

Aline de Araujo Antunes

**Impacto do acompanhamento com bioimpedância na predição
de eventos cardiovasculares em pacientes em diálise crônica**

**Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação
em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade
de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do
título de Doutor**

Orientadora:

Prof^ª Adj. Jacqueline Costa Teixeira Caramori

Botucatu- SP

2012

Dedicatória

*A Deus e à minha família,
pela luz nas decisões e acalanto nas angústias.*

Agradecimentos

À minha orientadora e aos professores da Nefrologia pelos ensinamentos e oportunidades que tanto contribuíram para a minha formação profissional.

À equipe multidisciplinar da Unidade de Diálise, exemplo de dedicação ao cuidado do paciente.

Às amigas nutris da Nefrologia pela amizade e companheirismo.
Que bom contar com vocês!

Aos funcionários da Pós Graduação, do Grupo de Apoio a Pesquisa, do Comitê de Ética em Pesquisa, do Departamento de Clínica Médica e da Biblioteca pela simpatia ao atender e presteza na realização dos serviços.

Aos pacientes pelas lições de vida.

Aos meus pais, irmãos, cunhados e namorado por ajudarem na construção desta tese e desta pessoa.

Aos amigos pelo carinho e incentivo.

À CAPES pelo apoio financeiro.

*É do buscar e não do achar
que nasce o que eu não conhecia.*

Clarice Lispector

Aplicação clínica da bioimpedância em diálise: uma análise crítica

Princípios da Bioimpedância	7
Avaliação nutricional por bioimpedância	9
Gordura corporal.....	9
Massa celular corporal, massa extracelular e água intracelular.....	11
Reactância.....	13
Ângulo de fase.....	14
Avaliação da água corporal por bioimpedância	15
Sobrecarga líquida e inflamação.....	18
Considerações finais	19
Referências	23

Artigo Científico:

Impacto do acompanhamento com bioimpedância na predição de eventos cardiovasculares em diálise crônica

Resumo	32
Abstract	33
Introdução	34
Casuística e Métodos	35
Pacientes e seguimento.....	35
Variáveis clínicas, nutricionais, laboratoriais e dialíticas.....	36
Avaliação por bioimpedância.....	36
Análise estatística.....	37
Resultados	38
Discussão	42
Referências	47
Anexos	51

**Aplicação clínica da bioimpedância em diálise:
uma análise crítica**

Capítulo do livro *Atualidades em Nefrologia 12*, a ser publicado em 2012

PRINCÍPIOS DA BIOIMPEDÂNCIA

A bioimpedância (BIA) é método não invasivo e relativamente barato de avaliação da composição corporal; sua aplicação não requer pessoal altamente treinado e seus resultados apresentam boa reprodutibilidade¹. A avaliação da composição corporal por BIA foi inicialmente conduzida em 1962 por Thomasset², baseando-se nas propriedades de condutividade elétrica dos tecidos corporais. Ao se aplicar uma corrente elétrica de pequena amperagem no corpo, ocorre uma oposição ao fluxo dessa corrente, que será percebida como um valor de impedância. A impedância possui dois componentes, a resistência e a reactância. Tecido muscular e água corporal são ricos em água e eletrólitos, portanto, apresentam boa condutividade e oferecem baixa resistência, já os tecidos adiposo e ósseo contêm pouco ou nenhum fluido, oferecendo elevada resistência. A reactância reflete o componente capacitivo das membranas celulares e interfaces teciduais, representando o fluxo de corrente através das células^{3, 4}. A partir dos valores de resistência e reactância podem ser determinados os valores de água corporal, massas magra e adiposa, massa celular corporal e ângulo de fase.

Quanto à frequência da corrente elétrica, existem aparelhos de BIA que trabalham com uma única frequência, usualmente a 50 KHz, permitindo uma estimação dos conteúdos intra e extracelular a partir de constantes. Outros modelos utilizam múltiplas frequências (de 5 a 1.000 KHz), o que possibilita a leitura direta dos conteúdos intracelular em altas frequências e extracelular em baixas frequências⁴ (Figura 1). Por esse motivo, a BIA multifrequencial é considerada mais precisa do que a unifrequencial⁵.

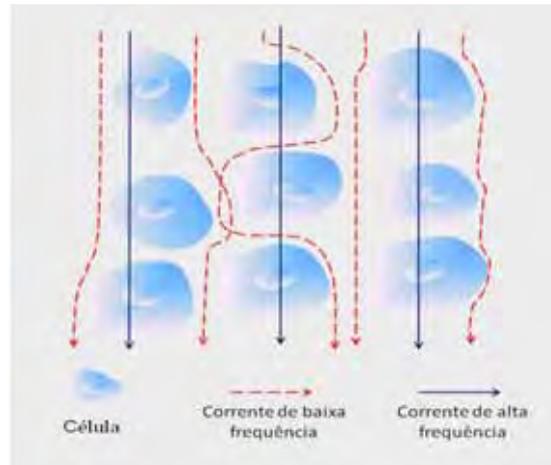


Figura 1 - Fluxo de corrente pelo meio celular de acordo com a frequência. Correntes com elevadas frequências atravessam a membrana celular e acessam o conteúdo intracelular. Correntes com baixas frequências fluem pelo conteúdo extracelular.

Quanto ao posicionamento dos eletrodos, alguns aparelhos de BIA prevêm sua colocação em mão e pé de um hemisfério corporal, considerando o corpo como um cilindro único (BIA *whole-body*). Apesar desse tipo de avaliação ser bastante utilizado, ele apresenta como inconvenientes o fato de negligenciar a contribuição de pescoço, cabeça e tronco. No modelo da BIA *whole-body*, o tronco contribui com menos de 10% da impedância corporal total, apesar de representar cerca de 50% da massa corporal⁶. A BIA segmentar é realizada com o posicionamento adicional de mais dois eletrodos, um no ombro e outro no trocânter maior e seu emprego é alternativa para aumentar a precisão da avaliação, a qual é realizada separadamente em pernas, braços e tronco, considerando portanto as diferenças na composição de cada seguimento e reconhecendo a importante contribuição do tronco⁴. Os resultados podem então ser somados e reproduzidos como valores corporais totais. (Figura 2)

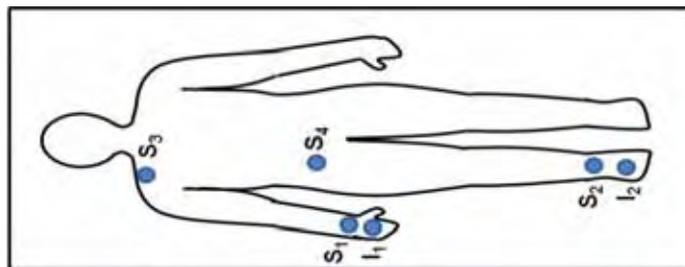


Figura 2 - Na BIA *Whole Body*, eletrodos para a injeção da corrente (I1 e I2) e eletrodos sensores da queda da voltagem (S1 e S2) são posicionados na base dos dedos do pé e da mão, punho e tornozelo. Na BIA segmentar, eletrodos sensores adicionais são posicionados no ombro (S3) e trocanter maior (S4). A impedância do braço é medida entre S1 e S3, a do tronco entre S3 e S4 e a da perna entre S4 e S2.

A BIA vem sendo amplamente empregada na avaliação de indivíduos saudáveis e com diversas doenças. Em diálise, é utilizada para avaliação da composição corporal e monitoramento do estado de hidratação⁴. Para aumentar a acurácia dos seus resultados, a avaliação de pacientes em hemodiálise deve ser feita 20 a 30 minutos após o término da sessão, permitindo a redistribuição dos fluidos e eletrólitos, e com o paciente no peso seco, diminuindo assim o viés das alterações hidroeletrólíticas⁷. Entretanto, com o objetivo de avaliar o estado de hidratação e auxiliar na determinação do peso seco em hemodiálise, algumas técnicas prevêm a realização da avaliação por BIA antes da sessão de diálise.⁸

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL POR BIOIMPEDÂNCIA

Gordura corporal

O estado nutricional influencia a sobrevida de pacientes em diálise⁹, portanto a avaliação da composição corporal é importante para o diagnóstico e intervenção nutricional adequados, prevenindo a morbidade e mortalidade. A gordura corporal é

parâmetro de avaliação nutricional, sendo que valores percentuais de gordura de 15% para homens e de 23% para mulheres são considerados como referência para indivíduos saudáveis¹⁰. Para sua avaliação, os estudos são divergentes quanto à acurácia da medida feita pela BIA. Em diálise, Bross et al.¹ avaliaram em relação ao padrão ouro de absorptometria de raios-X de dupla energia (DEXA) a concordância dos valores de percentual de gordura obtidos por três diferentes equações preditivas a partir de dados de BIA unifrequencial, por uma equação a partir da prega cutânea tricóptica e outra por interatância por infravermelho próximo; a estimativa do percentual de gordura por BIA pela fórmula de Kushner & Schoeller¹¹ e a obtida por interatância por infravermelho próximo foram os métodos mais consistentes, sendo indicados a essa finalidade para esses pacientes. Na avaliação da gordura corporal e massa magra por BIA multifrequencial, Furstenberg & Davenport¹² reforçaram em hemodiálise a concordância desses valores com os determinados por DEXA.

A concordância entre métodos de avaliação da composição corporal em hemodiálise foi analisada por Kamimura et al.¹³, sendo observados na casuística total valores similares de gordura corporal avaliada por BIA unifrequencial, antropometria e DEXA. Entretanto, quando considerado o sexo e em relação ao DEXA, a BIA subestimou os valores de gordura corporal em homens e superestimou esses valores em mulheres, sendo essa variação maior em indivíduos com maior índice de massa corpórea. A variabilidade do método pode ser explicada pelas diferenças na composição corporal de acordo com o sexo e pelos próprios princípios do método: a BIA estima primariamente a água corporal total e assume um estado de hidratação estável de 73% da massa livre de gordura, para então calcular o valor da gordura corporal. Assim, erros nas estimativas de água corporal e massa livre de gordura podem ser propagados e levar

a um valor de percentual de gordura pouco fidedigno; esse erro pode ser agravado pelas alterações no estado de hidratação que frequentemente ocorrem nos pacientes em diálise¹³. Ainda, pode-se especular que pacientes com concentração de gordura na região abdominal podem ter subestimados os valores de gordura corporal total, devido à reduzida contribuição do tronco na resistência corporal total aferida. De fato, em pacientes em diálise é vista uma subestimação do percentual de gordura determinado pela BIA, em relação ao obtido por DEXA^{14, 15}. Com base nessas considerações, devemos ter cautela na interpretação dos valores de gordura corporal obtidos na avaliação por BIA.

Massa celular corporal, massa extracelular e água intracelular

A massa celular corporal (MCC) representa os componentes metabolicamente ativos, sendo constituída pelas proteínas e água intracelular (AIC) (Figura 3). Trata-se da massa livre de gordura sem a massa óssea e a água extracelular (AEC), o que torna a MCC parâmetro menos susceptível às variações do estado de hidratação, sendo portanto bastante útil na avaliação nutricional dos pacientes em diálise¹⁶. Considera-se que valores de MCC abaixo de 35% para homens e de 30% para mulheres são indicativos de desnutrição. Oliveira et al.¹⁶ observaram em pacientes em hemodiálise correlação positiva da MCC com a massa livre de gordura avaliada por antropometria, reforçando a MCC como marcador nutricional. Os autores também encontraram correlação negativa da MCC com a idade, o que é coerente tendo em vista a característica diminuição de massa magra decorrente do envelhecimento.

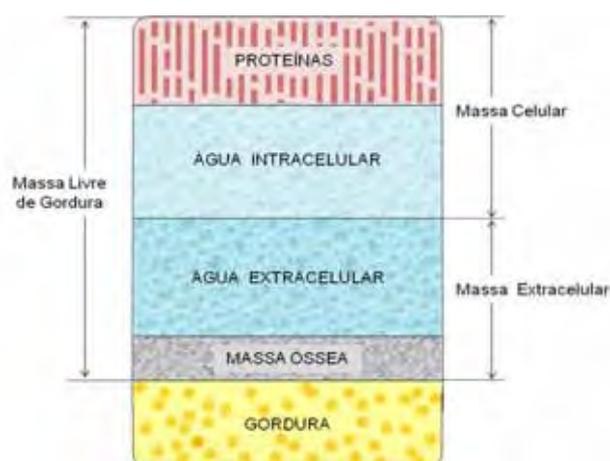


Figura 3 - Composição corporal

Avram et al.¹⁷ propuseram a consideração da relação entre massa extracelular e MCC (MEC/MCC) como marcador prognóstico em diálise peritoneal. Como dito anteriormente, a MCC reflete os componentes metabolicamente ativos do corpo, já a massa extracelular considera os tecidos metabolicamente inativos e AEC, sendo assim, valores de MEC/MCC abaixo de 1,2 (maior massa muscular e menor sobrecarga líquida) estiveram associados à maior sobrevida ao longo de oito anos de seguimento.

A AIC pode ser considerada marcador nutricional por refletir o tecido metabolicamente ativo do corpo, uma vez que as células musculares contêm AIC, sendo essa proporcional a MCC¹⁸. Jacobs et al.¹⁹ consideraram a relação AIC/ peso para avaliação do estado nutricional de pacientes em hemodiálise e demonstraram relação negativa entre o parâmetro e a concentração de peptídeo cerebral natriurético (BNP), peptídeo marcador do estado de hidratação e de presença de cardiopatias, sugerindo uma relação entre sobrecarga líquida, acometimento cardíaco e desnutrição.

Com o objetivo de identificar a relação de parâmetros obtidos por BIA e prognóstico cardiovascular em diálise, recentemente nosso grupo conduziu estudo prospectivo com 36 pacientes tratados por diálise peritoneal e 109 tratados por

hemodiálise e identificou que maiores valores de MEC/MCC (Figura 4) e menores valores de AIC (Figura 5) e MCC obtidos na avaliação inicial dessa população estiveram significativamente associados à maior ocorrência de eventos cardiovasculares ao longo de dois anos de seguimento, sendo que a redução de 1% na MCC aumentou em 7,2% o risco de ocorrência de evento. Esses resultados evidenciam a associação da desnutrição e sobrecarga líquida com a ocorrência de eventos cardiovasculares.

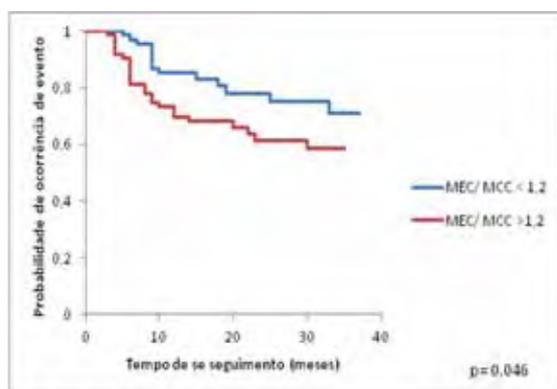


Figura 4- Probabilidade de ocorrência de evento cardiovascular segundo os valores de massa extracelular/ massa celular corporal.

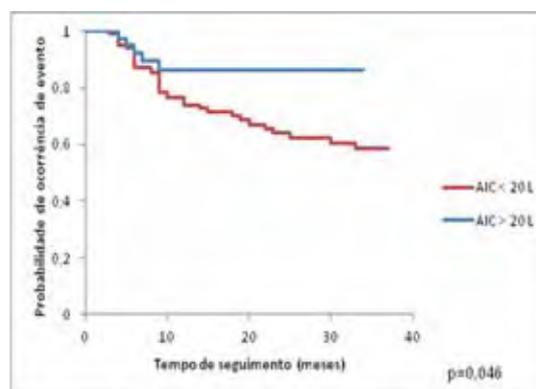


Figura 5- Probabilidade de ocorrência de evento cardiovascular segundo os valores de água intracelular.

Reactância

A reactância é medida primária fornecida pela BIA e, assim como a MCC, reflete o tecido metabolicamente ativo, sendo um bom marcador de estado nutricional. Seus valores estão positivamente correlacionados à albumina e pré-albumina²⁰. Uma vez que a heterogeneidade da população em diálise dificulta o desenvolvimento de fórmulas para estimativa dos componentes corporais específicas a essa população, o uso de um parâmetro diretamente mensurado pela BIA, como a reactância, é alternativa válida para minorar possíveis vieses decorrentes do uso de equações inespecíficas. Valores de reactância inferiores a 31Ω aumentaram em 14% o risco de hospitalização de pacientes em diálise em relação àqueles com valores acima de 70Ω ²¹.

Piccoli et al.²² avaliaram a variação dos valores de resistência e reactância em uma única frequência (50 KHz) e considerando um amplo espectro de frequências durante a sessão de hemodiálise; houve equivalência nas informações obtidas. Portanto, a BIA unifrequencial pode ser alternativa válida para avaliação da população em diálise.

Ângulo de fase

O ângulo de fase é determinado pelo arco tangente da relação entre reactância e resistência. Embora o seu significado biológico não seja bem compreendido, o ângulo de fase é considerado marcador nutricional e prognóstico. Como padrão de referência, indivíduos brasileiros saudáveis apresentam valores médios de ângulo de fase entre 5,6° e 8,02°, dependendo da faixa etária e sexo²³. No estudo de Maggiore et al.²⁴ com pacientes em hemodiálise, houve associação direta dos valores de ângulo de fase com os valores de albumina, circunferência muscular do braço, índice de massa corpórea e estado nutricional pela avaliação global subjetiva; quanto ao prognóstico, valores de ângulo de fase inferiores a 4,2° para mulheres e 4,5° para homens foram preditores de pior sobrevida. Em nosso centro, ao categorizar pacientes prevalentes em hemodiálise pelo ângulo de fase, Vannini et al.²⁵ observaram que aqueles com valores inferiores a 6,4° apresentaram menores valores de creatinina e linfócitos totais, reforçando o ângulo de fase como parâmetro nutricional. Em diálise peritoneal, menores valores de ângulo de fase estiveram associados a pior prognóstico em análise ajustada para idade, raça, sexo, tempo em diálise e diabetes, sendo que para cada redução de 1° no ângulo de fase, o risco de óbito aumentou em aproximadamente 2,5 vezes²⁰.

O valor do ângulo de fase sofre influência do estado de hidratação. Pacientes anúricos em hemodiálise foram avaliados por BIA imediatamente antes da sessão, no

final e em diversos momentos até a sessão subsequente. Em relação à primeira aferição, o ângulo de fase aumentou significativamente após o término da sessão ($4,8 \pm 1,1^\circ$ vs $5,7 \pm 1,3^\circ$), manteve-se estável nas duas horas seguintes e foi decaindo até voltar a seu valor basal na sessão seguinte²⁶. Nosso grupo investigou pacientes em diálise peritoneal agrupados pelos valores da relação entre AEC e água corporal total (AEC/ACT) e observou que pacientes com maior sobrecarga líquida apresentaram menores valores de ângulo de fase, sem evidências de prejuízo nutricional em outros parâmetros nutricionais, exceto nos menores valores de albumina, o que especula-se ser devido a hemodiluição²⁷.

Com a crítica de que o ângulo de fase não é um parâmetro normalizado, foi recentemente sugerida a utilização da relação Capacitância/ Índice de Massa Corpórea como marcador prognóstico, sendo que valores inferiores a 240 nF/m^2 estiveram associados a melhor sobrevida de pacientes em diálise peritoneal ao longo de dois anos de seguimento²⁸.

A fim de comparar parâmetros derivados da BIA em 10.263 indivíduos saudáveis e 913 indivíduos em diálise, Dumler & Kilates²⁹ conduziram estudo que revelou menores valores de MCC, massa livre de gordura, massa adiposa e ângulo de fase e maiores valores de AEC nos pacientes em diálise, sugerindo que estes apresentam maior propensão a desnutrição e sobrecarga de líquidos e reforçando a importância da atenção nutricional à população em diálise.

AValiação da água corporal por bioimpedância

A estimativa acurada do estado volêmico de pacientes em diálise tem grande valor clínico, por um lado prevenindo complicações da sobrecarga líquida como edema

pulmonar, hipertensão e hipertrofia ventricular, por outro lado evitando o excesso de remoção de fluidos que pode ocasionar câimbras musculares e isquemia cardíaca e cerebral³⁰. A sobrecarga líquida, avaliada por BIA, também está relacionada à menor sobrevida do método dialítico em diálise peritoneal³¹.

A avaliação clínica do estado de hidratação é ferramenta clássica e amplamente utilizada em diálise³². Pacientes em hemodiálise tiveram seu peso seco gradualmente reduzido até o máximo tolerado ao longo de três a quatro meses, sendo a AEC avaliada por BIA multifrequencial no início e final da intervenção; pacientes que diminuíram a AEC apresentaram redução importante da pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas, ao passo que pacientes que aumentaram a AEC não apresentaram alterações pressóricas significativas³³. Fagugli et al.³⁴ identificaram correlação da AEC avaliada por BIA unifrequencial com o índice de massa ventricular esquerda, independente da pressão arterial sistólica. Essa relação entre sobrecarga líquida e hipertrofia ventricular também foi observada em pacientes tratados por hemodiálise em nosso Serviço³⁵.

Estimar o peso seco dos pacientes com base em parâmetros como o ganho de peso interdialítico, ultrafiltração e pressão arterial é ferramenta clínica útil e válida, porém, em alguns casos, pode não refletir o estado de hidratação do indivíduo³⁰. Utilizando BIA multifrequencial foi avaliado o estado de hidratação de pacientes em hemodiálise e observado que 17% dos pacientes normotensos apresentavam sobrecarga líquida importante³⁶, valorizando o que em estudo anterior esteve associado a maior mortalidade⁸. Apesar da pressão arterial sugerir o estado volêmico, ela é frequentemente influenciada por mecanismos neuro-hormonais e mascarada por diversos medicamentos anti-hipertensivos³⁶, portanto é importante o emprego de outros métodos de avaliação do estado de hidratação.

Diversas ferramentas têm sido utilizadas para avaliação do estado de hidratação, como peptídeos natriuréticos e diâmetro da veia cava³². Na tabela 1 é mostrada uma compilação de estudos com pacientes em diálise, que compararam a água corporal avaliada por diferentes técnicas de BIA com outros métodos de avaliação.

No estudo de Van de Pol et al.³⁷ os pacientes foram agrupados de acordo com os valores da relação entre água corporal total (ACT) e peso determinada por BIA; o grupo mais hipervolêmico apresentou maiores valores de diâmetro de veia cava e de BNP e maior percentual de pacientes com edema. A fração clivada do BNP (NT-pró-BNP) foi fortemente associada à AEC/ACT avaliada por BIA em pacientes tratados por hemodiálise³⁸. Esses dados refletem a boa relação entre BIA e outros métodos na avaliação do estado de hidratação, reforçando seu valor para essa finalidade.

A BIA unifrequencial também se mostrou sensível às alterações de ACT que ocorrem durante a hemodiálise, uma vez que identificou a diminuição da ACT ao longo de sucessivas mensurações realizadas durante a sessão de diálise³⁹. Entretanto, em metanálise realizada por Martinoli et al.⁴⁰, evidenciou-se que a ACT avaliada por BIA unifrequencial é superestimada em relação ao padrão ouro de diluição de óxido de deutério. Em avaliação de pacientes em diálise peritoneal, observou-se elevada correlação, mas amplo limite de concordância, entre ACT e AEC avaliadas por métodos dilucionais e determinadas por BIA multifrequencial, sendo que a BIA multifrequencial subestimou a ACT e superestimou a AEC; entretanto, houve importante relação da ACT e AEC com variáveis cardíacas avaliadas por ecocardiograma⁴¹.

Com o intuito de identificar a precisão das técnicas *whole body* e segmentar na mensuração da ACT de pacientes em diálise peritoneal, realizou-se avaliação com a cavidade abdominal com dialisato e após a drenagem do líquido. Observou-se que cerca

de 95% desse volume cavitário foi detectado pela BIA segmentar, enquanto pela BIA *whole body* apenas cerca de 12% foram detectados⁴². Assim, a BIA segmentar avaliou com maior precisão a água corporal presente no tronco de pacientes em diálise peritoneal, repercutindo em uma mensuração mais acurada da ACT. Nesse sentido, pacientes em diálise peritoneal não terão alterações significativas nos valores de resistência, reactância e, conseqüentemente, de água corporal se realizarem a avaliação por BIA *whole body* com a presença de dialisato intra-abdominal⁴³.

Na avaliação da dose de diálise, a normalização do Kt pelo Volume de distribuição da uréia tem sido questionada, sendo sugerido que a área de superfície corpórea, o gasto energético em repouso e o tamanho hepático sejam utilizados em substituição ao Volume. Recentemente foi proposto o uso da resistência obtida por BIA para essa normalização, por ser parâmetro diretamente mensurável que reflete o estado biológico do indivíduo e relacionado à ACT⁴⁴. Entretanto, mais estudos são necessários para comprovar a utilidade de seu uso.

Sobrecarga líquida e inflamação

O estado de hidratação é independentemente associado à inflamação⁴⁵ e ao estado nutricional⁴⁶. Ávila Diaz et al.⁴⁵ observaram em diálise peritoneal que a relação AEC/ACT foi preditor independente dos valores de Proteína C reativa. Na avaliação do estado de hidratação pela relação AEC/ACT é proposto que os pontos de corte discriminatórios de sobrecarga líquida sejam estabelecidos considerando o sexo, uma vez que mulheres tendem a ter maiores valores em decorrência de sua composição corporal⁴⁷. Outro aspecto a ser levado em consideração na interpretação do estado de hidratação é a presença de obesidade, uma vez que pacientes obesos saudáveis

apresentam significativa maior relação entre AEC e AIC, avaliada por métodos dilucionais do que não obesos⁴⁸.

Estudo longitudinal que verificou associações entre melhora da sobrecarga líquida e estado nutricional e inflamatório verificou que o grupo com diminuição da AEC apresentou redução importante da Proteína C reativa e do percentual de pacientes com desnutrição diagnosticada pela avaliação global subjetiva, já o grupo com agravamento da sobrecarga líquida apresentou deterioração do estado nutricional, com redução dos valores de força de prensão manual, e aumento da atividade inflamatória⁴⁶. A sobrecarga de líquidos pode levar a edema gastrintestinal, com translocação de bactérias e endotoxinas⁴⁹, favorecendo o estado inflamatório, o qual também é estimulado por níveis séricos elevados de sódio, que aumentam a formação de espécies reativas de oxigênio e a produção de citocinas⁵⁰. A inflamação pode repercutir em prejuízo do estado nutricional por diminuição do apetite e aumento do catabolismo⁴⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em crianças⁵¹, grávidas⁵² e pacientes amputados⁷, os poucos estudos existentes de maneira geral sugerem que a forma mais apropriada de interpretar os índices da BIA é comparar os valores mensurados com os previamente obtidos para o mesmo paciente, dessa forma consegue-se identificar alterações na composição corporal. Em crianças em diálise peritoneal, a variação dos valores de reactância e ângulo de fase foram capazes de detectar alterações na composição corporal ocorridas ao longo dos dois primeiros anos de tratamento dialítico, sendo parâmetros sugeridos para o seguimento nutricional dessa população⁵³.

Algumas considerações devem ser feitas na interpretação dos parâmetros obtidos por BIA na avaliação de pacientes em diálise: 1º) o aumento da idade acarreta em elevação da resistência corporal, devido ao aumento de tecido adiposo; estima-se que a cada 10 anos a resistência aumente em 9Ω . Pelo acúmulo de tecido adiposo também, mulheres apresentam maior resistência do que homens. 2º) O aumento da idade e a presença de diabetes mellitus diminuem a reactância, possivelmente em decorrência da diminuição da MCC. 3º) O ângulo de fase é menor em indivíduos idosos e em mulheres, em decorrência da menor massa muscular e maior massa adiposa. Estima-se uma redução de $0,3^\circ$ para cada 10 anos de envelhecimento. 4º) A ACT e a proporção de AIC são menores em indivíduos idosos, em razão das alterações da composição corporal⁵⁴.

Apesar de amplamente utilizada em pesquisas clínicas, o emprego da BIA para avaliação nutricional de pacientes em diálise na rotina clínica não é mencionado pelas diretrizes de nutrição em diálise propostas pelo Reino Unido⁵⁵, Europa⁵⁶ e América do Norte⁵⁷, que se atêm a recomendar parâmetros tradicionais para avaliação nutricional, tais como albumina, creatinina, circunferência muscular do braço, índice de massa corporal e aporte energético- protéico. Sugerimos que a chave para uma avaliação da composição corporal mais acurada seja a realização de mensurações seriadas ao longo do tempo para detectar mudanças relativas em um mesmo indivíduo¹², sendo em nossa opinião a BIA ferramenta clínica válida para essa finalidade.

Tabela 1 - Estudos com bioimpedância para a avaliação da água corporal em indivíduos em diálise

Autores	Método dialítico	N	Parâmetro da BIA	Método comparativo	Técnica de BIA	Resultados
Zhu et al. ⁵⁸	Hemodiálise	10	AEC	Ultrafiltração	Segmentar e <i>Whole Body</i> Multifrequenciais	A BIA segmentar foi mais acurada do que a <i>whole body</i> na detecção da variação da AEC nos momentos pré e pós sessão de diálise.
Katzarski et al. ⁵⁹	Hemodiálise	123	AEC	Diâmetro da veia cava inferior e ultrafiltração	<i>Whole Body</i> Multifrequencial	AEC e diâmetro da veia cava diminuíram com a ultrafiltração ao longo da sessão de diálise.
Chanchairujira et al. ⁶⁰	Hemodiálise	28	AEC	Ultrafiltração e ganho de peso interdialítico	Segmentar e <i>Whole Body</i> Multifrequenciais	A AEC mensurada por ambas as técnicas se correlacionou positivamente com a perda de líquido durante a sessão de diálise e com o ganho de peso interdialítico, entretanto houve subestimação da AEC pelos dois métodos.
Jacobs et al. ¹⁹	Hemodiálise	44	AEC/ peso	BNP e NT pro-BNP	<i>Whole body</i> multifrequencial	Positiva correlação entre os valores de AEC determinados por BIA e os níveis de peptídeos.
Fagugli et al. ³⁴	Hemodiálise	120	% AEC	Massa ventricular esquerda e pressão arterial	<i>Whole body</i> monofrequencial	Correlação positiva do %AEC com o índice de massa ventricular esquerda e pressão arterial sistólica. Pacientes hipertensos e com hipertrofia ventricular apresentaram maiores valores de %AEC.
Van De Pol et al. ³⁷	Hemodiálise	66	ACT/peso	Diâmetro da veia cava inferior, edema, BNP e NT pró- BNP	<i>Whole body</i> monofrequencial	O grupo com maior tercil de ACT/peso apresentou maiores valores de BNP e diâmetro da veia cava pré e pós sessão e maior percentual de pacientes com edema. O NT pro-BNP não diferiu entre os grupos.
Di Iorio et al. ²⁶	Hemodiálise	27	ACT	Fórmula preditiva antropométrica de ACT	<i>Whole body</i> monofrequencial	A ACT determinada por BIA é similar a predita por fórmula antropométrica até 3 horas após o término da sessão. Entretanto a BIA superestima seus valores nos períodos subsequentes.
Zhu et al. ⁴²	Diálise peritoneal	14	AEC	Volume de dialisato na cavidade peritoneal	Segmentar e <i>Whole Body</i> Multifrequenciais	Significante maior percepção pela BIA segmentar das variações de líquido na infusão e drenagem do dialisato na cavidade peritoneal em relação a <i>whole body</i> .

Autores	Método dialítico	n	Parâmetro da BIA	Método comparativo	Técnica de BIA	Resultados
Ávila –Díaz et al. ⁴⁵	Diálise peritoneal	183	AEC/ACT	Ultrafiltração e remoção de sódio (renal e peritoneal)	<i>Whole body</i> multifrequencial	AEC/ACT correlacionou-se com ultrafiltração e remoção de sódio
Konings et al. ⁴¹	Diálise peritoneal	40	AEC e ACT	Óxido de deutério e brometo de sódio	Segmentar e <i>Whole Body</i> Multifrequenciais	BIA <i>Whole body</i> e segmentar apresentam significativa correlação, mas amplo limite de concordância com os métodos dilucionais. A BIA segmentar não demonstra vantagem em relação à <i>whole body</i> na avaliação do estado de hidratação.
de Fijter et al. ⁶¹	Diálise peritoneal	8	ACT	Volume de distribuição da antipirina	<i>Whole body</i> monofrequencial	ACT determinada por BIA apresentou forte correlação com a determinada pela antipirina, entretanto a BIA superestimou seus valores.
Kerkhof et al. ⁶²	Diálise peritoneal	37	AIC	Métodos dilucionais: Óxido de deutério (ACT) e Brometo de sódio (AEC)	<i>Whole body</i> mono e multifrequencial	Correlação positiva da AIC determinada por BIA multifrequencial e monofrequencial com métodos dilucionais, entretanto com amplo limite de concordância

REFERÊNCIAS

1. Bross R, Chandramohan G, Kovesdy CP *et al.* Comparing body composition assessment tests in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; **55**: 885-896.
2. Thomasset MA. Bioelectric properties of tissue. Impedance measurement in clinical medicine. Significance of curves obtained. *Lyon Med* 1962; **94**: 107-118.
3. Basile C, Vernaglione L, Bellizzi V *et al.* Total body water in health and disease: Have anthropometric equations any meaning? *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 1997-2002.
4. Tattersall J. Bioimpedance analysis in dialysis: state of the art and what we can expect. *Blood Purif* 2009; **27**: 70-74.
5. Dumler F, Kilates C. Use of bioelectrical impedance techniques for monitoring nutritional status in patients on maintenance dialysis. *J Ren Nutr* 2000; **10**: 116-124.
6. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD *et al.* Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; **23**: 1226-1243.
7. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD *et al.* Bioelectrical impedance analysis--part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004; **23**: 1430-1453.
8. Wizemann V, Wabel P, Chamney P *et al.* The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 1574-1579.
9. Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; **24**: 1002-1009.
10. Lohamn TGR, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual: Human Kinetics Pub 1991.

11. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986; **44**: 417-424.
12. Furstenberg A, Davenport A. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry assessments in outpatient hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; **57**: 123-129.
13. Kamimura MA, Avesani CM, Cendoroglo M *et al.* Comparison of skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body fat in patients on long-term haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 101-105.
14. Stall SH, Ginsberg NS, DeVita MV *et al.* Comparison of five body-composition methods in peritoneal dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1996; **64**: 125-130.
15. Woodrow G, Oldroyd B, Smith MA *et al.* Measurement of body composition in chronic renal failure: comparison of skinfold anthropometry and bioelectrical impedance with dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr* 1996; **50**: 295-301.
16. Oliveira CM, Kubrusly M, Mota RS *et al.* The phase angle and mass body cell as markers of nutritional status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2010; **20**: 314-320.
17. Avram MM, Fein PA, Borawski C *et al.* Extracellular mass/body cell mass ratio is an independent predictor of survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2010; **78**: 37-40.
18. Cohn SH, Vaswani AN, Yasumura S *et al.* Assessment of cellular mass and lean body mass by noninvasive nuclear techniques. *J Lab Clin Med* 1985; **105**: 305-311.

19. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM *et al.* Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **25**: 243-248.
20. Mushnick R, Fein PA, Mittman N *et al.* Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003; **64**: 53-56.
21. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J *et al.* Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; **55**: 1945-1951.
22. Piccoli A, Pastori G, Guizzo M *et al.* Equivalence of information from single versus multiple frequency bioimpedance vector analysis in hemodialysis. *Kidney Int* 2005; **67**: 301-313.
23. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J *et al.* Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**: 49-52.
24. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C *et al.* Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; **50**: 2103-2108.
25. Vannini FD, Antunes AA, Caramori JC *et al.* Associations between nutritional markers and inflammation in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2009; **41**: 1003-1009.
26. Di Iorio BR, Scalfi L, Terracciano V *et al.* A systematic evaluation of bioelectrical impedance measurement after hemodialysis session. *Kidney Int* 2004; **65**: 2435-2440.

27. Antunes AA, Vannini, FCD., Martin LC *et al.* Relevance of hydration status on the interpretation of nutritional parameters in peritoneal dialysis. *Rev Nutr* 2011; **24**: 99-107.
28. Koh KH, Wong HS, Go KW *et al.* Normalized Bioimpedance Indices Are Better Predictors of Outcome in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int* 2010; **31**: 574-582.
29. Dumler F, Kilates C. Body composition analysis by bioelectrical impedance in chronic maintenance dialysis patients: comparisons to the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Ren Nutr* 2003; **13**: 166-172.
30. Rout P, Sandhu GS, Khattak M *et al.* Advances in volume monitoring in dialysis patients. *Minerva Urol Nefrol* 2010; **62**: 13-27.
31. Jones CH, Newstead CG. The ratio of extracellular fluid to total body water and technique survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004; **24**: 353-358.
32. Ishibe S, Peixoto AJ. Methods of assessment of volume status and intercompartmental fluid shifts in hemodialysis patients: implications in clinical practice. *Semin Dial* 2004; **17**: 37-43.
33. Katzarski KS, Divino Filho JC, Bergstrom J. Extracellular volume changes and blood pressure levels in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2003; **7**: 135-142.
34. Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G *et al.* Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 2332-2338.
35. Martin LC, Franco RJ, Gavras I *et al.* Association between hypervolemia and ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Hypertens* 2004; **17**: 1163-1169.

36. Voroneanu L, Cusai C, Hogas S *et al.* 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. *Int Urol Nephrol* 2010; **42**: 789-797.
37. van de Pol AC, Frenken LA, Moret K *et al.* An evaluation of blood volume changes during ultrafiltration pulses and natriuretic peptides in the assessment of dry weight in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2007; **11**: 51-61.
38. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP--marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 1036-1040.
39. Brooks ER, Fatallah-Shaykh SA, Langman CB *et al.* Bioelectric impedance predicts total body water, blood pressure, and heart rate during hemodialysis in children and adolescents. *J Ren Nutr* 2008; **18**: 304-311.
40. Martinoli R, Mohamed EI, Maiolo C *et al.* Total body water estimation using bioelectrical impedance: a meta-analysis of the data available in the literature. *Acta Diabetol* 2003; **40**: S203-206.
41. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M *et al.* Assessment of fluid status in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002; **22**: 683-692.
42. Zhu F, Schneditz D, Kaufman AM *et al.* Estimation of body fluid changes during peritoneal dialysis by segmental bioimpedance analysis. *Kidney Int* 2000; **57**: 299-306.
43. Kushner RF, de Vries PM, Gudivaka R. Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of patients undergoing dialysis. *Am J Clin Nutr* 1996; **64**: 503-509.

44. Basile C, Vernaglione L, Lomonte C *et al.* A new index of hemodialysis adequacy: clearance x dialysis time / bioelectrical resistance. *J Nephrol* 2010; **23**: 575-586.
45. Avila-Diaz M, Ventura MD, Valle D *et al.* Inflammation and extracellular volume expansion are related to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; **26**: 574-580.
46. Cheng LT, Tang W, Wang T. Strong association between volume status and nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 891-902.
47. Asghar RB, Green S, Engel B *et al.* Relationship of demographic, dietary, and clinical factors to the hydration status of patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004; **24**: 231-239.
48. Waki M, Kral JG, Mazariegos M *et al.* Relative expansion of extracellular fluid in obese vs. nonobese women. *Am J Physiol* 1991; **261**: 199-203.
49. Niebauer J, Volk HD, Kemp M *et al.* Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; **353**: 1838-1842.
50. Dinarello CA. Hyperosmolar sodium chloride, p38 mitogen activated protein and cytokine-mediated inflammation. *Semin Dial* 2009; **22**: 256-259.
51. Paglialonga F, Edefonti A. Nutrition assessment and management in children on peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 721-730.
52. Takeuchi K, Murata K, Funaki K *et al.* Bioelectrical impedance analysis in the clinical management of a pregnant woman undergoing dialysis. *J Perinat Med* 2000; **28**: 228-231.

53. Edefonti A, Picca M, Damiani B *et al.* Prevalence of malnutrition assessed by bioimpedance analysis and anthropometry in children on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; **21**: 172-179.
54. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL *et al.* Bioimpedance norms for the hemodialysis population. *Kidney Int* 1997; **52**: 1617-1621.
55. Wright M, Jones, C. UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines - Nutrition in CKD 2010. <http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/nutritioninckd> (accessed November 2011).
56. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P *et al.* EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**: 45-87.
57. National Kidney Foundation NKF-DOQI. *American Journal of Kidney Disease* 2000; **35**: 1- 53.
58. Zhu F, Schneditz D, Levin NW. Sum of segmental bioimpedance analysis during ultrafiltration and hemodialysis reduces sensitivity to changes in body position. *Kidney Int* 1999; **56**: 692-699.
59. Katzarski K, Charra B, Laurent G *et al.* Multifrequency bioimpedance in assessment of dry weight in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11**: 20-23.
60. Chanchairujira T, Mehta RL. Assessing fluid change in hemodialysis: whole body versus sum of segmental bioimpedance spectroscopy. *Kidney Int* 2001; **60**: 2337-2342.
61. de Fijter WM, de Fijter CW, Oe PL *et al.* Assessment of total body water and lean body mass from anthropometry, Watson formula, creatinine kinetics, and body electrical impedance compared with antipyrine kinetics in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; **12**: 151-156.

62. van de Kerkhof J, Konings CJ, van Kreel B *et al.* Bioimpedance analysis and assessment of intracellular water in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003; **23**: 591-593.

Artigo Científico:

Impacto do acompanhamento com bioimpedância na predição de eventos cardiovasculares em diálise crônica

Resumo

Desnutrição e sobrecarga líquida têm sido apontadas como fatores que contribuem para o pior prognóstico cardíaco da população em diálise. A bioimpedância é opção para avaliação da composição corporal e monitoramento do estado de hidratação, entretanto faltam estudos que investiguem a relevância dos parâmetros da bioimpedância em relação ao prognóstico cardiovascular. O objetivo deste trabalho foi identificar a importância do monitoramento seriado por bioimpedância na ocorrência de eventos cardiovasculares. Avaliou-se por bioimpedância 145 indivíduos prevalentes em diálise, em intervalos de quatro meses, investigando as relações entre parâmetros da bioimpedância e prognóstico cardiovascular fatal e não fatal. O período de seguimento foi de 23(12; 34) meses, com 27,6% dos pacientes acometidos por eventos cardiovasculares. Análise comparativa entre os pacientes que apresentaram e os que não apresentaram evento cardiovascular revelou que menores valores de ângulo de fase, massa celular corporal e água intracelular e maiores valores das relações massa extracelular/ massa celular corporal e água extracelular/ água corporal total foram indicativos de pior prognóstico cardiovascular. A análise de sobrevivência por modelo de Cox convencional considerando unicamente parâmetros obtidos na inserção do paciente no estudo reforçou esses achados, exceto para relação água extracelular/ água corporal total. Na monitoração seriada por bioimpedância, analisada por modelo de Cox com covariável dependente do tempo, os parâmetros não foram preditores de eventos cardiovasculares. Esse conjunto de achados sugere a associação da desnutrição e da sobrecarga líquida com a ocorrência de eventos cardiovasculares, o que reforça a aplicação da bioimpedância em diálise.

Palavras-chave: Cardiovascular, Diálise, Impedância bioelétrica, Prognóstico.

Monitoring by bioimpedance in the prediction of cardiovascular events in chronic dialysis

Abstract

Malnutrition and fluid overload have been pointed as contribution factors to the poor cardiovascular prognosis of dialysis population. Bioimpedance is an option for both body composition and hydration status evaluations, however there are few studies that have investigated the relevance of the bioimpedance parameters in relation to cardiovascular prognosis. The purpose of this study was identify the importance of continued monitoring by bioimpedance in the prediction of cardiovascular events. One hundred forty five prevalent dialysis patients were evaluated every four months by bioimpedance, and the relations between its parameters and fatal and nonfatal cardiovascular events were investigated. During the follow-up of 23(12; 34) months, 27.6% of patients had cardiovascular events. The comparative analysis between patients that had no events and those that had cardiovascular events showed that lower values of phase angle, body cell mass and intracellular water and higher values of the relation between extracellular water/ total body water and between extracellular mass/ body cell mass pointed to a worse cardiovascular prognosis. The survival analysis by traditional Cox regression considering parameters obtained in first evaluation reinforced these findings, except for extracellular water/ total body water relation. In serial monitoring by bioimpedance, analyzed by time-dependent Cox regression, the parameters were not identify as cardiovascular predictors. This set of findings suggests the association of malnutrition and fluid overload with cardiovascular events occurrence and reinforces the usefulness of bioimpedance in dialysis.

Keywords: Bioelectrical impedance, Cardiovascular, Dialysis, Prognosis

Introdução

Segundo dados do United States Renal Data System, a mortalidade de pacientes prevalentes em diálise é aproximadamente sete vezes maior do que da população geral. A doença cardiovascular é a causa principal de óbito, sendo cerca de três vezes superior a mortalidade por causas infecciosas¹. Desnutrição^{2, 3} e sobrecarga líquida^{4, 5} têm sido apontados como fatores que contribuem para o pior prognóstico cardíaco da população em diálise, portanto a avaliação acurada do estado nutricional e da composição corporal é de extrema importância.

A bioimpedância (BIA) é opção para avaliação da composição corporal e monitoramento do estado de hidratação⁶ em diálise. Por ser método não invasivo e relativamente barato, sua aplicação não requer pessoal altamente treinado e seus resultados apresentam boa reprodutibilidade⁷.

Parâmetros como reactância^{8, 9} e ângulo de fase^{8, 10} são considerados marcadores nutricionais e prognósticos em diálise. Na avaliação do estado de hidratação por BIA, pacientes com maiores valores da relação água corporal total/ peso apresentaram maiores diâmetro de veia cava e peptídeo cerebral natriurético, refletindo a boa relação entre BIA e outros métodos de avaliação do estado de hidratação¹¹.

Recentemente foi proposta a utilização da relação entre massa extracelular e massa celular corporal (MEC/MCC) como marcador prognóstico em diálise¹². Uma vez que a massa celular corporal (MCC) reflete os componentes metabolicamente ativos e a massa extracelular (MEC) é influenciada pelo estado de hidratação, valores aumentados da MEC/MCC indicariam pior estado nutricional e/ou sobrecarga líquida, com impacto na mortalidade por todas as causas¹². Entretanto, quanto ao prognóstico cardiovascular,

não existem estudos que indiquem relação da MEC/MCC com a ocorrência de eventos em diálise.

Para acurada avaliação da composição corporal por BIA, propõe-se a realização de mensurações seriadas ao longo do tempo para detectar alterações individuais¹³ e intervir adequadamente a fim de melhorar o prognóstico dessa população, porém a relevância do monitoramento seriado por BIA na predição de eventos cardiovasculares de pacientes em diálise ainda não foi estudada. Dessa forma, o objetivo desta investigação foi avaliar periodicamente por BIA indivíduos em diálise e estudar relações entre seus parâmetros e prognóstico cardiovascular.

Casuística e métodos

Pacientes e seguimento

Estudo de coorte prospectivo que incluiu pacientes com doença renal crônica em tratamento dialítico há no mínimo três meses, excluindo-se menores de 18 anos, aqueles com diagnóstico ecocardiográfico de disfunção sistólica (fração de ejeção $\leq 60\%$), neoplasia, insuficiência hepática ou doença terminal. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local e os participantes, depois de esclarecidos sobre a pesquisa, assinaram o termo de consentimento.

Os pacientes foram avaliados no momento de inclusão no estudo e em intervalos de quatro meses. Durante o período de seguimento foram monitorados quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais: emergência hipertensiva, ataques isquêmicos transitórios, arritmias documentadas por eletrocardiograma, angina instável, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, eventos trombóticos (exceto trombose de fístula arteriovenosa) e morte súbita. Houve censura no tempo de

seguimento ao final do estudo, morte por causa não cardiovascular, mudança de método dialítico, transplante renal ou transferência para outro serviço de diálise. O estudo não previu intervenções, exceto as realizadas de rotina.

Variáveis clínicas, nutricionais, laboratoriais e dialíticas

Idade, sexo, modalidade dialítica, tempo em diálise, doença renal de base, diagnóstico de diabetes mellitus, tabagismo, pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total e HDL colesterol foram considerados na inserção do paciente no estudo, sendo calculado o risco relativo de ocorrência de doença cardíaca por Framingham¹⁴.

A intervalos regulares de quatro meses, os pacientes foram avaliados quanto a parâmetros clínicos, dialíticos, laboratoriais e nutricionais. Para avaliação do ganho de peso interdialítico e da ultrafiltração em hemodiálise (HD) considerou-se a média do peso de entrada e saída das cinco sessões anteriores as avaliações. Da mesma forma, obtiveram-se as médias das pressões arteriais sistólica e diastólica. Em diálise peritoneal (DP), considerou-se o registro da ultrafiltração média do mês e a média da pressão arterial nas duas ou três consultas anteriores a cada avaliação. Com os valores de peso e estatura dos pacientes, calculou-se o índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{estatura}^2$). Na análise laboratorial obtiveram-se os valores de paratormônio, cálcio, fósforo, creatinina, uréia, proteína C-reativa, albumina, HDL colesterol, colesterol total e depuração fracional da uréia (Kt/V), considerando os componentes renal e dialítico.

Avaliação por bioimpedância

Na avaliação por BIA (Biodynamics®, modelo 450, 800 μA , 50 KHz) consideraram-se os valores de resistência e reactância mensurados pelo aparelho e os valores de ângulo de fase, água intracelular (AIC), relação entre água extracelular e

água corporal total (AEC/ACT), massa magra, massa adiposa, MCC, MEC e relação MCC/MEC, calculados de acordo com as seguintes equações:

$$\hat{\text{Ângulo de fase}} = \text{Arctg reactância} / \text{resistência}^{15}$$

$$\text{ACT} = a * (\text{estatura}^2 / \text{resistência}) + b * (\text{peso}) + c * (\text{idade}) + d^{16}$$

$$\text{AIC} = a * (\text{estatura}^2) * (\text{reactância} / \text{resistência}) + b * (\text{peso}) + c * (\text{idade}) + d^{17}$$

$$\text{AEC} = \text{ACT} - \text{AIC}^{15}$$

$$\text{Massa Magra} = a * (\text{estatura}^2) + b * (\text{peso}) + c * (\text{idade}) + d * (\text{resistência}) + e^{15}$$

$$\text{Massa Adiposa} = \text{peso} - \text{massa magra}^{15}$$

$$\text{MCC} = a * (\text{estatura}^2) * (\text{reactância} / \text{resistência}^2) + b * (\text{peso}) + c * (\text{idade}) + d^{15}$$

$$\text{MEC} = \text{Massa Magra} - \text{MCC}^{15}$$

Sendo que as variáveis a, b, c, d, e representam coeficientes calculados por análise de regressão pelo aparelho.

A avaliação dos pacientes em hemodiálise foi realizada aproximadamente 30 minutos após a sessão.

Análise estatística

Compararam-se pacientes com e sem evento cardiovascular considerando-se todos os valores mensurados para cada paciente no seguimento, obtido um valor médio individual e então realizada a média \pm desvio padrão ou mediana (1º, 3º quartis) por grupo. Empregou-se nas comparações qui-quadrado, teste t ou Wilcoxon generalizado, de acordo com as características das variáveis. Os parâmetros obtidos por BIA foram o interesse dessa análise, sendo as demais variáveis usadas para descrição da população e para ajuste nos modelos. O valor preditor dos parâmetros na ocorrência de eventos cardiovasculares foi avaliado por dois métodos: modelo de Cox convencional,

considerando a avaliação no momento da inclusão do paciente no estudo, e modelo de Cox com covariável dependente do tempo, considerando todas as avaliações realizadas durante o seguimento e a recorrência de eventos. Para seleção das variáveis de ajuste, analisaram-se os modelos separadamente e elegeram-se aquelas com $p < 0,2$. A colinearidade foi testada por Spearman para inclusão na análise múltipla de Cox, tendo sido realizado separadamente um modelo para cada parâmetro obtido por BIA. Para melhor ajuste, em algumas análises a AEC/ACT foi categorizada. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Utilizou-se o programa SAS versão 9.2.

Resultados

Foram estudados 145 pacientes, sendo 36 tratados por DP e 109 por HD há 24 (5; 55) meses. A idade foi de $54,9 \pm 15,4$ anos, 49,7% do sexo masculino e 35,8% diabéticos. A doença renal predominante foi a nefropatia diabética (31,7%), seguida por nefrosclerose (28,3%). Durante o tempo de seguimento de 23(12; 34) meses, 27,6% (n=40) dos pacientes foram acometidos por 68 eventos cardiovasculares, alguns recorrentes. A mortalidade cardiovascular foi de 9% (n=13) e por todas as causas de 17,9% (n=26). O principal acometimento cardiovascular foi emergência hipertensiva (39,7%), seguido por angina instável (20,6%) e infarto agudo do miocárdio (19,1%).

Na análise comparativa dos pacientes com e sem evento cardiovascular, mostrada na Tabela 1, aqueles que tiveram evento apresentavam idade mais avançada, menores valores de albumina, ângulo de fase, MCC, AIC e maiores valores de MEC/MCC e AEC/ACT, sugerindo nesse conjunto de variáveis pior estado nutricional e maior sobrecarga líquida.

Tabela 1 - Comparação dos pacientes com e sem evento cardiovascular, considerando todas as mensurações realizadas no seguimento

Variável	Sem evento (n=105)	Com evento (n=40)	p valor
Sexo (% homens)	52,4	42,5	0,288
Idade (anos)	53,1±15,4	58,8±14,5	0,044
Método (%DP)	26,7	20	0,406
Diabetes (%)	35,2	37,5	0,799
Tempo em diálise (meses)	24(5; 54)	25,5(5; 60,5)	0,750
IMC (kg/m ²)	25(22; 28,7)	24,2(20,9; 29)	0,278
Risco relativo Framingham	1±0,6	1±0,7	0,605
Albumina (g/dL)	3,8±0,4	3,6±0,4	0,034
PCR (mg/dL)	1,7±3,1	2,7±3,1	0,082
Creatinina (mg/dL)	9,6±2,7	9,3±2,1	0,564
Kt/V HD	1,4±0,2	1,5±0,2	0,169
DP	2,3±0,8	2,2±0,4	0,831
PAS (mmHg)	141±17	144±13	0,205
PAD (mmHg)	84±10	85±6	0,363
Paratormônio (pg/dL)	576±438	642±533	0,447
Cálcio (mg/dL)	9±0,6	9,1±0,6	0,256
Fósforo (mg/dL)	5,2±1,0	5,5±0,9	0,161
Ângulo de fase (°)	5,9±1,2	5,5±0,9	0,017
Resistência (Ω)	579±106	586±117	0,604
Reactância (Ω)	60,2±16,7	56,2±13,2	0,170
Massa celular corporal (Kg)	21,1±5,6	18,9±4,7	0,025
Massa celular corporal (%)	31,3±5,4	29,7±4,5	0,099
MEC/MCC	1,2±0,2	1,3±0,2	0,021
Massa magra (Kg)	46,6±10,8	43,1±10,1	0,082
Massa magra (%)	69±8,9	68,1±9,4	0,574
Massa adiposa (Kg)	21,1±8,3	20,8±9,9	0,868
Massa adiposa (%)	30,9±8,9	31,9±9,4	0,561
Água intracelular (L)	18,1±4,7	16,3±3,6	0,026
AEC/ACT	0,47±0,06	0,49±0,04	0,026

DP= diálise peritoneal; IMC= índice de massa corpórea; PCR= proteína C-reativa; Kt/V= depuração fracional da uréia; HD= hemodiálise; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; MEC/MCC= relação entre massa extracelular e massa celular corporal; AEC/ACT= relação entre água extracelular e água corporal total.

A análise de Cox com covariável dependente do tempo, que considerou os parâmetros das avaliações seriadas por BIA (2 a 11 mensurações) ao longo do seguimento, não identificou influência dos parâmetros na ocorrência de eventos cardiovasculares (Tabela 2).

Tabela 2- Valor preditor dos parâmetros obtidos por bioimpedância para ocorrência de eventos cardiovasculares, considerando todas as avaliações - modelo de Cox com covariável dependente do tempo

Modelo *	Sem ajuste		Com ajuste **	
	HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
Ângulo de fase (°)	0,927 (0,767-1,121)	0,437	1,179 (0,914-1,522)	0,204
Resistência (Ω)	1,001 (0,998-1,003)	0,630	1,002 (0,999-1,004)	0,207
Reactância (Ω)	0,998 (0,983-1,012)	0,739	1,019 (0,998-1,039)	0,071
Massa celular corporal (Kg)	0,973 (0,929-1,019)	0,249	0,997 (0,937-1,061)	0,921
Massa celular corporal (%)	0,972 (0,927-1,020)	0,253	1,031 (0,967-1,100)	0,351
MEC/MCC	1,608 (0,560-4,614)	0,377	0,268 (0,057-1,270)	0,097
Massa magra (Kg)	0,989 (0,966-1,013)	0,369	0,991 (0,960-1,022)	0,563
Massa magra (%)	0,992 (0,966-1,019)	0,567	1,002 (0,967-1,039)	0,905
Massa adiposa (Kg)	1,002 (0,973-1,031)	0,918	0,987 (0,950-1,026)	0,519
Massa adiposa (%)	1,008 (0,981-1,036)	0,559	0,998 (0,963-1,035)	0,918
Água intracelular (L)	0,968 (0,915-1,025)	0,272	1,000 (0,926-1,080)	0,995
AEC/ACT	13,491 (0,171-1067,380)	0,243	0,010 (0,000-4,260)	0,136

MEC/MCC= relação entre massa extracelular e massa celular corporal; AEC/ACT= relação entre água extracelular e água corporal total.

* Um modelo para cada parâmetro obtido por bioimpedância

**ajuste para tempo em diálise, idade, risco relativo de Framingham, albumina e pressão arterial sistólica

Na Tabela 3 são mostrados os resultados da análise de Cox convencional, que considerou os valores da avaliação inicial dos pacientes. Menor ângulo de fase e maior MEC/MCC estiveram associados à ocorrência de eventos cardiovasculares. Na análise ajustada para possíveis parâmetros confundidores, menores valores de ângulo de fase, MCC e AIC foram preditores de evento cardiovascular, reforçando a influência do estado nutricional no prognóstico do paciente.

Tabela 3- Valor preditor dos parâmetros obtidos na avaliação inicial por bioimpedância para ocorrência de eventos cardiovasculares - modelo de Cox convencional

Modelo*	Sem ajuste		Com ajuste **	
	HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
Ângulo de fase (°)	0,760 (0,586-0,986)	0,030	0,717 (0,543-0,947)	0,019
Resistência(Ω)	0,999 (0,997-1,003)	0,927	1,001 (0,998-1,004)	0,650
Reactância (Ω)	0,982 (0,962-1,003)	0,086	0,985 (0,962-1,010)	0,236
Massa celular corporal (Kg)	0,943 (0,883-1,007)	0,078	0,930 (0,864-1,000)	0,051
Massa celular corporal (%)	0,957 (0,900-1,016)	0,151	0,933 (0,876-0,994)	0,033
MEC/MCC	4,783 (1,005-22,763)	0,049	6,170 (0,941-40,455)	0,058
Massa magra (Kg)	0,980 (0,948-1,012)	0,216	0,973 (0,939-1,009)	0,137
Massa magra (%)	0,992 (0,960-1,026)	0,653	0,972 (0,938-1,008)	0,125
Massa adiposa (Kg)	1,000 (0,965-1,037)	0,988	1,015 (0,980-1,052)	0,398
Massa adiposa (%)	1,009 (0,976-1,044)	0,592	1,034 (0,996-1,073)	0,076
Água intracelular (L)	0,927 (0,855-1,006)	0,070	0,906 (0,826-0,994)	0,038
AEC/ACT categorizada ***	1,816 (0,957-3,448)	0,068	0,547 (0,279-1,075)	0,080

MEC/MCC= relação entre massa extracelular e massa celular corporal; AEC/ACT= relação entre água extracelular e água corporal total.

* Um modelo para cada parâmetro obtido por bioimpedância

**ajuste para método dialítico, albumina, ultrafiltração e pressão arterial diastólica

***AEC/ACT maior que 0,45 para homens e 0,50 para mulheres

Discussão

Os principais achados deste estudo revelaram que menores valores de ângulo de fase, MCC e AIC e maiores valores de MEC/MCC e AEC/ACT foram indicativos de pior prognóstico, sugerindo a associação entre desnutrição e sobrecarga líquida com a ocorrência de eventos cardiovasculares.

A relação entre desnutrição, inflamação e aterosclerose (MIA síndrome) e pior prognóstico cardiovascular em diálise vem sendo evidenciada^{2, 18}. Em estudo com pacientes em DP, identificou-se que maior valor de *malnutrition inflammation score* – MIS (escore que considera diversos parâmetros de avaliação do estado nutricional, presença de comorbidades e marcador inflamatório) foi preditor independente de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em 18 meses de seguimento (HR= 1,18 IC95% 1,05-1,32; p=0,005)¹⁸. Beddhu et al.³ identificaram em pacientes incidentes em diálise que excreção de creatinina inferior a 0,92g/ dia foi preditor de síndrome coronariana aguda fatal e não fatal, reforçando a relação entre desnutrição e maior morbidade e mortalidade cardíaca.

O ângulo de fase é considerado marcador nutricional e prognóstico^{8, 10, 19}. Maggiore et al.¹⁰ observaram em HD que seus menores valores estão associados a reduzidos valores de albumina, circunferência muscular do braço, IMC e pior estado nutricional pela avaliação global subjetiva e que em 24 meses de seguimento, ângulo de fase inferior a 4,2° para mulheres e 4,5° para homens foi preditor de pior sobrevivência (51,3%) em relação a valores superiores (91,3%). Em DP, valores inferiores a 6° estiveram associados a pior prognóstico, sendo o ângulo de fase preditor independente de mortalidade (RR= 0,39; p= 0,027)⁸.

Indivíduos brasileiros saudáveis apresentam valores médios de ângulo de fase entre 5,6° e 8,02°, dependendo da faixa etária e sexo²⁰. Neste estudo, a média geral de ângulo de fase foi de $6 \pm 1,23^\circ$, sendo que pacientes que apresentaram evento cardiovascular possuíam menores valores e que o aumento de uma unidade do parâmetro reduziu em 31% o risco de ocorrência de evento cardiovascular na análise sem ajuste e em aproximadamente 39,5% na análise ajustada para fatores confundidores. Nossos dados confirmam os achados de Pupim et al.²¹ que identificaram em pacientes em HD que ângulo de fase inferior a 4,8° aumentou em 20 vezes o risco de óbito por causa cardiovascular em comparação a pacientes com valores superiores a 6,5°.

A MCC reflete a massa muscular corporal, sendo definida como a massa livre de gordura sem a massa óssea e a água extracelular, o que torna a MCC parâmetro menos influenciado pelo estado de hidratação e, portanto, útil na avaliação nutricional dos pacientes em diálise^{19, 22}. Houve correlação positiva da MCC com a massa livre de gordura avaliada por antropometria ($r=0,529$; $p=0,0001$) e albumina ($r=0,328$; $p=0,013$), reforçando a MCC como marcador nutricional¹⁹. Considerando valores de MCC abaixo de 35% para homens e de 30% para mulheres como indicativos de desnutrição, foi apontada prevalência de 43,9% de desnutridos em hemodiálise¹⁹ e de 59,3% em pacientes no pós operatório²³. No presente trabalho observamos que 62,5% dos pacientes que apresentaram evento cardiovascular eram desnutridos segundo esse critério, favorecendo sua pior evolução cardíaca.

Avram et al.¹² propuseram a relação MEC/MCC como marcador prognóstico em DP. Como dito anteriormente, a MCC reflete principalmente a massa muscular, enquanto a MEC reflete a água extracelular, sendo assim, valores de MEC/MCC acima

de 1,2 indicam menor massa muscular e/ou maior sobrecarga de líquida, o que esteve associado à maior mortalidade por todas as causas ($p=0,03$) ao longo de oito anos de seguimento¹². Em nosso estudo, pôde-se observar que maiores valores de MEC/MCC também foram indicativos de pior prognóstico cardiovascular.

Apesar da BIA unifrequencial estimar e não mensurar diretamente o conteúdo de AIC, em nosso estudo foi possível identificar que seus menores valores estiveram associados a pior prognóstico, sendo que a redução de um litro de AIC aumentou em aproximadamente 10% o risco de ocorrência de evento cardiovascular. Cohn et al.¹⁷ interpretaram que uma vez que as células proteicas musculares contêm água e que a AIC é proporcional a MCC, a AIC pode ser considerada marcador nutricional por refletir o tecido metabolicamente ativo do corpo. Jacobs et al.²⁴ consideraram a relação AIC/ peso para avaliação do estado nutricional de pacientes em HD e mostraram relação negativa entre AIC/ peso e concentração de peptídeo cerebral natriurético (BNP) e sua fração clivada (NT pró-BNP), peptídeos marcadores do estado de hidratação e saúde cardíaca, sugerindo relação entre sobrecarga líquida e desnutrição.

A relação AEC/ACT é parâmetro válido para avaliação do estado de hidratação, como evidenciado no estudo de Booth et al.²⁵, em que NT pró-BNP foi fortemente associado à AEC/ACT ($\beta= 26,6$ IC95%16,8-36,4; $p<0,0001$) em pacientes tratados por HD. Esse parâmetro encontra-se aumentado não só em casos de sobrecarga líquida como também na desnutrição²². A sobrecarga líquida favorece a hipertensão, a hipertrofia do ventrículo esquerdo⁴ e a maior mortalidade cardiovascular²⁶. Além disso, pode ocasionar edema de alça intestinal com translocação de endotoxinas e bactérias levando ao aumento da atividade inflamatória, o que favorece a desnutrição²⁷ e a aterosclerose⁵, repercutindo em mais agravos a saúde cardiovascular. Neste estudo

observaram-se maiores valores de AEC/ACT nos pacientes que apresentaram evento cardiovascular.

Questionamos a validade de uma única avaliação por BIA em representar pacientes tão susceptíveis a alterações nutricionais e de hidratação ao longo do tratamento dialítico; por isso, neste estudo consideraram-se os resultados de avaliações periódicas a cada quatro meses a fim de identificar relações entre as variações dos parâmetros e o desfecho cardiovascular e, ainda, valorizar eventos recorrentes; para tal empregou-se o modelo de Cox com covariável dependente do tempo. Entretanto, a influência de parâmetros obtidos por BIA na ocorrência de eventos cardiovasculares foi detectada somente na análise comparativa e na análise de Cox convencional, não sendo identificada nenhuma relação prognóstica na análise de Cox com covariável dependente do tempo.

A análise de Cox convencional permite observar a influência de um parâmetro ao longo do período total de seguimento, entretanto considera somente o valor basal do indivíduo e não as suas variações no seguimento²⁸. Em contrapartida, o modelo de Cox com covariável dependente do tempo considera as diversas mensurações realizadas, calcula um *hazard risk* (HR) para cada período e gera uma média ponderada final de HR²⁹. No cálculo dessa média pode haver mascaramento do risco verdadeiro, mesmo porque é inevitável na prática clínica a adoção de condutas que melhorem o estado clínico e o prognóstico do paciente quando há parâmetros e evolução desfavoráveis, o que pode influenciar o valor médio final do HR. Como exemplo podemos citar o paciente que apresentava na primeira avaliação ângulo de fase de 3,5° que se associou à ocorrência de evento cardiovascular nos meses seguintes, implicando em risco elevado, com significativo e aumentado HR parcial; a equipe de saúde tomou medidas para

melhorar seu estado nutricional e de hidratação, com isso não houve novo evento, os HR parciais dos períodos seguintes diminuíram e o resultado final foi um valor médio não significativo de HR.

Outra particularidade do modelo de Cox com covariável dependente do tempo é a de avaliar vários e curtos períodos de tempo. Sugerimos com essa análise que os parâmetros obtidos por BIA não se alteram tão rapidamente a ponto de serem identificados como fatores de risco para ocorrência do evento cardiovascular subsequente. Pelos resultados de nosso estudo, permanece que o efeito preditor do parâmetro obtido por BIA seja identificado em longos períodos de seguimento, tendo sido então percebido unicamente na análise de Cox convencional.

Este estudo se destaca por identificar relações da MCC e MEC/MCC com o prognóstico cardiovascular e avaliar a relevância do monitoramento seriado por BIA na predição de eventos cardiovasculares. Entretanto, apresenta limitações decorrentes do tamanho amostral, da heterogeneidade do tempo de seguimento individual dos pacientes e da ausência de padrão-ouro de comparação na avaliação da composição corporal, o que pode ter impossibilitado evidenciar outros achados.

Respeitando essas limitações e considerando as peculiaridades das análises, concluímos que menores valores de ângulo de fase, MCC e AIC e maiores valores de MEC/MCC e AEC/ACT são indicativos de pior prognóstico cardiovascular, sugerindo a associação entre desnutrição e sobrecarga líquida com a ocorrência de eventos cardiovasculares e reforçando a utilidade da BIA em diálise.

Referências

1. United States Renal Data System. Annual Data Report 2011. <http://www.usrds.org/atlas.aspx> (accessed January 2012).
2. Stenvinkel P, Chung SH, Heimbürger O *et al.* Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; **21**: 157-162.
3. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N *et al.* Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 733-742.
4. Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G *et al.* Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 2332-2338.
5. Chiu YW, Mehrotra R. Can we reduce the cardiovascular risk in peritoneal dialysis patients? *Indian J Nephrol* 2010; **20**: 59-67.
6. Tattersall J. Bioimpedance analysis in dialysis: state of the art and what we can expect. *Blood Purif* 2009; **27**: 70-74.
7. Bross R, Chandramohan G, Kovesdy CP *et al.* Comparing body composition assessment tests in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; **55**: 885-896.
8. Mushnick R, Fein PA, Mittman N *et al.* Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003; **64**: 53-56.
9. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J *et al.* Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; **55**: 1945-1951.

10. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C *et al.* Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; **50**: 2103-2108.
11. van de Pol AC, Frenken LA, Moret K *et al.* An evaluation of blood volume changes during ultrafiltration pulses and natriuretic peptides in the assessment of dry weight in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2007; **11**: 51-61.
12. Avram MM, Fein PA, Borawski C *et al.* Extracellular mass/body cell mass ratio is an independent predictor of survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2010; **78**: 37-40.
13. Furstenberg A, Davenport A. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry assessments in outpatient hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; **57**: 123-129.
14. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; **97**: 1837-1847.
15. Biodynamics Corporation. Measurements and calculations. <http://www.biodyncorp.com/knowledgebase/450/calculations.html> (accessed January 2011).
16. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986; **44**: 417-424.
17. Cohn SH, Vaswani AN, Yasumura S *et al.* Assessment of cellular mass and lean body mass by noninvasive nuclear techniques. *J Lab Clin Med* 1985; **105**: 305-311.
18. Ho LC, Wang HH, Chiang CK *et al.* Malnutrition-inflammation score independently determined cardiovascular and infection risk in peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 2010; **30**: 16-24.

19. Oliveira CM, Kubrusly M, Mota RS *et al.* The phase angle and mass body cell as markers of nutritional status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2010; **20**: 314-320.
20. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J *et al.* Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**: 49-52.
21. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM *et al.* Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 2004; **66**: 2054-2060.
22. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD *et al.* Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; **23**: 1226-1243.
23. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Post CL *et al.* Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 2003; **19**: 422-426.
24. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM *et al.* Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **25**: 243-248.
25. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP--marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 1036-1040.
26. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP *et al.* Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 2009; **119**: 671-679.

27. Cheng LT, Tang W, Wang T. Strong association between volume status and nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 891-902.
28. van Dijk PC, Jager KJ, Zwinderman AH *et al.* The analysis of survival data in nephrology: basic concepts and methods of Cox regression. *Kidney Int* 2008; **74**: 705-709.
29. Dekker FW, de Mutsert R, van Dijk PC *et al.* Survival analysis: time-dependent effects and time-varying risk factors. *Kidney Int* 2008; **74**: 994-997.

Anexo 1



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

CAMPUS DE BOTUCATU - FACULDADE DE MEDICINA

Distrito Rubião Jr. - BOTUCATU-SP - CEP: 18618-970 - Tel.: (014) 6802 -6000

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, (ou _____, responsável legal pelo paciente na condição de _____) aceito participar do projeto de pesquisa **“Impacto do acompanhamento com bioimpedância na predição de eventos cardiovasculares em pacientes em diálise crônica”**, autorizando o uso e a coleta de dados, há cada três meses, como já é feito na rotina de atendimento, por meio da antropometria e bioimpedância (métodos para medição da composição corporal), exames de sangue, dialisato e urina. Autorizo também a utilização dos dados constantes em prontuário médico e a realização de Monitoração residencial de pressão arterial (medição e registro da pressão em casa). A recusa em não participar do projeto não trará nenhuma consequência para o tratamento dialítico e nutricional, e poderá acontecer a qualquer momento da pesquisa, caso seja a minha vontade. A equipe responsável pela pesquisa, que é formada pela nutricionista Aline de Araujo Antunes e Dra. Jacqueline Teixeira Caramori, garante que os dados coletados serão usados apenas para esta finalidade.

Botucatu, / /

paciente ou responsável

Aline de Araújo Antunes
 Rua Matheus Giaccóia, 170, ap 02
 Vila dos Lavradores
 Botucatu – SP
alineantunes@pop.com.br

pesquisador

Jacqueline T Caramori
 R Laurindo I Jaqueta 400
 Jd Paraiso
 Botucatu SP
jteixeir@fmb.unesp.br

Anexo 2



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 05 de novembro de 2.007

OF. 445/2007-CEP

Ilustríssima Senhora
Profª Drª Jacqueline Costa Teixeira Caramori
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezada Drª Jacqueline,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP informo que o Projeto de Pesquisa "**Influência de marcadores nutricionais e inflamatórios na evolução de pacientes em tratamento dialítico crônico**", a ser conduzido por Aline de Araújo Antunes, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/11/2007.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

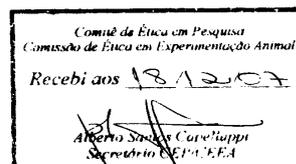
Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

Anexo 3



Botucatu, 14 de dezembro de 2007

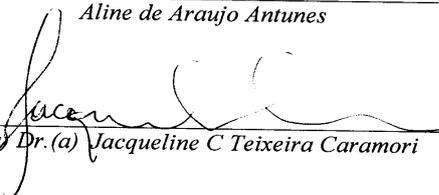
Ilustríssima Senhora
Profª Drª Maria Ap. Coelho de Arruda Henry
DD. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina de Botucatu



Quanto ao projeto intitulado “**Influência de marcadores nutricionais e inflamatórios na evolução de pacientes em tratamento dialítico crônico**”, de autoria de Aline de Araujo Antunes e orientação da Prof. Dra. Jacqueline Costa Teixeira Caramori, aprovado por esse CEP, solicito mudança no título da pesquisa para “**Impacto do acompanhamento com bioimpedância na predição de eventos cardiovasculares em pacientes em diálise crônica**”

Atenciosamente


 Aline de Araujo Antunes


 Prof. (a) Dr. (a) Jacqueline C Teixeira Caramori