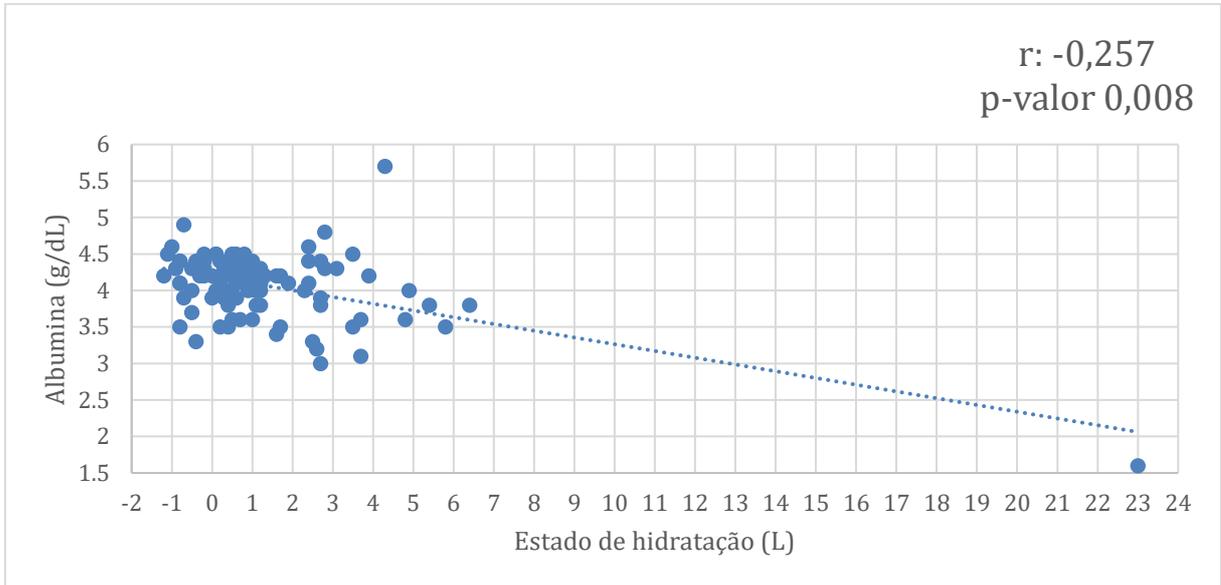
**Tabela 7** - Análise multivariada através da Regressão de Poisson tendo como variável de desfecho hipervolemia.

Variáveis	RR	RR IC 95%	p-valor
<b>Sexo</b>			
Masculino	2,09	1,38 – 3,17	<b>0,001</b>
Feminino	1,00	---	
<b>Ângulo de fase a 50 kHz [°]</b>			
< 5,6	3,10	1,82 – 5,27	<b>&lt; 0,001</b>
≥ 5,6	1,00	---	
<b>Diabetes Mellitus</b>			
Sim	1,94	1,27 – 2,97	<b>0,002</b>
Não	1,00	---	

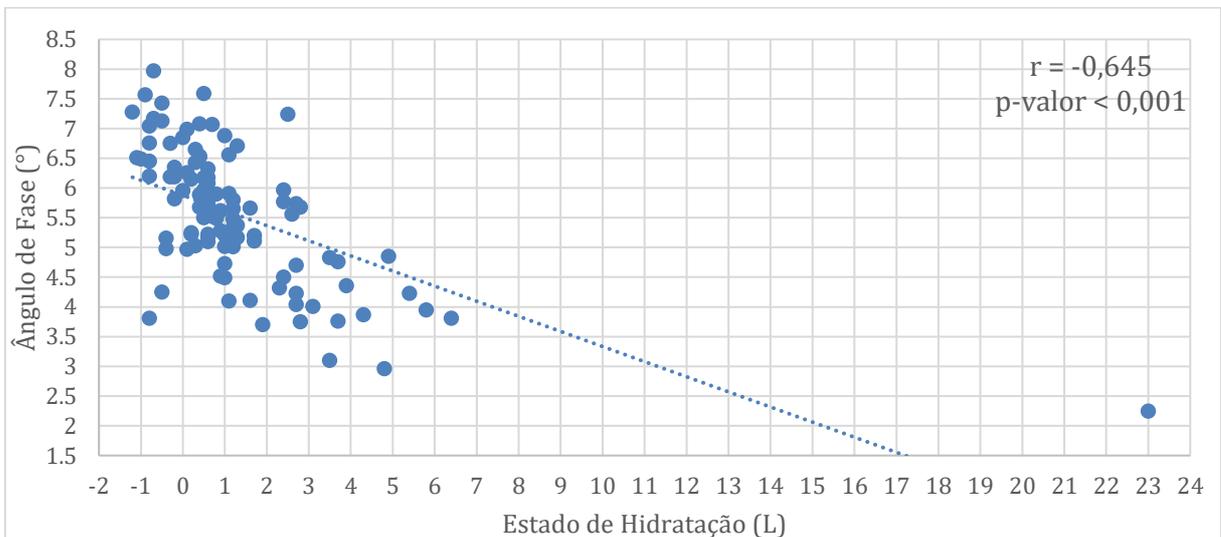
Variáveis que entraram no modelo: Sexo, ângulo de fase a 50 kHz [°], Diabetes; IC: intervalo de confiança; negrito valor estatisticamente significativo  $p < 0,05$



**Figura 12** - Correlação negativa entre hemoglobina e estado de hidratação da população do estudo ( $r: -0,340$ ,  $p\text{-valor} < 0,001$ )  $r$ : coeficiente de correlação de Pearson.



**Figura 13** - Correlação negativa entre albumina e estado de hidratação da população do estudo ( $r: -0,257$ ,  $p\text{-valor } 0,008$ )  $r$ : coeficiente de correlação de Pearson.



**Figura 14** - Correlação negativa entre ângulo de fase e estado de hidratação da população do estudo ( $r = -0,645$ ,  $p\text{-valor} < 0,001$ )  $r$ : coeficiente de correlação de Pearson.

### 3.3 Desfechos após seguimento de um ano

Durante o seguimento de um ano, um paciente faleceu e 20 (18,9%) iniciaram hemodiálise. Não houve diferença entre os grupos quanto à evolução para hemodiálise.

Analisou-se a associação entre estado de hidratação e declínio rápido da função renal (diminuição da TFGe  $\geq 3$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por ano) (Tabela 8 e Tabela 9). Observou-se um TFGe inicial semelhante entre os dois grupos e após um ano um TFGe menor no grupo hipervolêmico em relação ao grupo de comparação, porém sem significância estatística. E quanto ao declínio da TFGe, não se observou diferença entre os grupos. Através do teste LogRank, observou-se que não houve diferença quanto à sobrevida renal entre os grupos estudados (Figura 15).

Os resultados alcançados com esta pesquisa possibilitaram o conhecimento, através de um novo método como a bioimpedância, do estado volêmico dos pacientes renais crônicos pré diálíticos de nossa região, bem como os possíveis efeitos do estado hipervolêmico em desfechos clínicos e de sobrevida renal.

**Tabela 8** - Desfechos apresentados pelos pacientes de acordo com o grau de hidratação.

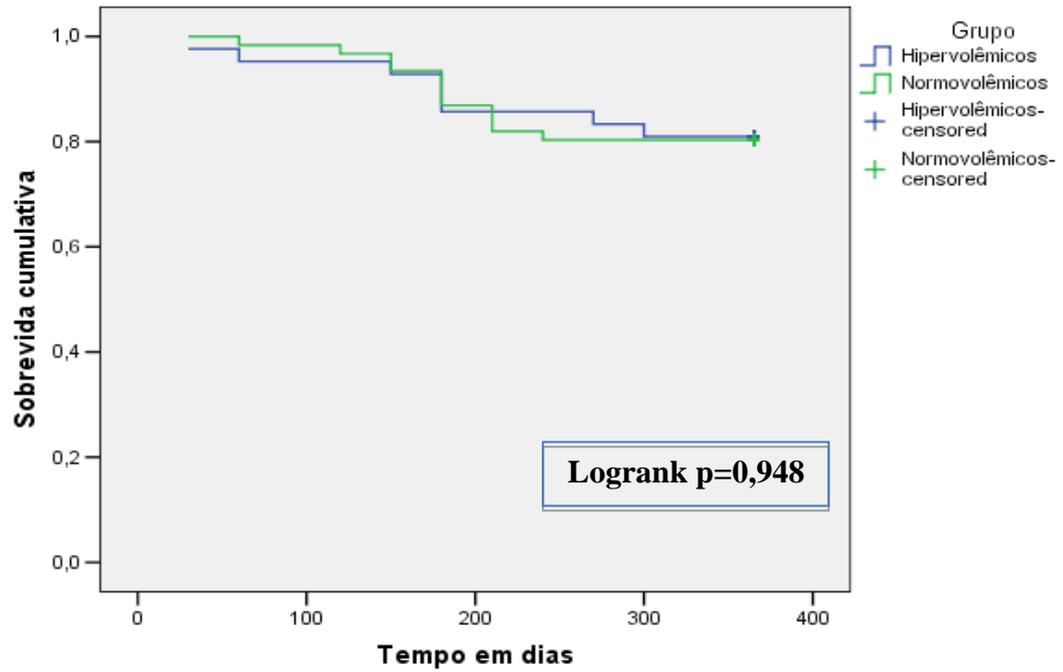
Desfechos	Total n (%)	Grau de hidratação		p-valor
		H > +1,1L n (%)	H $\pm$ 1,1L n (%)	
<b>Início de Hemodiálise</b>				
Sim	20 (19,2)	8 (19,0)	12 (19,4)	0,969 <sup>‡</sup>
Não	84 (80,8)	34 (81,0)	50 (80,6)	
<b>Declínio da função renal</b>				
Sim	54 (52,4)	23 (54,8)	31 (50,8)	0,694 <sup>‡</sup>
Não	49 (47,6)	19 (45,2)	30 (49,2)	

(<sup>‡</sup>)Teste Qui-Quadrado; Hipervolemia: H> +1,1L, normovolemia: H $\pm$  1,1L.

**Tabela 9** - Desfechos apresentados pelos pacientes de acordo com o grau de hidratação.

Desfechos	Grau de hidratação		p-valor
	H > +1,1L Média $\pm$ DP	H $\pm$ 1,1L Média $\pm$ DP	
TFGe inicial	22,10 $\pm$ 8,89	22,12 $\pm$ 10,13	0,990 <sup>*</sup>
TFGe após 12 meses	22,18 $\pm$ 10,67	24,96 $\pm$ 10,00	0,229 <sup>*</sup>
	<b>Mediana(Q1;Q3)</b>		
Cr inicial	2,85 (2,10;3,43)	31 (50,8)	0,963 <sup>§</sup>
Cr após 1 ano	3,10 (2,50;4,98)	30 (49,2)	0,254 <sup>§</sup>

(<sup>\*</sup>)Teste t Student, (<sup>§</sup>) Teste de Mann-Whitney; TFGe : taxa de filtração glomerular estimada em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; Cr: creatinina sérica em mg/dL.



Pacientes  
em risco:

106

103

92

86

85

**Figura 15** - Sobrevida renal dos pacientes estudados em 12 meses (365 dias).

## 4 DISCUSSÃO

Este estudo é pioneiro na região nordeste do Brasil e mostra o perfil de um centro universitário especializado em nefrologia onde 39,6% dos pacientes apresentavam-se hipervolêmicos quando avaliados através da bioimpedância. Tsai et al., 2014 reportou até agora a maior prevalência de hipervolemia (65%) com base no H (avaliado pela bioimpedância) entre 0,9 e 4,1 L, já Yilmaz et al., 2014 estudou 45,4% hipervolêmicos, dados semelhantes aos de KHAN et al., 2016, com 43,4% e a menor prevalência de pacientes hipervolêmicos foi relatada por Caravaca et al., 2011 (10,8%). É importante ressaltar que esses estudos foram realizados em pacientes não dialíticos com TFGe semelhante à apresentada neste trabalho e utilizaram a bioimpedância para avaliar o estado volêmico dos pacientes. Apesar de menor a frequência de hipervolemia em nossa população, esse número ainda é preocupante, o que reflete a ineficiência dos dados aferidos apenas ao exame físico (pressão arterial, presença de edema maleolar) na detecção do estado volêmico. Uma vez a hipervolemia reconhecida como importante fator de pior prognóstico e fator independente de mortalidade na DRC (WIZEMANN et al., 2009), torna-se de extrema importância um dispositivo capaz de fornecer mais informações acerca do status hídrico de forma precoce nesses pacientes.

No presente trabalho não houve diferença nos valores de H entre os estágios da DRC, dado semelhante ao encontrado por Caravaca et al., 2011 e diferente de Yilmaz et al., 2014 e Khan et al., 2016, que encontraram maior número de hipervolêmicos nos estágios mais avançados, principalmente estágio 5.

A maioria da nossa população foi composta por mulheres e dentre os hipervolêmicos, seguindo a literatura mundial (CARAVACA et al., 2011; YILMAZ et al., 2014; TSAI et al., 2014) predominava o sexo masculino com média de idade semelhante aos encontrados nos trabalhos citados.

A hipertensão é muito frequente na população de pacientes renais crônicos e sua prevalência aumenta com a progressão da DRC (RIDAO et al., 2001). Muitos estudos mostram que a hipervolemia, decorrente do aumento do volume extracelular, resulta em hipertensão (ALVAREZ-LARA et al., 2001; CARAVACA et al., 2011; HUNG et al., 2013; TSAI et al., 2014b; KHAN et al., 2016b), porém, não foi encontrada associação entre HAS e hipervolemia em nosso estudo.

Observou-se também que pacientes diabéticos eram mais hipervolêmicos, perfil encontrado também por Caravaca et al., 2011; Tsai et al., 2013, 2014a; Hung et al., 2015; Khan et al., 2016. Isso pode ser explicado pelo fato da progressão da nefropatia diabética estar associada a mudanças no volume de fluido extracelular, contribuindo assim para a sobrecarga de fluidos (TUCKER et al., 1991).

Corroborando com dados publicados por Hung et al., 2015, foi encontrado no grupo hipervolêmicos menores valores de hemoglobina. A anemia associada à hipervolemia esteve associada ao aumento do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular e progressão da DRC quando comparada com anemia isolada (HUNG et al., 2015). Como a albumina é uma proteína negativa de fase aguda da inflamação, ou seja, tem sua concentração diminuída pela inflamação, hipoalbuminemia está relacionada a uma resposta de fase aguda em pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal e está associada a uma diminuição da sobrevida do paciente (MEHROTRA et al., 2011). No presente trabalho, níveis séricos de albumina mostraram associação negativa com o estado volêmico, fato que pode ser explicado pela hemodiluição (aumento do volume extracelular, maior volume plasmático, diluição e menor concentração de albumina e hemoglobina).

Observou-se também no presente estudo que pacientes com sobrecarga hídrica apresentavam menores AF, dado semelhante ao encontrado por Caravaca et al., 2011 e já relatada no início do século XXI por Barbosa-Silva et al., 2005 que considerou essa redução como um aumento na relação entre água extra e intracelular ou uma diminuição da massa celular.

Diferente de Caravaca et al., 2011, não encontramos associação entre IMC e status hídrico. Resultados semelhantes aos nossos foram publicados na literatura por Tsai et al., 2014b; Hung et al., 2015a; Khan et al., 2016b).

Quanto à proteinúria, não foi encontrada diferença entre os grupos estudados, diferente de R. et al., 2014, Hung et al., 2015b e Schork et al., 2016, que encontraram forte associação entre estado hipervolêmico e proteinúria de qualquer grau. E, como uma consequência clínica da hipervolemia, os pacientes que eram proteinúricos com mais frequência apresentavam edema e hipertensão, o que provocou o tratamento com diuréticos de alça e um maior número de drogas anti-hipertensivas (SCHORK et al., 2016).

Neste trabalho não foi observada associação entre estado hipervolêmico e progressão da DRC, em contraste com resultados de Tsai et al., 2014b, que apresentou um estudo prospectivo

com 472 pacientes não dialíticos com seguimento médio de 17,3 meses em que aqueles hipervolêmicos ( $H \geq 7\%$ ) apresentavam três vezes mais chance de evoluírem para DRC terminal com necessidade de terapia dialítica, e progressão rápida da TFGe aumentada em quatro vezes. Pode-se elencar alguns motivos para esse resultado como o número de pacientes, menor em relação à maioria dos estudos e tempo de seguimento menor.

#### **4.1 Limitações**

O estudo realizado foi observacional, a medida do estado de hidratação foi aferida apenas no início da pesquisa e com isso as mudanças no estado do fluido ao longo do tempo não foram consideradas. Como os parâmetros obtidos pela bioimpedância são sujeitos a mudanças ao longo do tempo, sua relação pode ser mais fiel no curto prazo do que no longo prazo. O grupo de estudo pode não representar as características de todos os pacientes portadores de DRC do serviço, já que aqueles com dispositivos endovasculares metálicos, marcapassos ou amputações importantes foram excluídos (contra-indicação à utilização da bioimpedância). O viés de seleção poderia ter influenciado os resultados. O período de acompanhamento foi curto (um ano) e isso poderia ter tido um efeito sobre os determinantes da mortalidade.

## 5 CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que a prevalência de hipervolemia em nosso meio é alto. Assim, o diagnóstico de excesso de líquido apenas através de métodos clínicos pode ser tardio e uma ferramenta não invasiva, como BCM - Fresenius Medical Care Bad Homburg, Germany, pode ser útil para o uso clínico de rotina nos hospitais e efetivamente ajudar o diagnóstico de sobrecarga de fluidos em pacientes com DRC não-dialítica.

Houve maior frequência de hipervolemia dentre os pacientes diabéticos, fato que pode aumentar a vigilância do controle volêmico nesses pacientes. É possível que os pacientes hipervolêmicos apresentaram menor albumina sérica devido à hemodiluição, situação esta que poderia explicar, pelo menos parcialmente, a relação inversa também encontrada entre hidratação e concentração de hemoglobina. Outra correlação negativa encontrada foi entre o estado volêmico e o ângulo de fase, que poderia ser explicada pela

Quanto à progressão da DRC, não foi encontrada associação entre hipervolemia e declínio de função renal e início de hemodiálise.

Estudos prospectivos com maior tempo de seguimento são importantes para melhor esclarecimento acerca da influência do status volêmico na morbimortalidade dos pacientes renais crônicos em tratamento conservador. Também, a realização de estudos de intervenção poderia esclarecer se a correção da sobrecarga de volume melhoraria os desfechos de pacientes com DRC.

## REFERÊNCIAS

- AGARWAL, R. **Hypervolemia Is Associated with Increased Mortality among Hemodialysis Patients**. *Hypertension*, v. 56, n. 3, p. 512–517, 2010.
- AGARWAL, R.; ANDERSEN, M. J.; PRATT, J. H. **On the Importance of Pedal Edema in Hemodialysis Patients**. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 3, n. 1, p. 153–158, 2008.
- ALVAREZ-LARA, M. a; MARTÍN-MALO, A.; ESPINOSA, M.; RODRÍGUEZ-BENOT, A.; ALJAMA, P. **Blood Pressure and Body Water Distribution in Chronic Renal Failure Patients**. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 16 Suppl 1, p. 94–7, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11369832>>.
- ANTLANGER, M.; HECKING, M.; HAIDINGER, M.; WERZOWA, J.; KOVARIK, J. J.; PAUL, G.; EIGNER, M.; BONDERMAN, D.; HÖRL, W. H.; SÄEMANN, M. D. **Fluid Overload in Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Study to Determine Its Association with Cardiac Biomarkers and Nutritional Status**. *BMC nephrology*, v. 14, n. 1, p. 266, 2013. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/266>>.
- BARBOSA-SILVA, M. C. G.; BARROS, A. J. D.; POST, C. L. A.; WAITZBERG, D. L.; HEYMSFIELD, S. B. **Can Bioelectrical Impedance Analysis Identify Malnutrition in Preoperative Nutrition Assessment?** *Nutrition*, v. 19, n. 5, p. 422–426, 2003.
- BARBOSA-SILVA, M. C. G.; BARROS, A. J. D.; WANG, J.; HEYMSFIELD, S. B.; JR, R. N. P. **Bioelectrical Impedance Analysis : Population Reference Values for Phase Angle by Age and Sex 1 – 3**. n. 2, p. 49–52, 2005.
- BOSY-WESTPHAL, A.; DANIELZIK, S.; DÖRHÖFER, R.-P.; LATER, W.; WIESE, S.; MÜLLER, M. J. **Phase Angle From Bioelectrical Impedance Analysis: Population Reference Values by Age, Sex, and Body Mass Index**. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 30, n. 4, p. 309–316, 2006. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0148607106030004309>>.
- CARAVACA, F.; DEL VIEJO, C. M.; VILLA, J.; GALLARDO, R. M.; FERREIRA, F. **Estimación Del Estado de Hidratación Mediante Bioimpedancia Espectroscópica Multifrecuencia En La Enfermedad Renal Crónica Avanzada**. *Nefrología*, v. 31, n. 5, p. 537–544, 2011.
- CHAMNEY, P. W.; WABEL, P.; MOISSL, U. M.; MÜLLER, M. J.; BOSY-WESTPHAL, A.; KORTH, O.; FULLER, N. J. **A Whole-Body Model to Distinguish Excess Fluid from the Hydration of Major Body Tissues**. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 85, n. 1, p. 80–89, 2007.
- CHEN, S. C.; SU, H. M.; HUNG, C. C.; CHANG, J. M.; LIU, W. C.; TSAI, J. C.; LIN, M. Y.; HWANG, S. J.; CHEN, H. C. **Echocardiographic Parameters Are Independently Associated with Rate of Renal Function Decline and Progression to Dialysis in Patients with Chronic Kidney Disease**. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 6,

n. 12, p. 2750–2758, 2011.

DE LORENZO, a; ANDREOLI, a; MATTHIE, J.; WITHERS, P. **Predicting Body Cell Mass with Bioimpedance by Using Theoretical Methods: A Technological Review.** *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), v. 82, n. 48, p. 1542–1558, 1997.

DEMIRCI, M. S.; DEMIRCI, C.; OZDOGAN, O.; KIRCELLI, F.; AKCICEK, F.; BASCI, A.; OK, E.; OZKAHYA, M. **Relations between Malnutritioninflammationatherosclerosis and Volume Status. The Usefulness of Bioimpedance Analysis in Peritoneal Dialysis Patients.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 26, n. 5, p. 1708–1716, 2011.

DITTMAR, M. **Reliability and Variability of Bioimpedance Measures in Normal Adults: Effects of Age, Gender, and Body Mass.** *American Journal of Physical Anthropology*, v. 122, n. 4, p. 361–370, 2003.

DUARTE AC, CASTELLANI FR. **Semiologia.** Axcel Books do Brasil Editora, 2002.

EICKEMBERG, M.; OLIVEIRA, C.; RORIZ, A. K.; SAMPAIO, L. R. **Bioimpedância Elétrica E Sua Aplicação Em Avaliação Nutricional Bioelectric Impedance Analysis and Its Use for Nutritional Assessments.** *Revista de Nutrição*, v. 24, n. 6, p. 883–893, 2011.

GANSEVOORT, R. T.; CORREA-ROTTER, R.; HEMMELGARN, B. R.; JAFAR, T. H.; HEERSPINK, H. J. L.; MANN, J. F.; MATSUSHITA, K.; WEN, C. P. **Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention.** *The Lancet*, v. 382, n. 9889, p. 339–352, 2013. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)>.

HERMAN, L. **Ueber Eine Wirkung Galvanischer Ströme Auf Muskeln Und Nerven.** *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, v. 6, n. 1, p. 312–360, 1872.

HUNG, S.; KUO, K.; PENG, C.; WU, C.; LIEN, Y.; WANG, Y.; TARNG, D. **Volume Overload Correlates with Cardiovascular Risk Factors in Patients with Chronic Kidney Disease.** *Kidney International*, v. 85, n. 3, p. 703–709, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.336>>.

HUNG, S.-C.; KUO, K.-L.; PENG, C.-H.; WU, C.-H.; WANG, Y.-C.; TARNG, D.-C. **Association of Fluid Retention with Anemia and Clinical Outcomes among Patients with Chronic Kidney Disease.** *Journal of the American Heart Association*, v. 4, n. 1, p. e001480, 2015a. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4330071&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

HUNG, S.-C.; LAI, Y.-S.; KUO, K.-L.; TARNG, D.-C. **Volume Overload and Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease: Clinical Observational and Animal Studies.** *Journal of the American Heart Association*, v. 4, n. 5, p. e001918–, 2015b. Disponível em: <<http://jaha.ahajournals.org/cgi/content/long/4/5/e001918>>.

JAEGER, J. Q.; MEHTA, R. L. **Assessment of Dry Weight in Hemodialysis: An Overview.** *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 10, p. 392–403, 1999.

JAFFRIN, M. Y.; MOREL, H. **Body Fluid Volumes Measurements by Impedance: A Review of Bioimpedance Spectroscopy (BIS) and Bioimpedance Analysis (BIA) Methods**. *Medical Engineering and Physics*, v. 30, n. 10, p. 1257–1269, 2008.

KALANTAR-ZADEH, K.; REGIDOR, D. L.; KOVESDY, C. P.; VAN WYCK, D.; BUNNAPRADIST, S.; HORWICH, T. B.; FONAROW, G. C. **Fluid Retention Is Associated with Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Long-Term Hemodialysis**. *Circulation*, v. 119, n. 5, p. 671–679, 2009.

KHAN, S.; FLORIS, M.; PANI, A.; ROSNER, M. H. **Chronic Kidney Disease**. *Advances in Chronic Kidney Disease*, v. 23, n. 4, p. 240–246, 2016a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2015.12.003>>.

KHAN, Y. H.; SARRIFF, A.; ADNAN, A. S.; KHAN, A. H.; MALLHI, T. H. **Chronic Kidney Disease, Fluid Overload and Diuretics: A Complicated Triangle**. *PLoS ONE*, v. 11, n. 7, p. 1–13, 2016b.

KRAEMER, M.; RODE, C.; WIZEMANN, V. **Detection Limit of Methods to Assess Fluid Status Changes in Dialysis Patients**. *Kidney International*, v. 69, n. 9, p. 1609–1620, 2006. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815517080>>.

KUSHNER, R. F. **Bioelectrical Impedance Analysis: A Review of Principles and Applications**. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 11, n. 2, p. 199–209, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1578098>>.

LEVEY, A. S.; STEVENS, L. A.; SCHMID, C. H.; ZHANG, Y. L.; CASTRO, A. F.; FELDMAN, H. I.; KUSEK, J. W.; EGGERS, P.; VAN LENTE, F.; GREENE, T.; CORESH, J.; CKD-EPI (CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION). **A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate**. *Annals of internal medicine*, v. 150, n. 9, p. 604–12, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414839>\n<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2763564>>.

MATTHIE, J. R. **Bioimpedance Measurements of Human Body Composition: Critical Analysis and Outlook**. *Expert Review of Medical Devices*, v. 5, n. 2, p. 239–261, 2008.

MEHROTRA, R.; DUONG, U.; JIWAKANON, S.; KOVESDY, C. P.; MORAN, J.; KOPPLE, J. D.; KALANTAR-ZADEH, K. **Serum Albumin as a Predictor of Mortality in Peritoneal Dialysis: Comparisons with Hemodialysis**. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 58, n. 3, p. 418–428, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.018>>.

MIALICH, M. S.; MARIA, J.; SICCHIERI, F.; AFONSO, A.; JUNIOR, J. **Analysis of Body Composition: A Critical Review of the Use of Bioelectrical Impedance Analysis**. *International Journal of Clinical Nutrition*, 2014, Vol. 2, No. 1, 1-10, v. 2, n. 1, p. 1–10, 2014.

MIX, T. C. H.; BRENNER, R. M.; COOPER, M. E.; DE ZEEUW, D.; IVANOVICH, P.; LEVEY, A. S.; MCGILL, J. B.; MCMURRAY, J. J. V.; PARFREY, P. S.; PARVING, H. H.;

PEREIRA, B. J. G.; REMUZZI, G.; SINGH, A. K.; SOLOMON, S. D.; STEHMAN-BREEN, C.; TOTO, R. D.; PFEFFER, M. A. **Rationale-Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): Evolving the Management of Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Kidney Disease**. *American Heart Journal*, v. 149, n. 3, p. 408–413, 2005.

MOE, S. M.; DRUEKE, T. B.; GROUP, for the K. W. **KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)**. *Kidney Int*, v. 76, n. Suppl 113, p. S1–S128, 2017. Disponível em: <<http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf>>.

MOISSL, U. M.; WABEL, P.; CHAMNEY, P. W.; BOSAEUS, I.; LEVIN, N. W.; BOSY-WESTPHAL, A.; KORTH, O.; MÜLLER, M. J.; ELLEGÅRD, L.; MALMROS, V.; KAITWATCHARACHAI, C.; KUHLMANN, M. K.; ZHU, F.; FULLER, N. J. **Body Fluid Volume Determination via Body Composition Spectroscopy in Health and Disease**. *Physiological Measurement*, v. 27, n. 9, p. 921–933, 2006. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0967-3334/27/i=9/a=012?key=crossref.35781993e08a8c907659c35a48d5df0d>>.

NICE. **The BCM – Body Composition Monitor for Managing Fluid in People Ha Having Ving Dialysis**. v. 5750, p. 1–44, 2015. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/mib41/resources/the-bcm-body-composition-monitor-for-managing-fluid-in-people-having-dialysis-63499161022405>>.

R., T.; Y., O.; S., M.; A., A.; K., S. **Association between Ratio of Measured Extracellular Volume to Expected Body Fluid Volume and Renal Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease: A Retrospective Single-Center Cohort Study**. *BMC Nephrology*, v. 15, n. 1, p. 6–11, 2014. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L602615013>\n<<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-189>\n<<http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=14712369&id=doi:10.1186/1471-2369-15-189&atitle=Association+between+ratio+of+>>>.

RIDAO, N.; LUÑO, J.; GARCÍA DE VINUESA, S.; GÓMEZ, F.; TEJEDOR, a; VALDERRÁBANO, F. **Prevalence of Hypertension in Renal Disease**. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, v. 16 Suppl 1, p. 70–3, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457801>>.

RIFKIN, D. E.; SHLIPAK, M. G.; KATZ, R.; FRIED, L. F.; SISCOVICK, D.; CHONCHOL, M.; NEWMAN, A. B.; MARK, J. **Rapid Kidney Function Decline and Mortality Risk in Older Adults**. *Arch Intern Med*, v. 168, n. 20, p. 2212–2218, 2010.

SBN - SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Sociedade Brasileira de Nefrologia 2013**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://sbn.org.br/>>.

SCHLOERB, P. R.; FRIIS-HANSEN, B. J.; EDELMAN, I. S.; SOLOMON, a K.; MOORE,

F. D. **The Measurement of Total Body Water in the Human Subject by Deuterium Oxide Dilution.** *The Journal of clinical investigation*, v. 29, nr. 10, n. 9, p. 1296–1310, 1950. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=436172&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

SCHORK, A.; WOERN, M.; KALBACHER, H.; VOELTER, W.; NACKEN, R.; BERTO, M.; HAERTEIS, S.; KORBMACHER, C.; HEYNE, N.; PETER, A.; HÄRING, H. U.; ARTUNC, F. **Association of Plasminuria with Overhydration in Patients with CKD.** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 11, n. 5, p. 761–769, 2016.

SESSO, R. C.; LOPES, A. A.; THOMÉ, F. S.; LUGON, J. R.; MARTINS, C. T. **Brazilian Chronic Dialysis Census 2014.** *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 38, n. 1, p. 54–61, 2016. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20160009>>.

TITZE, J. **Interstitial Fluid Homeostasis and Pressure: News from the Black Box.** *Kidney international*, v. 84, n. 5, p. 869–71, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24172732>>.

TSAI, Y. C.; CHIU, Y. W.; KUO, H. T.; CHEN, S. C.; HWANG, S. J.; CHEN, T. H.; KUO, M. C.; CHEN, H. C. **Fluid Overload, Pulse Wave Velocity, and Ratio of Brachial Pre-Ejection Period to Ejection Time in Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease.** *PLoS ONE*, v. 9, n. 11, p. 5–12, 2014a.

TSAI, Y. C.; TSAI, J. C.; CHEN, S. C.; CHIU, Y. W.; HWANG, S. J.; HUNG, C. C.; CHEN, T. H.; KUO, M. C.; CHEN, H. C. **Association of Fluid Overload with Kidney Disease Progression in Advanced CKD: A Prospective Cohort Study.** *American Journal of Kidney Diseases*, v. 63, n. 1, p. 68–75, 2014b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.06.011>>.

TSAI, Y. C.; TSAI, J. C.; CHIU, Y. W.; KUO, H. T.; CHEN, S. C.; HWANG, S. J.; CHEN, T. H.; KUO, M. C.; CHEN, H. C. **Is Fluid Overload More Important than Diabetes in Renal Progression in Late Chronic Kidney Disease?** *PLoS ONE*, v. 8, n. 12, p. 1–7, 2013.

TUCKER, B. J.; COLLINS, R. C.; ZIEGLER, M. G.; BLANTZ, R. C. **Disassociation between Glomerular Hyperfiltration and Extracellular Volume in Diabetic Rats.** *Kidney International*, v. 39, n. 6, p. 1176–1183, 1991.

VORONEANU, L.; CUSAI, C.; HOGAS, S.; ARDELEANU, S.; ONOFRIESCU, M.; NISTOR, I.; PRISADA, O.; SASCAU, R.; GOLDSMITH, D.; COVIC, A. **The Relationship between Chronic Volume Overload and Elevated Blood Pressure in Hemodialysis Patients: Use of Bioimpedance Provides a Different Perspective from Echocardiography and Biomarker Methodologies.** *International Urology and Nephrology*, v. 42, n. 3, p. 789–797, 2010.

WABEL, P.; CHAMNEY, P.; MOISSL, U.; JIRKA, T. **Importance of Whole-Body Bioimpedance Spectroscopy for the Management of Fluid Balance.** *Blood Purification*, v. 27, n. 1, p. 75–80, 2009.

WANG, A. Y.-M.; LAI, K.-N. **Use of Cardiac Biomarkers in End-Stage Renal Disease.** *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 19, n. 9, p. 1643–1652, 2008. Disponível em: <<http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2008010012>>.

WIZEMANN, V.; SCHILLING, M. **Dilemma of Assessing Volume State—the Use and the Limitations of a Clinical Score.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 10, n. 11, p. 2114–2117, 1995.

WIZEMANN, V.; WABEL, P.; CHAMNEY, P.; ZALUSKA, W.; MOISSL, U.; RODE, C.; MALECKA-MASALSKA, T.; MARCELLI, D. **The Mortality Risk of Overhydration in Haemodialysis Patients.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 24, n. 5, p. 1574–1579, 2009.

YILMAZ, Z.; YILDIRIM, Y.; OTO, F.; AYDIN, F. Y.; AYDIN, E.; KADIROGLU, A. K.; YILMAZ, M. E. **Evaluation of Volume Overload by Bioelectrical Impedance Analysis, NT-proBNP and Inferior Vena Cava Diameter in Patients with Stage 3&4 and 5 Chronic Kidney Disease.** *Renal Failure*, v. 36, n. 4, p. 495–501, 2014.

ZOCCALI, C.; MOISSL, U.; CHAZOT, C.; MALLAMACI, F.; TRIPEPI, G.; ARKOSSY, O.; WABEL, P.; STUARD, S. **Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD.** *Journal of the American Society of Nephrology*, p. ASN.2016121341, 2017. Disponível em: <<http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2016121341>>.

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETORIA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n – Cidade Universitária – Recife/PE

CEP: 50670-420 – Tel: (81) 2126.3984 – Fax: 3453.3675

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa associação entre hipervolemia e progressão de doença renal em pacientes pré-dialíticos, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Alline de Souza Alves Oliveira, Rua André Rebouças nº 118 apto 601 Rosarinho, Recife –PE CEP 52041-030. Telefone (81) 988449151, email: [alline@gmail.com](mailto:alline@gmail.com) e está sob a orientação de: Dr. Brivaldo Markman Filho Telefones para contato: (81) 99755461, e-mail [brivaldomarkman@uol.com.br](mailto:brivaldomarkman@uol.com.br).

Este Termo de Consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O(a) Sr<sup>(a)</sup> está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar pesquisa associação entre hipervolemia e progressão de doença renal em

pacientes pré-dialíticos. Para isso, será necessário responder um questionário sobre sua condição de saúde e submeter-se ao estudo da análise corporal através da bioimpedância.

**RISCOS:** De acordo com a metodologia aplicada, o estudo proposto implicará em riscos mínimos, como por exemplo: constrangimento ao responder ao questionário sobre condições demográficas, socioeconômicas e clínicas. Entretanto o questionário será aplicado em local reservado e de forma individual.

**BENEFÍCIOS:** Após o término do acompanhamento, os participantes do estudo receberão os resultados dos exames realizados. Os responsáveis legais pelas instituições e profissionais envolvidos na pesquisa serão informados sobre todos os resultados encontrados e também sobre a condição de saúde de cada integrante.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através de entrevista ficarão armazenados em computador pessoal, sob pena de responsabilidade do pesquisador, no endereço (acima informado), pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – primeiro andar, sala 4 – Cidade Universitária, Recife – PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 21268588 – email: [cepcccs@ufpe.br](mailto:cepcccs@ufpe.br)

---

(assinatura do pesquisador)

#### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO

(A)

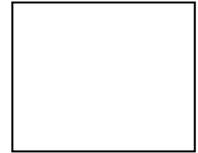
Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo associação entre hipervolemia e progressão de doença renal em pacientes pré-dialíticos como voluntário (a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_



Impressão digital

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e o aceite do voluntário (a) em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Testemunha

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_



## APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO CLÍNICO / LABORATORIAL

### APÊNDICE B QUESTIONÁRIO CLÍNICO / LABORATORIAL

DATA: \_\_\_\_\_

NOME \_\_\_\_\_  
 PRONTUÁRIO \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_ DN \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IDADE \_\_\_\_\_  
 ENDEREÇO \_\_\_\_\_ BAIRRO \_\_\_\_\_  
 TELEFONE \_\_\_\_\_ CIDADE \_\_\_\_\_  
 EMAIL \_\_\_\_\_

#### ETIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

DIABETES (t \_\_\_\_\_)                      OBESIDADE  
 HAS (t \_\_\_\_\_)                      DISLIPIDEMIA  
 DRPAD                                      AVC  
 ESQUISTOSSOMOSE  
 GLOMERULOPATIA  
 IAM                                      PNC  
 INDETERMINADO                      NEFROLITÍASE  
 HISTÓRIA FAMILIAR                      OUTRAS

#### Critérios de exclusão?

- 1) Uso de prótese ou dispositivos metálicos.
- 2) Obesidade grau III ou anasarca.
- 3) Presença de amputação de membros superiores ou inferiores.

#### COMORBIDADES

DIABETES (t \_\_\_\_\_)  
 HAS (t \_\_\_\_\_)

<u>CLEARENCE DE CREATININA</u>	59 – 45	44-30	29-15	<15
CKD-EPI _____	ESTAGIO: <input type="checkbox"/> III A	<input type="checkbox"/> III B	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> V
MDRD _____	ESTAGIO: <input type="checkbox"/> III A	<input type="checkbox"/> III B	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> V
CKG _____	ESTAGIO: <input type="checkbox"/> III A	<input type="checkbox"/> III B	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> V

#### RESULTADO DOS EXAMES

HB _____	HT _____	Cr _____	Na _____	Rel alb/Cr _____	Prot 24h _____
K _____	Alb _____				
LABSTIX:    neg    traço(+)    30 mg/dL (++)    100 mg/dL (+++)    500 mg/dL					

NÚMERO DE ANTI HIPERTENSIVOS: \_\_\_\_\_  
 USO DE DIURÉTICO:  SIM     NÃO  
 MEDICAÇÕES EM USO: \_\_\_\_\_

#### EXAME FÍSICO:

PESO \_\_\_\_\_ Kg    ALTURA \_\_\_\_\_    IMC \_\_\_\_\_    RAÇA DECLARADA: \_\_\_\_\_  
 PRESSÃO ARTERIAL: \_\_\_\_\_  
 EDEMA DE MEMBROS INFERIORES:     SIM     NÃO

#### BIOIMPEDÂNCIA – BCM

Peso \_\_\_\_\_    Altura \_\_\_\_\_    IMC \_\_\_\_\_  
 Água corporal total (OH) (litros e %) \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

#### CLEARENCE DE CREATININA APÓS UM ANO DE SEGUIMENTO

CKD-EPI \_\_\_\_\_    ESTAGIO:  III B     IV    Ângulo de Fase (°): \_\_\_\_\_  
 ÓBITO? SIM     NÃO   
 INICIOU DIÁLISE? SIM     NÃO

## ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE  
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA DE  
SERVIÇOS HOSPITALARES

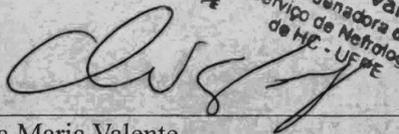


**CARTA DE ANUÊNCIA**

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos (o) a pesquisador (a) Alline de Souza Alves Oliveira a desenvolver o seu projeto de pesquisa Associação entre hipervolemia e progressão de doença renal em pacientes pré-dialíticos, que está sob a coordenação/orientação do(a) Prof. (a) Brivaldo Markman Filho cujo objetivo é avaliar o perfil volêmico dos pacientes atendidos no ambulatório de doença renal crônica pré-diálise e a associação entre hipervolemia e progressão da doença renal para estágio terminal, no ambulatório de nefrologia deste hospital.

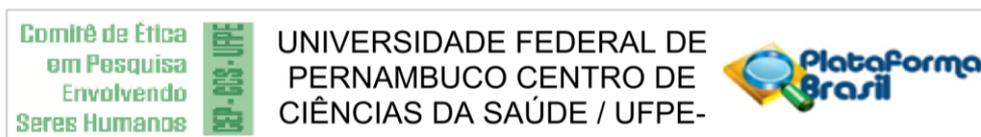
A aceitação está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Recife, em 28/02/2018

  
Dra. Lucila M. Valente  
Coordenadora do  
Serviço de Nefrologia  
de HC - UFPE

Lucila Maria Valente  
(assinatura e carimbo)

## ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Associação entre hipervolemia e progressão de doença renal em pacientes pré-dialíticos

**Pesquisador:** alline de souza alves oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 47709415.9.0000.5208

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.214.972

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de pesquisa da aluna Alline de Souza Alves Oliveira para elaboração da dissertação para obtenção do grau de mestre. Tem como orientador o Dr. Brivaldo Markman Filho e como Co-orientadora a Dra. Lucila Maria Valente.

O estudo tem como objetivo avaliar a associação entre hipervolemia, aferida por meio de bioimpedância e a progressão de doença renal em pacientes com DRC pré-diálise. Trata-se de um estudo do tipo coorte prospectivo, sendo estimada a inclusão de 150 voluntários maiores de 18 anos com Taxa de Filtração Glomerular <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. A amostra será por conveniência e constituída por voluntários portadores de DRC em tratamento conservador cadastrados no ambulatório especializado do Serviço de Nefrologia do HC/UFPE. O período de acompanhamento será de 12 meses.

Inicialmente será aplicado um questionário para obtenção dos dados demográficos, socioeconômicos, antropométricos e clínicos. Os pacientes serão submetidos à aferição do peso e altura, pressão arterial e exame físico para avaliação de edema de membros inferiores. Após essa etapa, será realizada a aferição da composição corporal através da bioimpedância. O estudo estará dividido em duas partes: no primeiro momento haverá a seleção e coleta dos dados dos voluntários por um período de 6 meses, e no segundo momento, após um ano a pesquisadora irá

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

**Bairro:** Cidade Universitária

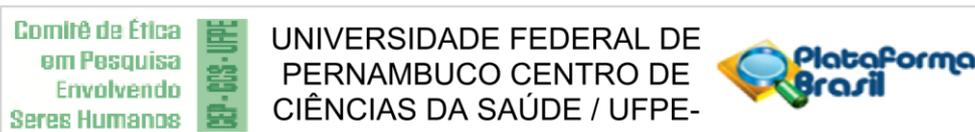
**CEP:** 50.740-600

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2126-8588

**E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.214.972

avaliar as variáveis previamente relacionadas nos objetivos. Estes dados serão correlacionados em conjunto com a função renal no período de 12 meses e submetidos à análise estatística.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivos:

Geral: Avaliar a associação entre hipervolemia e progressão da doença renal para um estágio terminal.

Específicos:

Avaliar o perfil clínico dos participantes por meio das seguintes variáveis: idade, sexo, índice de massa corporal, história de tabagismo, número de anti-hipertensivos utilizados, uso de diuréticos, presença de edema de membros inferiores ao exame físico e pressão arterial.

Avaliar o perfil laboratorial dos participantes por meio das seguintes variáveis: creatinina sérica, taxa de filtração glomerular (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) calculada através das fórmulas MDRD/ CG/ CKD-EPI, uréia, hemoglobina sérica, albumina sérica, sódio, potássio, relação albumina/creatinina, proteinúria de 24h, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, PTH, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina.

Determinar o estado de hidratação dos pacientes com DRC em tratamento conservador através da Espectoscopia de Bioimpedância

Descrever a presença de eventos cardiovasculares aterotrombóticos (doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral) nos pacientes com hipervolemia;

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

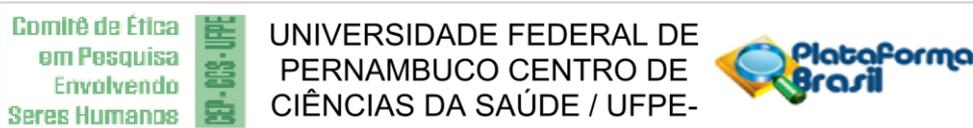
Riscos

O estudo implicará em riscos mínimos, como por exemplo: constrangimento ao responder ao questionário sobre condições demográficas, socioeconômicas e clínicas. Entretanto o questionário será aplicado em local reservado e de forma individual. O exame de bioimpedância não oferece risco ao paciente e não causa dor.

Benefícios

Os resultados alcançados com essa pesquisa possibilitarão o conhecimento, através de um novo método como a bioimpedância, do estado volêmico dos pacientes renais crônicos pré-diálise de nossa região.

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.214.972

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo cujos resultados poderão avaliar a importância da hipervolemia na progressão da doença renal crônica na nossa região e proporcionar uma melhor adequação na conduta clínica desses pacientes. Apresenta metodologia adequada com critérios de inclusão e exclusão bem definidos. A documentação anexada atende aos requisitos da Resolução 466.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de Rosto adequadamente preenchida

TCLE redigido de forma clara contemplando as informações necessárias ao voluntário.

Orçamento estimado em R\$ 4.095,00 referente a material de escritório e aquisição de Kit de eletrodos descartáveis utilizados na bioimpedância sob a responsabilidade do pesquisador.

Carta de anuência do Serviço de Nefrologia anexada

Autorização para utilização do banco de dados fornecida pelo HC-UFPE

Curriculum da pesquisadora e orientadores anexados.

Cronograma a coleta de dados será realizada em duas etapas: outubro a dezembro de 2015 e setembro a dezembro de 2016.

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Considerações Finais a critério do CEP:**

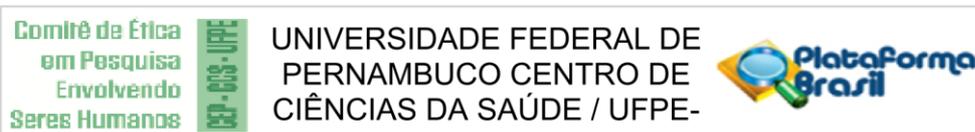
O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.214.972

Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

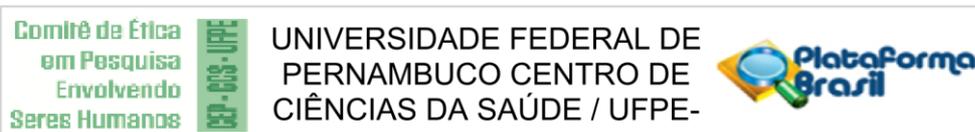
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Folha de Rosto	folha de rosto.JPG	30/07/2015 09:51:56		Aceito
Outros	anuencia.JPG	30/07/2015 09:59:56		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_559323.pdf	30/07/2015 10:02:33		Aceito
Outros	autorização.JPG	30/07/2015 10:52:11		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Alline Termo de consentimento livre e esclarecido (21).docx	30/07/2015 10:52:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto de pesquisa - Alline.docx	30/07/2015 10:53:11		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Alline de Souza Alves Oliveira) (1).pdf	30/07/2015 10:53:34		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Brivaldo Markman Filho).pdf	30/07/2015 10:53:49		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Lucila Maria Valente).pdf	30/07/2015 10:54:05		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_559323.pdf	30/07/2015 10:58:57		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.214.972

Não

RECIFE, 04 de Setembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Gisele Cristina Sena da Silva Pinho**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br