



FERNANDA APARECIDA GONÇALVES

**ALTERAÇÕES DO POTÁSSIO SÉRICO EM PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE PERITOENAL**

São Paulo

2020

FERNANDA APARECIDA GONÇALVES

**ALTERAÇÕES DO POTÁSSIO SÉRICO EM PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE PERITONEAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina - da Universidade Nove de Julho – UNINOVE, para a obtenção do título de Mestre em Ciência em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Rosilene Motta Elias

SÃO PAULO

2020

Gonçalves, Fernanda Aparecida.

Alterações do potássio sérico em pacientes com doença renal crônica em diálise peritoenal. / Fernanda Aparecida Gonçalves 2020. 52 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2020.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Rosilene Motta Elias .

1. Raça. 2. Potássio sérico. 3. Afro-americano. 4. Ascendência africana. 5. Fator de risco genético.

I. Elias, Rosilene Motta. II. Título.

CDU 616



São Paulo 16 de abril de 2020

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluna: FERNANDA APARECIDA GONÇALVES

Título da dissertação: ALTERAÇÕES DO POTÁSSIO SÉRICO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE PERITONEAL

Presidente: PROFA. DRA. ROSILENE MOTTA ELIAS Rosilene Motta Elias

Membro: PROFA. DRA. MARIA APARECIDA DALBONI Maria Aparecida Dalboni

Membro: PROFA. DRA. ZITA MARIA LEME BRITO Zita Maria Leme Brito

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela força e oportunidade de concretizar este trabalho.

A professora orientadora Dra. Rosilene Motta Elias, pela paciência, disponibilidade, amplo conhecimento na área de nefrologia e excelente liderança durante toda a construção desta dissertação.

Aos professores do mestrado em Medicina da Universidade Nove de Julho, pelo apoio e estímulos para a pesquisa científica.

Ao Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) – Serviço de Nefrologia, por permitir a coleta de dados.

A Força Aérea Brasileira pelo incentivo e apoio.

A minha família pela paciência e colaboração durante toda essa caminhada, sobretudo a minha filha Laura.

Se eu vi mais longe foi por estar sobre ombros de gigantes.

Isaac Newton

RESUMO

Introdução: A hipocalemia é um distúrbio eletrolítico bem descrito em pacientes em diálise peritoneal (DP). A hipercalemia, no entanto, ainda é negligenciada, embora também represente um fator de risco para mortalidade. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e/ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (IECA/BRA), diuréticos e inibidores da bomba de prótons (IBP) podem interferir nos níveis de potássio nesses pacientes.

Métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo que avaliou o potássio sérico mensal em pacientes em DP por um período de 5 anos. Os distúrbios séricos de potássio foram avaliados como tempo médio e número de episódios de hipocalemia e hipercalemia por paciente. Medicamentos prescritos como IECA/BRA, diuréticos e omeprazol foram avaliados.

Resultados: Avaliamos 2025 medidas de potássio obtidas de 146 pacientes. O potássio sérico variou de 2,5 a 8,3 mEq/L com uma média de $4,72 \pm 0,74$ mEq/L. A hipocalemia foi encontrada em 59 medidas (2,9%) obtidas de 35 pacientes (23,9%), enquanto a hipercalemia foi demonstrada em 269 (13,3%) medidas obtidas de 74 pacientes (50,7%). A hipocalemia esteve associada à menor albumina sérica ($p=0,022$), raça ($p=0,031$) e uso de omeprazol ($p=0,024$). A hipocalemia associada ao omeprazol foi observada apenas em pacientes não anúricos e permaneceu como fator de risco independente mesmo após ajustes. Os pacientes que tiveram hipercalemia foram mais propensos a apresentar anúria ($p=0,001$) e estarem em uso de furosemida ($p=0,0001$).

Conclusão: Tanto hipercalemia como hipocalemia são muito frequentes em pacientes em DP e devem ser monitorados. Estudos intervencionistas devem abordar o impacto da interrupção do IBP nos níveis de potássio.

Palavras-chave: Raça; Potássio sérico; Afro-americano; Ascendência africana; Fator de risco genético

ABSTRACT

Background: Hypokalemia is a well-described electrolyte disturbance in patients on peritoneal dialysis (PD). Hyperkalemia, however, is still overlooked, although also represents a risk factor for mortality. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin receptor blockers (ACE/ARB), diuretics, and proton pump inhibitor (PPI) can interfere with potassium levels in these patients.

Methods: This is a retrospective study that evaluated monthly serum potassium in a 5-year period. Serum potassium disturbances were evaluated as time-average, and number of hypo- and hyperkalemia episodes per patient. Prescribed medication such as ACE/ARB, diuretics and omeprazole were recorded.

Results: We evaluated 2025 potassium measurements obtained from 146 patients on PD. Serum potassium ranged from 2.5 to 8.3 mEq/L with an average of 4.72 ± 0.74 mEq/L. Hypokalemia was found in 59 measurements (2.9%) obtained from 35 patients (23.9%) whereas hyperkalemia was demonstrated in 269 (13.3%) measurements obtained from 74 patients (50.7%). Hypokalemia was associated with low albumin ($p=0.022$), race ($p=0.031$) and omeprazole use ($p=0.024$). Omeprazole-associated hypokalemia was seen only in non-anuric patients and remained an independent risk factor even after adjustments. Patients who had hyperkalemia were more likely to be anuric ($p=0.001$) and in use of furosemide use ($p=0.0001$).

Conclusion: Hyperkalemia and hypokalemia are very frequent in patients on PD and should be closely monitored. Interventional studies should address the impact of discontinuing omeprazole in the levels of potassium.

Keywords: Race; Serum potassium; African american; African decent; Genetic risk factor

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	2
1.1	Doença Renal Crônica.....	2
1.2	Diálise Peritoneal.....	4
1.3	Diálise Peritoneal e alterações do potássio sérico.....	7
1.4	Justificativa.....	12
2	OBJETIVOS.....	13
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
3.1	Pacientes.....	16
3.2	Dados Laboratoriais.....	16
3.3	Prescrição da Diálise Peritoneal.....	16
3.4	Desfechos.....	18
3.5	Análise Estatística.....	18
4	RESULTADOS.....	20
4.1	Características de pacientes que tiveram hipocalemia	22
4.2	Características de pacientes que tiveram hipercalemia	24
4.3	Relação entre diurese residual e distúrbios do potássio.....	26
5	DISCUSSÃO.....	29
6	BIBLIOGRAFIA.....	33
7	ANEXOS.....	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Classificação da DRC conforme KDIGO (<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>)	3
Figura 2.	Total de pacientes prevalentes em diálise no Brasil desde o ano de 2000	4
Figura 3.	Imagem ilustrativa de pacientes em diálise peritoneal	6
Figura 4.	Histograma da distribuição de potássio. As linhas pontilhadas marcam valores no limite da normalidade	21
Figura 5.	Representação gráfica dos episódios de hipocalemia e hipercalemia em número absoluto e percentual	22
Figura 6.	Relação entre o uso de omeprazol e ocorrência de hipocalemia	24
Figura 7	Representação da diurese inicial (no momento de entrada em diálise peritoneal) e final (no fim do período de acompanhamento ou saída do método) em pacientes sem e com hipercalemia (Figuras 7A e 7B, respectivamente), assim como em pacientes sem e com hipocalemia (Figuras 7C e 7D, respectivamente), assim como o delta destas variações em pacientes de acordo com a presença de hipercalemia e hipocalemia (Figuras 7E e 7F, respectivamente).	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Prevalência de hipocalcemia em pacientes em DP	11
Tabela 2.	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes	20
Tabela 3.	Comparação entre pacientes com e sem episódio (s) de hipocalcemia	23
Tabela 4.	Comparação entre pacientes com e sem episódio (s) de hipercalcemia	25

ABREVIACOES

APD	<i>Automated Peritoneal Dialysis</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CAPD	Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
DP	Diálise Peritoneal
DPA	Diálise Peritoneal Automática
DRC	Doença Renal Crônica
HD	Hemodiálise
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBP	Inibidor de bomba de Prótons
K	Potássio
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
Mg	Magnésio
MDRM	<i>Modification of Diet in Renal Disease Study Group</i>
Na	Sódio
nPNAP	<i>Protein Equivalent of Nitrogen Appearance</i>
TFG	Taxa de Filtrao Glomerular
TFGe	Taxa de Filtrao Glomerular Estimada

1 Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença Renal Crônica

A Doença Renal Crônica (DRC), por ser altamente prevalente e por ser associada a altas taxas de mortalidade, principalmente de causa cardiovascular, é reconhecida como um problema de saúde pública (VIGITEL BRASIL, 2011; IBGE, 2011; Go. S. et al., 2014). A prevalência de doenças cardiovasculares tem aumentado devido ao proporcional aumento na prevalência de doenças como hipertensão e diabetes, duas das principais causas de DRC, bem como devido ao envelhecimento e aumento da expectativa de vida.

O termo DRC é usado para as alterações heterogêneas que afetam tanto a estrutura quanto a função renal, tem múltiplas causas e fatores prognósticos. Os indivíduos sob o risco de desenvolver DRC são: pessoas com diabetes, hipertensas, idosos, portadores de obesidade, histórico de doença do aparelho circulatório, histórico de DRC na família, tabagismo e uso de agentes nefrotóxicos.

O rim tem como funções a excreção de produtos finais de diversos metabolismos, produção de hormônios, controle do equilíbrio hidroeletrolítico, do metabolismo acidobásico e da pressão arterial. Na prática clínica, a função excretora renal pode ser medida através da Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Uma diminuição da TFG ou presença de alterações estruturais que persistem por meses definem a DRC. A TFG além de ser medida, pode também ser estimada (TFGe) por fórmulas, sendo as mais comumente usadas a MDRD, derivada do estudo *Modification of Diet in Renal Disease Study Group* (KLAHR et al., 1994) e a CKD-EPI, do estudo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (LEVEY et al., 2009).

Uma TFG alterada ou mesmo normal, mas com evidência de dano renal parenquimatoso (albuminúria > 30mg/24 horas ou relação albuminúria/creatininúria - RAC – maior que 30mg/g, hematúria de origem glomerular, alterações eletrolíticas ou outras anormalidades tubulares, alterações detectadas por histologia ou através da biopsia renal) ou alteração em exame de imagem (rins policísticos, hidronefrose, cicatrizes corticais, ou alterações da textura cortical, sinais de doença infiltrativa, estenose da artéria renal) configuram a DRC, segundo BRASIL, 2014. Uma classificação da DRC proposta pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) divide a DRC em estágios de 1 a 5 de acordo com TFG assim como em A1, A2 e A3 de acordo com a proteinúria. A figura 1 ilustra esta classificação.

Figura 1. Classificação da DRC conforme KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)

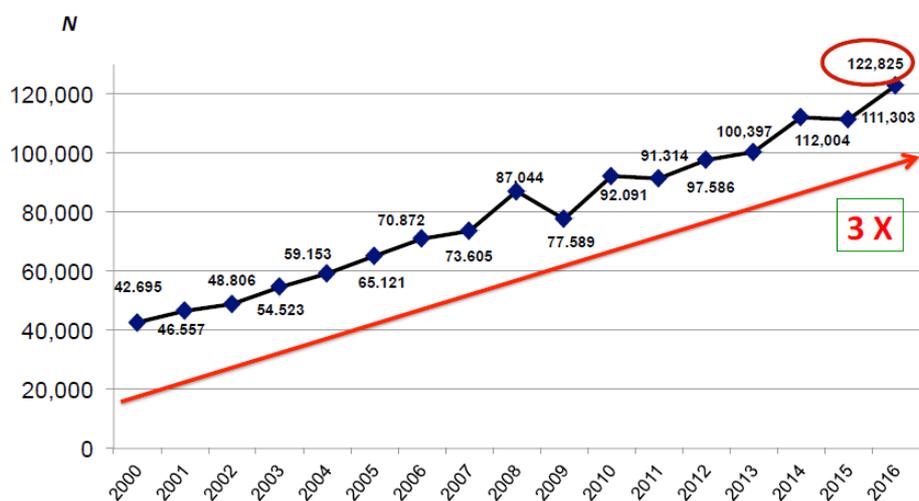
Prognóstico de insuficiência renal crônica por GFR e categorias da albuminúria: KDIGO 2012				Categorias dos níveis de albuminúria		
				Descrição e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal para ligeiro aumento	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias de GFR (ml/min/1.73m ²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Diminuição ligeira	60-89			
	G3a	Diminuição moderada	45-59			
	G3b	Diminuição pouco severa	30-44			
	G4	Diminuição grave	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Fonte: Modificado com autorização da Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28

Legenda - Verde: risco baixo (se não existirem outros marcadores de doença renal, sem doença renal crônica); Amarelo, risco moderadamente aumentado; Laranja, risco alto; Vermelho, risco muito alto. GFR, glomerular filtration rate, em português TFG, taxa de filtração glomerular; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Para pacientes em estágio 5, há indicação de início de terapia renal substitutiva. No Brasil, mais de 120.000 pacientes encontram-se em diálise, número crescente, como ilustrado na Figura 2. Os métodos de terapia renal substitutiva incluem a hemodiálise (HD) e a diálise peritoneal (DP). A HD é comumente realizada em 3 vezes por semana, em geral com duração de 3:30-4:00 horas, o que chamamos de hemodiálise convencional. Esta modalidade dialítica também pode ser realizada em esquemas mais intensivos como a HD curta diária, realizada em geral 5 a 6 vezes por semana, com duração de 2:00-3:00h por sessão, assim como a HD longa, de 6:00-8:00h de duração, realizada em ambiente domiciliar ou em clínicas, em geral no período noturno.

Figura 2. Total de pacientes prevalentes em diálise no Brasil desde o ano 2000.



Fonte: Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2016.

<https://sbn.org.br/categoria/censo-2016/>

1.2 Diálise peritoneal

Entre todos os pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, somente 8,9% realizam DP, segundo o Censo da Sociedade Brasileira de 2006 (disponível em <https://sbn.org.br/categoria/censo-2016/>).

Na DP o processo de difusão ocorre no peritônio, que funciona como um filtro natural. O peritônio é uma membrana porosa e semipermeável que reveste os principais órgãos abdominais. O espaço entre os órgãos é denominado cavidade peritoneal. Um líquido de diálise é colocado na cavidade e drenado, através de um cateter de tubo flexível e biocompatível. O cateter é implantado, por meio cirúrgico, no abdome, sendo o mais utilizado o cateter de Tenckhoff. A solução da diálise é infundida, permanecendo por um tempo determinado na cavidade e depois drenada. A solução entra em contato com

o sangue dos vasos peritoneais e permite a remoção das substâncias acumuladas como ureia, creatinina e potássio, através de processo de difusão (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2015). A ultrafiltração também ocorre na DP, proporcionada pelo poder osmótico da glicose, principal componente das soluções de diálise no mercado.

A DP pode ser realizada de forma manual (diálise peritoneal ambulatorial contínua ou em inglês *continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD) ou automática, que utiliza uma máquina cicladora à noite (diálise peritoneal automática ou em inglês *automated peritoneal dialysis*, APD).

A DP é uma alternativa viável e segura para o paciente com DRC. Mesmo se a DP for iniciada de forma não planejada, dados da literatura mostram que a mortalidade é semelhante à de pacientes tratados por HD não planejada, sendo inferior o número de complicações infecciosas, incluindo bacteremia. A opção do método dialítico DP deve ser oferecida de forma imparcial a todos os pacientes sem contraindicações para sua realização e que necessitam iniciar diálise de forma urgente (MENDES et al., 2017).

A DP permite uma melhor qualidade de vida ao paciente com DRC e similar mortalidade quando comparada à HD (BRASIL, 2014).

Imagem ilustrativa de paciente iniciando uma sessão de DP é ilustrada adiante na Figura 3.

Figura 3. Imagem ilustrativa de paciente em diálise peritoneal



Fonte: Modificado de *Ontario Renal Network*, Manual.

https://ukidney.com/images/pdf/web/pdfs/ORN_PD_manual.pdf

A doença cardiovascular é a principal causa de morte em pacientes submetidos à DP (COLLINS et al., 2011). Entretanto, os fatores de risco assim como seu manejo diferem daqueles da HD. Características peculiares da DP são:

1) A perda da função renal residual é um marcador importante de mortalidade (WANG e LAI, 2006);

2) As soluções de diálise (dialisato) comumente utilizadas na terapia tem altas concentrações de glicose, o que se associa com síndrome metabólica (HOLMES, 2009);

3) Remoção de volume e sal são essenciais para a diminuição do risco cardiovascular, o que se torna difícil com a perda de função renal residual e perda da capacidade de ultrafiltração do peritônio.

Devido a estas peculiaridades, a Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal publicou diretrizes para o manejo do risco cardiovascular, baseadas em dados obtidos na literatura oriundos de trabalhos randomizados ou observacionais, deste que estes tenham incluído pelo menos 100 pacientes (WANG et al., 2015). Nestas diretrizes, sugere-se que o potássio seja mantido em concentrações normais, o que não foi baseado em alto nível de evidência. Além disso, foi salientado que não se sabe se a correção do potássio irá diminuir o risco cardiovascular.

1.3 Diálise peritoneal e alterações do potássio sérico

O potássio é um eletrólito essencial para a regulação da condução nervosa e da contração muscular, sobretudo para o músculo cardíaco. Alterações nas concentrações de potássio podem levar a arritmias e mortalidade, o que justifica entender as causas de sua ocorrência assim como um tratamento ideal.

Como salientado anteriormente, a maior causa de mortalidade em pacientes em diálise é de origem cardiovascular (MODI et al., 2019). Esta mortalidade em pacientes em diálise pode ser explicada por diversos fatores de risco, que, didaticamente podem ser divididos em tradicionais, não tradicionais e relacionados à DRC e ao procedimento dialítico em si. Em detalhes: 1. Fatores de riscos tradicionais são:

hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, idade, obesidade, história familiar de doença cardiovascular, dislipidemia; (LONGENECKER et al., 2002); 2. Fatores de risco não tradicionais são: apneia do sono, inflamação, desnutrição; (BEBERASHVILI et al., 2016; TUOHY et al., 2016; CARRERO e STENVINKEL, 2010); 3. Fatores de risco inerentes à DRC são: anemia, sobrecarga de volume e distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (DMO-DRC); (ZOCCALI, 2000; AGARWAL, 2010; WEIR, 2010; PALMER et al., 2015; LONDON et al., 2013); 4. Fatores de risco relacionados ao procedimento dialítico são: miocárdio atordoado (*myocardial stunning*) e arritmias; (POULIKAKOS et al., 2014a; KALRA e POULIKAKOS, 2018; POULIKAKOS et al., 2019; BURTON et al., 2009);

Alterações do potássio em pacientes em HD podem ser decorrentes do ganho de peso interdialítico e retirada deste volume em um tempo curto durante uma sessão de hemodiálise convencional, medida pela taxa de ultrafiltração, ou seja, volume total de ultrafiltração por tempo de procedimento. Além disso, morte súbita por hipercalemia ao final do maior intervalo interdialítico e a que ocorre após a sessão de HD, provocada pelo descolamento de potássio entre os compartimentos intracelular e intravascular (denominado *shift* de potássio) ajudam a explicar a mortalidade cardiovascular em pacientes em HD (BLEYER et al., 1999).

Por outro lado, a DP é realizada de modo mais contínuo, trazendo menor sobrecarga cardíaca e favorecendo um melhor controle do potássio. Nesta população, muitas vezes o paciente apresenta função renal residual, embora a capacidade de autoregulação do metabolismo do potássio esteja prejudicada. Além disso, a diálise em si promove a retirada de potássio, fenômeno que não consegue ser regulado. Em geral, pacientes em DP tem uma dieta mais liberal de frutas e verduras em relação ao preconizado para pacientes em HD. Desta forma, pacientes em DP, a depender da presença ou não de diurese residual, das condições nutricionais e de dieta, além da dose de diálise prescrita (3 ou 4 trocas ao dia, com volumes de infusão variáveis) podem ser mais propensos à hipercalemia ou hipocalemia.

Alguns estudos tem descrito que hipocalemia é um problema frequente em pacientes em DP, enquanto poucos estudos abordam o tema hipercalemia. Alguns estudos que abordaram distúrbios de potássio em DP estão detalhados a seguir:

a) Szeto e colaboradores (2005) em um estudo prospectivo observaram alta prevalência de hipocalemia na população chinesa em DP, que se correlacionou com maior mortalidade, desnutrição e maior número de comorbidades.

b) Kim e colaboradores (2007) estudaram 68 pacientes em DP (CAPD), evidenciando que o nível sérico de albumina e o volume de ultrafiltração no teste de equilíbrio peritoneal foram fatores independentes associados à hipocalemia, sugerindo que a concentração sérica de potássio pode ser um importante marcador nutricional nesta população. Neste estudo, hipocalemia foi encontrada em 10% dos pacientes. Pacientes com hipocalemia tinham menor índice de massa corpórea e menor massa magra, o que denota desnutrição.

c) Chuang e colaboradores (2009) relataram uma associação de peritonite com hipocalemia em pacientes em DP. Os autores demonstraram que pacientes em DP com hipocalemia tinham menor albumina, menor fósforo, menor colesterol e menor ingestão proteica, medida através da *protein equivalent of nitrogen appearance* (nPNAP), aspectos comuns em pacientes desnutridos. Além disso, estes pacientes tiveram maior prevalência de peritonite possivelmente devido à translocação de microorganismos da mucosa intestinal para a cavidade peritoneal, sendo *Enterobacteriaceae* o organismo predominante causador de peritonite. Nenhum paciente neste estudo teve hipercalemia.

d) Jung e colaboradores (2009) verificaram as concentrações de potássio no primeiro mês de DP, excluíram pacientes com hipercalemia e dividiram os demais em normocalemia e hipocalemia, que foi avaliada ao final de 13 meses. Hipocalemia foi encontrada em 7,2% dos pacientes em DP. Pacientes hipocalêmicos no 13º mês tiveram maior queda de albumina e menor nPNAP.

e) Torlén e colaboradores (2012), demonstraram que a hipocalemia contribui para um excesso de risco cardiovascular e conseqüentemente um alto risco de morte em pacientes em DP. Os autores evidenciaram que a hipocalemia ocorreu em 10% da amostra estudada e que foi responsável por um risco de 3,3 vezes maior de morte em DP em comparação com pacientes em HD. Kwan e Szeto (2012) em um editorial ressaltaram a importância deste estudo por ter incluído uma amostra significativa, com mais de 10.000 pacientes em DP. Estes autores salientaram ainda que a hipocalemia poderia justificar a alta taxa de mortalidade observada em pacientes em DP.

f) Yu e colaboradores (2014) avaliaram em um estudo transversal os possíveis fatores associados à alta prevalência de hipocalemia em pacientes com DP. A prevalência de hipocalemia foi significativamente maior (22,2% vs. 9,3%, $p < 0,05$) em pacientes não anúricos que dialisavam com 4 trocas por dia. Fatores que influenciaram de forma independente para o risco de hipocalemia foram a ingestão de potássio, a água intracelular, o número de trocas de diálise e a função renal residual.

Os estudos citados acima, além de outros na literatura, mostram uma incidência da hipocalcemia nos pacientes em DP entre 10% a 59%, que resultou em complicações incluindo uma maior taxa de mortalidade. Estudo mais antigo já descrevia hipocalcemia como uma alteração eletrolítica que ocorria em 10 a 30% dos pacientes em DP. (KHAN et al., 1996). Ressalta-se, porém, que não há tratamento padrão para a hipocalcemia em DP além do suplemento do potássio por via oral e mesmo diuréticos poupadores de potássio podem não ser eficazes (Yongsiri et al., 2015).

A tabela 1 resume os estudos citados acima que avaliaram distúrbios do potássio em pacientes em DP.

Tabela 1. Prevalência de hipocalcemia em pacientes em DP

Autor	Ano	Potássio avaliado	N	Hipocalcemia, %	Hipercalemia, %
Szeto e cols.	2005	Média em 3 medidas	266	20,3	Sem dados
Kim e cols.	2007	Média em 3 medidas	68	10,3	2,9
Chuang e cols.	2009	Pelo menos 1 medida < 3,5mEq/l em 6m	140	58,6	0
Jung e cols.	2009	Valor no 13º mês	82	7,3	9,7 (excluídos)
Torlén e cols.	2012	Média 1 ^{os} 3 m	10468 (DP) 11651 (HD)	10 (DP) 2 (HD)	7,5 (DP) 12 (HD)
Yu e cols.	2014	Única medida	243	22 não anúricos 9,3 anúricos	Sem dados

DP, diálise peritoneal; HD, hemodiálise; m, meses.

Um resumo dos achados até o momento mostra uma prevalência bastante variável de hipocalcemia em DP, avaliada de formas diferentes e com desenhos de estudos distintos. A maior parte dos resultados denota uma associação de hipocalcemia com desnutrição e maior risco de mortalidade de pacientes com hipocalcemia, sem interação com uso de drogas que potencialmente podem influenciar a concentração de potássio, tais como diuréticos e inibidores de enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueador de receptor de angiotensina (BRA). A hipercalemia, por outro lado, parece ser negligenciada nos estudos, apesar de ser descrita em até 12% dos pacientes em um dos estudos (TORLÉN et al., 2012).

1.4 JUSTIFICATIVA

Existe grande variabilidade na prevalência de hipocalemia e hipercalemia em pacientes em DP, através de definições também variadas e muitas vezes baseadas em uma única medida de potássio. A literatura destaca principalmente a ocorrência de hipocalemia em pacientes em DP, porém a prática clínica mostra episódios não raros de hiperpotassemia nesta população. Desta forma, acreditamos que novos estudos sejam necessários para confirmar a prevalência de ambos distúrbios eletrolíticos, hipocalemia e hipercalemia em pacientes em DP, através da análise de múltiplas mensurações ao longo do tempo de terapia.

2 Objetivos

2. OBJETIVOS

O objetivo do nosso estudo é avaliar a ocorrência de hipocalemia e de hipercalemia em pacientes em DP, correlacionando os resultados com dados clínicos, demográficos e bioquímicos, presença de diurese residual e uso de medicamentos que podem potencialmente alterar a concentração de potássio tais como IECA, BRA, diuréticos de alça e inibidores de bomba de prótons (IBP).

3 Materiais e Métodos

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Pacientes

Foram incluídos no estudo pacientes com DRC estágio 5 em DP no serviço de nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Os dados dos pacientes foram levantados a partir do prontuário eletrônico no período entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018.

A análise dos prontuários forneceu dados clínicos, demográficos e laboratoriais. Os seguintes dados foram coletados: sexo, idade, raça, diurese residual no início e final do estudo, data de início e saída do programa, quando houvesse, além de doença renal primária. Dados bioquímicos são colhidos rotineiramente a cada mês em todos os pacientes em DP, incluindo potássio sérico.

Informações de medicações em uso, em particular IECA, BRA, diurético e inibidor de IBP foram obtidas do prontuário. Destas classes estavam disponíveis para prescrição durante o período do estudo as seguintes medicações: captopril, enalapril, losartan, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona e omeprazol.

Todos os dados foram anotados em planilha excel, com o cuidado de se manter o sigilo e anonimato dos pacientes. Uma planilha inicial é obtida através de pesquisa no prontuário eletrônico. Posteriormente, os dados foram checados manualmente e confirmados um a um.

3.2. Dados laboratoriais

Os dados laboratoriais compreenderam todas as medidas de potássio colhidas mensalmente durante todo o período de DP de cada paciente. A faixa de referência da normalidade do potássio foi considerada entre 3,5 and 5,5 mEq/L. As dosagens foram feitas em método automático (eletrodo íon-seletivo), de acordo com recomendações do

fabricante. Analisamos as medidas de potássio de forma contínua, através de média, desvio padrão, valores mínimos e máximos, assim como categorizadas como hipocalemia e hipercalemia.

Na entrada no estudo, dosagens de magnésio (método eletrodo íon-seletivo; valor de referência - VR=1,5-2,5 mg/dl), albumina (método colorimétrico; VR=3,4-4,8 g/dl), cálcio (VR=8,5-10,5 mg/dl) e bicarbonato séricos (método eletrodo íon-seletivo; VR=23-27 mmol/L) também foram incluídas na análise.

A coleta de dados foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP – CAPPesq, sob o número 45163715.4.0000.0068, sem a necessidade de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3 Prescrição da Diálise peritoneal

No serviço de diálise do HC-FMUSP, a prescrição de DP é individualizada com volume de infusão, número de trocas e tempo de terapia variáveis de acordo com a necessidade de cada paciente e médico responsável pelo caso. Pacientes em CAPD em geral realizam 4 trocas ao dia enquanto aqueles em diálise peritoneal automática (DPA) realizam as trocas à noite com auxílio da cicladora, em geral com 3-6 ciclos de diálise com volume entre 1,5 a 2L e duração média de 8-9 horas.

A composição da solução de diálise no serviço de diálise do HC-FMUSP está disponível em volumes de 2000, 2500 ou 6000 ml, com pequenas diferenças de acordo com as duas marcas do mercado, com a seguinte composição: pH: 5,2; Glicose: 1,5%, 2,5% e 4,5%; Cálcio: 3,5 mEq/L ou 2,5 mEq/L; Potássio: ZERO mEq/L; Sódio: 132 mEq/L ou 134 mEq/L; Magnésio: 0,5 mEq/L; Cloreto: 96 mEq/L ou 101 mEq/L; Lactato: 40 mEq/L.

3.4 Desfechos

- a) Número de episódios de hipocalemia e hipercalemia por paciente e no total de medidas ao longo da terapia;
- b) Percentual de pacientes com pelo menos um episódio de hipocalemia ($< 3,5$ mEq/L) ou hipercalemia ($> 5,5$ mEq/L) e no total de medidas ao longo da terapia;
- c) Associação de distúrbios do potássio com dados clínicos, demográficos e uso de medicações.

3.5 Análise estatística

Os resultados das medidas de potássio sérico foram expressos em média \pm desvio padrão assim como número de episódios de hipocalemia e hipercalemia. A normalidade dos dados foi testada pelo teste *D'Agostino Omnibus Test*. Pacientes com hipocalemia e com hipercalemia foram comparados com aqueles sem alterações do potássio através de teste T-student ou teste de Mann-Whitney U e expressos como média e DP ou mediana e (25% - 75%), respectivamente, conforme apropriado. Testes de qui-quadrado (χ^2) ou Exato de Fisher foram usados para comparação de variáveis categóricas. Regressão logística múltipla foi utilizada para avaliar fatores independentes associados à ocorrência de hipocalemia assim como de hipercalemia. Variáveis independentes foram escolhidas a partir de análise univariada além da presença de diabetes. Foi utilizado para análise estatística o *software SPSS* versão 23 (*SPSS, Inc, IBM, Chicago, IL*) e *GraphPad Prism 8* (*GraphPad Prism® software (GraphPad Software, Inc., CA, USA)*). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4 Resultados

4 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 146 pacientes, cujas características estão apresentadas na Tabela 2. As principais doenças de base que levaram à DRC foram diabetes, nefroesclerose e glomerulopatia crônica, que totalizaram 70% dos casos. Os pacientes eram relativamente jovens, mas a idade variou entre 21 e 97 anos.

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes

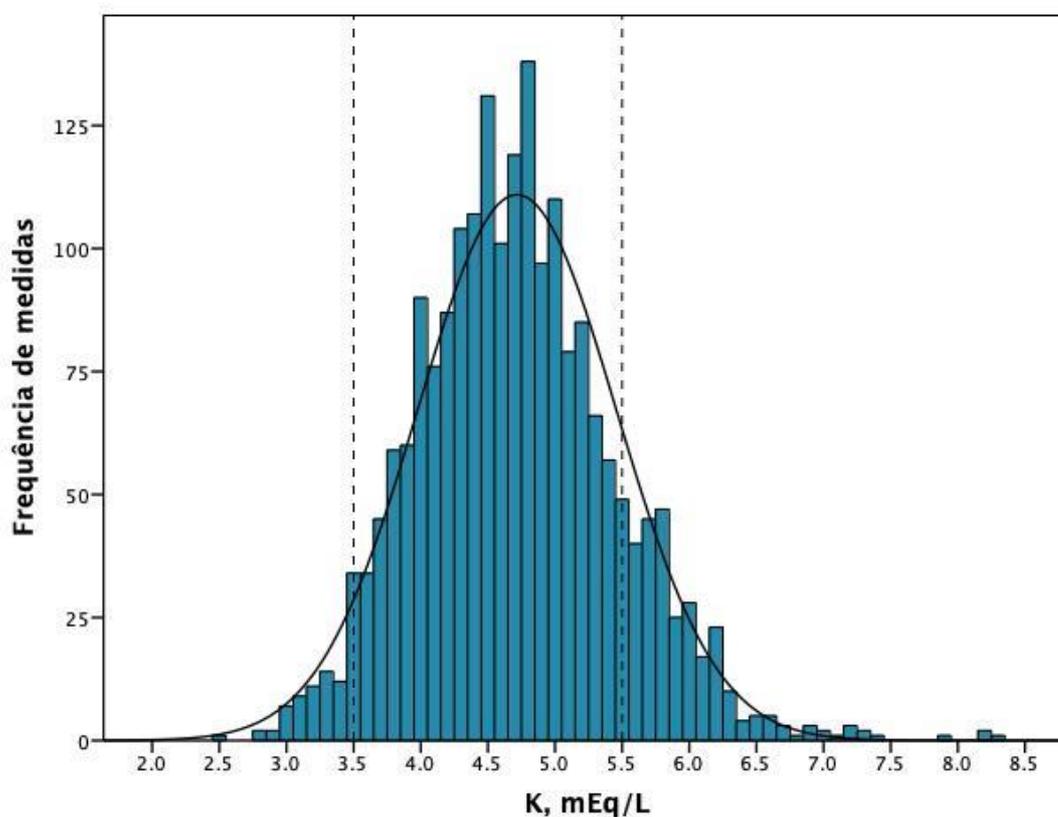
Variável	N = 146
Sexo masculino, n (%)	77 (52,7)
Diabetes, n (%)	33 (22,6)
Idade (anos)	55 ± 18
Doença de base, n (%)	
Diabetes	43 (29,5)
Nefroesclerose	36 (24,7)
Glomerulonefrite crônica	23 (15,8)
Doença túbulo-intersticial	14 (9,6)
Outras causas/desconhecida	30 (20,5)
Tempo em diálise peritoneal (anos)	1,34 (0,59-2,30)
Presença de função renal residual, n (%)	141 (96,6)

K, potássio sérico.

Dados expressos em percentual (%), média ± DP ou mediana (25-75)

Ao todo foram avaliadas 2055 mensurações de potássio obtidas em 146 pacientes. A distribuição das medidas de potássio está ilustrada no histograma da Figura 4. A média de potássio foi de $4,72 \pm 0,74$ mEq/l, variando de 2,5 a 8,3 mEq/l. Nota-se que a maior parte dos pacientes permaneceu com a concentração de potássio dentro da faixa de normalidade.

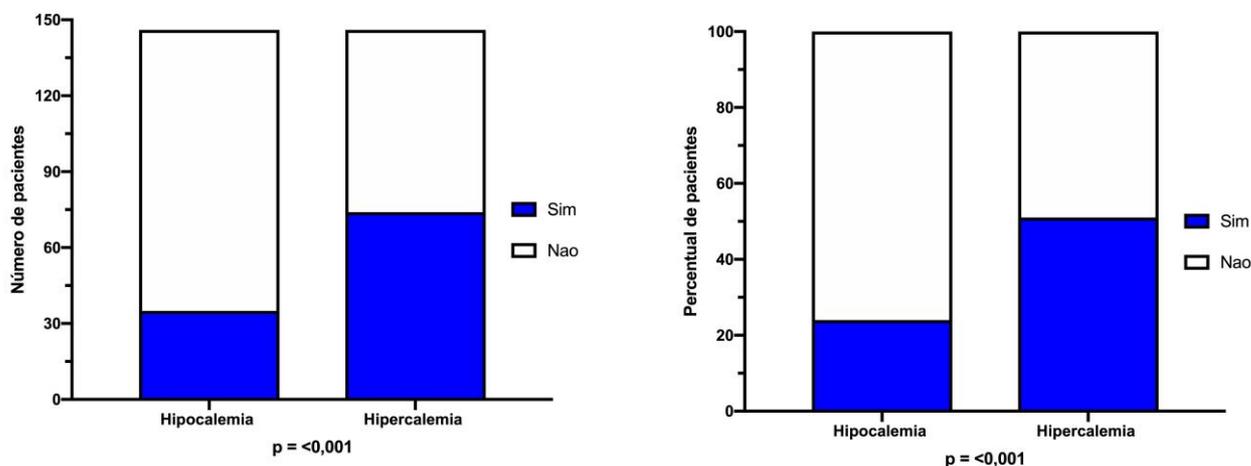
Figura 4. Histograma da distribuição de potássio (K). As linhas pontilhadas marcam o limite da normalidade do eletrólito.



O percentual de pacientes que apresentou pelo menos 1 episódio de hipercalemia foi de 50,7% (74 pacientes) enquanto o percentual de pacientes que teve pelo menos 1 episódio de hipocalemia foi 23,9% (35 pacientes), uma diferença significativa ($p=0,001$). Do total de 2055 medidas, 59 (2,9%) tinham hipocalemia enquanto 269 (13,3%) tinham hipercalemia. Doze pacientes tiveram as duas alterações, ou seja, tiveram pelo menos 1 episódio de hipercalemia e 1 episódio de hipocalemia ao longo da terapia dialítica.

A figura 5 mostra a incidência de hipocalemia e hipercalemia em número absoluto e percentual.

Figura 5. Representação gráfica dos episódios de hipocalemia e hipercalemia em número absoluto e percentual.



4.1 Características de pacientes que tiveram hipocalemia

Entre os 35 pacientes que tiveram hipocalemia, ao todo foram identificados 58 episódios.

Uma comparação entre pacientes que tiveram ou não hipocalemia está demonstrada na Tabela 3. Não encontramos diferença na idade, sexo, presença de diabetes e tempo em DP. Pacientes com hipocalemia eram mais frequentemente da raça amarela e menos frequentemente da raça negra. Pacientes com hipocalemia não diferiram dos demais quanto à concentração média de Mg, uso de furosemida e IECA-BRA e volume de diurese tanto inicial (momento de entrada em DP) quanto final (saída do programa ou fim do período de acompanhamento). Houve uma tendência à hipocalemia estar associada ao uso de hidroclorotiazida, uso de espironolactona e um bicarbonato sérico ligeiramente mais alto. Não foi diferente o percentual de pacientes com hipocalemia quando categorizamos dois grupos com bicarbonato sérico \leq ou $>$ 20 mmol/L (31,6% e 23,4%, respectivamente; $p=0,439$).

Tabela 3. Comparação entre pacientes com e sem episódio (s) de hipocalcemia

Variável	Pacientes sem hipocalcemia	Pacientes com hipocalcemia	P
Idade, anos	54 ± 18	58 ± 18	0,17
Sexo masculino, %	53,2	48,6	0,63
Raça, %			0,03
Branca	70	80	
Negra	28	11	
Amarela	2	9	
Diabetes, %	38,7	28,6	0,27
Média das medidas de K, mEq/L	4,36 ± 0,68	3,95 ± 0,51	0,0001
Tempo em diálise peritoneal (anos)	1,27 (0,57-2,33)	1,44 (0,56-2,28)	0,77
Diurese inicial, ml	1408 ± 744	1283 ± 589	0,38
Diurese final, ml	1086 ± 683	929 ± 728	0,80
Média das medidas de Mg, mg/dL	2,12 ± 0,4	2,15 ± 0,5	0,73
Média das medidas de bicarbonato, mmol/L	21,6 ± 5,0	21,9 ± 2,1	0,06
Uso de omeprazol, %	65,8	85,7	0,02
Uso de furosemida, %	89,2	91,4	0,70
Uso de hidroclorotiazida, %	30,6	48,6	0,05
Uso de IECA-BRA, %	36,9	34,3	0,77
Uso de espironolactona, %	9,0	20,0	0,07

K, potássio; Mg, magnésio; IECA-BRA, inibidor de enzima conversora de angiotensina e bloqueador de receptor de angiotensina

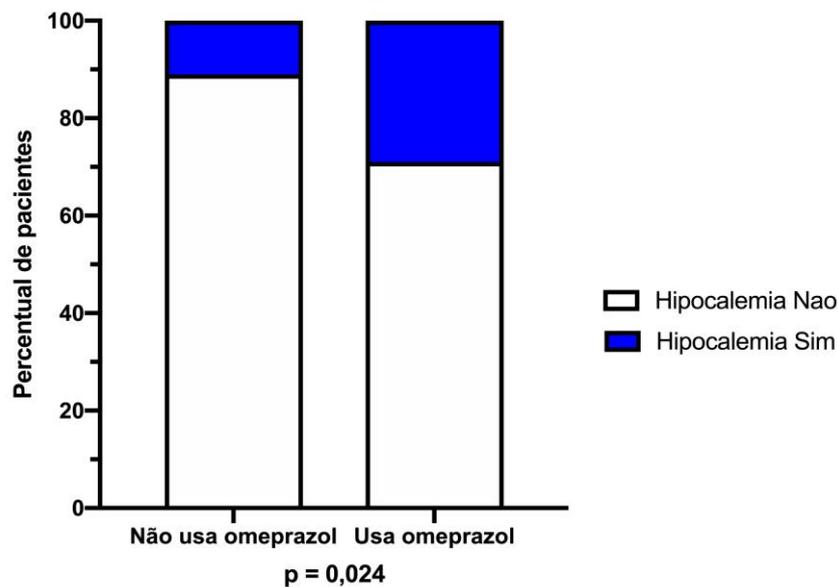
Dados expressos em percentual (%), média ± DP ou mediana (25-75)

Por fim, pacientes que apresentaram hipocalcemia faziam mais frequentemente uso de omeprazol em relação aos que não tiveram hipocalcemia, conforme ilustrado da Figura 6. Em análise univariada, o uso de omeprazol representou um risco 3,1 vezes maior de hipocalcemia (95% IC: 1,12-8,70, p=0.024).

Não encontramos nenhuma diferença na concentração de Mg entre pacientes em uso ou não de omeprazol (2,04 ± 0,5 vs. 2,18 ± 0,5mg/dL; p=0,151).

Análise logística múltipla mostrou que a presença de pelo menos um episódio de hipocalemia permaneceu independentemente associada ao uso de omeprazol (risco relativo: 4,6; 95% IC: 1,4-15,1; $p=0,012$), raça (risco relativo para raça amarela: 12,1; 95% IC: 1,6-90,9; $p=0,014$ e risco relativo para raça negra: 0,3; 95% IC: 0,8-0,9; $p=0,015$) e menor albumina sérica (risco relativo: 0,2; 95% IC: 0,1-0,6; $p=0,003$), em modelo ajustado para diabetes, uso de IECA/BRA e magnésio.

Figura 6. Relação entre uso de omeprazol e ocorrência de hipocalemia



4.2 Características de pacientes que tiveram hipercalemia

Entre os 74 pacientes que tiveram hipercalemia, ao todo foram identificados 269 episódios.

Uma comparação entre pacientes que tiveram ou não hipercalemia está demonstrada na Tabela 4. Não encontramos diferença na idade, sexo, raça, presença de diabetes e tempo de DP entre os grupos. Estes pacientes também não diferiram dos demais quanto ao uso de omeprazol, hidroclorotiazida, IECA-BRA e espironolactona,

assim como na concentração de Mg e bicarbonato séricos. No entanto, estes pacientes faziam mais frequentemente uso de furosemida. Por fim, pacientes que apresentaram hipercalemia tiveram menor volume de diurese final, mas não inicial.

Em análise logística multivariada, hipercalemia permaneceu independentemente associada à anúria (risco relativo: 3,9; 95% IC: 1,5-10,6; p=0,007) e uso de furosemida (risco relativo: 14,0; 95% IC: 1,7-113,4; p=0,013), em modelo ajustado para diabetes e uso de IECA/BRA.

Tabela 4. Comparação entre pacientes com e sem episódio (s) de hipercalemia

Variável	Pacientes sem hipercalemia	Pacientes com hipercalemia	P
Idade, anos	52 ± 19	55 ± 17	0,29
Sexo masculino, %	46,9	58,1	0,24
Raça, %			0,40
Branca	76	68	
Negra	20	29	
Amarela	4	3	
Diabetes, %	42,9	35,5	0,42
Potássio médio, mEq/L	3,88 ± 0,62	4,73 ± 0,44	0,0001
Tempo em DP (anos)	1,07 (0,38-2,44)	1,28 (0,68-2,24)	0,86
Diurese inicial, ml	1540 ± 634	1306 ± 809	0,10
Diurese final, ml	1277 ± 676	939 ± 658	0,01
Magnésio, mg/dL	2,06 ± 0,4	2,18 ± 0,5	0,14
Bicarbonato, mmol/L	21,6 ± 5,0	21,9 ± 2,1	0,57
Omeprazol, %	61,2	69,4	0,37
Furosemida, %	75,5	100	0,0001
Hidroclorotiazida, %	34,7	27,4	0,40
IECA-BRA, %	38,8	35,5	0,72
Espironolactona, %	12,2	6,5	0,29

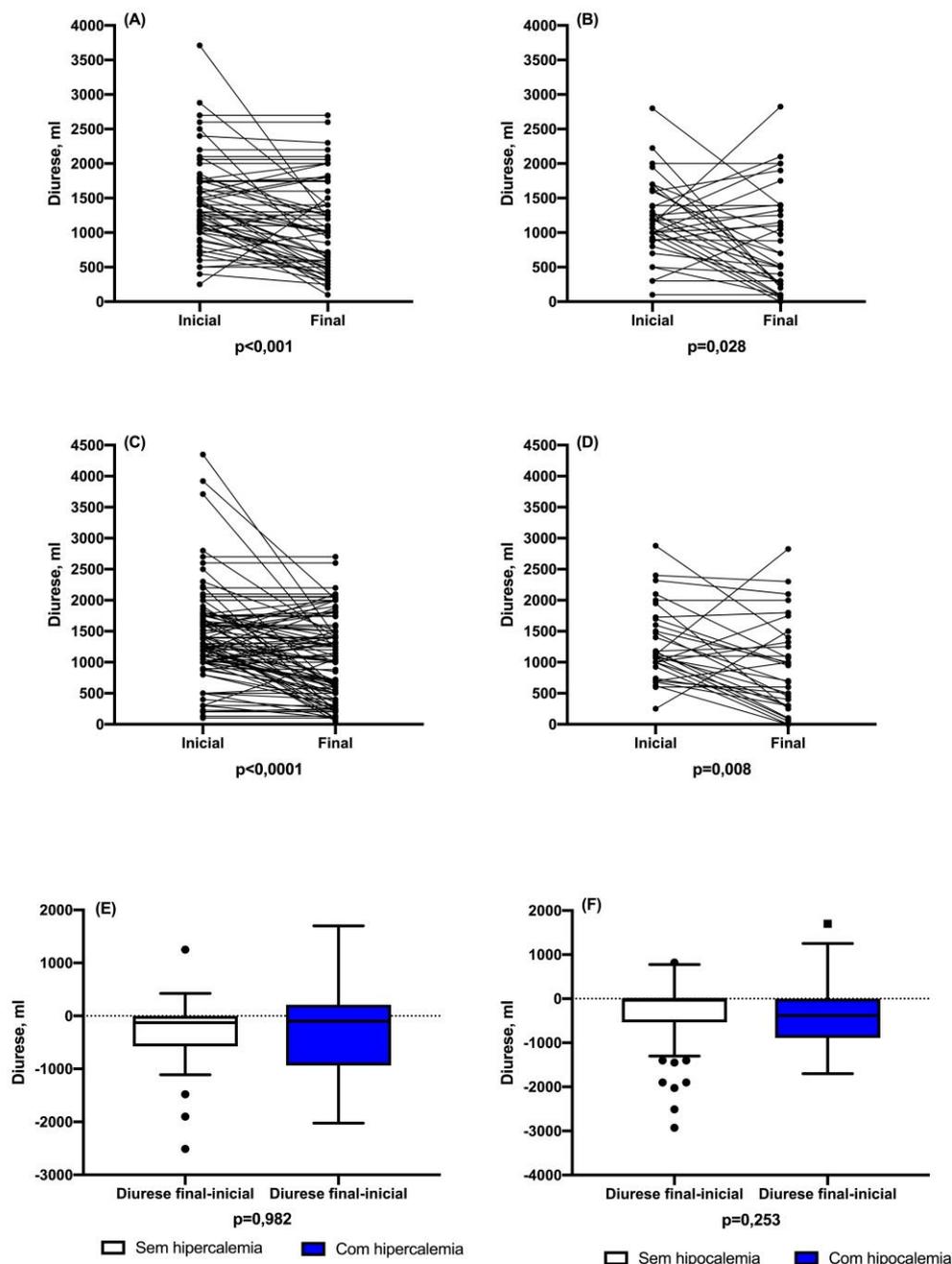
DP, diálise peritoneal; IECA-BRA, inibidor de enzima conversora de angiotensina e bloqueador de receptor de angiotensina. Dados expressos em percentual (%), média ± DP ou mediana (25-75)

4.3 Relação entre diurese residual e distúrbios do potássio

Menos de 5% da amostra iniciou DP com anúria, considerada quando o volume de diurese em 24 horas era inferior a 300ml. Ao longo do tempo de terapia, porém, os pacientes evoluíram com perda gradativa da diurese e anúria foi verificada em 29 pacientes (19,9%). Pacientes que apresentaram hipercalemia apresentaram anúria mais frequentemente do que aqueles que não apresentaram hipercalemia (79,% vs. 20,7%, $p=0,001$).

A Figura 7 ilustra a associação entre volume de diurese inicial e final com distúrbios do potássio. As figuras 7A e 7B mostram pacientes sem e com hipercalemia, respectivamente enquanto as figuras 7C e 7D mostram a associação em pacientes sem e com hipocalemia, respectivamente. A redução de diurese foi significativa em todos estes grupos. Embora o volume de diurese final nos pacientes que tiveram hipercalemia tenha sido menor (Tabela 4), a diferença entre a diurese inicial e final, ou seja a queda da diurese ao longo da terapia dialítica não foi diferente entre pacientes que tiveram ou não hipercalemia (Figura 7E), assim como entre pacientes que tiveram ou não hipocalemia (Figura 7F).

Figura 7. Representação da diurese inicial (no momento de entrada em diálise peritoneal) e final (no fim do período de acompanhamento ou saída do método) em pacientes sem e com hipercalemia (Figuras 7A e 7B, respectivamente), assim como em pacientes sem e com hipocalcemia (Figuras 7C e 7D, respectivamente), assim como o delta destas variações em pacientes de acordo com a presença de hipercalemia e hipocalcemia (Figuras 7E e 7F, respectivamente).



5 Discussão

5.0 Discussão

Neste estudo observamos que embora a média de potássio estivesse dentro dos limites da normalidade, o percentual de pacientes que apresentou hipercalemia e hipocalemia (50,7% e 23,9%, respectivamente), foi expressivo. Diferenças raciais, menor albumina sérica e uso de omeprazol caracterizaram o grupo de pacientes com hipocalemia, enquanto o uso de furosemida e um menor volume de diurese ao final do estudo marcaram os pacientes que apresentaram hipercalemia.

Nossa amostra foi constituída de pacientes adultos, a maioria branca e do sexo masculino, relativamente jovens. As principais causas de DRC foram diabetes (29,5%), nefroesclerose (24,7%) e glomerulopatia crônica (15,8%), foram similares aos dados da população em diálise no Brasil e no mundo (LONGENECKER et al., 2002).

Alterações do potássio sérico são comuns em pacientes com DRC submetidos à DP, como previamente relatado na literatura (BLEYER et al., 1999; SZETO et al., 2005; KIM et al., 2007; CHUANG et al., 2009; JUNG et al., 2009; TORLÉN et al., 2012; YU et al., 2014; KHAN et al., 1996 e YONGSIRI et al., 2015). No presente estudo confirmamos as alterações do potássio em pacientes em DP, enfatizando correlações com o tratamento medicamento e características clínicas e demográficas. Diferente da maioria dos estudos prévios, que avaliaram medida única ou média de 3 medidas de potássio, avaliamos a média de potássio ao longo da terapia dialítica, um total de 2055 medidas. Esta abordagem nos permitiu avaliar de uma forma mais detalhada a ocorrência de distúrbios do potássio.

Segundo Chuang e colaboradores (2009), a hipocalemia é uma alteração comum em pacientes em DP, sendo relatada uma prevalência de 58,6%. A prevalência de hipocalemia nos demais estudos variou entre 7,3% e 20,3%. Nós observamos

prevalência de 23,9%, se considerarmos pelo menos um episódio por paciente. Do total de medidas, entretanto, somente 2,9% apresentava concentração menor que 3,5 mEq/l. Pacientes que tiveram hipocalcemia não apresentaram diferença quanto a idade, sexo, presença de diabetes e tempo em DP, assim como não apresentaram diferenças no volume de diurese inicial e final em DP. Hipocalcemia, no entanto, foi mais comum na raça amarela e menos comum na raça negra. De acordo com Chen e colaboradores (2017), o risco de mortalidade associado a níveis baixos de potássio foi menor em afro-americanos, enquanto o risco de morte por hipercalemia foi maior entre os de raça branca. Os afro-americanos podem apresentar níveis de potássio mais baixos devido associações com a ancestralidade africana, o que sugere um componente genético para essas diferenças. Nós encontramos uma menor prevalência de hipocalcemia entre negros, É possível que o comportamento deste grupo de pacientes em DP não seja o mesmo observado na população geral. Deve-se salientar que a raça auto-reportada pelo paciente, em um país com intensa miscigenação como o Brasil, possa ter refletido no nosso resultado.

Outro fator associado à hipocalcemia foi uma menor concentração de albumina sérica, que pode estar relacionada à desnutrição (Vavruk, 2012).

No que se refere ao tratamento medicamentoso, pacientes com hipocalcemia não diferiram dos demais quanto ao uso de furosemida e IECA-BRA, mas apresentaram uma tendência a maior ao uso de hidroclorotiazida e espironolactona. O maior uso de diuréticos possivelmente está refletindo uma associação muito mais do que uma relação causa-efeito. Houve associação entre hipocalcemia e uso de omeprazol. Os IBPs estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo (Jaynes, 2019). A hipomagnesemia é um efeito colateral do IBP descrito pela primeira vez em 2006 (Epstein, 2006) e confirmado posteriormente (Cundy, 2008; Francois, 2008; Fatuzzo, 2017). A

hipomagnesemia pode levar a arritmias cardíacas graves, porém sua incidência não é muito comum se considerarmos que milhões de pessoas que tomam IBPs (NEGRI e VALLE, 2011; MAEDA, et al., 2011; AGO, et al., 2016; CHRYSANT, 2019; KIEBOOM, et al., 2015). No presente estudo, não encontramos alterações na concentração de magnésio que justificasse a hipocalcemia. Deve-se levar em conta que os efeitos inibitórios dos IBP na H^+ , K^+ -ATPase são exercidos apenas em condições ácidas e por isso a hipocalcemia não é um efeito colateral comum. No entanto, em situações clínicas marcadas por alcalose extrema ou comprometimento do manejo do potássio, este último sendo o caso de pacientes em DP, os IBPs podem causar hipocalcemia não relacionada com hipomagnesemia (MAEDA, et al., 2011). Encontramos associação do uso de omeprazol com hipocalcemia somente em pacientes não anúricos. É possível que o omeprazol possa ter induzido maior excreção urinária de potássio, embora isso seja meramente especulativo, uma vez que não dispomos deste dado.

A maior parte dos estudos em DP sobre distúrbios eletrolíticos ressalta a ocorrência de hipocalcemia, mas pouca atenção é dada à hipercalemia. No presente estudo metade da amostra apresentou pelo menos um episódio de hipercalemia e 13,3% de todas as medidas. Observamos que pacientes que tiveram hipercalemia não diferiram dos demais quanto a idade, sexo, raça, presença de diabetes e tempo em DP, assim como também não apresentaram diferenças no tratamento medicamentoso. Observamos que um maior percentual de pacientes com hipercalemia fazia uso de furosemida, o que provavelmente reflete uma tentativa de corrigir o distúrbio eletrolítico e não uma causa deste, uma vez que este diurético promove maior perda urinária de potássio. Uma outra característica de pacientes que apresentaram hipercalemia foi o menor volume de diurese ao final do estudo. Ou seja, pacientes com menor diurese claramente tem maior chance de apresentar hipercalemia, uma vez que a perda urinária de potássio fica

comprometida. Isto fica mais evidente quando observamos que a hipercalemia ocorreu mais frequentemente entre pacientes anúricos.

Conclusão

Não somente hipocalemia, mas também hipercalemia são muito frequentes em pacientes em DP. Pacientes que apresentaram hipercalemia eram mais frequentemente anúricos e em uso de furosemida, sem associação com uso de nenhum outro medicamento. Pacientes que apresentaram hipocalemia, por outro lado, eram aqueles mais frequentemente fazendo uso de omeprazol, com concentração mais baixa de albumina e de raça não negra.

O potássio deve ser monitorado em pacientes em DP, com atenção ao estado nutricional, presença de diurese e uso de IBP. Estudos intervencionistas devem abordar o impacto da interrupção do omeprazol na concentração de potássio.

6 Bibliografia

6.0 BIBLIOGRAFIA

AGARWAL, R. Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. **Hypertension**, v. 56, n. 3, p. 512-7, Sep 2010. ISSN 1524-4563. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625076> >.

AGO, R. et al. Hypomagnesemia as a predictor of mortality in hemodialysis patients and the role of proton pump inhibitors: A cross-sectional, 1-year, retrospective cohort study. **Hemodial Int**, v. 20, n. 4, p. 580-588, 10 2016. ISSN 1542-4758. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27329549> >.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.: 37 p.: il

BEBERASHVILI, I. et al. Longitudinal Study of Serum Uric Acid, Nutritional Status, and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 11, n. 6, p. 1015-23, 06 2016. ISSN 1555-905X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27026520> >.

BLEYER, A. J.; RUSSELL, G. B.; SATKO, S. G. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. **Kidney Int**, v. 55, n. 4, p. 1553-9, Apr 1999. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10201022> >.

BURTON, J. O. et al. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 4, n. 5, p. 914-20, May 2009a. ISSN 1555-905X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357245> >.

CARRERO, J. J.; STENVINKEL, P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? **Semin Dial**, v. 23, n. 5, p. 498-509, 2010 Sep-Oct 2010. ISSN 1525-139X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21039875> >.

CHEN, Y. et al. Race, Serum Potassium, and Associations With ESRD and Mortality. **Am J Kidney Dis**, v. 70, n. 2, p. 244-251, Aug 2017. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28363732> >.

CHRYSANT, S. G. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia complicated with serious cardiac arrhythmias. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, v. 17, n. 5, p. 345-351, May 2019a. ISSN 1744-8344. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31092056> >

CHUANG, Y. W. et al. Hypokalaemia: an independent risk factor of Enterobacteriaceae peritonitis in CAPD patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 24, n. 5, p. 1603-8, May 2009. ISSN 1460-2385. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103738> >.

COLLINS, A. J. et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. **Am J Kidney Dis**, v. 59, n. 1 Suppl 1, p. A7, e1-420, Jan 2012. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177944> >.

CUNDY, T.; DISSANAYAKE, A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 69, n. 2, p. 338-341, Aug 2008.

Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol*. 2004; 26(Supl 1):S1-S49.

EPSTEIN, M.; MCGRATH, S.; LAW, F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. **N Engl J Med**, 355, n. 17, p. 1834-1836, Oct 2006.

FATUZZO, P.; PORTALE, G.; SCOLLO, V.; ZANOLI, L. *et al.* Proton pump inhibitors and symptomatic hypomagnesemic hypoparathyroidism. **J Nephrol**, 30, n. 2, p. 297-301, Apr 2017.

FRANÇOIS, M.; LÉVY-BOHBOT, N.; CARON, J.; DURLACH, V. [Chronic use of proton-pump inhibitors associated with giardiasis: A rare cause of hypomagnesemic hypoparathyroidism?]. **Ann Endocrinol (Paris)**, 69, n. 5, p. 446-448, Nov 2008.

Go S et al. Chronic Kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalizations. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296 – 1305.

HOLMES, C. J. Reducing cardiometabolic risk in peritoneal dialysis patients: role of the dialysis solution. **J Diabetes Sci Technol**, v. 3, n. 6, p. 1472-80, Nov 2009. ISSN 1932-2968. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144403> >.

IBGE. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 1980-2050. Revisão 2004. Rio de Janeiro, IBGE, 2004 Malta DC. Panorama atual das doenças crônicas no Brasil. Brasília, SVS/Ministério da Saúde, 2011.

JAYNES, M.; KUMAR, A. B. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. **Ther Adv Drug Saf**, 10, p. 2042098618809927, 2019.

JUNG, J. Y. et al. De novo hypokalemia in incident peritoneal dialysis patients: a 1-year observational study. **Electrolyte Blood Press**, v. 7, n. 2, p. 73-8, Dec 2009. ISSN 2092-9935. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21468189> >.

KALRA, P. A.; GREEN, D.; POULIKAKOS, D. Arrhythmia in hemodialysis patients and its relation to sudden death. **Kidney Int**, v. 93, n. 4, p. 781-783, 04 2018. ISSN 1523-1755. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29571451> >.

KHAN, A. N. et al. Hypokalemia in peritoneal dialysis patients. **Perit Dial Int**, v. 16, n. 6, p. 652, 1996 Nov-Dec 1996. ISSN 0896-8608. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8981546> >.

KLahr, S. et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **N Engl J Med**, v. 330, n. 13, p. 877-84, Mar 1994. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8114857> >.

KIEBOOM, B. C. et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. **Am J Kidney Dis**, v. 66, n. 5, p. 775-82, Nov 2015. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123862> >.

KIM, H. W. et al. Factors associated with Hypokalemia in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. **Electrolyte Blood Press**, v. 5, n. 2, p. 102-10, Dec 2007. ISSN 1738-5997. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459508> >.

KWAN, B. C.; SZETO, C. C. Dialysis: Hypokalaemia and cardiac risk in peritoneal dialysis patients. **Nat Rev Nephrol**, v. 8, n. 9, p. 501-3, 09 2012. ISSN 1759-507X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801950> >.

LEVEY, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann Intern Med**, v. 130, n. 6, p. 461-70, Mar 1999. ISSN 0003-4819. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10075613> >. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v. 150, n. 9, p. 604-12, May 2009. ISSN 1539-3704. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414839> >.

LONDON, G. M. et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, n. 9, p. 1731-40, Sep 2003. ISSN 0931-0509. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12937218> >.

LONGENECKER, J. C. et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. **J Am Soc Nephrol**, v. 13, n. 7, p. 1918-27, Jul 2002. ISSN 1046-6673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12089389> >.

MAEDA, Y. et al. Does a proton pump inhibitor cause hypokalemia? **Intern Med**, v. 50, n. 9, p. 1045-50, 2011. ISSN 1349-7235. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21532230> >.

MENDES, M. L. et al. Peritoneal dialysis as the first dialysis treatment option initially unplanned. **J Bras Nefrol**, v. 39, n. 4, p. 441-446, 2017 Oct-Dec 2017. ISSN 2175-8239. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319771> >.

MODI, Z. J. et al. Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Young Adults With End-stage Renal Disease: An Analysis of the US Renal Data System. **JAMA Cardiol**, Mar 2019. ISSN 2380-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30892557> >.

NEGRI, A. L.; VALLE, E. E. Hypomagnesaemia/hypokalemia associated with the use of esomeprazole. **Curr Drug Saf**, v. 6, n. 3, p. 204-6, Jul 2011. ISSN 2212-3911. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22122397> >.

PALMER, S. C. et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. **Am J Kidney Dis**, v. 66, n. 6, p. 962-71, Dec 2015. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003472> >.

POULIKAKOS, D.; BANERJEE, D.; MALIK, M. Risk of sudden cardiac death in chronic kidney disease. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 25, n. 2, p. 222-31, Feb 2014. ISSN 1540-8167. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256575> >.

POULIKAKOS, D. et al. Sudden Cardiac Death in Dialysis: Arrhythmic Mechanisms and the Value of Non-invasive Electrophysiology. **Front Physiol**, v. 10, p. 144, 2019. ISSN 1664-042X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30873044> >.

Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo Brasileiro de Diálise: 1999-2015. São Paulo. SBN; 2015. Disponível em: <www.sbn.org.br>.

Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo Brasileiro de Diálise: 1999-2016. São Paulo. SBN; 2016. Disponível em: < <https://sbn.org.br/categoria/censo-2016/> >.

SZETO, C. C. et al. Hypokalemia in Chinese peritoneal dialysis patients: prevalence and prognostic implication. **Am J Kidney Dis**, v. 46, n. 1, p. 128-35, Jul 2005a. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983966>>.

TORLÉN, K. et al. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 7, n. 8, p. 1272-84, Aug 2012. ISSN 1555-905X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626960> >.

TUOHY, C. V. et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular risk in older patients initiating dialysis in the United States: a retrospective observational study using medicare data. **BMC Nephrol**, v. 17, p. 16, Feb 2016. ISSN 1471-2369. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26861778> >.

VAVRUK, A. M.; MARTINS, C.; NASCIMENTO, M. M.; HAYASHI, S. Y. *et al.* [Association between hypokalemia, malnutrition and mortality in peritoneal dialysis patients]. **J Bras Nefrol**, 34, n. 4, p. 349-354, 2012 Oct-Dec 2012.

Vigitel Brasil 2011. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde, 2012.

YONGSIRI, S. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of spironolactone for hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. **Ther Apher Dial**, v. 19, n.1, p. 81-6, Feb 2015. ISSN 1744-9987. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196890> >.

WANG, A. Y.; LAI, K. N. The importance of residual renal function in dialysis patients. **Kidney Int**, v. 69, n. 10, p. 1726-32, May 2006. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612329> >.

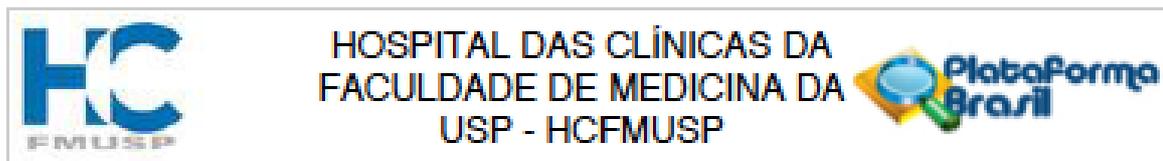
WANG, A. Y. et al. ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis Patients Part I - Assessment and Management of Various Cardiovascular Risk Factors. **Perit Dial Int**, v. 35, n. 4, p. 379-87, 2015 Jul-Aug 2015. ISSN 1718-4304. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228782> >.

WEIR, M. R. Hypervolemia and blood pressure: powerful indicators of increased mortality among hemodialysis patients. **Hypertension**, v. 56, n. 3, p. 341-3, Sep 2010. ISSN 1524-4563. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625072> >.

ZOCCALI, C. Cardiovascular risk in uraemic patients-is it fully explained by classical risk factors? **Nephrol Dial Transplant**, v. 15, n. 4, p. 454-7, Apr 2000. ISSN 0931-0509. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10727537> >.

7 Anexos

ANEXO 1. Aprovação pela Comissão de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores de risco que impactam na mortalidade e desfechos clínicos nos pacientes com doença renal crônica

Pesquisador: Rosilene Motta Elias

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45163715.4.0000.0088

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.078.713

Data da Relatoria: 20/05/2015

Apresentação do Projeto:

O projeto pretende avaliar os efeitos de várias comorbidades no desfecho e evolução da doença renal crônica. A apresentação é adequada.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo está claramente estabelecido, ainda que de forma sucinta, não detalhando os fatores clínicos, bioquímicos e demográficos que serão explorados. Devido ao caráter retrospectivo do estudo esse detalhamento não impacta aspectos éticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por tratar-se de estudo retrospectivo, cuja execução não propõem nenhuma alteração nos procedimentos envolvendo pacientes, não há riscos apreciáveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa pode orientar futuras alterações de tratamentos, sendo o conhecimento obtido relevante do ponto de vista clínico e científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A dispensa de aplicação de TCLE está fundamentada.

Recomendações:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq adm@hc.fm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 1.076.713

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto não tem pendências de natureza ética e pode ser aprovado pela comissão.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 25 de Maio de 2015

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2681-7585 Fax: (11)2681-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

