

PUCRS

ESCOLA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEFROLOGIA

RAFAELA SIVIERO CARON LIENERT

**ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E CLÍNICOS RELACIONADOS AO ESTADO  
NUTRICIONAL DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

Porto Alegre  
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

RAFAELA SIVIERO CARON LIENERT

**ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E CLÍNICOS RELACIONADOS AO ESTADO  
NUTRICIONAL DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção de título de Doutora em Medicina e Ciências da Saúde, Área de Concentração: Nefrologia.

Orientador:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo

Co-orientadoras:

Prof. Dra. Ana Elizabeth Prado Lima de Figueiredo

Prof. Dra. Alessandra Campani Pizzato

Porto Alegre

2017

## Ficha Catalográfica

C293a Caron-Lienert, Rafaela Siviero

Aspectos fisiopatológicos e clínicos relacionados ao estado nutricional de pacientes em diálise peritoneal / Rafaela Siviero Caron-Lienert . – 2017.

162 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo.

Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Elizabeth Prado Lima de Figueiredo.

Co-orientadora: Profa. Dra. Alessandra Campani Pizzato.

1. Diálise Peritoneal. 2. Estado Nutricional. 3. Bioimpedância. 4. Ângulo de Fase. 5. Transporte Peritoneal. I. Poli-de-Figueiredo, Carlos Eduardo. II. Figueiredo, Ana Elizabeth Prado Lima de. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecários responsáveis: Marcelo Votto Texeira CRB-10/1974 e Michelângelo Viana CRB-10/1306

RAFAELA SIVIERO CARON LIENERT

**ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E CLÍNICOS RELACIONADOS AO ESTADO  
NUTRICIONAL DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção de título de Doutora em Medicina e Ciências da Saúde, Área de Concentração: Nefrologia.

Aprovada em 21 de novembro de 2017.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes (PUCPR)

---

Prof. Dra. Denise Zaffari (UNISINOS)

---

Prof. Ana Maria Pandolfo Feoli (PUCRS)

---

Prof. Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello (PUCRS)

---

Prof. Dr. Giovani Gadonsky (PUCRS) - suplente

*Dedico esta tese ao meu marido Carlos e meus filhos Linda e Vinícius, amores da minha vida e meus maiores incentivadores.*

## **AGRADECIMENTOS**

Escrever os agradecimentos ao final de quatro anos de trabalho, envolve relembrar diversos momentos e conquistas alcançadas com apoio e participação de muitas pessoas importantes.

Este foi um período de grande aprendizado, parcerias inesperadas, amizades surpreendentes, enriquecimento profissional e pessoal. Portanto, destaco as pessoas que foram fundamentais para que esta tese seja agora apresentada:

### *À família:*

Ao meu marido Carlos, e aos meus filhos Linda e Vinícius, amores da minha vida. Carlos, meu maior incentivador e pessoa que, como grande parceiro de vida que é, torna minhas conquistas profissionais possíveis. Linda que, quando iniciamos este trabalho, tinha apenas dois anos de idade e, hoje, já com seis anos, é uma menina linda e muito curiosa com o trabalho da mamãe. Vinícius, presente chegado durante a tese, participou ativamente do processo de escrita em que, entre uma mamada e outra, escutou a mamãe ler diversos termos que agora, aos 5 meses, já se tornam familiares a ele. Vocês são, sem dúvidas, a minha força, o meu maior estímulo e por quem quero crescer e sempre continuar aprendendo.

Aos meus pais, Renato e Rosana, pelo exemplo de integridade e de trabalho, por estarem sempre ao meu lado e por acreditarem no meu potencial. A minha irmã Rachel, meus avós, Tata e Nono, minha sogra Alzira, por serem sempre grandes incentivadores do meu trabalho.

### *Aos Mestres:*

Ao Professor Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo, pela sua sabedoria em educar com carinho e estimular a cada gesto. Sua inteligência e dedicação como médico e

professor são fontes de inspiração. Tenha certeza de que suas palavras são cuidadosamente ouvidas e aproveitadas em minhas decisões profissionais.

À Professora Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo, pelo exemplo de profissional e olhar cuidadoso. Sua força enquanto professora e enfermeira me motivam a alcançar voos altos.

À Professora Alessandra Campani Pizzato, pelo seu brilho especial e o estímulo de cada encontro. Desde nossas primeiras aulas, seu exemplo de nutricionista e professora foi inspirador.

À Professora Bartira Ercília Pinheiro da Costa, por estar em todos os momentos decisivos, sabendo escutar, acreditar nas minhas ideias e me motivar de maneira muito especial.

O estímulo recebido por estes professores – orientadores deste e de outros trabalhos realizados na Nefrologia, os quais completaram dez anos em 2017 – me impulsionam em continuar na área da pesquisa e da docência, podendo contribuir na formação de novos profissionais, os quais não somente irão tratar seus pacientes através das melhores práticas em saúde, mas também modificarão de maneira positiva suas vidas e de seus pacientes.

Aos Professores Carlos Eduardo Leite e Maria Martha Campos do Instituto de Toxicologia e Farmacologia da PUCRS, por todo suporte na realização das análises de microelementos desta tese.

À Professora Débora Montenegro Pasin, pessoa que encontrei durante esta jornada e se tornou fundamental. Como grande professora que é, me impulsionou na realização de parte do Doutorado fora do Brasil, experiência que, certamente, marcou minha vida pessoal e profissional como grande aprendizado.

Agradeço pelo acolhimento recebido pelos professores e equipe médica do *International Renal Research Institute of Vicenza*, na Itália, durante o período de Doutorado Sanduíche. Em especial, ao Professor Claudio Ronco, grande mestre e pesquisador, que sabe unir pessoas do mundo inteiro ao alcance de um bem comum – o avanço do conhecimento e melhorias aos pacientes com doença renal.

Ao Dr. Carlo Crepaldi, por todas as tardes discutindo ideias sobre nosso trabalho.

À Dra Fiorenza Ferrari, por toda atenção ao revisar o projeto e acompanhar os resultados obtidos semana a semana.

*Aos amigos:*

Aos amigos e colegas de laboratório, Júlia Motta, Anne Larré, Marta Hentschke, Fernando Sontag e todos os demais alunos bolsistas que compartilharam muitos momentos especiais no decorrer deste trabalho.

Às amigas Caroline Abud, Vanessa Sgnaolin, Daniela Moraes, Juliana Bervian, pela amizade verdadeira e presença de quem sabe escutar e motivar.

Aos grandes amigos conquistados em Vicenza, Faeq Husain-Syed, Salvador Lopez Giacoman e Percia Bezerra, grandes profissionais médicos e pesquisadores que sabem valorizar o trabalho em equipe e cultivar amizades como poucos. Foi surpreendente fazer amigos de forma tão bonita em tão pouco tempo, fato que guardarei com grande carinho para sempre pois *"I am because we are"*. E, sem dúvida, buscarei novas parcerias de trabalho no futuro.

*Aos pacientes:*

Às pessoas com doença renal crônica que, em algum momento de suas vidas, entre tantas outros tratamentos necessários, irão realizar a diálise peritoneal, não somente como forma de terapia renal substitutiva, mas também como possibilidade de continuar vivendo. Todo esforço nesta e em pesquisas futuras tem como objetivo entender melhor os mecanismos envolvidos diálise peritoneal e suas implicações na busca de melhorias no tratamento e na qualidade de vida desta população.

*Ao Programa de Pós-graduação e à CAPES:*

E, finalmente, agradeço ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da PUCRS e à Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) pela oportunidade de realizar o Doutorado com



bolsa de estudos, assim como a possibilidade de experienciar o Doutorado Sanduíche. Toda a estrutura utilizada para realização desta tese assim como a excelência de todos os professores e demais profissionais envolvidos no ensino foram muito importantes em cada etapa e, certamente, fundamentais para minha formação.

*“Educar é impregnar de sentido o que fazemos a cada instante.” Paulo Freire*

## RESUMO

### APECTOS FISIOPATOLÓGICOS E CLÍNICOS RELACIONADOS AO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL

**Introdução:** Durante 24 horas de Diálise Peritoneal (DP), estima-se que cerca de 100 a 300g da glicose são absorvidas, o que pode gerar alterações metabólicas e no estado nutricional. **Objetivos:** Estudar aspectos fisiopatológicos e clínicos relacionados ao estado nutricional de pacientes em DP. **Materiais e métodos:** Estudo observacional de pacientes em DP com análise da composição corporal através da bioimpedância espectroscópica (*Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care*), avaliação da característica de transporte peritoneal, exames bioquímicos e concentração sérica de cobre ( $^{63}\text{Cu}$ ), zinco ( $^{66}\text{Zn}$ ), selênio ( $^{78}\text{Se}$ ), cromo ( $^{52}\text{Cr}$ ) e níquel ( $^{58}\text{Ni}$ ) através de espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado. **Resultados por artigo:** *Artigo 1:* Após 1 ano de DP, 50,6% ganharam peso, 41,2% perderam massa magra, 65,9% aumentaram massa gorda, sendo encontrado aumento significativo para peso, índice de massa corporal (IMC), tecido adiposo e índice de massa gorda. Os pacientes que ganharam peso predominantemente apresentavam baixo transporte peritoneal. *Artigo 2:* A modificação da composição corporal encontrada não foi diferente entre modalidades de DP, ambulatorial contínua (CAPD) e automatizada (APD). *Artigo 3:* No início da DP, os pacientes foram classificados em: 29,9% desnutridos (massa magra percentil <10), 55,5% obesos (massa gorda percentil >90) e 7,9% como desnutridos por massa gorda (massa gorda percentil <10) e 23,8% desnutrição e obesidade em combinação. A sobrevida cumulativa foi de 92%, 83%, 69%, 67% e 60% (12, 24, 36, 48 e 60 meses, respectivamente). O ângulo de fase (abaixo de  $5^\circ$ ) possui impacto na mortalidade, inclusive após ajuste para idade, sexo e diabetes. *Artigo 4:* Valores abaixo da referência foram observados para Zn ( $5,8 \pm 1,1 \mu\text{mol/L}$ ) em 100%; Cu ( $15,7 \pm 5,0 \mu\text{mol/L}$ ) em 20,7%; Se ( $0,59 \pm 0,22 \mu\text{mol/L}$ ) em 75,9%. Valores acima do recomendado foram encontrados para Cr ( $0,29 \pm 0,08 \mu\text{mol/L}$ ) em 86,3% e Ni ( $0,21 (0,17 - 0,26) \mu\text{mol/L}$ ) em 96,6%. Foi observada correlação positiva entre Cu e peso seco ( $r=0,407$ ,  $P=0,028$ ), IMC ( $r=0,460$ ,  $P=0,012$ ) e índice de massa gorda ( $r=0,370$ ,  $P=0,048$ ). Zn

apresentou correlação positiva com albumina ( $r=0,527$ ,  $P=0,003$ ) e negativa com hiperhidratação ( $r=-0,394$ ,  $P=0,034$ ) e percentual de água extracelular ( $r=-0,466$ ,  $P=0,014$ ). Se apresentou correlação positiva com albumina ( $r=0,515$ ,  $P=0,005$ ) e colesterol total ( $r=0,443$ ,  $P=0,021$ ), mas negativa com percentual de água extracelular ( $r=-0,404$ ,  $P=0,041$ ) e água extracelular/água intracelular ( $r=0,398$ ,  $P=0,036$ ). Ni correlacionou-se negativamente com peso seco ( $r=-0,377$ ,  $P=0,044$ ). Cu/Zn apresentou correlação com IMC ( $r=0,376$ ,  $P=0,044$ ). **Conclusões:** A composição corporal de pacientes em DP se modifica ao longo do tratamento, o que não parece estar relacionado a exposição a glicose ou à modalidade de DP, porém, as alterações parecem estar relacionadas à pacientes que apresentam transportes peritoneais mais lentos no início da terapia. A análise da composição corporal de forma detalhada pode gerar dados mais precisos de avaliação nutricional. Sugere-se o uso do ângulo de fase como um marcador de estado nutricional e mais estudos são necessários para o melhor entendimento da associação de microelementos séricos e composição corporal nesta população.

**Palavras-chave:** Bioimpedância. Estado nutricional. Microelementos. Diálise peritoneal. Ângulo de fase. Transporte peritoneal.

## ABSTRACT

### PHYSIOPATHOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS RELATED TO NUTRITIONAL STATUS OF PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS.

**Background:** During 24 hours of peritoneal dialysis (PD), it is estimated that 100 to 300g of the glucose are absorbed, which can generate metabolic changes and nutritional disorders. **Objective:** To study pathophysiological and clinical aspects related to nutritional status of PD patients. **Materials and Methods:** Observational study of PD patients evaluating body composition by bioimpedance (Body Composition Monitor; *Fresenius Medical Care*), examining peritoneal membrane characteristics, measuring biochemical parameters and using inductively coupled plasma mass spectrometer to measure serum concentrations of copper ( $^{63}\text{Cu}$ ), zinc ( $^{66}\text{Zn}$ ), selenium ( $^{78}\text{Se}$ ), chromium ( $^{52}\text{Cr}$ ) and nickel ( $^{58}\text{Ni}$ ). **Results for each paper:** *Article 1:* After 1y on PD, 50.6% had dry weight (DW) gain, 41.2% showed lean tissue mass (LTM) loss, and 65.9% presented fat mass (FM) gain and significant differences in DW, body mass index (BMI), adipose tissue mass (ATM), FM and fat tissue index (FTI) were disclosed. Patients with lower dialysate-to-plasma creatinine ratio showed FM gain. We observed a higher percentage of nonfast transporters in DW gain when comparing with no gain. *Artigo 2:* No differences were disclosed regarding body composition changes between PD modalities (CAPD and APD). *Article 3:* At baseline 29.9% of the patients were classified as having undernutrition (Lean Tissue Index (LTI) percentile  $<10^{\text{th}}$ ), 55.5% as obese (FTI percentile  $>90^{\text{th}}$ ), 7.9% as having fat tissue undernutrition (FTI percentile  $<10^{\text{th}}$ ) and 23.8% had LTI undernutrition and obesity in combination. The cumulative survival rates were 92%, 83%, 69%, 67% and 60% (12, 24, 36, 48 and 60 months, respectively). Kaplan-Meier survival and Cox regressions analysis showed that only PhA bellow  $5^{\circ}$  had an impact on mortality during the follow-up, even after adjusting for age, gender and diabetes. *Artigo 4:* Values below references were disclosed for Zn ( $5.8 \pm 1.1 \mu\text{mol/L}$ ) in 100%; Cu ( $15.7 \pm 5.0 \mu\text{mol/L}$ ) in 20.7%; Se ( $0.59 \pm 0.22 \mu\text{mol/L}$ ) in 75.9%. Values above references were disclosed for Cr ( $0.29 \pm 0.08 \mu\text{mol/L}$ ) in 86.3% and Ni ( $0.21 (0.17 - 0.26) \mu\text{mol/L}$ ) in 96.6%. We observed significant positive corretations between Cu and

DW ( $r=0.407$ ,  $P=0.028$ ), BMI ( $r=0.460$ ,  $P=0.012$ ) and FTI ( $r=0.370$ ,  $P=0.048$ ). Zn was positively correlated to albumin ( $r=0.527$ ,  $P=0.003$ ) and negatively correlated with OH ( $r=-0.394$ ,  $P=0.034$ ) and extracellular water (%ECW) ( $r=-0.466$ ,  $P=0.014$ ). Se had a positive correlation with serum albumin ( $r=0.515$ ,  $P=0.005$ ) and total cholesterol ( $r=0.443$ ,  $P=0.021$ ), but a negative correlation with %ECW ( $r=-0.404$ ,  $P=0.041$ ) and extracellular water/intracellular water ( $r=0.398$ ,  $P=0.036$ ). Ni was negatively correlated to dry weight ( $r=-0.377$ ,  $P=0.044$ ). Cu/Zn ratio was only correlated to BMI ( $r=0.376$ ,  $P=0.044$ ). **Conclusions:** Body composition changes over PD treatment and it does not seem to be related to the exposure of glucose or to the PD modality, however, it seems to be related to patients with slower peritoneal transports at the beginning of the treatment. Detailed analysis of body composition can generate more accurate data of nutritional status. The use of the phase angle as a marker of nutritional status is suggested and further studies are needed to better understand the association of serum microelements and body composition in this population.

**Keywords:** Bioimpedance. Nutritional status. Trace elements. Peritoneal dialysis. Angle phase. Peritoneal transport.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### INTRODUÇÃO

---

<b>Figura 1</b> - Total estimado de pacientes em diálise por ano no Brasil.....	24
<b>Figura 2</b> - Técnica da diálise peritoneal.....	27
<b>Figura 3</b> - Compartimentos corporais avaliados através do Body Composition Monitor. .....	33
<b>Figura 4</b> - Análise da bioimpedância espectroscópica de multifrequência de corpo inteiro. ....	34
<b>Figura 5</b> - Representação gráfica das medidas diretas geradas a partir da bioimpedância espectroscópica .....	35
<b>Figura 6</b> - Valores de referência para composição corporal, de acordo com idade e gênero. ....	36

### DESENVOLVIMENTO

---

#### Parte 1

#### ARTIGO 1

<b>Figure 1</b> - (A) Changes in dry weight. (B) Changes in lean tissue mass. (C) Changes in fat mass.....	49
---	----

#### ARTIGO 3

<b>Figure 1</b> - Survival analyses according to Phase Angle (cut-off 5°). [A] Kaplan-Meier survival analysis. [B] Adjusted for age, gender and DM. HR calculated using Cox regression. ....	90
--	----

#### Parte 2

#### ARTIGO 4

<b>Figure 1</b> - Percentage of patients in normal, low or high levels of serum Zinc, Cooper, Selenium, Chromium and Nickel. ....	110
--	-----

## LISTA DE TABELAS

### DESENVOLVIMENTO

---

#### Parte 1

#### ARTIGO 1

**Table 1** - Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Entire Retrospective Cohort. .... 48

**Table 2** - Comparison of Baseline Characteristics of Patients, Glucose Exposure Load, and PET According to Body Composition Changes During the First Year on PD. .... 50

**Table 3** - Comparison of Nutrition Parameters, Laboratory Exams, and Hydration Status Between Fast and Nonfast Peritoneal Transporters on PD ..... 51

#### ARTIGO 2

**Table 1** - Baseline body composition, peritoneal dialysis treatment characteristics and laboratory exams of all patients and the comparison between T0 and T12 according to PD modality. .... 67

**Table 2** - Peritoneal dialysis modality proportion according body composition no gain or gain (dry weight, fat mass, lean tissue mass). .... 68

#### ARTIGO 3

**Table 1** - Baseline characteristics according to Angle Phase and LTI classification. ... 85

**Table 2** - Baseline characteristics in deceased and surviving patients. .... 87

**Table 3** - Cox regression for mortality and adjusted models of selected nutritional and hydration variables. .... 88

**Table 4** - Pearson correlation between phase angle measured at 50kHz and analytical bioimpedance parameters. .... 89

#### Parte 2

#### ARTIGO 4

**Table 1** - Baseline characteristics of peritoneal patients..... 108

**Table 2** - Nutritional assessment and body composition analysis. .... 109

---



## CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE A TESE

---

<b>Tabela 1</b> - Resumo dos principais achados da tese.....	116
--	-----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APD	automatized peritoneal dialysis
ASG	avaliação subjetiva global
ATM	adipose tissue mass
BCM	<i>Body Composition Monitor</i> (Artigo 1)
BCM	body cellular mass
BIA	bioelectrical impedance analysis
BMI	body mass index
CANUSA	Canada-USA Peritoneal Dialysis Study Group
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis
CAPES	<i>Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior</i>
CNPq	<i>Conselho Nacional de Pesquisa</i>
Cr	chromo
Cu	cobre
DBP	diastolic blood pressure
DCV	doenças cardiovasculares
DEP	desnutrição energética proteica
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
DM	diabetes mellitus
DP	diálise peritoneal
DPA	diálise peritoneal automatizada
DPB	diastolic blood pressure
DW	dry weight
ECW	extracellular water
ECW	extracellular water
EDI	escore de desnutrição-inflamação
EDTA	<i>European Dialysis and Transplant Association</i>
ERA	<i>European Renal Association</i>
ESRD	end-stage renal disease
FM	fat mass
FTI	fat mass index
HDL	cholesterol
HDL	high density lipoprotein
HNO <sub>3</sub>	ácido nítrico
ICP-MS	espectrometria de massa com fonte de plasma acoplado
ICW	intracellular water
ICW	intracellular water
IMC	índice de massa corporal
IQR	inter- quartile range
IRRIV	<i>International Institute of Renal Research of Vicenza</i>
ISPD	<i>International Society of Peritoneal Dialysis</i>
ISRNM	<i>International Society of Renal Nutrition and Metabolism</i>
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LDL	low density lipoprotein

LTI	lean tissue index
LTM	lean total mass
MF-BIS	multifrequency bioimpedance
Ni	níquel
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
OH	overhydration
PCR	protein C reactive
PD	peritoneal dialysis
PDOPPS	<i>Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i>
PET	teste de equilíbrio peritoneal
PEW	protein energy wasting
PA50°	phase angle (Artigo 1)
PhA	phase angle
Ppb	partes por bilhão
Ppm	partes por milhão
PUCRS	<i>Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul</i>
RRF	residual renal function
rpm	rotações por minuto
SBP	systolic blood pressure
SD	standard deviation
Se	selênio
TBF	total body fat
TBW	total body water
TRS	terapia renal substitutiva
USRDS	<i>United States Renal Data System</i>
Zn	zinco

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>20</b>
1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	21
1.2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	<b>23</b>
1.2.1 Diálise peritoneal: aspectos epidemiológicos.....	23
1.2.2 A diálise peritoneal: a técnica e o transporte peritoneal.....	26
1.2.3 Estado nutricional: avaliações e alterações em diálise .....	30
1.2.4 Microelementos, regulação de processos vitais e relação com estado nutricional em diálise peritoneal .....	37
1.3 JUSTIFICATIVA .....	40
1.4 OBJETIVOS .....	41
1.4.1 Objetivo Geral .....	41
1.4.2 Objetivos Específicos .....	41
<b>2. DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>43</b>
2.1 PARTE 1 .....	44
2.1.1 The influence of glucose exposure load and peritoneal membrane transport on body composition and nutritional status changes after 1 year on peritoneal dialysis.....	<b>46</b>
2.1.2 Is there a difference in body composition and nutritional status between peritoneal dialysis modalities after one year of treatment? .....	<b>53</b>
2.1.3 Bioimpedance phase angle is associated with mortality in peritoneal dialysis patients. ....	<b>69</b>
2.2 PARTE 2 .....	91
2.2.1 Trace elements and body composition in peritoneal dialysis. ....	<b>93</b>
<b>3. CONCLUSÃO</b> .....	<b>111</b>
3.1. CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE A TESE.....	115

<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>118</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>133</b>
<b>APÊNDICE A:</b> Comprovante de submissão do manuscrito intitulado <i>Is there a difference in body composition and nutritional status between peritoneal dialysis modalities after one year of treatment?</i> à <i>Revista Peritoneal Dialysis International</i>	134
<b>APÊNDICE B:</b> Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	135
<b>APÊNDICE C:</b> Resumo apresentado no XXVIII Congresso Brasileiro de Nefrologia no ano de 2016, realizado em Maceió/AL, intitulado “Correlação entre parâmetros de avaliação do estado volêmico em pacientes em diálise peritoneal” .....	138
<b>APÊNDICE D:</b> Resumo apresentado no XXIV Congresso Brasileiro de Nutrição no ano de 2016, realizado em Porto Alegre/RS, intitulado Avaliação do estado nutricional e da volemia através da bioimpedância espectrosópica de corpo inteiro em paciente em diálise peritoneal” .....	139
<b>APÊNDICE E:</b> Resumo apresentado no Salão de Iniciação Científica da PUCRS, no ano de 2016, realizado em Porto Alegre/RS, intitulado Análise de microelementos séricos e estado nutricional: correlação em pacientes em diálise peritoneal” .....	140
<b>APÊNDICE F:</b> Padronização da Técnica: Espectrometria de Massa com Fonte de Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS).....	141
<b>APÊNDICE G:</b> Protocolo de Revisão Sistemática intitulado <i>The impact of overhydration assessed by bioimpedance on mortality in dialysis patients</i> ”.....	146
<b>ANEXOS</b> .....	<b>151</b>
<b>ANEXO A:</b> Carta aceite para realização do período de Doutorado Sanduiche no International Renal Research Institute of Vicenza (Itália) – Departamento Internacional de Nefrologia, Diálise e Transplante .....	152
<b>ANEXO B:</b> Parecer de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da PUCRS .....	153
<b>ANEXO C:</b> Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS ...	155
<b>ANEXO D:</b> Parecer do orientador sobre os trabalhos desenvolvidos durante o período de doutorado sanduiche .....	158
<b>ANEXO E:</b> Parecer do orientador do exterior sobre os trabalhos desenvolvidos durante o período de doutorado sanduiche .....	159

# INTRODUÇÃO

---

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Esta tese apresenta estudos que fazem parte das pesquisas desenvolvidas pelo Grupo de Pesquisas em Nefrologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e está relacionada à linha de pesquisa de Diálise extra-renal da PUCRS. Foi desenvolvida no Laboratório de Nefrologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB) da PUCRS em parceria com a Escola de Medicina da PUCRS, com o Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas (HSL), com o Instituto de Toxicologia da PUCRS e com o Departamento de Nefrologia, Diálise e Transplante do *International Institute of Renal Research of Vicenza* (IRRIV), Itália.

A estrutura desta tese segue às orientações formais presentes no modelo da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) NBR 14724: apresentação de trabalhos acadêmicos, atualizada em abril de 2011, disponibilizado pela Biblioteca Central Irmão José Otão da PUCRS, que dividem a tese em *parte interna* e *externa* (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL, 2011). Os três elementos textuais fundamentais da parte interna são: introdução, desenvolvimento e conclusão. Na introdução, são apresentados o referencial teórico, os objetivos e justificativa para o desenvolvimento do trabalho. O desenvolvimento está dividido em duas partes, enfatizando os trabalhos desenvolvidos em diferentes locais e em parceria com distintos grupos de estudo e será apresentado por artigos científicos.

A *Parte 1* é composta por três artigos científicos desenvolvidos após parceria com o *International Institute of Renal Research of Vicenza* referente ao projeto concebido na PUCRS e executado usando os dados de pacientes da Itália, onde foi realizado parte do Doutorado Sanduíche da aluna. O primeiro artigo, intitulado *The influence of glucose exposure load and peritoneal membrane transport on body composition and nutritional status changes after 1 year on peritoneal dialysis*, foi publicado pela *Peritoneal Dialysis International* (fator de impacto 1.557 – qualis B2), em abril de 2017. O segundo artigo, intitulado *Is there a difference in body composition and nutritional status between peritoneal dialysis modalities after one year of treatment?*, encontra-se em avaliação, também pelo corpo editorial do *Peritoneal Dialysis International*. O terceiro artigo,

intitulado *Bioimpedance phase angle is associated with mortality in peritoneal dialysis patients*, será submetido para publicação no *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (fator de impacto 4.78 – quails A1).

A *Parte 2* contém dados de pacientes do Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas (Porto Alegre, RS, Brasil) e técnicas analíticas realizadas no Laboratório de Nefrologia da PUCRS e no Instituto de Toxicologia da mesma Universidade. Os dados também são apresentados em formato de artigo científico, intitulado *Trace elements and body composition in peritoneal dialysis*, o qual será submetido à Revista *Nutrients* (fator de impact 3.77 – qualis A2).

As referências utilizadas no desenvolvimento do trabalho, serão apresentadas ao final de cada artigo, conforme regras de submissão de cada Revista. O idioma utilizado para apresentação dos quatro artigos que compõem a tese é o inglês. Os elementos pós-textuais são compostos por referências, apêndices e anexos. Nesta etapa, as referências indicam os autores utilizados para elaboração da introdução, que versa de maneira breve sobre os temas relevantes aos trabalhos descritos no desenvolvimento. Os apêndices apresentam os resumos de trabalho apresentados em congressos. Também na parte pós-textual da tese, os anexos apresentam documentos sobre a participação da aluna no Doutorado Sanduíche, realizado no ano de 2015, na Itália.

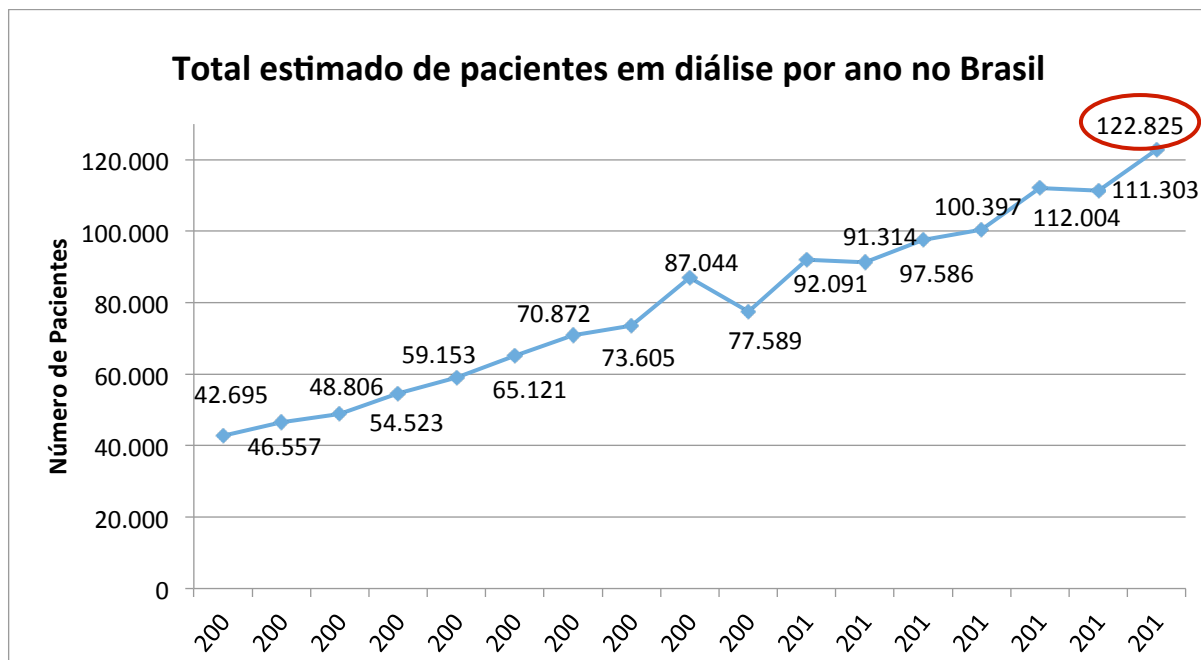


## 1.2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.2.1 Diálise Peritoneal: aspectos epidemiológicos

A doença renal crônica é considerada um problema de saúde pública crescente na atualidade. Segundo o *Censo Brasileiro de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia*, o número de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) no país, no ano de 2016, foi de 122.825 (596 pmp), sendo 39.714 (193 pmp) pacientes incidentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA 2016). Entre os anos de 2010 e 2014, foi observado um aumento anual médio de 5%, o que confirma que o problema permanece em crescimento no Brasil (SESSO *et al.*, 2016). Este fato se sustenta na observação dos dados de 2015 para 2016, quando o aumento foi de mais de 10% nestes números, sendo 7,9% em diálise peritoneal (DP) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA 2016). Sabe-se que 83% dos pacientes em TRS dependem do sistema público de saúde brasileiro, e mais 65% deles estão na faixa dos 20 aos 64 anos de idade, parte produtiva da população (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA 2016), gerando altos gastos públicos. A proposta do Ministério da Saúde após implementação do *Programa de Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica no Sistema Único de Saúde* que, através da Portaria N° 389, de 13 de março de 2014, definiu os critérios para a organização de uma linha de cuidado para esta patologia, sugere que 25% dos pacientes em TRS deveriam estar em DP (BRASIL, 2014).

**Figura 1.** Total estimado de pacientes em diálise por ano no Brasil.



**Fonte:** Dados provenientes do Censo Brasileiro de Diálise ano 2016. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2016)

Esta situação não é observada somente no Brasil, o constante crescimento da doença renal crônica está gerando custos de maneira global e a utilização de técnicas menos onerosas é necessária. Como em muitos estudos os resultados clínicos da DP são equivalentes ou superiores aos obtidos através da hemodiálise, observa-se um crescimento do uso desta técnica em muitos países como a China, Estados Unidos e Tailândia (LI *et al.*, 2017), sendo esta considerada uma opção com melhor custo efetividade (KLARENBACH *et al.*, 2009; LI e KWONG 2017).

A *European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)* coleta dados europeus sobre a TRS e os divulga anualmente. No relatório de 2015, onde foram analisados um conjunto de dados provenientes de 52 registros renais nacionais ou regionais em 36 países da Europa, a prevalência de pacientes em diálise foi de 546.783 (801 pmp) e a incidência de 81.373 (119 pmp). Em 5 das 20 regiões da Itália descritas neste relatório, a prevalência foi 17.832 (1050 pmp) e o número de casos novos foi de 2.232 pacientes (131 pmp). Deste total, 5% realizam a

DP, 11% dos novos pacientes. Na Europa, dos pacientes prevalentes em diálise, 56% possuem de 20 a 64 anos de idade, valores mais baixos que os encontrados no Brasil, porém também relevantes quanto à faixa etária produtiva da população. Dados deste estudo, mostram também que a sobrevida melhorou nos últimos 20 anos, tanto para pacientes em DP quanto em hemodiálise (ERA-EDTA, 2017).

O *United States Renal Data System (USRDS)*, através de seu relatório anual, também oferece uma fonte detalhada sobre a epidemiologia da doença renal em estágio terminal nos Estados Unidos. O último relatório do *USRDS*, atualizado em 2016, mostra que, em 2013, a incidência de pacientes em diálise nos Estados Unidos era de 117.162 (363 pmp) e a prevalência de 661.648 (2.034 pmp). Dos pacientes novos em diálise, 9% realizavam DP, enquanto que 6,8% dos prevalentes realizavam esta técnica como forma de TRS. Nesta população, a mortalidade observada foi de 152 pacientes a cada 1000 pacientes/ano (USRDS-ADR, 2015).

Estudo brasileiro, multicêntrico, prospectivo e observacional (BRAZPD) analisou em torno de 65 a 70% dos pacientes em DP no país e revelou que, no período de dezembro de 2004 a janeiro de 2011, mais de 7 mil pacientes eram incidentes nesta terapia, e, destes, mais de 3 mil pacientes tinham a DP como primeira forma de TRS. Neste período, a mortalidade relatada foi de 19%, sendo as doenças cardiovasculares a principal causa de morte (em 36% dos casos). As taxas de sobrevida descritas nesta população foram de 85%, 74%, 64%, 54% e 48% em 1,2,3,4 e 5 anos, respectivamente (MORAES *et al.*, 2014).

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em pacientes em TRS, sendo 10 a 20 vezes maior nestes pacientes que população em geral (DE JAGER *et al.*, 2009). Muitos estudos recentes avaliam a mortalidade de pacientes em DP e os fatores que quando possíveis de serem modificados poderiam aumentar a sobrevida da população e a manutenção da técnica (PERL *et al.*, 2016), tais como ocorrência de peritonite (YE *et al.*, 2017), hipervolemia (DREPPER *et al.*, 2016) estado nutricional (FEIN *et al.*, 2015; LEE *et al.*, 2016; PENG *et al.*, 2017), diferenças na composição corporal (MALGORZEWICZ *et al.*, 2016), níveis séricos de potássio (LEE *et al.*, 2017), inflamação (LI, NG E MCINTYRE, 2017), modalidade de DP (BEDUSCHI *et al.*, 2015), influência do gênero (KITTERER *et al.*, 2017), entre outros fatores.

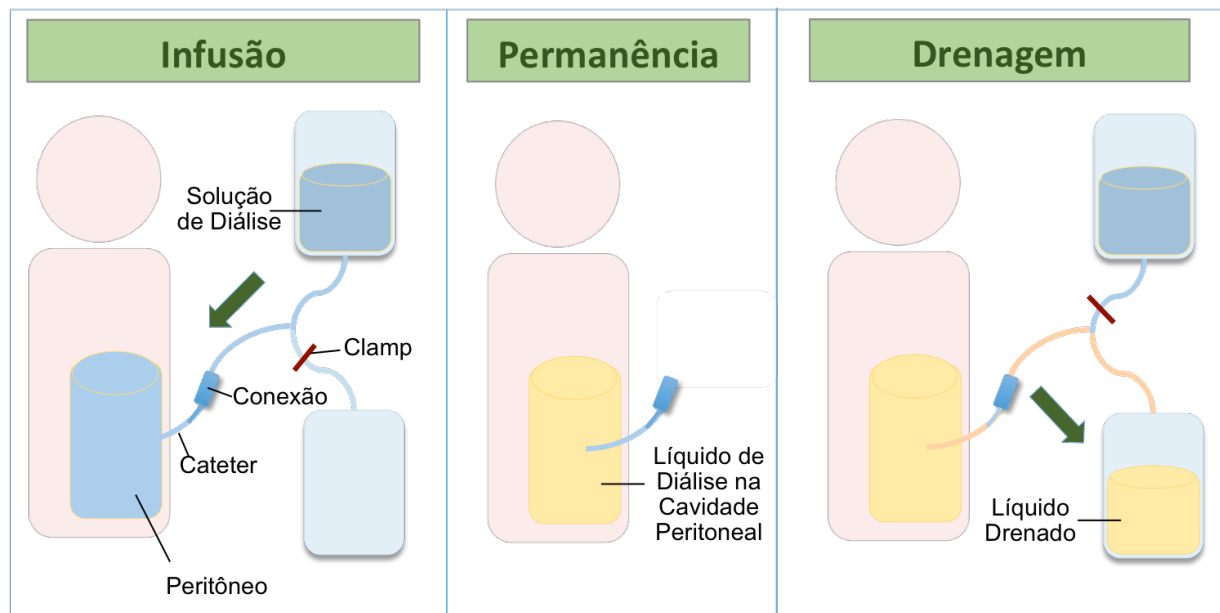
Uma das maiores coortes prospectivas de observação entre pacientes em DP, chamada *Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS)*, cuja gerência é a Arbor Research Collaborative for Health, vêm sendo conduzida pela Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal em parceria com diversos grupos de estudos localizados em diversas partes do mundo (Austrália, Japão, Estados Unidos, Reino Unido e Canadá), cujo objetivo principal é fornecer evidências científicas que fortaleçam a tomada de decisão na prática clínica (PERL *et al.*, 2014). A primeira publicação deste estudo, a qual mostra a relevância do tema na atualidade, apresentou os principais questionamentos a serem respondidos com a futura análise longitudinal de 3 anos, os quais serão voltados à variação das técnicas aplicadas nos diferentes centros avaliados e os seus resultados de falência da técnica e da sobrevivência dos pacientes em DP encontrados (PERL *et al.*, 2016).

### **1.2.2 Diálise Peritoneal: a técnica e o transporte peritoneal**

A DP é uma modalidade de diálise que possibilita que o paciente com doença renal crônica em estágio terminal realize o tratamento em domicílio, a qual possui inúmeras vantagens no que se refere à qualidade de vida (BROWN *et al.*, 2017). A DP consiste na utilização do peritônio como membrana dialisadora, baseada na troca de solutos e fluidos entre o sangue (através dos capilares peritoneais) e a solução de diálise. A técnica baseia-se na infusão de um líquido chamado dialisato, um período de permanência no peritônio e, posterior, drenagem (Figura 2). Para a infusão, é necessária a inserção de um cateter apropriado. O movimento de solutos ocorre principalmente por difusão, baseado no gradiente de concentração entre o dialisato e o sangue e a retirada de volume é feita, através de um gradiente osmótico que é obtido pelo dialisato hiperosmolar. Neste processo, uma pequena quantidade de fluido e solutos também é reabsorvida via sistema linfático (VARDHAN *et al.*, 2009). De forma simplificada, no estágio inicial em que a solução de glicose entra em contato com a cavidade peritoneal, a ultrafiltração transcapilar é o principal componente do transporte de água através da membrana peritoneal e, reduzindo o gradiente, a absorção linfática torna-se mais importante (AGUIRRE *et al.*, 2014). Em longo prazo, pode ocorrer fibrose

instersticial diminuindo o transporte de água, podendo levar a falência da ultrafiltração (MORELLE *et al.*, 2015) e, assim, necessidade de troca da terapia de substituição renal.

**Figura 2.** Técnica da diálise peritoneal. Infusão, permanência e drenagem do líquido de diálise na cavidade peritoneal.



Os capilares peritoneais parecem ser a principal barreira de resistência ao transporte de solutos e água, que é mediado por poros de diferentes tamanhos, conhecido como *Modelo de Três Poros* (RIPPE e KREDIET, 1994). Este modelo sugere que o transporte peritoneal seja realizado por dois caminhos diferentes através da parede capilar: um transcelular (*aquarorinas* - poros ultrapequenos que permitem apenas a passagem de água) e outro transciliar (pequenos poros por onde passam água e solutos de baixo peso molecular, como ureia, creatinina e glicose, e outros poros maiores, por onde passam macromoléculas) (RIPPE e CARLSON, 1999; PANNEKEET *et al.*, 1996).

A DP é uma TRS que requer treinamento e habilidades específicas que devem ser desenvolvidas e supervisionadas ao longo do tratamento pela equipe multiprofissional.

O ensino da técnica, que será realizada em domicílio, conferindo ao paciente e/ou cuidador autonomia de seu cuidado, deve ser realizado de maneira cuidadosa por enfermeiro especializado e através de um treinamento estruturado e efetivo (FIGUEIREDO *et al.*, 2016). Existem duas modalidades principais de DP: a diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) e a diálise peritoneal automatizada (DPA). Na CAPD, o paciente ou o cuidador realiza as trocas manualmente, com intervalos de aproximadamente 6 horas, totalizando 4 intervenções diárias (em torno de 30 minutos cada procedimento). Já na DPA, a técnica é realizada com auxílio de uma cicladora, equipamento específico que irá realizar a infusão, permanência e drenagem do líquido de forma automatizada conforme a programação da equipe assistencial, normalmente realizada durante a noite por um período de 8 a 12 horas (DAUGIRDAS, BLAKE e ING, 2003).

Na prática, as características da membrana peritoneal, em relação ao transporte de solutos e à ultrafiltração, são diferentes entre os pacientes, o que irá determinar absorção de glicose distinta e prescrições médicas individualizadas para alcance de uma diálise efetiva (TWARDOWSKI, NOLPH e KHANNA, 1987; LA MILIA *et al.*, 2005). As características do transporte peritoneal são avaliadas através do coeficiente de transferência de creatinina entre o sangue e o dialisado (D/P creatinina) e do conhecimento da área de superfície vascular peritoneal (RIPPE e KREDIET, 1994). Esta avaliação é feita através do teste de equilíbrio peritoneal (PET), que mede a razão entre a concentração de creatinina no dialisato sobre a concentração plasmática (D/P creatinina) após quatro horas de permanência do líquido de diálise na cavidade abdominal. Este procedimento classifica as membranas como alto, alto-médio, baixo-médio e baixo transportadores (TWARDOWSKI, NOLPH e KHANNA, 1987; FIGUEIREDO *et al.*, 2002). Existem variações do PET, como o mini-PET (LA MILIA *et al.*, 2005) e o PET modificado (LA MILIA *et al.*, 2006) que também utilizam a D/P creatinina para classificação do transporte peritoneal. Na prática clínica e manejo das prescrições dialíticas, recomenda-se o uso da terminologia a seguir: transportadores lentos, médios ou rápidos, dependendo do valor encontrado neste teste (D/P creatinina < 0,60; 0,61 – 0,80 and > 0,80, respectivamente) (VAN BIESEN *et al.*, 2010). Mais recentemente, La Milia e colaboradores, através de um estudo com 758 pacientes

incidentes em DP, sugeriram que a realização do PET utilizando 2L solução de glicose a 3,86% é a melhor forma de obter informações sobre a ultrafiltração e a permeabilidade de sódio e propõem novos valores de referência para o teste: (D/P creatinina < 0,62; 0,62 – 0,84 and > 0,84) também utilizando a nomenclatura lentos, médios e rápidos, respectivamente (LA MILIA *et al.*, 2017). No Brasil a solução de glicose com concentração de 3,86% não é disponível, portanto empregamos a solução de glicose com concentração de 4,25%.

Ao longo do tratamento, podem ocorrer danos na membrana peritoneal, observados através de mudanças tanto na sua estrutura quanto na sua função (CRUZ *et al.*, 2010). A forma mais comum de falência do processo de ultrafiltração é causada pela transição acelerada no transporte peritoneal, rápida dissipação do gradiente osmótico e consequente ultrafiltração ineficiente. De maneira geral, o estado urêmico, a exposição à glicose e seus produtos de degradação, assim como os efeitos de possíveis episódios de peritonite nestes pacientes promovem a produção de mediadores pró-inflamatórios e angiogênicos, tais como citocinas e fatores de crescimento. Estes, por sua vez, estão associados à neoangiogênese, culminando no aumento da superfície peritoneal efetiva e no transporte rápido de soluto com capacidade de ultrafiltração reduzida (TEITELBAUM e BURKART, 2003).

Desde o estudo do grupo *Canada-USA Peritoneal Dialysis Study*, CANUSA, (CHURCHILL *et al.*, 1998), os transportadores rápidos vêm sendo associados ao aumento do risco de morte (RUMPSFELD *et al.*, 2006; BRIMBLE *et al.*, 2006; JANDA *et al.*, 2014). Diversos estudos, relatam que pacientes com este tipo de transporte peritoneal possuem maior risco cardiovascular (JANDA *et al.*, 2014; HAMASAKI *et al.*, 2014) e de distúrbios vasculares subclínicos (HAMASAKI *et al.*, 2014). Em pacientes anúricos, representam alto risco de mortalidade por causas em geral, especialmente em casos onde há doença cardiovascular pré-existente (XIONG *et al.*, 2015). Observa-se, também, associação entre hipoalbuminemia e maior permeabilidade peritoneal (UNAL *et al.*, 2016). Estudo brasileiro retrospectivo que analisou dados de pacientes em DP de 1980 a 2005, confirmou estas afirmações, demonstrando que a sobrevida da técnica no grupo de transportadores rápidos foi de 90%, 66%, 39% e 8%, após 1, 3, 5 e 10 anos respectivamente, *versus* 92%, 82%, 72% e 52% dos demais transportadores (MORAES

*et al.*, 2009). Porém, ainda há controversas sobre a diferença na repercussão clínica a longo prazo conforme transporte peritoneal (LEE *et al.*, 2010) e esta associação não parece estar presente em pacientes diabéticos (HUANG *et al.*, 2014; GUAN *et al.*, 2015) ou em uso da APD (CHANG *et al.*, 2010), por exemplo.

A glicose é utilizada como principal agente osmótico possibilitando a diálise por ser um componente barato e razoavelmente seguro em curto prazo (PAGNIEZ *et al.*, 2017). Porém, a toxicidade causada pelas altas concentrações de glicose no dialisato é bem documentada. A quebra da glicose em seus produtos de degradação e os produtos finais da glicação avançada podem alterar a viabilidade celular e causar apoptose prematura, sendo fortemente correlacionados a fibrose intersticial e esclerose microvascular (GRAMTHAM *et al.*, 2017). Neste sentido, diversos estudos propõem o uso de soluções de diálise biocompatíveis e estudam a efetividade e segurança de seu uso, assim como buscam melhores desfechos com a sua utilização (BOULANGER *et al.*, 2005; HIRAMATSU *et al.*, 2007; STANKOVIC-POPOVIC *et al.*, 2011; JOHNSON *et al.*, 2012; SEO *et al.*, 2014; NONGNUCH *et al.*, 2015; SIKANETA *et al.*, 2016; CHO *et al.*, 2016). Por outro lado, é difícil para os estudos que exploram a relação entre glicose e falência da membrana peritoneal isolar os efeitos da exposição à glicose de outros relacionados também à diminuição da ultrafiltração, os quais irão requerer soluções mais concentradas em glicose para manter a efetividade da técnica. Assim, a falência da técnica parece ser um processo multifatorial ainda incompreendido o qual, além da participação do líquido de diálise utilizado, sofre influência de diversos fatores, entre eles componentes genéticos, características clínicas, função renal residual e mediadores inflamatórios. Dessa forma, evitar soluções hipertônicas para prevenir falência da membrana e complicações metabólicas precisa ser contrabalançado com as consequências adversas da sobrecarga de volume e de complicações cardiovasculares que esta situação ocasiona (BARGMAN *et al.*, 2016)

### **1.2.3 Estado nutricional: avaliação e alterações na diálise peritoneal**

Apesar das vantagens hemodinâmicas e de preservação da função renal residual, a exposição crônica aos agentes osmoticamente ativos da DP (em especial a glicose),



promovem efeitos metabólicos, tais como hiperinsulinemia, hiperglicemia e obesidade (HOLMES e SHOCKLEY, 2000). Estima-se que de 100 a 300g de glicose são absorvidas durante 24 horas de DP convencional, em torno de 60 a 80% da carga de glicose em que o peritônio é exposto (DE SANTO *et al.*, 1979; LINDHOLM e BERGSTRÖM, 1989; BURKART, 2004), o que gera maior propensão ao acúmulo da gordura corporal, em especial a visceral, quando comparado a hemodiálise (PELLICANO *et al.*, 2011). A gordura visceral está associada à síndrome metabólica e aterosclerose, acumulando e secretando uma variedade de citocinas independentemente da doença renal crônica (CHOI *et al.*, 2010). O acúmulo de tecido adiposo é considerado como fator de risco cardiovascular, associado ao aumento da mortalidade e morbidade (LU *et al.*, 2008). Por outro lado, em pacientes com doença renal crônica em diálise ocorre o fenômeno conhecido como epidemiologia reversa, no caso a massa gorda aumentada associa-se a melhores resultados de sobrevida, fato também relatado em pacientes em DP (PAUDEL *et al.*, 2015).

A sobrecarga de volume é comum em pacientes em DP, e a utilização de parâmetros clínicos para avaliar a volemia ou mesmo para estabelecer o peso seco pode não ser suficiente (VAN BIESEN *et al.*, 2011; TANG *et al.*, 2011). Em um estudo multicêntrico importante desenvolvido na Europa, conhecido como EuroBCM, foi constatado que somente 40% dos pacientes nesta terapia estavam euvolêmicos e mais de 25% em estado severo de hipervolemia (VAN BIESEN *et al.*, 2011). Mais recentemente, em uma coorte prospectiva envolvendo 32 países, estes dados foram confirmados (RONCO *et al.*, 2015). É relatado, também, que uma grande parcela dos pacientes avaliados clinicamente como normohidratados, apresentavam-se hipervolêmicos através da análise da bioimpedância elétrica (BIA), sendo que 25% foram classificados também com insuficiência cardíaca congestiva (RONCO *et al.*, 2015). O estado anormal de hipervolemia tem sido relacionado à hipertensão arterial sistêmica, sinais e sintomas de edema pulmonar, insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda e outros efeitos cardiovasculares adversos, correlacionados à pior evolução em pacientes em DP (DI-GIOAIA *et al.*, 2012).

A dificuldade de manutenção da volemia, faz com que a medida isolada do peso e o uso do índice de massa corporal (IMC) não sejam ferramentas adequadas para

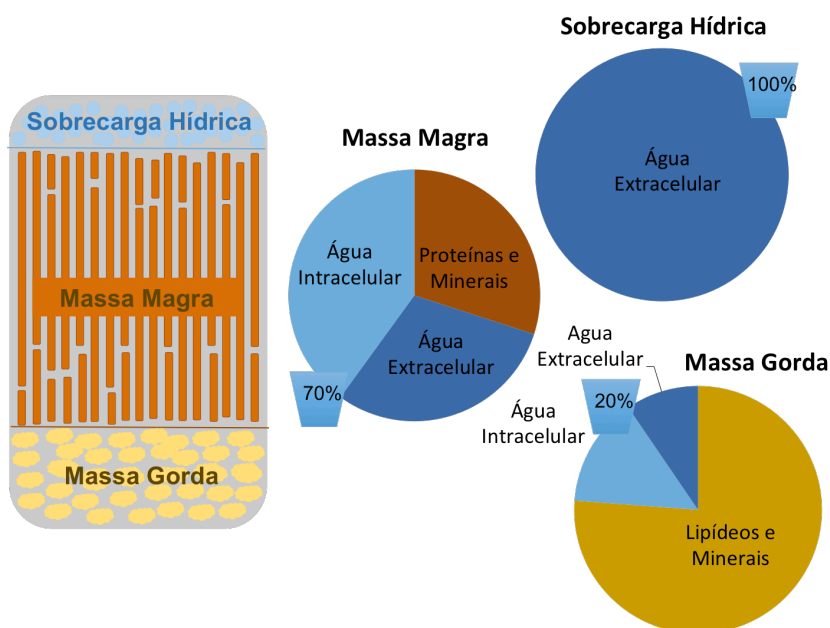
avaliar o estado nutricional. Ao mesmo tempo, sabe-se que pacientes com valores de IMC maiores requerem prescrições superiores de glicose, especialmente durante os 3 primeiros anos de tratamento (WU *et al.*, 2010), o que poderia prejudicar tanto a membrana peritoneal como gerar um impacto metabólico aumentado, como descrito anteriormente. Por outro lado, em uma recente meta-análise, foi relatado que existe associação negativa entre IMC e mortalidade em pacientes em diálise, tanto em DP quanto em hemodiálise, sendo valores  $>30\text{kg/m}^2$  protetores no que se refere a todas as causas de mortalidade (RAHIMLU *et al.*, 2017). Porém, de maneira geral, não existe um parâmetro que isoladamente irá fornecer uma avaliação nutricional completa, sendo necessária a investigação dos compartimentos corporais nesta população (FOUQUE *et al.*, 2013).

Entre as diferentes formas de avaliação da composição corporal, destaca-se o uso da BIA, sendo um método seguro, independente do observador, barato e efetivo para avaliar os compartimentos corporais (FOSBOL *et al.*, 2015) e que vem sendo amplamente estudado na literatura em diferentes populações (GRUNDMANN *et al.*, 2015; SCHWENK *et al.*, 2000; FERNANDES *et al.*, 2016; GENTON *et al.*, 2017; MAGGIORE *et al.*, 1996; SEGALL *et al.*, 2009). Entendendo que cada tecido exerce uma resistência diferente frente à passagem de uma corrente elétrica, é possível através da BIA separar o excesso de fluido da massa magra e do tecido adiposo, baseado em um modelo de cálculo específico (LÓPEZ-GOMEZ 2011).

O monitor de composição corporal, *Body Composition Monitor* (Fresenius Medical Care, Alemanha), é um dispositivo não invasivo que associa a bioimpedância espectroscópica de multifrequência de corpo inteiro a um modelo de tecido fisiológico desenvolvido para pacientes em diálise, o qual foi validado através de métodos padrão-ouro (CHAMNEY *et al.*, 2007; MOISSL *et al.*, 2006; WABEL *et al.*, 2009). Este modelo divide o peso corporal em três compartimentos: água excedente, massa magra normohidratada e massa gorda normohidratada (CHAMNEY *et al.*, 2007) (Figura 3). A água excedente, conhecida como sobrecarga hídrica, representa a diferença entre o valor de água extracelular e o valor de água esperado na condição de euvolemia. O uso deste dado em valor absoluto facilita a comunicação entre equipe e paciente (RONCO *et al.*, 2015). A alta amplitude das medidas realizadas, 50 frequências entre 5 a 1000

kHz, possibilita a verificação dos diferentes compartimentos de água corporal: enquanto a corrente de alta frequência passa pela água corporal total, a corrente de baixa frequência não penetra nas membranas celulares e, portanto, flui exclusivamente através da água extracelular.

**Figura 3.** Compartimentos corporais avaliados através do Body Composition Monitor.

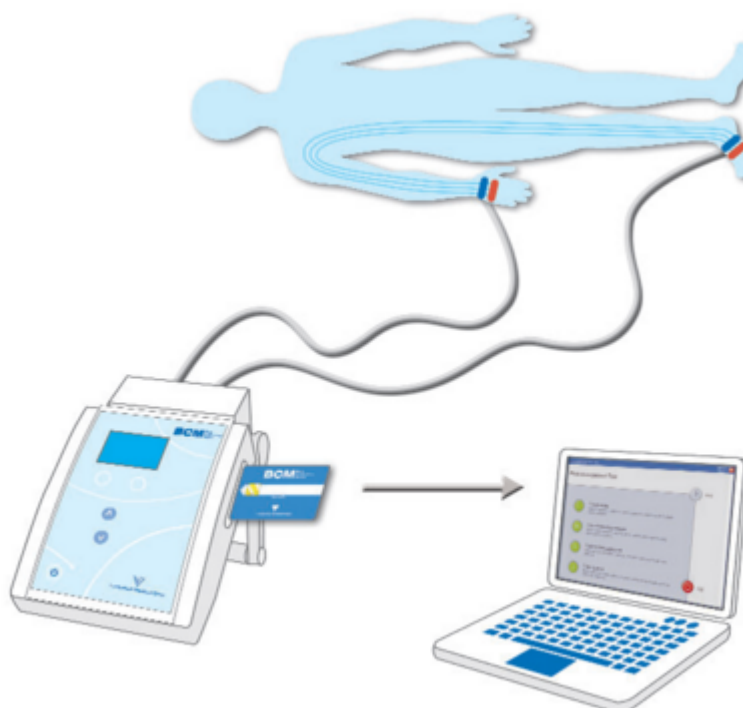


**Fonte:** Adaptado de *Fresenius Medical Care* (2008), com permissão para uso da imagem.

Para realização do exame, são colocados quatro eletrodos, dois na mão e dois no pé, do mesmo lado do corpo, com o paciente deitado (Figura 4). A BIA consiste na verificação de medidas diretas de resistência, reactância e ângulo de fase (Figura 5) (LÓPEZ-GOMEZ *et al.*, 2011) e, através de cálculo específico realizado automaticamente pelo aparelho, é possível distinguir água corporal total, água intracelular, água extracelular, massa magra, massa de tecido adiposo e a hipervolemia, dados que compõem o peso corporal total. A partir destes dados, são gerados valores de índice de massa magra e massa gorda, usados para classificar o

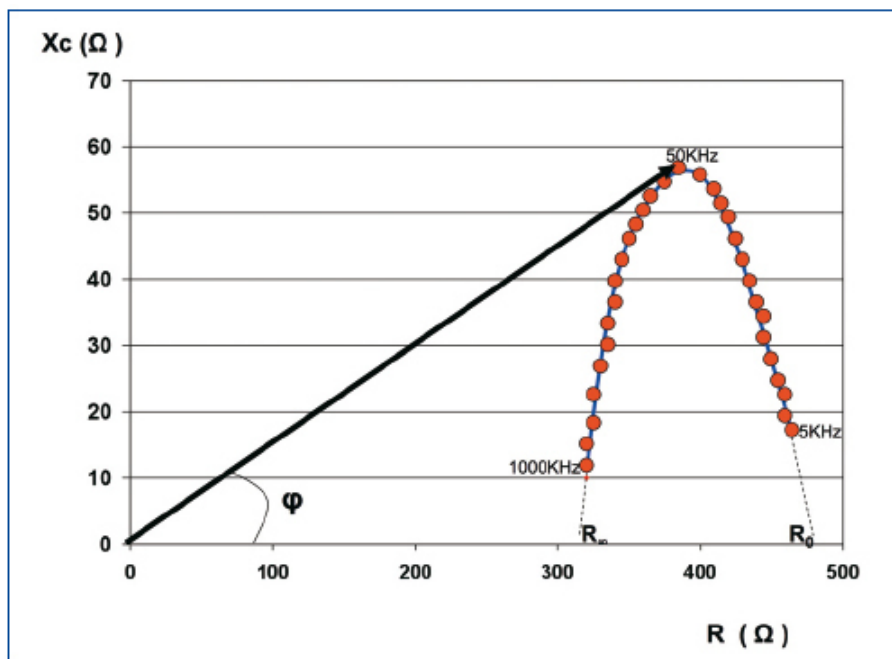
estado nutricional de acordo com os intervalos de referência por gênero e idade (Figura 6). Os dados gerados pelo Body Composition Monitor foram validados em diferentes etnias (MOISSL *et al.*, 2006).

**Figura 4.** Análise da bioimpedância espectroscópica de multifrequência de corpo inteiro.



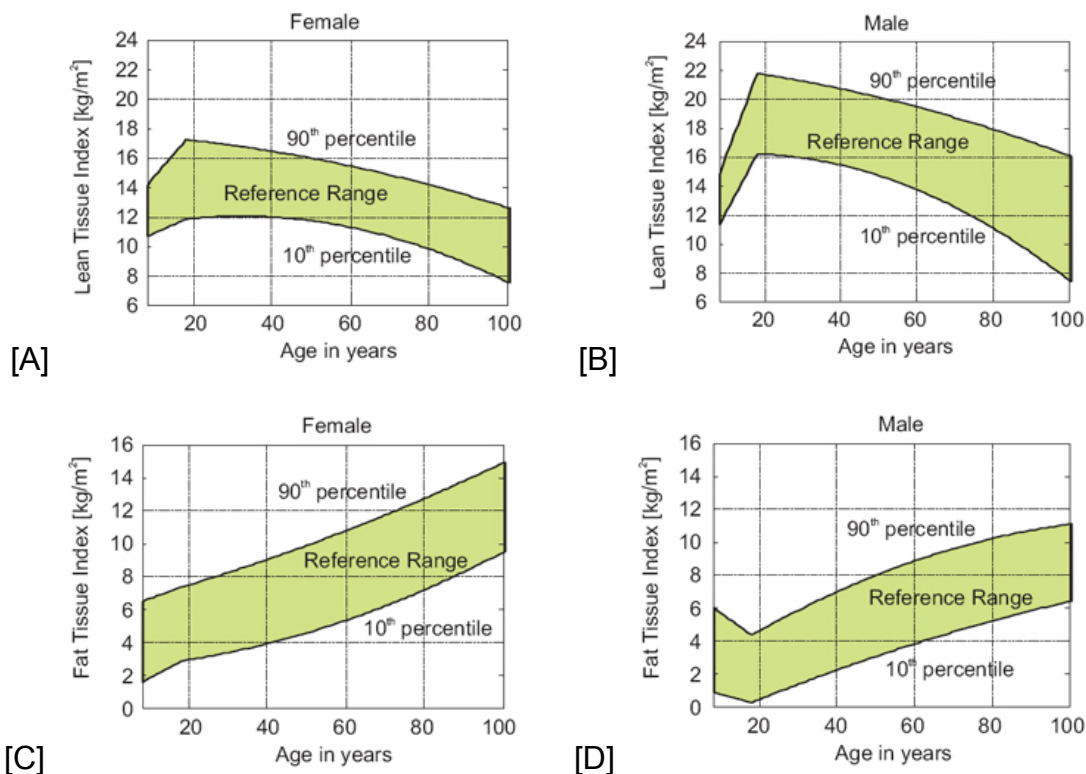
**Fonte:** Fresenius Medical Care (2008), com permissão para uso da imagem.

**Figura 5.** Representação gráfica das medidas diretas geradas a partir da bioimpedância espectral.



**Fonte:** López-Gómez (2011), com permissão para uso da imagem.  $X_c$ , reactância;  $R$ , resistência;  $\varphi$ , ângulo de fase.

**Figura 6.** Valores de referência para composição corporal, de acordo com idade e gênero.



**Fonte:** Wieskotten (2013). *Fresenius Mecial Care* (2008), com permissão para uso da imagem A, Lean Tissue Index (Índice de massa magra) para mulheres; B, Lean Tissue Index (Índice de massa magra) para homens; C, Fat Tissue Index (Índice de massa gorda) para mulheres; D, Fat Tissue Index (Índice de massa gorda) para mulheres. Demais traduções: age in years, idade em anos; percentile, percentil; reference range, valor de referência.

Além disso, por razões biofísicas e conceituais, a bioimpedância não mede o líquido localizado na cavidade abdominal, sendo permitida a análise com a presença do dialisato na cavidade abdominal sem comprometimento dos valores de volemia e estado nutricional (CARON-LIENERT *et al.*, 2014; BIESEN *et al.* 2011; PARMENTIER *et al.* 2013).

A sobrecarga hídrica e as desordens nutricionais impactam negativamente na morbimortalidade de pacientes em diálise, sendo assim, a BIA pode ser um dispositivo importante para aprimorar o manejo clínico nesta população (KOTANKO *et al.*, 2008; WABEL *et al.*, 2009).

A relação entre composição corporal e desfechos adversos tem sido estudada, porém ainda de forma incipiente em pacientes em DP. Uma coorte de 136 pacientes anúricos mostrou que mesmo com aumento da carga de glicose não houve alteração na composição corporal após 12 meses de DP (FAN e DAVENPORT, 2014). Porém, outros estudos apontam resultados diferentes. Em uma coorte de 3 anos de acompanhamento, foram verificadas modificações da composição corporal, sendo que o ganho de peso ocorreu em 78% no primeiro ano de DP, sendo 88% do ganho relacionado a massa gorda (KYU-HYANG *et al.*, 2010). Outro estudo de seguimento com pacientes em DP, mostrou que há aumento de massa gorda e esta mudança está associada com estado pró-inflamatório e modificações de resistência insulínica e perfil lipídico, além de relatarem perda de massa magra. Destaca-se também, que o aumento acentuado de massa gorda se dá prioritariamente nos primeiros 18 meses de tratamento (RINCÓN-BELLO *et al.*, 2016).

Embora a massa magra seja maior em pacientes em PD quando comparada a de pacientes em hemodiálise (VAN BIESEN *et al.*, 2013; POPOVIC *et al.*, 2017), sabe-se que o transporte de glicose através do peritônio pode promover saciedade, diminuição do apetite, perda muscular e consequente desnutrição (LU *et al.*, 2008; MEKKI *et al.*, 2010; CRUZ *et al.*, 2010). Apesar da desnutrição energética proteica não ser causa direta de morte nesta população, a presença de anormalidades nutricionais é um marcador de comorbidade que resulta em resultados negativos importantes (KRISHNAMOORTHY *et al.*, 2015).

#### **1.2.4 Microelementos, regulação de processos vitais e relação com estado nutricional em diálise peritoneal**

Os microelementos possuem papel importante na regulação de processos vitais no organismo humano, incluindo disfunções metabólicas, como estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial (YONOVA, VAZELOV e TZATCHEV, 2012). Embora estes elementos não promovam energia, eles são essenciais para reações metabólicas, maturação e crescimento de órgãos e tecidos, atuando na proteção contra doenças

crônicas (MARTÍN-DEL-CAMPO *et al.*, 2012). As deficiências nutricionais, em especial de alguns microelementos, podem aumentar estas alterações (SU *et al.*, 2011).

A quantidade de micronutrientes no sangue é dependente de muitos fatores, como quantidade presente nos alimentos ingeridos, biodisponibilidade e a presença de inibidores ou promotores de sua absorção. A uremia “per se”, presente em pacientes em diálise, parece estar associada à diminuição de microelementos, (KALANTAR-ZADEH *et al.*, 2003; HSIEH *et al.*, 2006; YONOVA, VAZELOV e TZATCHEV 2012). Em pacientes em DP, os elementos traços podem ser removidos ou absorvidos pelos pacientes de acordo com o transporte peritoneal (XIANG *et al.*, 2016). O baixo consumo de micronutrientes provenientes da dieta, frequente em pacientes em DP, associa-se a desnutrição e inflamação (MARTÍN-DEL-CAMPO *et al.*, 2012, BOSSOLA *et al.*, 2014).

Níveis alterados de alguns microelementos, como o zinco, cobre, selênio e ferro, participantes das reações catalisadoras de redução das espécies reativas de oxigênio, promovem aumento se estresse oxidativo (GUO *et al.*, 2010).

O selênio é um elemento traço estrutural essencial da glutathione peroxidase, enzima responsável pela regulação da redução do peróxido de hidrogênio e proteção contra o estresse oxidativo celular (JOHNSON-DAVIS *et al.*, 2011).

O zinco é um metal essencial envolvido em muitos processos biológicos e a sua deficiência está associada com a anorexia, perda de peso e retardo de crescimento (MAFRA *et al.*, 2012). A sua quantidade no sangue parece estar correlacionada à ingestão dietética de proteínas, em função de suas principais fontes alimentares serem alimentos ricos neste nutriente (como nas carnes, laticínios, legumes e alguns grãos). Quando absorvido pelo trato gastrointestinal, ele é transportado no plasma predominantemente pela albumina, armazenado dentro da célula e excretado em sua maioria nas fezes, com a excreção urinária de menos de 10%. No entanto, o zinco pode se ligar a fitatos, oxalato, ferro, e alguns medicamentos comumente utilizados para pacientes em DP, como quelantes de fósforo, formando complexos insolúveis e menos absorvíveis pelo intestino delgado (PANORCHAN e DAVENPORT 2015).

A deficiência de zinco em pacientes em diálise ainda é controversa, dependendo da população estudada. Estudo recente não verificou alta prevalência de deficiência de zinco em pacientes em hemodiálise (TONELLI *et al.*, 2017). Enquanto que em



pacientes críticos em diálise contínua a prevalência foi de 38% (KAMER *et al.*, 2017). Em 2009, uma metanálise relatou uma provável deficiência em pacientes em hemodiálise (TONELLI *et al.*, 2009). Já em DP, poucos estudos relatam esta análise, porém acredita-se que esta deficiência seja mais prevalente, pela baixa albumina, perdas proteicas no dialisato e o baixo apetite verificado. Em estudo recente, que avaliou 158 pacientes em DP, foi encontrada a prevalência de 57,2% para deficiência sérica de zinco (PANORCHAN e DAVENPORT, 2015). Outro estudo demonstrou que a anorexia é um preditor de ingestão dietética inadequada de proteínas e de desnutrição, com prevalências de 62 e 93%, respectivamente (YOUNG *et al.*, 2016), provando a necessidade de intensificar a investigação em relação aos microelementos potencialmente associados à desnutrição energética proteica a fim de buscar alternativas para essas deficiências, controlando causas que podem aumentar a mortalidade nesta população.

Estudo que buscou verificar a associação entre zinco e leptina, molécula envolvida na regulação fisiológica da homeostase energética e que quando aumentada parece ser um dos fatores mediadores da anorexia e desnutrição (MAK *et al.*, 2006, ONER-IYDOGAN *et al.*, 2011), mostrou que baixos níveis de zinco estão associados a altos níveis de leptina no sangue de pacientes em hemodiálise (ARANHA *et al.*, 2012).

A literatura pouco explorou associações entre a presença de microelementos no sangue e a composição corporal em pacientes em DP, porém, entendendo que alguns elementos traços possuem impacto no estado nutricional, e tendo em vista a relação entre desnutrição e mortalidade em DP (KUHLMAN *et al.*, 2008; HAN e HAN, 2012; CHENG *et al.*, 2005; PRASAD *et al.*, 2008), estudar detalhadamente a composição corporal e os microelementos séricos desta população pode representar um melhor entendimento da fisiopatologia da doença e impacto da terapia no estado nutricional, representando um diferencial no planejamento dietoterápico e tratamento desta população.

### 1.3 JUSTIFICATIVA

Com o acompanhamento clínico de pacientes em diálise peritoneal e a observação da modificação do peso após início da terapia surgiu a ideia de estudar de forma detalhada a composição corporal desta população, a fim de entender o que se modifica e buscar investigar o que pode promover esta alteração durante a terapia.

Com a dificuldade inerente de manter a volemia corporal adequada, os pacientes em diálise necessitam de uma avaliação nutricional criteriosa, onde se conheça de maneira mais detalhada a sua composição corporal. A identificação do peso corporal ideal não é tão simples como em pacientes com funções renais normais. Dessa forma, o uso da bioimpedância elétrica vem sendo muito estudado e utilizado na prática clínica para identificação do estado volêmico, determinação do peso seco e, também, para análise dos compartimentos corporais.

Sabe-se que a diminuição de massa magra pode promover perda da funcionalidade e, o aumento da massa gorda, em especial incremento de gordura visceral, resulta maiores índices de doenças cardiovasculares, que são consideradas a principal causa de morte nesta população. Dessa forma, conhecer em detalhes a composição corporal e observar outros fatores relacionados ao estado nutricional de pacientes em diálise peritoneal, pode melhorar o entendimento do impacto da doença e do tratamento, promovendo avanços no uso das técnicas de avaliação, assim como na terapia nutricional destes pacientes.

## 1.4 OBJETIVOS

### 1.4.1 Objetivo Geral

Estudar aspectos fisiopatológicos e clínicos relacionados ao estado nutricional de pacientes em diálise peritoneal.

### 1.4.2 Objetivos Específicos

#### Parte 1

---

##### Artigo 1

- Verificar se há modificação da composição corporal ao longo do tratamento.
- Verificar se a modificação da composição corporal ao longo do tratamento possui relação com a exposição à glicose prescrita na diálise peritoneal.
- Verificar se a modificação da composição corporal ao longo do tratamento possui relação com a características de transporte peritoneal.

##### Artigo 2

- Verificar se a modificação da composição corporal ao longo do tratamento possui relação com a modalidade de diálise peritoneal.

##### Artigo 3

- Descrever o estado nutricional dos pacientes que iniciam a diálise peritoneal.
- Verificar se a composição corporal e o estado nutricional no início do tratamento possuem impacto na mortalidade dos pacientes a longo prazo.

#### Parte 2

---

##### Artigo 4

- Descrever a presença de metais em soro (Cu, Zn, Se, Cr e Ni) de pacientes em diálise peritoneal e o percentual de pacientes com níveis séricos adequados.

- Descrever o estado nutricional, através da análise da composição corporal e exames bioquímicos;
- Caracterizar a volemia e o percentual de pacientes hipervolêmicos no estudo;
- Verificar possíveis associações entre os níveis dos elementos traços avaliados, composição corporal e outros exames bioquímicos avaliados.

# DESENVOLVIMENTO

---

## Parte 1

## Parte 1

---

Na *Parte 1*, serão apresentados dados científicos desenvolvidos a partir de uma parceria estabelecida durante o período de Doutorado Sanduíche com o *International Renal Research Institute of Vicenza (IRRIV) – Departamento Internacional de Nefrologia, Diálise e Transplante Renal*, renomado serviço médico que lidera pesquisas importantes na área de Nefrologia. Com o intuito de realizar parte do Doutorado neste Instituto, foi elaborado um projeto de pesquisa específico e apresentado aos responsáveis pelo IRRIV. Após aceite (ANEXO X), foi possível desenvolver a coleta de dados e participação de demais atividades de pesquisa em Vicenza, na Itália, no ano de 2015.

Com o intuito de responder questionamentos que não seriam possíveis de serem observados em nosso centro de pesquisa, em função de não realizarmos de maneira rotineira a análise da composição corporal dos pacientes, estabeleceu-se um vínculo com a equipe do *IRRIV*. Neste serviço, a bioimpedância espectroscópica de multifrequência é utilizada periodicamente para análise da composição corporal e determinação de condutas médicas, assim como outros dados clínicos são possíveis de serem acessados através da captura segura de dados eletrônicos desde 2009. As avaliações periódicas da composição corporal, da característica de transporte peritoneal, assim como dados detalhados dos esquemas de diálise peritoneal utilizados pelos pacientes ao longo do tratamento, possibilitou a realização de uma análise aprofundada do assunto, a fim de responder aos questionamentos descritos abaixo:

1. Qual o estado nutricional dos pacientes que iniciam a diálise peritoneal?
2. Há modificação da composição corporal ao longo do tratamento?
3. A modificação da composição corporal possui relação com a exposição a glicose da técnica de diálise peritoneal ao longo do tratamento?
4. A modificação da composição corporal possui relação com o tipo de transporte peritoneal ao longo do tratamento?
5. A modificação da composição corporal possui relação com a modalidade de diálise peritoneal ao longo do tratamento?

6. A composição corporal e o estado nutricional no início do tratamento possui impacto na mortalidade dos pacientes a longo prazo?

Assim, as respostas foram descritas no decorrer de três artigos científicos, que compõem esta tese, e serão apresentados a seguir.

# DESENVOLVIMENTO

---

Parte 1

Artigo Original

**5.1.1 THE INFLUENCE OF GLUCOSE EXPOSURE LOAD AND PERITONEAL  
MEMBRANE TRANSPORT ON BODY COMPOSITION AND NUTRITIONAL STATUS  
CHANGES AFTER 1 YEAR ON PERITONEAL DIALYSIS<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Este artigo original foi publicado em abril de 2017 na *Peritoneal Dialysis International*.



## THE INFLUENCE OF GLUCOSE EXPOSURE LOAD AND PERITONEAL MEMBRANE TRANSPORT ON BODY COMPOSITION AND NUTRITIONAL STATUS CHANGES AFTER 1 YEAR ON PERITONEAL DIALYSIS

Rafaela Siviero Caron-Lienert,<sup>1,2</sup> Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo,<sup>1</sup> Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo,<sup>1</sup> Bartira Erclia Pinheiro da Costa,<sup>1</sup> Carlo Crepaldi,<sup>2</sup> Alessandra Campani Pizzato,<sup>1</sup> Fiorenza Ferrari,<sup>2</sup> Anna Giuliani,<sup>2</sup> and Claudio Ronco<sup>2</sup>

*Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil<sup>1</sup>; and International Renal Research Institute of Vicenza,<sup>2</sup> Italy*

◆ **Background:** The characteristics of peritoneal membrane transport differ among patients, affecting the prescription of peritoneal dialysis (PD) modality and glucose exposure in order to achieve an effective dialysis. This study aims to verify the influence of glucose exposure load and peritoneal membrane transport on body composition and nutritional status changes after the first year of PD.

◆ **Methods:** We examined a cohort of 85 incident PD patients during the first year of treatment. We established a cut-off of 5% to define changes in dry weight (DW), lean tissue mass (LTM), and fat mass (FM).

◆ **Results:** In total, 50.6% of the patients presented DW gain, 41.2% showed LTM loss, and 65.9% presented FM gain. Over the time (T0 – T12), we found significant differences in DW, body mass index (BMI), adipose tissue mass (ATM), FM and fat tissue index (FTI). Patients with lower dialysate-to-plasma creatinine ratio showed DW and FM gain. We observed a higher percentage of nonfast transporters in DW gain when comparing with DW no gain. As for glucose exposure load, no body composition changes were seen.

◆ **Conclusions:** Most patients presented DW gain, FM gain, and LTM loss. The characteristics of peritoneal membrane transport affected DW during the first year, changes being greater in nonfast than in fast transporters.

*Perit Dial Int:* inPress  
<https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00265>

**KEY WORDS:** Bioimpedance; body composition; glucose load; peritoneal dialysis; nutrition.

Peritoneal dialysis (PD) shows advantages compared with hemodialysis (HD) because it is hemodynamically more tolerated and may show a better residual renal function (RRF) preservation. On the other hand, glucose used as PD's main osmotic agent presents metabolic effects. The characteristics of peritoneal membranes differ among patients (1,2), affecting the prescription and absorption of glucose required to achieve an effective dialysis. During a typical 6-hour dwell, 60% to 80% of the glucose load is absorbed, suggesting that,

Correspondence to: Rafaela Siviero Caron-Lienert, Ipiranga Avenue 6690 São Lucas Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil, 90610-000. [rafaelacaron@terra.com.br](mailto:rafaelacaron@terra.com.br)

Received 17 October 2016; accepted 14 February 2017.

on an average day, this amount corresponds to 100 g to 300 g (3–5). When comparing changes in body composition in both PD and HD incident patients, an increase in total body fat (TBF) in PD patients with significant gain in visceral fat was found (6). Another study, with a 3-year follow-up, shows that 78% of weight gain in continuous ambulatory PD (CAPD) occurred during the first year and 88% of this gain was due to fat mass (FM) (7).

Extreme low values of lean tissue index (LTI) and fat tissue index (FTI), or the combination of both, are important predictors of poor survival in chronic HD patients (8). The relation between body composition and poor outcomes has been studied, but with incipient results in PD patients. A cohort of 136 anuric PD patients showed that increasing glucose load did not lead to changes in corporal composition after 12 months (9).

Glucose absorption across the peritoneum decreases appetite, protein intake, and muscle mass, consequently causing malnutrition (10–12). Besides that, it may promote metabolic abnormalities, such as hyperinsulinemia, hyperglycemia, and obesity (13). Peritoneal dialysis patients with high body mass index (BMI) were more likely to require a high glucose load, especially during the first 3 years of treatment (14).

Since the Canada-USA Peritoneal Dialysis Study Group (CANUSA) study, fast peritoneal transport has been associated with an increased risk of death (15). Faster peritoneal transport at the onset of PD might reflect on subclinical vascular disorders and is an independent cardiovascular risk factor (16,17). Nevertheless, this association was not present in diabetic PD patients (18). A fast peritoneal transport status may have an adverse influence on nutrition in diabetic nephropathy patients on PD over time, observed as lower serum albumin and a higher incidence of malnutrition according to the subjective global assessment (19).

Whole-body multifrequency bioimpedance (MF-BIS) is an effective method of detecting changes in body composition and nutritional status (20,21). Having a proper assessment of such parameters and understanding the relationship they have with glucose exposure load and peritoneal transport characteristics are relevant in determining patients' needs regarding nutrition, once the relationship between malnutrition and mortality in PD is well known (22). The present study

FARHAT *et al.*

inPress PDI

therefore aims to determine the influence of glucose exposure load and peritoneal membrane transport on body composition and nutritional status changes after the first year on PD.

## METHODS

### RESEARCH DESIGN AND POPULATION

A retrospective cohort study was performed with incident adult PD patients who had completed 1 year of treatment. The characteristics of peritoneal transport were evaluated using a modified peritoneal equilibration test (PET) (2), and the patients were categorized as slow, average, or fast transporters depending on the dialysate-to-plasma creatinine ratio (< 0.60, 0.61 – 0.80 and > 0.80, respectively) (23). Patients were divided into fast and nonfast transporters (24). We excluded patients without PET or bioimpedance analysis during the period.

### DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA

Baseline demographic data, including gender, age, presence of diabetes, and primary cause of end-stage of renal disease (ESRD), were retrieved from medical records of PD patients at San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy. The following clinical parameters were collected at both the beginning and the end of the first year (T0 and T12, respectively): PD prescription, glucose exposure load (g/day and g/kg/day), dry weight (DW), height, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure, biochemical tests (albumin, lymphocyte count, transferrin, total blood protein, hematocrit, total cholesterol, high density lipoprotein [HDL] cholesterol, low density lipoprotein [LDL] cholesterol, triglycerides, creatinine), inflammatory marker (C-reactive protein), urine output, and the first PET result.

Body composition variables, including overhydration (OH), extracellular water (ECW), intracellular water (ICW), lean total mass (LTM), adipose tissue mass (ATM), FM, body cellular mass and angle phase (PA50°), were verified using the Body Composition Monitor device (BCM, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). The BCM measures impedance at 50 different frequencies between 5 kHz and 1 MHz. Electrodes were attached to 1 hand and 1 foot on the same side of the patient in a recumbent position. The presence or absence of PD fluid in the peritoneum cavity does not affect the body composition analysis (25,26). Dry weight was estimated as a patient's weight minus OH, as suggested in the BCM manual.

Patients were divided into 2 groups considering body composition changes between T0 and T12 [(T12 – T0) × (100/T0)] (27). Those with a difference of 5% or less (loss or stability) in DW, LTM, or FM were considered to have no gain, while those with a difference greater than 5% in the same variables were considered to have a gain. Considering previous studies that used validated methods, we established a cut-off point of 5% as the expected body composition variation usually does not exceed 4% (6,28,29).

### ENDPOINTS

As a primary endpoint, we verified whether the glucose exposure load and the peritoneal membrane transport were different between PD patients presenting DW, LTM, and FT *gain* and those presenting *no gain* after the first year of treatment.

For the secondary endpoint, we analyzed nutritional parameters, hydration status, and laboratory exams according to peritoneal membrane transport over time (T0 and T12).

### DATA MANAGEMENT AND ANALYSIS

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation (SD) for data with normal distribution and as median (interquartile range [IQR]) for skewed distribution, according to Kolmogorov-Smirnov Z test or Shapiro-Wilk. Categorical variable results were expressed as frequencies and percentages. Paired *t*-test and Wilcoxon rank test were used to compare dependent variables with parametrically and non-parametrically distributed data, respectively. Independent *t*-test was used to analyze independent variables. Fisher's exact test was used to compare percentages in a cross tabulation (2 × 2), and 1-way ANOVA with Bonferroni post-hoc test was used to analyze the differences between more than 2 percentages.

TABLE 1  
Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Entire Retrospective Cohort (n=85)

Variables at baseline	All patients
Age (years)	62.3±13.0
Gender	
Male, n (%)	62 (72.9%)
Diabetic, n (%)	32 (37.6%)
Primary renal disease, n (%)	
Diabetes	21 (24.7%)
Glomerulonephritis	11 (12.9%)
Hypertension	28 (33.0%)
Hereditary/congenital diseases	8 (9.4%)
Unknown	9 (10.6%)
Other	8 (9.4%)
Initial PD modality	
CAPD, n (%)	62 (73.0%)
APD, n (%)	23 (27.0%)
Characteristics of peritoneal transporter	
Fast peritoneal transporter (D/P <sub>creat</sub> >0.8)	21 (24.7%)
Average peritoneal transporter (D/P <sub>creat</sub> 0.61–0.8)	58 (68.2%)
Slow peritoneal transporter (D/P <sub>creat</sub> <0.60)	6 (7.1%)
Urine output (mL)	1,799.3±776.3
Glucose exposure load (g/day)	120 (108.8–159.9)
Glucose exposure load (g/kg/day)	1.75 (1.4–2.1)

PD = peritoneal dialysis; CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis; APD = automated peritoneal dialysis; D/P<sub>creat</sub> = dialysate-to-plasma creatinine.

## ETHICAL CONSIDERATIONS

Patients were not required to sign a consent document due to the study design (a retrospective cohort using medical monitoring PD database). The Ethics Committee of the International Renal Research Institute of Vicenza evaluated and accepted the present analysis, according to local current legislation.

## RESULTS

During the data collection period, 140 new patients started PD treatment: 31 were not included because they did not complete the 1-year follow-up, 3 patients were excluded for lack of PET and 21 for lack of initial or final measurements of BCM. Thus, we collected data for 85 incident PD patients. Table 1 shows the baseline (T0) demographic and clinical characteristics of the entire retrospective cohort.

We observed the following changes from T0 to T12: 13% loss, 36% stability, and 51% gain in DW; 41% loss, 28% stability, and 31% gain in LTM; and 21% loss, 13% stability, and 66% gain in FM. Figure 1 shows statistically significant changes in DW, FM, and LTM with a follow-up of 12 months.

We observed no difference in age, gender, PD modality, urine output, or diabetes when comparing the baseline characteristics of patients according to body composition changes (DW, LTM, and FM). Serum albumin was lower in patients with FM gain than in patients with no FM gain ( $p=0.05$ ) (Table 2).

Patients with FM gain presented a lower dialysate-to-plasma creatinine ratio. Most patients with DW gain presented nonfast transporters, 86% ( $p=0.030$ ). No difference regarding glucose exposure load was observed (Table 2).

A negative Spearman correlation between PET and FM changes ( $\Delta T0 - T12$ ) during the first year ( $r=-0.222$ ,  $p=0.043$ ) was found. No correlations were observed between glucose exposure load and body composition change.

Over time (T0 - T12), we found significant differences in DW, BMI, ATM, FM, and FTI, while no significant modification was found in muscular mass. A lower OH ( $p=0.05$ ) and urine output ( $p<0.001$ ) were seen in T12 without any difference in TBW, ECW, ICW, or blood pressure (Table 3). We found a decrease in serum albumin and HDL cholesterol values ( $p<0.001$ ,  $p=0.008$ , respectively) and an increase in triglyceride plasma levels ( $p=0.014$ ). Serum albumin reduction was present even

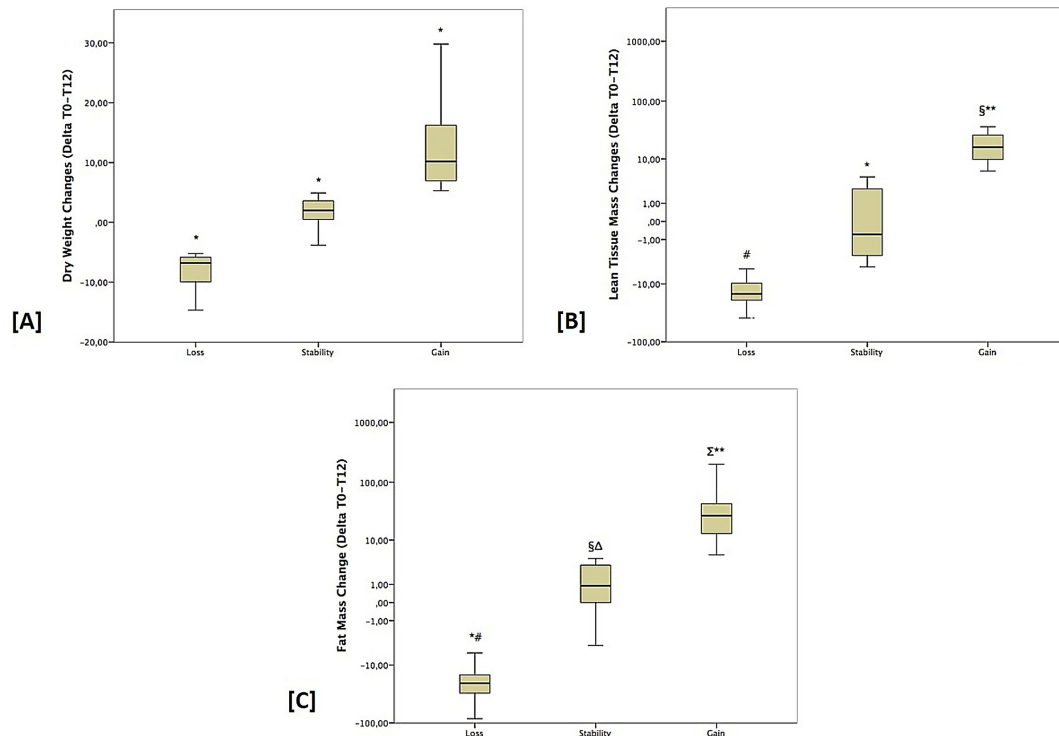


Figure 1 — (A) Changes in dry weight. \*  $p<0.001$  versus all other groups. (B) Changes in lean tissue mass. \*  $p<0.003$  versus gain; \*\*  $p<0.05$  versus stability; #  $p<0.001$  versus gain; §  $p<0.001$  versus loss. (C) Changes in fat mass. \*  $p<0.05$  versus stability, \*\*  $p<0.001$  versus loss, #  $p<0.001$  versus gain, §  $p<0.05$  versus loss, Δ  $p=0.002$  versus gain, Σ  $p=0.002$  versus stability.

TABLE 2  
Comparison of Baseline Characteristics of Patients, Glucose Exposure Load, and PET According to Body Composition Changes During the First Year on PD

Variables	Dry weight			Fat mass			Lean tissue mass		
	No gain 42 (49.4%)	Gain <sup>a</sup> 43 (50.6%)	<i>P</i> value	No gain 29 (34.1%)	Gain <sup>a</sup> 56 (65.9%)	<i>P</i> value	No gain 59 (69.4%)	Gain <sup>a</sup> 26 (30.6%)	<i>P</i> value
Age (years)	61.7±11.5	62.9±14.4	0.68	60.8±12.5	63.4±13.3	0.40	63.0±12.8	60.9±13.6	0.51
Male gender, <i>n</i> (%)	31 (73.8%)	31 (72.1%)	1.00	22 (75.9%)	40 (71.4%)	0.80	41 (69.5%)	21 (80.8%)	0.43
Diabetes, <i>n</i> (%)	18 (42.6%)	14 (32.6%)	0.38	10 (34.5%)	22 (39.3%)	0.81	21 (35.6%)	11 (42.3%)	0.63
Urine output (mL)	1,737.5± 799.9	1,861.1± 758.0	0.50	1,605.6± 726.3	1,936.4± 786.1	0.08	1,780.6± 811.8	1,839.1± 710.1	0.77
Albumin (mg/dL)	3.7±0.7	3.7±0.7	0.89	4.0±0.6	3.7±0.6	0.04 <sup>d</sup>	3.7±0.7	3.9±0.6	0.27
PET (D/P <sub>creat</sub> )	0.76±0.10	0.73±0.08	0.07	0.77±0.10	0.73±0.09	0.05 <sup>d</sup>	0.75±0.10	0.75±0.08	0.90
Characteristics of peritoneal transporter									
Nonfast <sup>b</sup> , <i>n</i> (%)	27 (64.3%)	37 (86.0%)	0.03	18 (62.1%)	46 (82.1%)	0.06	45 (72.3%)	19 (73.1%)	0.80
Fast <sup>c</sup> , <i>n</i> (%)	15 (35.7%)	6 (14.0%)		11 (37.9%)	10 (17.9%)		14 (23.7%)	7 (26.9%)	
Glucose exposure load (g/day)	150.2±68.3	132.5±46.7	0.17	143.2±65.9	141.3±55.2	0.89	143.5±64.3	136.1±44.4	0.60
Glucose exposure Load (g/kg/day)	2.0±0.9	1.8±0.8	0.29	2.0±0.8	1.9±0.8	0.77	1.9±0.9	1.8±0.7	0.58

PD = peritoneal dialysis; PET = peritoneal equilibration test; D/P<sub>creat</sub> = dialysate-to-plasma creatinine ratio.

<sup>a</sup> Gain: more than 5% (T0–T12).

<sup>b</sup> Nonfast peritoneal transporter: D/P<sub>creat</sub> ≤ 0.8.

<sup>c</sup> Fast peritoneal transporter: D/P<sub>creat</sub> > 0.8.

<sup>d</sup> *P* ≤ 0.05

*t*-test for independent samples for medians and Fisher's Exact test for comparing of percentage.

with lower OH, supporting the idea of a poorer nutritional status after 1 year of treatment (Table 3).

Only the nonfast transporter group showed body composition changes (DW, BMI, FM, FTI, ATM), higher serum creatinine (*p* = 0.014), lower serum total protein (*p* = 0.007), and urine output (*p* < 0.001) over time. From T0 to T12, we observed a reduction in serum albumin in both fast and nonfast transporter groups (*p* = 0.018, *p* < 0.001, respectively). Furthermore, the fast transporter group showed increased triglyceride levels (*p* = 0.045) and decreased HDL (*p* = 0.030). When comparing both transporters at the same moment (T0 or T12), we found that the nonfast group showed differences at T0 (higher transferrin and lower ECW) and T12 (higher hematocrit and lower TBW) (Table 3). Moreover, there was no statistical difference in OH (nonfast vs fast) at T0 (2.3 L vs 3.5 L, *p* = 0.058) and T12 (1.9 L vs 2.8 L, *p* = 0.065). Despite such absence, the differences in absolute values seem to be clinically relevant. We found 69.4% and 42.8% of fluid overload in T0, considering values above 1.1 L and 2.5 L, respectively.

## DISCUSSION

In our retrospective cohort, most of the patients presented DW gain (target weight proposed by BCM), FM gain, and LTM loss after 1 year on PD, and most patients were overhydrated from the beginning of PD (69.4% above 1.1 L), remaining overhydrated in T12 (63.5% above 1.1 L). It is important to mention that an extensive recent study using the same methodology

showed a different percentage (56.5% above 1.1 L) (30). After 12 months, the sample presented better volemia control regardless of peritoneal transport characteristics.

Other studies showed that PD patients present body composition changes after treatment initiation (6,7,31), including DW gain, visceral and subcutaneous fat in the first 6 months (32) and that high BMI was significantly correlated with higher average dialysate glucose concentration during the first, second, and third year on PD (33). In our study, we demonstrated that most patients presented DW and FM gain (50.6% and 65.9%, respectively) and no LTM gain (69.4%) during the duration of follow-up, suggesting that body composition factors can be affected in the first year of PD but that this is not related to glucose exposure load during this period. In a recent prospective study, based on annual change rates, significant differences were detected in most body composition parameters of PD patients, especially increased FM and decreased LTM. In addition, the changes in fat tissue index were independently associated with a proinflammatory status (34).

In terms of the main question of this study, no difference was found in glucose exposure load when comparing gain with no gain (in DW, FM, and LTM). On the other hand, patients who had gained fat mass presented a lower dialysate-to-plasma creatinine ratio and, in the DW gain group, a larger proportion of nonfast transporters were identified. In a previous cross-section study with PD patients, no differences were found concerning body composition parameters related to both FM and LTM between fast transporters and other transport categories (24).

TABLE 3  
Comparison of Nutrition Parameters, Laboratory Exams, and Hydration Status Between Fast and Nonfast Peritoneal Transporters on PD

Peritoneal transporter	All participants		Nonfast <sup>a</sup>		Fast <sup>b</sup>	
	T0	T12	T0	T12	T0	T12
<b>Nutritional parameters</b>						
DW (kg)	74.0±15.4	78.1±16.2 <sup>c</sup>	72.5±14.5	77.2±16.1 <sup>c</sup>	78.6±17.4	80.8±16.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.2±4.6	27.6±4.9 <sup>c</sup>	26.0±4.5	27.6±4.8 <sup>c</sup>	26.8±5.2	27.6±5.3
FM (kg)	23.9±11.1	26.9±12.6 <sup>c</sup>	23.1±9.7	27.2±11.8 <sup>c</sup>	26.8±14.8	26.0±15.2
FTI (kg/m <sup>2</sup> )	11.7±5.3	13.1±6.0 <sup>c</sup>	11.4±4.8	13.3±5.5 <sup>c</sup>	12.6±6.7	12.2±7.1
ATM (kg)	32.5±15.3	37.1±16.8 <sup>c</sup>	31.3±13.4	36.9±15.8 <sup>c</sup>	36.4±20.1	37.7±20.1
LTM (kg)	41.2±11.4	40.9±12.6	40.5±11.0	39.5±11.7	43.3±12.6	45.3±14.6
LTI (kg/m <sup>2</sup> )	14.5±3.3	14.5±3.6	14.4±3.1	14.1±3.2	14.8±3.8	15.4±4.3
Body cellular mass (kg)	23.2±7.6	23.1±8.4	22.8±7.3	22.2±7.6	24.6±8.5	24.8±10.11
PA50 (°)	4.6±1.1	4.7±1.3	4.7±1.0	4.8±1.2	4.3±1.3	4.7±1.5
<b>Laboratory exams</b>						
Serum albumin (mg/dL)	3.7±0.7	3.2±0.5 <sup>c</sup>	3.8±0.6	3.3±0.5 <sup>c</sup>	3.6±0.8	3.1±0.4 <sup>c</sup>
Hematocrit (g/dL)	35.7±4.1	36.3±4.8	35.8±4.2	37.1±4.5 <sup>d</sup>	35.3±3.6	34.1±5.1
Total protein (mg/dL)	7.2±0.8	7.0±0.6	7.2±0.6	7.0±0.6 <sup>c</sup>	6.8±1.2	7.1±0.6
Transferrin (mg/dL)	191.2±52.9	203.5±53.7	198.4±47.3 <sup>d</sup>	207.3±56.9	171.2±63.2	192.8±40.5
Cholesterol (mmol/L)	171.7±40.5	172.8±38.4	174.6±41.6	176.9±40.3	169.1±37.6	160.6±29.5
HDL cholesterol (mg/dL)	47.0±13.1	43.7±12.4 <sup>c</sup>	47.0±12.8	44.5±12.2	47.0±14.2	41.5±13.3 <sup>c</sup>
LDL cholesterol (mg/dL)	98.9±34.1	95.4±29.8	99.8±34.4	97.3±30.4	96.2±34.2	89.3±27.7
Triglyceride (mmol/L)	141.0±72.6	162.8±80.4 <sup>c</sup>	146.3±78.4	163.8±78.0	125.2±49.2	159.6±89.1 <sup>c</sup>
CRP (mg/dL)	0.45 (0.29–1.08)	0.39 (0.29–1.10)	0.45 (0.05–1.01)	0.37 (0.00–0.94)	0.61 (0.07–1.50)	0.37 (0.01–1.73)
Creatinine (mg/dL)	7.7±2.4	8.5±3.2	7.4±2.2	8.3±3.2 <sup>c</sup>	8.6±2.7	9.2±3.5
<b>Hydration status</b>						
Overhydration (L)	2.7±2.4	2.1±2.1 <sup>c</sup>	2.3±2.0	1.9±1.7	3.5±2.3	2.8±2.9
TBW (L)	39.1±8.3	39.5±8.2	38.1±8.1	38.4±8.0 <sup>d</sup>	42.0±8.4	42.8±8.1
ECW (L)	19.2±4.4	19.6±4.9	18.6±4.0 <sup>b</sup>	19.1±5.2	20.9±4.9	20.8±3.9
ICW (L)	20.0±4.5	20.1±5.3	19.7±4.5	19.8±4.5	21.1±4.6	20.9±7.2
SBP (mmHg)	148.5±19.3	145.6±20.6	147.9±17.8	144.0±21.0	150.3±23.6	146.2±21.5
DBP (mmHg)	80.9±10.3	80.9±10.2	80.3±10.0	80.0±9.6	82.8±11.4	83.2±12.3
Urine output (mL)	1,847.7±785.3	1,130.5±676.6 <sup>a</sup>	1,849.1±682.1	1,095.9±614.9 <sup>a</sup>	1,638.2±1033.1	1,244.7±826.1

PD = peritoneal dialysis; DW = dry weight; BMI = body mass index; FM = fat mass; FTI = fat tissue index; ATM = adipose tissue mass; LTM = lean tissue mass; LTI = lean tissue index; PA50 = phase angle 50°; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; CRP = C-reactive protein; TBW = total body water; ECW = extracellular water; ICW = intracellular water; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; Data are expressed as median and DP or median and P25–P75, according to sample distribution. Parametric variables – paired *t*-test; non-parametric variables – Wilcoxon Rank Test.

<sup>a</sup> Nonfast peritoneal transporter:  $D/P_{\text{creat}} \leq 0.8$ ,  $n=64$  (75.3%).

<sup>b</sup> Fast peritoneal transporter:  $D/P_{\text{creat}} > 0.8$ ,  $n=21$  (24.7%).

<sup>c</sup>  $P < 0.05$  versus T0 of the same transporter (paired *t*-test)

<sup>d</sup>  $P < 0.05$  versus the same time of fast transporter (*t*-test for independent samples)

Unlike what has been reported by Liu *et al.*, who claimed that faster peritoneal transport was independently associated with worse nutritional status of CAPD patients (lower levels of serum albumin, pre-albumin, phase angle, and higher rate of malnutrition defined by subjective global assessment [SGA] and protein energy wasting scores (PEW) (35), our study did not find a significant difference in nutritional status parameters at T0 between peritoneal transporters.

Our study has limitations that should be taken into account. Firstly, we analyzed glucose exposure load and not glucose absorption; secondly, this is a single-center study.

Nevertheless, considering the impact of glucose exposure load on body composition changes, few studies have targeted such an analysis. One of these studies showed no detrimental changes in body composition after increased glucose exposure to maintain small solute clearances and ultrafiltration volumes in anuric patients (9).

## CONCLUSIONS

Apparently, this is the first report documenting that body composition changes (especially FM) are different depending

FARHAT *et al.*

inPress PDI

on the peritoneal membrane transport characteristics during the first year on PD. Such differences are greater in nonfast than in fast transporters. Body composition analyses offer relevant information that may lead to a better understanding of PD treatment effects and, eventually, may be useful in terms of diet prescription efficiency.

#### ACKNOWLEDGMENTS

RSCL is a fellow researcher supported by the CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil (Brasília – DF) and CEPF is a CNPq researcher. A special thanks is due to Débora Montenegro Pasin, who helped us with the English version.

#### DISCLOSURES

The authors have no financial conflicts of interest to declare.

#### REFERENCES

1. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 7:138–47.
2. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, Del Vecchio L, Dell'oro C, Andriulli S, *et al.* Mini-peritoneal equilibration test: a simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2005; 6(8):840–6.
3. De Santo NG, Capodicasa G, Senatore R, Cicchetti T, Cirillo D, Damiano M, *et al.* Glucose utilization from dialysate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Int J Artif Organs* 1979; 2(3):119–24.
4. Lindholm B, Bergström J. Nutritional management of patients undergoing peritoneal dialysis. In: *Peritoneal dialysis*. Dordrecht, Netherlands: Springer; 1989: 230–60.
5. Burkart J. Metabolic consequences of peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2004; 17(6):498–504.
6. Pellicano R, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Longitudinal body composition changes due to dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1668–75.
7. Kyu-Hyang C, Jun-Young D, Jong-Won P, Kyung-Woo Y. Effect of icodextrin dialysis solution on body weight and fat accumulation over time in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:593–9.
8. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, *et al.*, on behalf of the MOnitoring Dialysis Outcomes (MÓNDO). Consortium body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1192–200.
9. Fan S, Davenport A. Does increased glucose exposure lead to increased body fat and reduce lean body mass in anuric peritoneal dialysis patients? *Eur J Clin Nutr* 2014; 68:1253–4.
10. Lu Q, Cheng LT, Wang T. Visceral fat, arterial stiffness, and endothelial function in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2008; 18(6):495–502.
11. Mekki K, Taleb W, Bouzidi N, Kaddous A, Bouchenak M. Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on redox status in chronic renal failure patients: a comparative study. *Lipids Health Dis* 2010; 9:93.
12. Cruz DN, Soni SS, Polanco N, Bobek N, Corradi V, de Cal M, *et al.* Markers of inflammation and oxidative stress in peritoneal dialysis: a comparison between high and low peritoneal transporters. *J Nephrol* 2010; 23(4):453–8.
13. Holmes CJ, Shockley TR. Strategies to reduce glucose exposure in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2000; 20(Suppl 2):S37–41.
14. Wu HY, Hung KY, Hu FC, Chen YM, Chu TS, Huang JW, *et al.* Risk factors for high dialysate glucose use in PD patients—a retrospective 5-year cohort study. *Perit Dial Int* 2010; 30:448–55.
15. Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1285–92.
16. Janda K, Krzanowski M, Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Miarka P, Sułowicz W. Peritoneal solute transport rate as an independent risk factor for total and cardiovascular mortality in a population of peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2014; 30:15–20.
17. Hamasaki Y, Doi K, Tanaka M, Kume H, Ishibashi Y, Enomoto Y, *et al.* Increased peritoneal permeability at peritoneal dialysis initiation is a potential cardiovascular risk in patients using biocompatible peritoneal dialysis solution. *BMC Nephrol* 2014; 1(15):173.
18. Huang N, Chen J, Fan L, Zhou Q, Xu Q, Xu R, *et al.* High peritoneal transport status was not associated with mortality in peritoneal dialysis patients with diabetes. *PLOS One* 2014; 9(10):e110445.
19. Guan JC, Bian W, Zhang XH, Shou ZF, Chen JH. Influence of peritoneal transport characteristics on nutritional status and clinical outcome in Chinese diabetic nephropathy patients on peritoneal dialysis. *Chin Med J* 2015; 128:859–64.
20. Dimerci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F. Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1708–16.
21. Hecking M, Karaboyas A, Antlanger M, Saran R, Wizemann V, Chazot C, *et al.* Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload: consensus opinion. *Am J Nephrol* 2013; 38:78–90.
22. Ramkumar N, Pappas LM, Beddhu S. Effect of body size and body composition on survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25:461–9.
23. van Biesen W, Heimburger O, Krediet R, Rippe B, La Milia V, Covic A, *et al.*, for the ERBP working group on peritoneal dialysis. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: a clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2052–62.
24. Bernardo AP, Oliveira JC, Santos O, Carvalho MJ, Cabrita A, Rodrigues A. Insulin resistance in nondiabetic peritoneal dialysis patients: associations with body composition, peritoneal transport, and peritoneal glucose absorption. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(12):2205–12.
25. Parmentier SP, Schirutschke H, Schmitt B, Schewe J, Herbrig K, Pistrosch F, *et al.* Influence of peritoneal dialysis solution on measurements of fluid status by bioimpedance spectroscopy. *Int Urol Nephrol* 2013; 45:229–32.
26. Caron-Lienert RS, Figueiredo AE, da Costa BP, Bombardelli CF, Pizzato AC, Conti A, *et al.* Evaluation of body composition and fluid volume using a body composition monitor: does intraperitoneal fluid matter? *Perit Dial Int* 2014; 34:456–68.
27. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, *et al.* Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:872–8.
28. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosty-Westphal A, *et al.* Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 2006; 27:921–33.
29. Visser M, Pahor M, Tylavsky F, Kritchevsky SB, Cauley JA, Newman AB, *et al.* One- and two-year change in body composition as measured by DXA in a population-based cohort of older men and women. *J Appl Physiol* 2003; 94:2368–74.
30. Ronco C, Verger C, Crepaldi C, Pham J, De los Ríos T, Gauly A, *et al.*, for the IPOD-PD Study Group. Baseline hydration status in incident dialysis patients: the initiative of patient outcomes in dialysis (IPOD-PD study). *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(5):849–58.
31. Fernström A, Hylander B, Moritz A, Jacobsson H, Rössner S. Increase of intra-abdominal fat in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998; 18(2):166–71.
32. Choi SJ, Kim NR, Hong SA, Lee WB, Park MY. Changes in body fat mass in patients after starting peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2011; 31:67–73.
33. Wu H, Hung K, Hu F, Chen Y, Chu T, Huang J, *et al.* Risk factors for high dialysate glucose use in PD patients—a retrospective 5-year cohort study. *Perit Dial Int* 2010; 30:448–55.
34. Rincón Bello A, Bucalo L, Estébanez SA, Martínez AV, Núñez DB, Lozano CY, *et al.* Fat tissue and inflammation in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin Kidney J* 2016; 9(3):374–80.
35. Liu Y, Huang R, Guo Q, Yang Q, Yi C, Lin J, *et al.* Baseline higher peritoneal transport had been associated with worse nutritional status of incident continuous ambulatory peritoneal dialysis patients in Southern China: a 1-year prospective study. *Br J Nutr* 2015; 114:398–405.

# DESENVOLVIMENTO

---

## Parte 1

### Artigo Original

#### **5.1.2 IS THERE A DIFFERENCE IN BODY COMPOSITION AND NUTRITIONAL STATUS BETWEEN PERITONEAL DIALYSIS MODALITIES AFTER ONE YEAR OF TREATMENT?<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Este artigo original foi submetido à *Peritoneal Dialysis International* em julho de 2017 e está formatado de acordo com as normas exigidas nesta revista.

<sup>b</sup> O Comprovante de submissão deste manuscrito encontra-se no Apêndice A.

**IS THERE A DIFFERENCE IN BODY COMPOSITION AND NUTRITIONAL STATUS  
BETWEEN PERITONEAL DIALYSIS MODALITIES AFTER ONE YEAR OF  
TREATMENT?**

Rafaela Siviero Caron-Lienert<sup>1,2</sup>, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo<sup>2</sup>, Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo<sup>2</sup>, Bartira Ercilia Pinheiro da Costa<sup>2</sup>, Alessandra Campani Pizzato<sup>2</sup>, Carlo Crepaldi<sup>1</sup>, Fiorenza Ferrari<sup>1</sup>, Anna Giuliani<sup>1</sup>, Claudio Ronco<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>*International Renal Research Institute of Vicenza, Italy*

<sup>2</sup>*Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Brazil*



## ABSTRACT

IS THERE A DIFFERENCE IN BODY COMPOSITION AND NUTRITIONAL STATUS BETWEEN PERITONEAL DIALYSIS MODALITIES AFTER ONE YEAR OF TREATMENT?

**Background:** Peritoneal dialysis (PD) provides diverse dwell time and glucose exposure load, leading to a significant increase in total body fat when compared to hemodialysis patients, especially in visceral fat. This study aims to verify if the PD modality can influence body composition and nutritional status differently during the first year on treatment. **Methods:** Adult incident PD patients who completed the first year of treatment were included in a retrospective cohort study. We excluded patients without peritoneal equilibration test or bioimpedance evaluation. **Results:** Body Mass Index (BMI) and Fat Tissue Index (FTI) were increased after 1 year of PD in all patients and both CAPD and APD, without difference, even though there was a clear difference in glucose exposure amongst groups. No differences were disclosed regarding body composition changes between modalities. There was a reduction in serum albumin from T0 to T12, but the difference was due to the reduction in the CAPD group, even though they had higher baseline levels. At T12 no difference in serum albumin was detected between CAPD and APD. Total protein in the CAPD group had a significant reduction from T0 to T12. Serum transferrin was increased after 1 year of the treatment, only in the APD group. **Conclusions:** Body composition did not change according to PD modality differently, even with clearly different glucose exposure load between CAPD and APD during the first year of treatment. Our data suggests an increased albumin and total protein loss with CAPD.

**Keywords:** Bioimpedance, body composition, glucose load, peritoneal dialysis, nutrition.

## BACKGROUND

Multiple factors can influence the choice of Peritoneal Dialysis (PD) modality – Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) or Automated Peritoneal Dialysis (APD) – including clinical aspects as peritoneal membrane transport characteristics, patient preferences, social and geographic features (1). The peritoneal membrane transport is diverse among patients and can be established by Peritoneal Equilibration Test (PET) in order to adjust treatment, being a decision point to APD choice (2,3).

Fast transporters have rapid clearance of small molecules, but poor ultrafiltration because of the fast glucose absorption and dissipation of the osmotic gradient between dialysate and blood (4). These characteristics require shorter PD dwell time to achieve adequate fluid removal (4). Slow transporters have reduced solute clearance rates, and to avoid uremic symptoms, they usually have higher ultrafiltration and require less dialysis exchanges with higher volume (4). Most patients have values between fast and slow transporters and do well on either CAPD or APD (5).

In APD, higher dialysis fluid volumes and glucose concentrations are offered (6). On the other hand, dwell times are shorter. A study that evaluated nutritional status and body composition changes in patients after 6 months on APD disclosed a reduction in serum urea and glucose; however, no change was seen in absorbed glucose or in the nutritional and body composition variables (7).

There are differences between PD modalities. A recent large cohort study comparing outcomes regarding PD modalities showed better survival rates in APD patients (8). Another study evaluating peritoneal function over time disclosed a faster decline in effective lymphatic absorption and transcapillary ultrafiltration in APD compared to CAPD (9).

Differences regarding body composition changes according to PD modality are incipient in the literature. Proper assessment of this is relevant because of the relationship between malnutrition and mortality in dialysis patients (10,11). PD patients

had significant increment in total body fat (TBF) when compared to hemodialysis (HD) patients, especially in visceral fat (12). Multifrequency bioelectrical impedance is an effective method to detect changes in body composition (13), with accuracy and sensitivity (14).

Therefore, considering that the analysis of body composition changes in APD and CAPD has been poorly explored, we aim to verify if the PD modality can influence body composition and nutritional status differently during the first year on PD.

## METHODS

Adult incident PD patients who completed the first year of treatment from 2011 to 2014 were included in a retrospective cohort study. We excluded patients without PET or bioimpedance evaluation.

Baseline demographic data including gender, age, presence of diabetes, primary cause of End Stage of Renal Disease (ESRD) were collected from PD patient's medical records at San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy. Clinical parameters were registered at both the beginning and the end of the first year (T0 and T12, respectively): PD prescription, glucose exposure load (g/day and g/kg/day), height, body mass index (BMI), biochemical tests associated with nutritional status (albumin, total protein, cholesterol, transferrin), urine output, peritoneal membrane transport characteristics expressed by dialysate-to-plasma creatinine ratio ( $D/P_{\text{creat}}$ ) accessed by modified peritoneal equilibrium test – PET<sup>3</sup> and the classification was according to following cut-offs: fast,  $D/P_{\text{creat}} >0.8$ ; average,  $D/P_{\text{creat}} 0.61-0.8$ ; and slow,  $D/P_{\text{creat}} <0.60$ .<sup>4</sup> The Body Composition Monitor device (Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) was used to verify body composition by bioimpedance through with data analysis as overhydration (OH), dry weight (DW) suggested by bioimpedance, lean tissue index (LTI) and fat tissue index (FTI). The measurements with less than 85% of quality were not applied in the present study. PD patients were allocated to either a CAPD or APD group, according to the treatment performed from the beginning of the treatment to the end of the first year.

In order to establish what can be considered a relevant change in body composition during one year, we considered that the reported variation of bioimpedance analysis and the modification of body composition pattern do not exceed 4% (15,16). Thus, we calculated the changes in body composition as percentage according to the following formula:  $[(T12-T0) \times (100/T0)]^{17}$ , and we defined a 5% cutoff to set changes between T0 and T12. Those with a difference up to 5% in DW, LTM or FM were considered *no gain* (loss or stability), while those with a difference greater than 5% in DW, LTM or FM were considered *gain*.

Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) for data with normal distribution, and as median (inter- quartile range, IQR) for skewed distribution (Kolmogorov-Smirnov Z test). The results were expressed as frequencies and percentages for categorical variables. Paired T-test and Wilcoxon Rank test were applied to compare dependent variables for parametrically and non-parametrically distributed data, respectively. Independent-T test was used to analyze independent variables.

With the purpose of comparing percentages in a cross tabulation (2x2) Fisher's Exact Test and One-way ANOVA with Bonferroni post-Hoc test were utilized to verify the differences between more than two percentages.

Informed consent was not required, since the study is a retrospective analysis of medical records. For data collection, the *International Renal Research Institute of Vicenza* Ethics Committee evaluated and approved the study, respecting local current legislation.

## RESULTS

We analyzed data collected from 85 incident PD patients, 55 on CAPD and 30 on APD.

Mean age was  $62.3 \pm 13.0$  years, 62 patients (72.9%) were male, and the distribution of primary renal diseases found in this population were as it follows: 33% Hypertension, 24.7% Diabetes, 12.9% Glomerulonephritis, 9.4% hereditary and congenital diseases, 10.6% unknown, and 9.4% others. The characteristics of peritoneal membrane found: 21(24.7%) fast, 58 (68.2%) average, and 6 (7.1%) slow.

Table 1 shows the baseline (T0) of body composition, nutritional and clinical parameters of all patients, and the comparison between T0 and T12 according to PD modality. BMI and FTI increased after 1 year of dialysis in all patients and in both CAPD and APD. However, this increase is not different between modalities, even though there was a clear difference in glucose exposure amongst groups. Regarding body composition changes between T0 and T12 (delta DW, LTM, FM) no difference was disclosed between modalities. From T0 to T12, a reduction in urine output was observed in all patients, CAPD and APD, equally. There was a reduction in serum albumin from T0 to T12, but the difference was due to the reduction in the CAPD group, even though they had higher baseline levels. At T12 no difference in serum albumin was detected between CAPD and APD. Total protein in the CAPD group had a significant reduction from T0 to T12. Serum transferrin was increased after 1 year of the treatment, only in the APD group.

In the present sample, 50.6% showed DW gain, 69.4% LTM loss or stability, and 65.9% FM gain during the first year on PD. The PD modality can lead to a huge difference in dialysate dwell time resulting in varied glucose exposure into peritoneal cavity. In our analysis, we verified that there was no significant difference in body composition changes according to PD modality (Table 2), and the percentages of patients that presented gain or no gain were similar between groups.

## DISCUSSION

In our study, the body composition modifications found were similar between CAPD and APD during the first year on treatment. These results are in agreement with the findings of a previous study that evaluated patients, who previously performed CAPD, after 6 months on APD. They did not find changes in body composition in this period, and the only different factor observed was the length of previous dialysis treatment, being longer in the group that lost weight (7).

A systematic review of randomized controlled trials that aimed to compare the efficacy between PD modalities, analyzing important clinical outcomes, showed that APD does not provide significant advantages over CAPD (18). On the other hand, the difference in the maximum and minimum blood glucose over 72 hours, as well as the standard deviation of blood glucose were significantly lower in APD, suggesting that this method might reduce glucose fluctuation in diabetic PD patients (19).

Glucose exposure during PD treatment is needed for dialysis, but is important to know how such contact can affect not only average blood glucose differences, but also body composition. The literature is deficient to answer how body composition changes in each method.

Another study showed that glucose absorption was not associated with body fat changes and, after a regression analysis, baseline BMI was independently associated with body fat gain. The number of hospitalizations during 12 months follow-up was associated with body fat loss, but PD modality was not discriminated (20). It is tempting to speculate that diet prescription shall be the same for both modalities; nevertheless, nutrition status monitoring should be individualized.

The present study faced limitations being a retrospective cohort, which can provide some bias regarding data collection. In addition, we did not analyze glucose absorption directly, only its exposure.

## **CONCLUSION**

In summary, for the first time, we were able to demonstrate that, even with clearly different glucose exposure load between CAPD and APD during the first year of treatment, body composition does not change regardless of PD modality. Besides, CAPD patients have reduced serum albumin and total protein, suggesting increased losses with CAPD in comparison to APD. Increased BMI and FTI in both modalities indicate increased appetite and energy intake with dialysis.



**ACKNOWLEDGEMENTS**

Caron-Lienert RS is a fellow researcher supported by CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil (Brasília – DF) and Poli-de-Figueiredo is a CNPq researcher.

## **DISCLOSURES**

The authors have read and understood Peritoneal Dialysis International's policy on disclosing conflicts of interest and have no financial conflicts of interest to declare.

## REFERENCES

1. Jong-Hak Lee, Sun-Hee Park, Jeong-Hoon Lim, Young-Jae Park, Sang Un Kim, Kyung-Hee Lee, Kyung-Hoon Kim, Seung Chan Park, Hee-Yeon Jung, Owen Kwon, Ji-Young Choi, Jang-Hee Cho, Chan-Duck Kim, and Yong-Lim Kim Impact of dialysis modality on technique survival in end-stage renal disease patients. *Korean J Intern Med* 2016;31:106-115.
2. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R. Peritoneal Equilibration Test. *Perit Dial Bull* 1987;7:138-47.
3. La Milia V, Pozzoni P, Virga G, *et al.* Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 3.86% glucose: a long-term prospective evaluation. *Kidney Int* 2006; 69: 927–933.
4. van Biesen W, Heimbürger O, Krediet R, Rippe B, La Milia V, Covic A, *et al.* and for the ERBP working group on peritoneal dialysis. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: a clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25 2052–2062.
5. Vardhan A. Peritoneal Dialysis. In: National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009:520-534.
6. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1046-1051.
7. Garcia-Lopes MG, Agliussi RG, Avesani CM, Manfredi SR, Bazanelli AP, Kamimura MA, *et al.* Nutritional status and body composition after 6 months of patients switching from continuous ambulatory peritoneal dialysis to automated peritoneal dialysis. *Braz J Med Biol Res* 2008;41: 1116-1122.
8. Beduschi GC, Figueiredo AE, Olandoski M, Pecoits-Filho R, Barretti P, Moraes TP, *et al.* Automated Peritoneal Dialysis Is Associated with Better Survival Rates Compared to Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: A Propensity Score Matching Analysis. *PlosOne* 2015;10(7): e0134047. doi: 10.1371/journal.pone.0134047 PMID: 26214801.
9. Michels WM, Verduijn M, Parikova A, Boeschoten EW, Struijk DG, Dekker FW, Krediet RT. Time course of peritoneal function in automated and continuous peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2012 Nov-Dec;32(6):605-11.
10. Moraes TP, Pecoits-Filho R, Ribeiro SC, Rigo M, Silva MM, Teixeira PS, *et al.* Peritoneal dialysis in Brazil: twenty-five years of experience in a single center. *Perit Dial Int* 2009;29:492–498.
11. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, *et al.* on behalf of the MONitoring Dialysis Outcomes (MONDO) Consortium Body Composition and Survival in Dialysis Patients: Results from an International Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10: 1192–1200.
12. Pellicano R, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Longitudinal Body Composition Changes Due to Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 1668–1675.
13. Dimerci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F, Basci A. Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volume status. The

- usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1708-16.
14. Hecking M, Karaboyas A, Antlanger M, Saran R, Wizemann V, Chazot C, *et al.* Significance of Interdialytic Weight Gain versus Chronic Volume Overload: Consensus Opinion. *Am J Nephrol* 2013;38:78–90.
  15. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, *et al.* Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol. Meas.* 2006; 27: 921–933.
  16. Visser M, Pahor M, Tylavsky F, Kritchevsky SB, Cauley JA, Newman AB, *et al.* One- and two-year change in body composition as measured by DXA in a population-based cohort of older men and women. *J Appl Physiol* 2003; 94:2368–2374.
  17. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA *et al.* Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:872–8.
  18. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, MacLeod AM, Vale L, Cody J, *et al.* Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:(2):CD006515.
  19. Okada E, Oishi D, Sakurada T, Yasuda T, Shibagaki Y. A comparison study of glucose fluctuation during automated peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2015;31:34-7.
  20. Vasselai P, Kamimura MA, Bazanelli AP, Pupim LB, Avesani CM, da Mota Ribeiro FS, *et al.* Factors associated with body-fat changes in prevalent peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18(4):363-9.

## TABLES

**Table 1.** Baseline body composition, peritoneal dialysis treatment characteristics and laboratory exams of all patients and the comparison between T0 and T12 according to PD modality.

PD Modality	All patients (n=85)		CAPD (n=55)		APD (n=30)	
	T0	T12	T0	T12	T0	T12
<b>Body Composition</b>						
<b>Overhydration (L)</b>	2.7±2.4	2.1±2.1*	2.5±2.0	2.1±2.2	2.9±3.1	2.1±1.9
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.2±4.6	27.6±4.9*	25.5±4.4	27.2±4.9*	27.4±4.8	28.3±4.7*
<b>LTI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	14.5±3.3	14.5±3.6	14.3±3.2	14.5±3.6	15.0±3.3	14.3±3.4
<b>FTI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	11.7±5.3	13.1±6.0*	11.4±4.8	12.6±6.0*	12.3±6.1	13.8±5.8*
<b>ΔT0- T12 DW</b>	5.8±9.0		6.8±8.9		3.8±9.0	
<b>ΔT0- T12 LTM</b>	1.4±32.3		5.2±37.9		-5.7±16.2	
<b>ΔT0- T12 FM</b>	17.4±39.4		13.0±34.3		25.5±46.9	
<b>PD Treatment Characteristics</b>						
<b>Glucose Exposure Load (g/day)</b>	120 (108.8-159.9)		111.3±12.7†		196.2±69.8	
<b>Glucose Exposure Load (g/kg/day)</b>	1.75 (1.4-2.1)		1.6±0.4†		2.5±1.0	
<b>PET (D/P<sub>creat</sub>)</b>	0.75±0.09		0.74±0.10		0.76±0.09	
<b>Laboratory Exams</b>						
<b>Serum Albumin (g/L)</b>	3.7±0.7	3.2±0.5*	3.9±0.6†	3.2±0.4*	3.5±0.7	3.3±0.5
<b>Total Protein (g/dL)</b>	7.2±0.8	7.0±0.6	7.2±0.7	6.9±0.6†*	6.9±1.0	7.2±0.6
<b>Cholesterol (mg/dL)</b>	171.7±40.5	172.8±38.4	172.2±40.5	173.4±39.3	175.0±41.2	171.9±37.2
<b>Transferrin (mg/dL)</b>	191.2±52.9	203.5±53.7	195.6±54.5	198.6±49.6	183.5±50.0	212.2±30.1*
<b>Urine Output (mL)</b>	1847.7±785.3	1130.5±676.6*	1803.9±685	1175.0±677.8*	1911.5±922.	1065.4±682.8*

**Notes:** PD, peritoneal dialysis; CAPD, Continuous ambulatory peritoneal dialysis; APD, automatized peritoneal dialysis; BMI, body mass index; LTI, lean tissue index; FTI, fat tissue index; DW, dry weight; LTM, lean tissue mass; FM, fat mass; PET, peritoneal equilibration test; D/P<sub>creat</sub>, dialysate-to-plasma creatinine ratio.

Glucose Exposure Load: considering the medium of glucose exposure during the period of the study.

†P<0.05 versus the same time of APD (T-test for independent samples)

\*P<0.05 versus T0 of the same PD modality (T-test for paired samples)

**Table 2.** Peritoneal dialysis modality proportion according to body composition no gain or gain (dry weight, fat mass, lean tissue mass).

Variables	Dry Weight			Fat Mass			Lean Tissue Mass		
	No Gain 42 (49.4%)	Gain 43 (50.6%)	<i>p</i> Value	No Gain 29 (34.1%)	Gain 56 (65.9%)	<i>p</i> Value	No Gain 59 (69.4%)	Gain 26 (30.6%)	<i>p</i> Value
<b>CAPD (n/%)</b>	26 (47)	29 (53)	0.65	21 (38)	34 (62)	0.34	37 (67)	18 (33)	0.63
<b>APD (n/%)</b>	16 (54)	14 (46)		8 (27)	22 (73)		22 (73)	8 (27)	

**Notes:** PD, peritoneal dialysis; CAPD, Continuous ambulatory peritoneal dialysis; APD, automatized peritoneal dialysis.  
Loss or gain – more than 5% (T0-T12).  
Fisher’s Exact Test for comparing percentages.

# DESENVOLVIMENTO

---

Parte 1

Artigo Original

## 5.1.3 BIOIMPEDANCE PHASE ANGLE IS ASSOCIATED WITH MORTALITY IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS.<sup>c,d</sup>

<sup>c</sup> Este artigo original foi elaborado conforme as normas exigidas pela Revista *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*

<sup>d</sup> Artigo ainda não enviado para avaliação.

**BIOIMPEDANCE PHASE ANGLE IS ASSOCIATED WITH MORTALITY IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS.**

Autores: Rafaela Siviero Caron-Lienert<sup>1,2</sup>, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo<sup>2</sup>, Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo<sup>2</sup>, Bartira Ercília Pinheiro da Costa<sup>2</sup>, Alessandra Campani Pizzato<sup>2</sup>, Carlo Crepaldi<sup>1</sup>, Fiorenza Ferrari<sup>1</sup>, Claudio Ronco<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>International Renal Research Institute of Vicenza, Italy

<sup>2</sup>Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Brazil



September, 2017

Professor Dr. Rajnish Mehrotra

Editor-in-Chief

Clinical Journal of the American Society of Nephrology

Dear Professor,

Please find enclosed the manuscript entitled “**Bioimpedance phase angle is associated with mortality in peritoneal dialysis patients.**” which we would like to be considered for publication in your prestigious journal (*Clinical Journal of the American Society of Nephrology*). The work has not been previously published, nor is it under consideration by any other journal.

The present study has been developed at *International Renal Research Institute of Vicenza*, Italy, in partnership with the *Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul*, Brazil. Rafaela Siviero Caron-Lienert is a fellow researcher supported by CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil.

The aim of this study was to evaluate the association of peritoneal dialysis mortality with bioimpedance results at the beginning of the treatment.

The authors have NO conflict of interest regarding the present study.

In the meantime, please feel free to contact us at any time if you need additional information regarding the enclosed materials.

I appreciate your attention on behalf of the authors.

Yours sincerely,

**Rafaela Siviero Caron-Lienert**

## ABSTRACT

**Title: Bioimpedance phase angle is associated with mortality in peritoneal dialysis patients.**

**Background and objectives:** Protein-energy malnutrition can be caused by many factors in peritoneal dialysis (PD) patients and is independently associated with morbidity and mortality. No single parameter can provide proper nutritional assessment in this population, and all body compartments investigations may be required. Bioelectrical impedance analysis (BIA) is a safe, observer-independent and an inexpensive method of body composition analysis and can represent an alternative approach in clinical practice. The aim of the present study was to evaluate the association of PD mortality with BIA results at the beginning of PD treatment

**Design, Setting, Participants and measurements:** In a retrospective cohort study from 2009 to 2014, incident PD adult patients with BIA evaluation – especially lean total mass (LTM), fat mass (FM), and their indexes (lean tissue index, LTI; fat tissue index, FTI), body cellular mass (BCM), overhydration (OH) and phase angle (PhA) – in the beginning of the treatment were studied. Undernutrition was classified according to LTI and FTI under percentile 10<sup>th</sup> and obesity was classified according to FTI above percentile 90<sup>th</sup>.

**Results:** A total of 164 PD patients were studied: 49 (29.9%) were classified as LTI undernutrition, 90 (55.5%) were obese, 13 (7.9%) as FTI undernutrition and the combination of LTI undernutrition and obesity was observed in 39 (23.8%). The cumulative proportions surviving in each period (12, 24, 36, 48 and 60 months) were: 92%, 83%, 69%, 67% and 60%, respectively. Kaplan-Meier survival analysis showed that only PhA below 5° had an impact on mortality during the follow-up. Patients with a PhA below 5° were older, had more diabetes, and increased overhydration, C reactive protein and creatinine, while LTM, LTI and BCM were lower. Cox regressions disclosed that age and diabetes had an impact increasing mortality, while PhA above 5° was protective, which was not observed for LTI undernutrition, FTI undernutrition, obesity, hypoalbuminemia and OH. It was demonstrated a protective hazard ratio for PhA above 5° even after adjustment for age, gender and diabetes.

**Conclusions:** phase angle at the beginning of the peritoneal dialysis treatment is independently associated with mortality.

**Keywords:** Bioimpedance, phase angle, mortality, peritoneal dialysis patients, nutrition.

## INTRODUCTION

Protein-energy malnutrition can be caused by many factors in peritoneal dialysis (PD) patients, including insufficient gains and excessive losses, and is independently associated with morbidity and mortality (1,2). PD can lead to deficient nutrient intake caused by inadequate dialysis, dietary restrictions, suppressed appetite by increased intraperitoneal pressure and high glucose absorption from dialysate, medications, gastroparesis, and others. On the other hand, patients present protein and amino acids losses through the peritoneum (3).

Fluid overload is common in PD. Using only clinical parameters to evaluate volemia or to establish dry weight might be misleading (4). No single parameter can provide proper nutritional assessment in this population, and all body compartments investigation may be required (5).

Bioelectrical impedance analysis (BIA) is a safe, observer-independent and an inexpensive method of body compartments measurements (6) that has been widely used in different populations (7-12). By measuring the flow of electrical current through the body, it is possible to separate excess fluid from the body lean and adipose tissue components on the basis of a unique body composition model (13). Knowing that overhydration and nutritional disorders strongly relate to morbidity and mortality in dialysis patients, BIA can be an important device representing an alternative approach in clinical practice (14,15).

The aim of the present study was to evaluate the association of PD mortality with BIA results at the beginning of PD treatment.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Patients Selection and Data Collection**

We performed a retrospective cohort study from 2009 to 2014 at San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy. All incident PD adult patients were included, with the exception patients without bioimpedance evaluation in the beginning of the treatment. All data was obtained from the routine patient care and retrieved through secured electronic capture.

The following demographic and clinical data were extracted: gender, age, presence of diabetes, primary cause of end stage renal disease, blood pressure, urine output, biochemical exams (hematocrit, lymphocyte count, transferrin, total blood protein, albumin, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, creatinine and C reactive protein).

The Ethics Committee from the International Renal Research Institute of Vicenza evaluated and accepted this study according to local current legislation.

### **Body Composition Evaluation**

Measurement of body composition was performed with a validated whole-body bioimpedance spectroscopy (Body Composition Monitor device, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) (13,15-17) and the following variables were evaluated: lean total mass (LTM), fat mass (FM), adipose tissue mass (ATM), body cellular mass (BCM), total body water (TBW), extracellular water (ECW), intracellular water (ICW), overhydration (OH) and phase angle (PhA). For the analyses, we used the first body composition measurement from the beginning of PD treatment. Dry weight (DW) was estimated as a patient's weight minus OH, as suggested in the device manual.

The method measures impedance at 50 different frequencies between 5 kHz and 1 MHz. During the test, electrodes are attached on the same side to one hand and one foot of the patient in a recumbent position. Sequestered fluid in the trunk is not measured by the bioimpedance spectroscopy (18), consequently the presence or

absence of PD fluid in the peritoneum cavity does not modify the body composition analysis (19,20).

The indexes of LTM and FT, LTI (lean tissue index) and FTI (fat tissue index) respectively, were calculated according patients height ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and used to classify nutritional status according to reference ranges by gender and age suggested by Body Composition Monitor device. Patients were classified as LTI undernutrition (using LTI less than percentile 10<sup>th</sup>), which is a synonym to protein wasting or sarcopenia (21), obesity (using FTI more than percentile 90<sup>th</sup>) and as FTI undernutrition (using FTI under percentile 10<sup>th</sup>).

### **Statistical Analyses**

The continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD) for results with normal distribution and as median (inter- quartile range, IQR) for skewed distribution. For categorical variables, the results were expressed as frequencies and percentages. Comparisons of continuous variables and categorical data between two groups in the study were performed by t-test and Chi- Square test, respectively. Pearson's correlation methods were used to determine the correlation coefficient between variables for normally distributed data. Survival curves were generated by Kaplan-Meier method and statistical significance calculated by the log-rank test. The Cox regression was used with different models for the multivariate analysis. Values of  $P < 0.05$  were considered statistically significant and the statistical analyses were performed using SPSS software application (version 20.0; IBM SPSS, Statistics for Macintosh, Version 22.0 Armonk, NY: IBM Corp.)

## RESULTS

A total of 164 PD patients were studied. The distribution of primary renal diseases found in this population were as it follows: 29.9% Hypertension, 25.6% Diabetes, 15.2% Glomerulonephritis, 11% hereditary and congenital diseases, 10.4% unknown, and 7.9% others. The PD modality predominant was CAPD (75.6%), while 24.4% was APD. Baseline clinical characteristics of all patients are disclosed in Table 1.

In the present study, we identified 121 (73.8%) patients with overhydration (OH>1.1L), 82 (50%) being severe overhydrated (OH>2.5L) by bioimpedance. We used dry weight (DW), defined by bioimpedance, to establish body mass index (BMI) and classify according to the World Health Organization: 11 (6.7%) with BMI <18.5kg/m<sup>2</sup>, 74 (45.1%) with BMI 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>, 59 (36.0%) with BMI 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>, 16 (9.8%) with BMI 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>, 2 (1.2%) with BMI 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> and 2 (1.2%) with BMI>40 kg/m<sup>2</sup>. Patients were classified as LTI undernutrition in 49 (29,9%) individuals. Obesity, according to FM (FTI above percentile 90<sup>th</sup>) was detected in 90 patients (55.5%), FTI undernutrition (using FTI under percentile 10<sup>th</sup>) in 13 (7.9%) and appropriate FM values in 60 (36.6%). The combination of LTI undernutrition and obesity was observed in 39 patients (23.8%). If obesity was defined using BMI above 30 kg/m<sup>2</sup>, there would be only 8 (4.9%) patients. No patients presented the combination of LTI and FTI undernutrition (protein-energy wasting). Low serum albumin (below 3.5 g/L) was detected in 51 (31.1%) in patients initiating PD. Patients considered with LTI undernutrition had no difference in BMI and laboratory exams with patients without LTI undernutrition, but all the bioimpedance variables are different, higher levels of FM, FTI and lower levels of LTM, LTI, PhA, BCM, TBW, ECW, ICW (Table 1).

There were 52 deaths. The cumulative proportions surviving in each period (12, 24, 36, 48 and 60 months) were: 92%, 83%, 69%, 67% and 60%, respectively. Deceased patients were older and had higher diabetes occurrence. They had lower values of creatinine, transferrin, LTI, LTM, BCM and PhA, but higher values of C reactive protein and FTI. (Table 2). Kaplan-Meier survival analysis by different nutritional and hydration parameters, presented in Figure 1A, showed that only PhA bellow 5° had an

impact on mortality during the follow-up, which was not observed for BMI, LTI undernutrition, FTI undernutrition and OH (more than 1.1L and 2.5L).

Patients with a PhA below 5° (Table 1) were older, had more diabetes, and increased overhydration, C reactive protein and creatinine, while LTM, LTI and BCM were lower. The cumulative proportions surviving of patients with PhA greater than 5° was 94% while below or equal 5° was 51% after 60 months.

Cox regressions disclosed that age and diabetes had an impact increasing mortality, while PhA above 5° was protective, which was not observed for LTI undernutrition, FTI undernutrition, obesity, hypoalbuminemia and OH (Table 3). It was demonstrated a protective hazard ratio for PhA above 5° even after adjustment by age, gender and DM (Figure 1B).

There was an association between PhA at 50kHz and the analytical bioimpedance parameters of OH and lean tissue parameters (LTM and LTI) in PD (Table 4).

## DISCUSSION

The present study disclosed an association between body composition analysis at the beginning of PD treatment and mortality. Phase angle equal or below to  $5^{\circ}$  was an independently associated with mortality. Our study showed a survival rate of 60% at 5 years, which is similar to that reported in recent studies in Germany and America (22,23).

PhA measured at 50kHz by BIA was associated with extracellular water, overhydration and lean tissue parameters and highlights the negative impact of PhA below  $5^{\circ}$  on PD patients survival. Others studies described associations with nutritional variables and PhA, being PhA a predictor of survival in dialysis patients (12,24). In the literature, different PhA cut-offs were used to analyze the relationship with mortality. Abad et al. (2011) analyzing 164 dialysis patients (HD and PD) to verify the influence of BIA-estimated body composition on survival showed that  $\text{PhA} < 6^{\circ}$  were significant risk factors for mortality (24). Another study divided HD patients by PhA quintiles and found that the lower PhA increased the relative risk of mortality, independently of age, gender, race, diabetes status, serum albumin and serum creatinine (25). In multivariate models including serum albumin, prealbumin, creatinine, PhA, C-reactive protein, and case-mix adjustment, PhA showed a very strong predictive power for cardiovascular mortality in HD patients. Patients with lowest tertile (PhA lowest to  $4.8^{\circ}$ ) throughout the study period was 20 times more likely to die due a cardiovascular cause compared with a patient in the highest tertile (26).

Phase angle (PhA) is a variable obtained from the relation between the direct BIA measures: resistance (R) and reactance (Xc). R is the opposition that body provide against the flow of an alternating electrical current, inversely related to the amount of water and electrolyte present in tissues. Xc is related to the capacitance properties of the cell membrane, and variations express changes in cellular size, composition, integrity and function. Therefore, PhA reflects the cellular membrane integrity and alterations in fluid balance calculated by the formula:  $\text{arc-tangent reactance/resistance} \times 180^{\circ}/\pi$  (27,28). PhA changes with sex and age and values lower than the population mean are expected in illness and associated with worst prognosis (29). This



parameters seems to suffer minimal impact by changes in volume modifications, and is an interesting tool for nutritional assessments in dialysis patients (30Oliveira 2010). PhA was revealed as the most potent malnutrition predictor in hemodialysis (HD) patients (31) and was a strong prognostic index in PD (32,33), associated with arterial stiffness and vascular calcification (34).

Fluid overload is an independent predictor of mortality in PD (22). The occurrence of overhydration in our study was greater than the reported in previous studies (4,35).

Dialysis patients are recognized to be at greater risk of sarcopenia, protein energy wasting, and cachexia (36). Although lean tissue mass (LTM) seems to be greater in PD versus HD patients (37,38), muscle wasting and obesity are common in PD patients (38). In our study, we demonstrated 29.9% classified as LTI malnutrition and 55.5% as obesity by fat mass. In a large multicenter study, PD patients have increased fat mass (FM) and decreased lean tissue mass (LTM) when compared with a healthy reference population (37). In the present study, patients with LTI malnutrition presented weight and BMI similar with the others, even with LBM and FT parameters different. Hung et al., in a recent retrospective study using DEXA to analyze body composition, showed that very few patients had sarcopenia and obesity at the same time (39), similar to our data using BMI. On the other hand, when obesity was classified according to FT sarcopenia and obesity were presented in almost a quarter of our patients.

In conclusion, phase angle at the beginning of the peritoneal dialysis treatment is independently associated with mortality.

**DISCLOSURES**

The authors have read and understood Clinical Journal of the American Society of Nephrology's policy on disclosing conflicts of interest and have no financial conflicts of interest to declare.

**ACKNOWLEDGMENTS (INCLUDE FUNDING INFORMATION)**

The present work has been developed at International Renal Research Institute of Vicenza, Italy, in partnership with the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Brazil. Poli-de-Figueiredo is a CNPq researcher. Caron-Lienert RS is a fellow researcher supported by CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil.

## REFERENCES

1. Kuhlmann MK, Levin NW: How common is malnutrition in ESRD? New approaches to diagnosis of malnutrition. *Blood Purif* 26: 49–53, 2008
2. Han SH and Han DS: Nutrition in patients on peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol* 7;8(3):163-75, 2012
3. Dombros NV. Pathogenesis and management of malnutrition on chronic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:111-113.
4. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, Verger C, Steiger J, Schoder V, Wabel P, Gaulty A, Himmele R; EURO BCM Study Group: Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One* 6(2):e17148, 2011
5. Fouque D: Nutrition support in chronic kidney disease (CKD) In: Nutritional support in renal failure. ESPEN 2013
6. Fosbøl MØ and Zerahn B: Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging* 35: 81–97, 2015.
7. Grundmann O, Yoon SL, Williams JJ: The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients—a comprehensive review. *Eur J Clin Nutr* 69(12):1290-7, 2015
8. Schwenk A, Beisenherz A, Römer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M: Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 72(2): 496-501, 2000
9. Fernandes SA, de matos AA, Tovo CV, Marroni CA: Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle. *World J Hepatol* 18;8(29):1205-1211, 2016
10. Genton L, Herrmann FR, Sporri A, Graf CE: Association of mortality and phase angle measured by different bioelectrical impedance analysis (BIA) devices. *Clin Nutr*. 2017 Mar 23. pii: S0261-5614(17)30114-0. doi: 10.1016/j.clnu.2017.03.023. [Epub ahead of print] [abstract]
11. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, And Michelassi C: Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney International* 50: 2103-2108, 1996
12. Segall L, Mardare NG, Ungureanu S, Busuioc M, Nistor I, Enache R, Marian S, Covic A: Nutritional status evaluation and survival in haemodialysis patients in one centre from Romania. *Nephrol Dial Transplant* 24(8): 2536-40, 2009
13. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Muller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, Fuller NJ: A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr*, 85: 80–89, 2007
14. Kotanko P, Levin NW, Zhu F: Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 23: 808–812, 2008
15. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T: Importance of whole-body bioimpedance

- spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif* 27: 75–80, 2009
16. Dou Y, Liu L, Cheng X, Cao L, Zuo L: Comparison of bioimpedance methods for estimating total body water and intracellular water changes during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 26: 3319–3324, 2011
  17. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, Korth O, Muller MJ, Ellegard L, Malmros V, Kaitwat-charachai C, Kuhlmann MK, Zhu F, Fuller NJ: Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 27: 921–933, 2006
  18. Cooper BA, Aslani A, Ryan M, Zhu FY, Ibels LS, Allen BJ, Pollock CA: Comparing different methods of assessing body composition in end-stage renal failure. *Kidney Int* 58: 408–416, 2000
  19. Caron-Lienert RS, Figueiredo AE, da Costa BP, Bombardelli CF, Pizzato AC, Conti A, et al. Evaluation of body composition and fluid volume using a body composition monitor: does intraperitoneal fluid matter? *Perit Dial Int* 34: 456–68, 2014
  20. Parmentier SP, Schirutschke H, Schmitt B, Schewe J, Herbrig K, Pistrosch F, Passauer J: Influence of peritoneal dialysis solution on measurements of fluid status by bioimpedance spectroscopy. *Int Urol Nephrol* 45: 229–32, 2013
  21. Wieskotten S, Heinke S, Wabel P, Moissl U, Becker J, Pirlich M, Keymling M, Isermann R: Bioimpedance-based identification of malnutrition using fuzzy logic. *Physiol Meas* 29: 639–654, 2008
  22. Drepper JV, Kihm LP, Kälble F, Diekmann C, Seckinger J, Sommerer C, Zeier M, Schwenger V: Overhydration Is a Strong Predictor of Mortality in Peritoneal Dialysis Patients – Independently of Cardiac Failure. *PLoS ONE* 11(7): e0158741, 2016
  23. Kumar VA, Sidell MA, Jones JP, Vonesh EF: Survival of propensity matched incident peritoneal and hemodialysis patients in a United States health care system. *Kidney Int* 86(5): 1016–22, 2014
  24. Abad S, Sotomayor G, Vega A, Pérez de José A, Verdalles U, Jofré R, López-Gómez J.M: Phase angle and mortality in dialysis. *Nefrologia* 31(6): 670–6, 2011
  25. Chertow G M, Lowrie E G and Lew N L: Bioelectrical impedance analysis predicts survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7: 1442 (abstract), 1996
  26. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA: Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney International*: 66: 2054–2060, 2004
  27. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF: Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 48(1): 16–23, 1988
  28. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, Later W, Wiese S, Muller MJ: Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enteral Nutr* 30:309–316, 2006.
  29. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, and Pierson Jr RN: Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 82:49–52, 2005
  30. Oliveira CMC, Kubrusly M, Mota, RS, Silva CAB, Choukroun G, Oliveira VN: The Phase

- Angle and Mass Body Cell as Markers of Nutritional Status in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 20(5): 314–320, 2010
31. Rimsevicius L, Gincaite A, Vicka V, Sukackiene D, Pavinic J, Miglinas M: Malnutrition Assessment in Hemodialysis Patients: Role of Bioelectrical Impedance Analysis Phase Angle. *J Ren Nutr* 26(6): 391–395, 2016
  32. Mushnick R, Fein PA, Mittman N, Goel N, Chattopadhyay J, Avram MM: Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* (87): S53-6, 2003
  33. Fein PA, Gundumalla G, Jordan A, Matza B, Chattopadhyay J, Avram MM: Usefulness of bioelectrical impedance analysis in monitoring nutrition status and survival of peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 18: 195-9, 2002
  34. Sarmanto-Dias M, Santos-Araujo C, Poinhos R, Oliveira B, Sousa M, Simoes-Silva L, Soares-Silva I, Correia F, Pestana M: Phase Angle Predicts Arterial Stiffness and Vascular Calcification in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int* 37(4): 451-457, 2017
  35. Ronco C, Verger C, Crepaldi C, Pham J, De Los Rios T, Gaulty A, Wabel P, Van Biesen W, IPOD-PD Study Group: Baseline hydration status in incident peritoneal dialysis patients: the initiative of patient outcomes in dialysis (IPOD-PD study). *Nephrol Dial Transplant* 30(5): 849–58, 2015
  36. Wang XH and Mitch WE: Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*: 10(9):504-516, 2014
  37. van Biesen W, Claes K, Covic A, Fan S, Lichodziejewska-Niemierko M, Schoder V, Verger C and Wabel P: A multicentric, international matched pair analysis of body composition in peritoneal dialysis versus haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 28: 2620–2628, 2013
  38. Popovic V, Zerahn B, Heaf JG: Comparison of Dual Energy X-ray Absorptiometry and Bioimpedance in Assessing Body Composition and Nutrition in Peritoneal Dialysis Patients. *J Ren Nutr* 27(5):355-363, 2017
  39. Hung R, Wong B, Goldet G, Davenport A: Differences in Prevalence of Muscle Wasting in Patients Receiving Peritoneal Dialysis per Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Due to Variation in Guideline Definitions of Sarcopenia. *Nutr Clin Pract* 32(4): 539–544, 2017

## TABLES

**Table 1.** Baseline characteristics according to Angle Phase and LTI classification.

Variables at Baseline	All patients (n=164)	Angle Phase 50kHz			Lean Tissue Index		
		PhA ≤5° (n=125)	PhA >5° (n=39)	P value	LTI undernutrition (n=49)	LTI eutrophic (n=115)	P value
Age (years)	62.5±14.2	65.7±13.2	52.3±12.4	<b>0.000</b>	60.5±12.8	63.4±14.7	0.233
DM (n/%)	67 (40.9%)	58 (46.4%)	9 (23.1%)	<b>0.015</b>	27 (55.1%)	40 (34.8%)	0.024
Male Gender (n/%)	113 (68.9%)	43 (34.4%)	8 (20.5%)	0.116	34 (69.4%)	79 (68.7%)	0.930
Overhydration (n/%)	82 (50%)	75 (60%)	7 (17.9%)	<b>0.000</b>	25 (51%)	57 (49.6%)	0.865
PhA ≤5.0	125 (76.2%)	125 (100%)	0(0%)	<b>0.000</b>	44 (89.9%)	81 (70.4%)	<b>0.009</b>
<b>Body Composition Parameters</b>							
Dry Weight (kg)	70.8±15.5	69.7±16.4	74.6±11.3	0.080	71.5±18.2	70.6±14.2	0.729
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.1±4.7	24.9±4.9	25.9±4.1	0.251	25.1±5.6	25.1±4.2	0.980
Overhydration (L)	2.8±2.6	3.4±2.6	1.2±1.3	<b>0.000</b>	2.73±2.70	2.9±2.5	0.762
TBW (L)	38.0±8.1	37.4±8.2	40.1±7.4	0.067	34.5±6.9	39.5±8.1	<b>0.000</b>
ECW (L)	19.3±4.5	18.5±4.4	22.0±4.1	<b>0.000</b>	16.9±3.5	20.4±4.5	<b>0.000</b>
ICW (L)	18.7±4.2	18.9±4.5	18.3±3.3	0.454	17.6±4.3	19.2±4.1	<b>0.021</b>
LTM (kg)	39.2±10.7	36.8±9.5	46.9±11.0	<b>0.000</b>	31.6±6.5	42.4±10.6	<b>0.000</b>
LTI (kg/m <sup>2</sup> )	13.9±3.1	13.3±2.9	16.0±2.8	<b>0.000</b>	11.2±1.9	15.1±2.8	<b>0.000</b>
ATM (kg)	30.5±15.4	31.4±15.8	27.6±13.6	0.170	39.2±18.0	26.8±12.5	<b>0.000</b>
FM (kg)	22.5±11.2	23.2±11.5	20.3±10.0	0.160	28.6±13.5	19.8±9.2	<b>0.000</b>
FTI (kg/m <sup>2</sup> )	11.0±5.4	11.3±5.4	9.8±5.5	0.132	13.8±6.1	9.7±4.6	<b>0.000</b>
BCM (kg)	21.9±7.3	20.3±6.5	27.1±7.2	<b>0.000</b>	16.3±4.3	24.3±7.0	<b>0.000</b>
PA50 (°)	4.3±1.1	3.9±0.7	5.8±0.6	<b>0.000</b>	4.0±0.8	4.5±1.1	<b>0.004</b>
<b>Laboratory Analysis</b>							
Hematocrit (g/dL)	35.8±4.2	35.8±4.4	35.7±3.8	0.877	35.6±4.4	35.9±4.1	0.720
Lymphocyte (/mm <sup>3</sup> )	1.4 (1.0 – 1.8)	1.3 (1.0 – 1.6)	1.7 (1.1 - 2.0)	<b>0.001</b>	1.3 (1.0 – 1.6)	1.4 (1.1 – 1.8)	0.117
Transferrin (mg/dL)	181.5±52.8	177.9±54.6	192.9±45.7	0.121	174. ±56.49	184.4±51.2	0.295
Total Protein (g/dL)	7.0±0.8	7.0±0.8	7.3±0.7	0.051	7.2±0.6	7.0±0.9	0.134
Serum albumin (g/L)	3.7±0.6	3.7±0.6	3.8±0.7	0.289	3.8±0.6	3.7±0.7	0.459
Cholesterol (mg/dL)	169.4±43.7	168.3±45.1	173.1±39.4	0.547	168.9±43.9	169.6±43.9	0.922
HDL Cholesterol (mg/dL)	46.3±14.8	46.5±14.6	45.2±15.0	0.642	44.9±16.9	46.7±13.7	0.492
LDL Cholesterol (mg/dL)	98.9±34.9	97.7±36.2	99.7±30.7	0.756	95.7±34.4	99.2±35.1	0.583
Triglyceride (mg/dL)	142.9±71.3	140.5±71.0	149.6±70.9	0.492	144.2±58.1	142.0±75.8	0.861
PCR (mg/dL) (median, IQR)	0.45 (0.08-1.53)	0.62 (0.1 – 1.9)	0.2(0.048–0.68)	<b>0.004</b>	0.6 (0.15 – 1.70)	0.43 (0.6 – 1.5)	0.338
Creatinine (mg/dL)	7.6±2.3	7.4±2.4	8.2±2.0	<b>0.041</b>	7.2±2.0	7.8±2.4	0.107

**Notes:** BMI, body mass index; PCR, protein C reactive; TBW, total body water; ECW, extracellular water; ICW, intracellular water; DW, dry weight; LTM, lean tissue mass; LTI, lean tissue index; ATM, adipose tissue mass; FM, fat mass; FTI, fat tissue index; BCM, body cell mass; PhA, phase angle.

Overhydration was considered  $OH \geq 2.5L$ . LTI undernutrition was considered as LTI below 10<sup>th</sup> percentile and LTI eutrophic was considered as LTI above 10<sup>th</sup> percentile.

Kolmogorov-Smirnov Z was used to determine sample distribution

T-test for independent samples for medians with normal distribution

Mann-Whitney test for independent samples for medians with non normal distribution

Pearson Chi-Square Test was used to compare percentages for 2x2 cross-tabulation



**Table 2.** Baseline characteristics in deceased and surviving patients.

Variables at Baseline	Deceased (n=52)	Survivors (n=112)	P value
Age (years)	69.7±11.3	59.2±14.2	<b>&lt;0.001</b>
Male gender (n/%)	39 (75.0%)	74 (66.1%)	0.281
DM (n/%)	34 (65.4%)	33 (29.5%)	<b>&lt;0.001</b>
Overhydration (n/%)	31 (59.6%)	51 (45.5%)	0.131
AP50 ≤5.0	50 (96.2%)	75 (67%)	<b>&lt;0.001</b>
LTI Undernutrition	21 (40.4%)	84 (25%)	0.066
Obesity	34 (65.4%)	57 (50.9%)	0.093
CAPD modality	45 (86.5%)	79 (70.5%)	<b>0.031</b>
<b>Body Composition Parameters</b>			
Dry Weight (kg)	72.1±14.7	70.2±15.9	0.471
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.7±4.9	24.8±4.6	0.235
Overhydration (L)	3.1±2.5	2.7±2.6	0.274
TBW (L)	37.8±7.2	38.1±8.5	0.828
ECW (L)	18.6±4.3	19.6±4.6	0.171
ICW (L)	19.2±3.8	18.5±4.4	0.373
LTM (kg)	36.2±9.5	40.6±11.0	<b>0.011</b>
LTI (kg/m <sup>2</sup> )	13.1±3.0	14.3±3.0	<b>0.014</b>
ATM (kg)	33.8±14.9	29.0±15.9	0.065
FM (kg)	24.8±11.0	21.4±11.2	0.067
FTI (kg/m <sup>2</sup> )	12.2±5.6	10.4±5.3	<b>0.044</b>
BCM (kg)	20.1±6.8	22.8±7.4	<b>0.027</b>
PA50 (°)	3.8±0.9	4.6±1.0	<b>&lt;0.001</b>
<b>Laboratory Exams</b>			
Hematocrit (g/dL)	35.3±4.5	36.0±4.1	0.342
Lymphocyte (/mm <sup>3</sup> )	1.3 (1.0 – 1.8)	1.4 (1.1 – 1.8)	0.472
Transferrin (mg/dL)	161.9±56.7	190.5±48.6	<b>0.001</b>
Total Protein (g/dL)	7.0±0.9	7.1±0.7	0.457
Serum albumin (g/L)	3.8±0.7	3.7±0.6	0.438
Cholesterol (mg/dL)	160.3±44.5	173.6±43.0	0.073
HDL Cholesterol (mg/dL)	43.3±15.7	47.4±14.1	0.105
LDL Cholesterol (mg/dL)	92.4±30.9	100.5±36.1	0.199
Triglyceride (mg/dL)	144.0±71.7	142.0±70.8	0.873
PCR (mg/dL) (median, IQR)	1.3 (0.3 – 3.5)	0.3 (0.03 – 1.0)	<b>&lt;0.001</b>
Creatinine (mg/dL)	7.0±2.2	7.8±2.3	<b>0.038</b>

**Note:** Overhydration was considered OH≥2.5L, LTI Undernutrition according LTI less than percentile 10<sup>th</sup>, Obesity was classified as FTI more than 90<sup>th</sup>  
Kolmogorov-Smirnov Z was used to determine sample distribution  
T-test for independent samples for medians with normal distribution  
Mann-Whitney test for independent samples for medians with non normal distribution

**Table 3.** Cox regression for mortality and adjusted models of selected nutritional and hydration variables.

Variables	Hazard Ratio	95% CI		P
		Lower	Upper	
Age	1.058	1.033	1.084	<0.001
DM	3.040	1.714	5.390	<0.001
Male gender	1.539	0.821	2.887	0.179
Overhydration (OH>2.5L)	1.719	0.987	2.993	0.056
Hypoalbuminemia (Alb <3.5g/L)	1.149	0.595	2.218	0.679
Angle Phase >5.0	0.103	0.025	0.425	<b>0.002</b>
LTI Undernutrition (LTI less than percentile 10 <sup>th</sup> )	1.529	0.878	2.663	0.134
Obesity (FTI more than 90 <sup>th</sup> )	0.610	0.343	1.085	0.092
LTI Undernutrition and Obesity (combination with LTI less than percentile 10 <sup>th</sup> and FTI more than percentile 90 <sup>th</sup> )	0.595	0.335	1.057	0.076
<b>Adjusted Analysis</b>				
Overhydration (OH>2.5L) adjusted by age, DM, Angle Phase.	1.361	0.764	2.425	0.295
Hypoalbuminemia (Alb <3.5g/L) adjusted by age, DM, Angle Phase.	1.298	0.662	2.547	0.448
Angle Phase >5.0 adjusted by age, DM and gender	0.221	0.052	0.943	<b>0.041</b>
Undernutrition (LTI less than percentile 10 <sup>th</sup> ) adjusted by age and DM, Angle Phase.	1.391	0.742	2.607	0.304
Obesity (FTI more than 90 <sup>th</sup> ) adjusted by age, DM and AP50.	0.996	0.537	1.849	0.990
Undernutrition and Obesity (combination with LTI less than percentile 10 <sup>th</sup> and FTI more than percentile 90 <sup>th</sup> ) adjusted by age, DM and AP50.	0.746	0.402	1.386	0.354

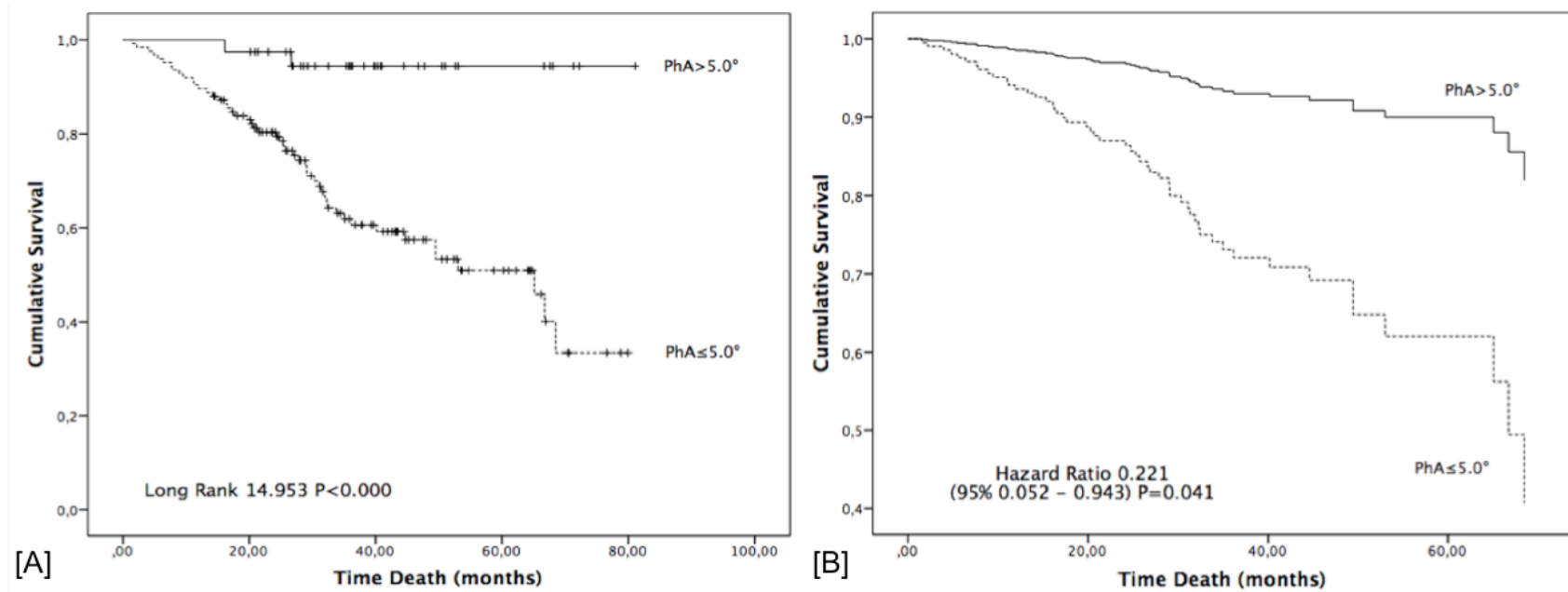
**Notes:** BMI, body mass index; PCR, protein C reactive; TBW, total body water; ECW, extracellular water; ICW, intracellular water; DW, dry weight; LTM, lean tissue mass; LTI, lean tissue index; ATM, adipose tissue mass; FM, fat mass; FTI, fat tissue index; BCM, body cell mass; PhA, phase angle.

**Table 4.** Pearson correlation between phase angle measured at 50kHz and analytical bioimpedance parameters.

Variable	R	P-value
<b>Overhydration (L)</b>	-0.522	<b>&lt;0.001</b>
<b>TBW (L)</b>	0.119	0.128
<b>ECW (L)</b>	0.368	<b>&lt;0.001</b>
<b>ICW (L)</b>	-0.153	0.050
<b>LTM (kg)</b>	0.478	<b>&lt;0.001</b>
<b>LTI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.454	<b>&lt;0.001</b>
<b>ATM (kg)</b>	-0.169	0.031
<b>FM (kg)</b>	-0.167	0.032
<b>FTI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0.183	0.019
<b>BCM (kg)</b>	0.454	<b>&lt;0.001</b>

**Notes:** OH, overhydration; TBW, total body water; ECW, extracellular water; ICW, intracellular water; LTM, lean tissue mass; LTI, lean tissue index; ATM, adipose tissue mass; FM, fat mass; FTI, fat tissue index; BCM, body cell mass.

## FIGURES



**Figure 1.** Survival analyses according to Phase Angle (cut-off 5°). [A] Kaplan-Meier survival analysis. [B] Adjusted for age, gender and DM. HR calculated using Cox regression.

**Notes:** PhA, phase angle

# DESENVOLVIMENTO

---

## Parte 2

## Parte 2

---

A Parte 2 trata dos dados referentes ao projeto de pesquisa intitulado ***Aspectos fisiopatológicos e clínicos relacionados ao estado nutricional de pacientes em diálise peritoneal***, estudo transversal aprovado pela Comissão Científica da Faculdade de Medicina da PUCRS (Anexo 1) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da PUCRS (Anexo 2), registrado na Plataforma Brasil, através do CAAE: 04638812.4.0000.5336, parecer 224.375, de 15/03/2013.

Nesta etapa, o objetivo foi descrever os resultados de dados clínicos, exames laboratoriais, achados de composição corporal e de microelementos séricos avaliados em pacientes em DP. Estas análises buscam verificar a presença de deficiências ou excessos de elementos traços em soro de pacientes em DP, assim como avaliar a composição corporal desta população, analisando se há correlações entre estes dois aspectos. As análises de microelementos foram realizadas no Instituto de Toxicologia e Farmacologia da PUCRS, com apoio do Dr. Carlos Eduardo Leite, coordenador técnico do laboratório, e da Dra. Maria Martha Campos, Diretora do Instituto.

# DESENVOLVIMENTO

---

## Parte 2

### Artigo Original

#### 5.1.3 TRACE ELEMENTS AND BODY COMPOSITION IN PERITONEAL DIALYSIS.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Este artigo original foi elaborado conforme as normas exigidas pela Revista *Nutrients*.

<sup>b</sup> Artigo ainda não enviado para avaliação

### 5.1.3 TRACE ELEMENTS AND BODY COMPOSITION IN PERITONEAL DIALYSIS.

**Authors:**

Rafaela Siviero Caron-Lienert<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Leite<sup>1</sup>, Maria Martha Campos<sup>1</sup>, Júlia Motta<sup>1</sup>, Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo<sup>1</sup>, Bartira Ercília Pinheiro da Costa<sup>1</sup>, Alessandra Campani Pizzato<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Brazil



## ABSTRACT

### TRACE ELEMENTS AND BODY COMPOSITION IN PERITONEAL DIALYSIS.

Trace elements play an important role in many vital biochemical functions. Dialysis patients are at risk for deficiencies of essential trace elements and excess of toxic trace elements, which can lead to potential health damage. In the present study the aim was to analyze the association of trace element levels and body composition in peritoneal dialysis (PD) patients. A single center, cross-sectional study with body composition analysis by bioimpedance (Body Composition Monitor; Fresenius Medical Care, Germany) and serum concentrations of copper ( $^{63}\text{Cu}$ ), zinc ( $^{66}\text{Zn}$ ), selenium ( $^{78}\text{Se}$ ), chromium ( $^{52}\text{Cr}$ ) and nickel ( $^{58}\text{Ni}$ ) determined using inductively coupled plasma mass spectrometer (ICP-MS) was performed. Twenty nine patients were included and results are as follows: Dry weight  $71.0\pm 14.2\text{kg}$ , body mass index (BMI)  $26.9\pm 5.1\text{ kg/m}^2$ , total body water (TBW)  $31.6\pm 5.4\text{L}$ , extracellular water (ECW)  $15.5\pm 2.9$ , intracellular water (ICW)  $16.0\pm 3.2\text{L}$ , lean tissue mass (LTM)  $30.2\pm 8.6$ , lean tissue index  $11.4\pm 3.0\text{kg/m}^2$ , fat mass (FM)  $30.3\pm 11.7\text{kg}$ , fat tissue index (FTI)  $15.6\pm 6.0\text{ kg/m}^2$ , adipose tissue mass (ATM)  $41.2\pm 15.9\text{kg}$ , and body cellular mass (BCM)  $15.7\pm 5.7\text{kg}$ . Overhydration (OH) was detected in 14 (48.3%) and 9 (31%) (cutoffs  $>1.1\text{L}$  and  $>2.5\text{L}$  respectively). The mean serum Zn was  $5.8 \pm 1.1\text{ }\mu\text{mol/L}$  (100% below reference); Cu was  $15.7 \pm 5.0\text{ }\mu\text{mol/L}$  (20.7% below reference) Se was  $0.59 \pm 0.22\text{ }\mu\text{mol/L}$  (75.9% below reference); Cr was  $0.29 \pm 0.08\text{ }\mu\text{mol/L}$ , (10.3% in accordance to reference range); Ni was  $0.21$  ( $0.17 - 0.26$ )  $\mu\text{mol/L}$  (3.4% within normal range). We observed a significant positive correlation between Cu and dry weight ( $r=0.407$ ,  $P=0.028$ ), BMI ( $r=0.460$ ,  $P=0.012$ ) and FTI ( $r=0.370$ ,  $P=0.048$ ). Zn was positively correlated to albumin ( $r=0.527$ ,  $P=0.003$ ) and negatively correlated with OH ( $r=-0.394$ ,  $P=0.034$ ) and %ECW ( $r=-0.466$ ,  $P=0.014$ ). Se had a positive correlation with serum albumin ( $r=0.515$ ,  $P=0.005$ ) and total cholesterol ( $r=0.443$ ,  $P=0.021$ ), but had a negative correlation with %ECW ( $r=-0.404$ ,  $P=0.041$ ) and ECW/ICW ( $r=0.398$ ,  $P=0.036$ ). Ni was negatively correlated to dry weight ( $r=-0.377$ ,  $P=0.044$ ). Cu/Zn ratio was only correlated to BMI ( $r=0.376$ ,  $P=0.044$ ). Cr was not correlated with body composition parameters or others biochemical exams. Zn and Se were correlated with fat nutritional biochemical tests and hydration status by bioimpedance. Cu was correlated with fat mass parameters. In conclusion, important alterations in trace elements have been disclosed in chronic kidney disease patients treated with peritoneal dialysis, besides associations between trace elements and bioimpedance body composition parameters. Further studies are needed to better understand the relationship between body composition and trace elements in peritoneal dialysis.

## INTRODUCTION

Trace elements play an important role in many vital biochemical functions of humans [1], even without promoting energy they are essential for metabolic reactions, maturation and growth of organs and tissues, acting to protect against chronic diseases [2]. Nutritional deficiencies, especially of some microelements, may be related to inflammation, endothelial and immune dysfunction and increased oxidative stress [3,4,5]. Knowing that many trace elements are eliminated by the kidney, their metabolism become complex for patients with chronic kidney disease. Studies have shown that uremia *per se*, present in dialysis patients, is associated with a reduction in microelements [1,6,7]. Dialysis patients are at risk for deficiency of essential trace elements and excess of toxic trace elements, which can lead to potential health damage [8].

Micronutrient status also depends on content in foods, bioavailability, and the presence of absorption inhibitors or promoters. In peritoneal dialysis (PD), microelements can be removed or absorbed into patients via peritoneal membrane transport [9]. Lower micronutrient intake, highly prevalent in PD patients, is associated with malnutrition and inflammation [10,11], which are directly related to increased mortality [12,13].

The study of micronutrient disorders in chronic kidney disease is still incipient, especially in PD, but has been receiving increased attention recently [14]. In the present study, we aimed to analyze the association between trace element levels and body composition in PD patients.

## **MATERIALS AND METHODS**

### *Patients*

A single center, cross-sectional study including 29 adult patients (>18 years) on PD for at least 3 months and attending the Renal Unit of São Lucas Hospital of Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil, was conducted. Exclusion criteria: clinical instability, current systemic infection, peritonitis in the last 30 days, acute clinical complication requiring hospitalization; patients with a contraindication to do a bioimpedance evaluation, such as the presence of a metal implant or electronic device, amputation, pregnancy or lactation, and/or the inability to place electrodes on the lower and upper limbs. The presence of an exit-site infection was not exclusionary. The Research Ethics Committee of PUCRS (Protocol no. 04638812.4.0000.5336) approved this study. Patients received all necessary information and signed the informed consent form prior to inclusion in this research. Clinical data were collected from medical records, such as age, gender, PD modality, time on PD and presence of Diabetes or Hypertension.

### *Bioimpedance Analysis*

Analysis of body composition was carried out using whole-body multifrequency bioimpedance spectroscopy (BIS) (Body Composition Monitor; Fresenius Medical Care, Germany), with an empty cavity, including: fluid overload (FO), total body water (TBW), intracellular water (ICW), extracellular water (ECW), lean tissue mass (LTM), fat mass (FM) and its index (LTI and FTI, respectively), adipose tissue mass (ATM) and body cell mass (BCM). Dry weight (DW) was estimated as a patient's weight minus OH, as suggested in the device manual, and used to calculate Body Mass Index (BMI).

The Body Composition Monitor system is a quick, simple and highly reproducible validated non-invasive method [15], using BIS combined with a physiological tissue model developed for dialysis patients [16,17]. The composition of body fluids is determined by measuring the resistance and reactance in response to an electrical current passing through the body tissue at 50 different frequencies, between 5kHz and 1MHz [18,19].

### *Biochemical Analysis and Determination of Cu, Zn, Se, Cr and Ni*

Blood was collected according to routine for the analysis of creatinine, albumin, total cholesterol and haemoglobin, while for the measurement of trace elements concentration blood samples were collected in specially prepared tubes designed to minimize external trace element contamination, and centrifuged to isolate serum. Serum samples were aliquoted into 2 mL samples and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until used for analysis. The concentrations of copper ( $^{63}\text{Cu}$ ), zinc ( $^{66}\text{Zn}$ ), selenium ( $^{78}\text{Se}$ ), chromium ( $^{52}\text{Cr}$ ) and nickel ( $^{58}\text{Ni}$ ) were determined using inductively coupled plasma mass spectrometer (ICP-MS) and the values were expressed by  $\mu\text{mol/L}$ .

For analysis, serum samples were thawed and vortexed 10 seconds and 150  $\mu\text{L}$  serum transferred to pre-weighed and pre-cleaned trace-metal-free polypropylene tubes. For digestion, the tubes were weighed and centrifuged for 2 minutes and 400  $\mu\text{L}$  of concentrated OPTIMA  $\text{HNO}_3$  and 200  $\mu\text{L}$  of  $\text{H}_2\text{O}_2$  were added to each sample. The sample tubes were tightly capped and placed in an ultrasonic water bath at  $60^{\circ}\text{C}$  for two hour in a clean air hood. After one hour, 100  $\mu\text{L}$  of  $\text{H}_2\text{O}_2$  were added again to each sample, including the blanks. The samples were then gravimetrically diluted with 4.8mL 2% OPTIMA  $\text{HNO}_3$ , 100 $\mu\text{L}$  germanium (Ge) and 0.5 $\mu\text{g/mL}$  of internal standard. The tubes were mixed by inversion and centrifuged 10 minutes immediately before ICP-MS analysis. Cu and Se were checked using Helium gas.

High resolution inductively coupled plasma mass spectrometry (HR-ICP-MS) analysis was performed at the *Toxicology Institute (Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Brazil)* using ICP-MS operated with an radio frequency power of 1400W and an argon flow rate of 14 L/min. The instrument resolution was set at 6000 for  $^{66}\text{Zn}$  and  $^{111}\text{Cd}$  with a dwell time of 10 ms. Data were quantified using a 9-point (0, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 25, 50, 100 ng/g) calibration curve. We used a multielementar solution and Zn single element standard solution to spike duplicate samples. Zero point standard (0 ng/g Zn) and quality control Zn standard (10ng/g Zn) samples were analyzed every 8 samples during the analyses to measure background and to monitor instrument response. To prevent protein deposition and minimize nebulizer clogging, the sample probe was flushed with concentrated  $\text{HNO}_3$  for 15 seconds followed by 45 seconds normal washing after each sample [20,21]. All results were

adjusted for the low-concentration contamination that we observed during the test, avoiding problems during the data interpretation.

The references ranges for normal status of Zn (11 – 24  $\mu\text{mol/L}$ ), Cu ( $>11$   $\mu\text{mol/L}$ ), and Se (Se  $> 0.8$   $\mu\text{mol/L}$ ) were according to Panorchan and Davenport 2015 [22]. For Cr analysis was considered as normal status values between 0.136 – 0.234  $\mu\text{mol/L}$  [23] and for Ni was 3.9  $\mu\text{g/L}$  or 0.07  $\mu\text{mol/L}$  as maximum value [24].

### *Statistical Analysis*

Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation, median and interquartile intervals, depending on their characteristics of normality, and percentages. Normality and variability analysis were performed using the Kolmogorov-Smirnov test, comparisons using Student's t or Mann-Whitney tests, and correlations by Pearson or Spearman, according to normality results. Chi-square test was used to verify associations between quantitative and categorical variables. Statistical significance was considered when  $P \leq 0.05$ . Analysis was performed using the software Statistical Package for the Social Sciences, version 21.0.

## RESULTS

We analyzed data from 29 prevalent PD patients and their baseline characteristics are shown in Table 1. Nutritional status and body composition are presented in Table 2. Mean plasma Zn was  $5.8 \pm 1.1 \mu\text{mol/L}$ , 100% of patients with low levels. Mean serum Cu was  $15.7 \pm 5.0 \mu\text{mol/L}$ , 20.7% having low levels, and mean Se was  $0.59 \pm 0.22 \mu\text{mol/L}$ , 75.9% with low concentrations. Mean Cr was  $0.29 \pm 0.08 \mu\text{mol/L}$ , leaving only 10,3% in accordance to reference range. Median Ni was 0.21 (0.17 – 0.26)  $\mu\text{mol/L}$  and only one (3.4%) patient was within normal range. Figure 1 illustrates the distribution of trace elements.

We observed a significant positive correlation between Cu and dry weight ( $r=0.407$ ,  $P=0.028$ ), BMI ( $r=0.460$ ,  $P=0.012$ ), and FTI ( $r=0.370$ ,  $P=0.048$ ). There was a trend indicating a positive correlation between Cu and FM ( $r=0.361$ ,  $P=0.055$ ) and Cu and ATM ( $r=0.0359$ ,  $P=0.056$ ), although not statistically significant. Zn has a positive correlation with serum albumin ( $r=0.527$ ,  $P=0.003$ ) and a negative correlation with OH ( $r=-0.394$ ,  $P=0.034$ ) and %ECW ( $r=-0.466$ ,  $P=0.014$ ). Se presented a positive correlation with serum albumin ( $r=0.515$ ,  $P=0.005$ ) and total cholesterol ( $r=0.443$ ,  $P=0.021$ ) and a negative correlation with %ECW ( $r=-0.404$ ,  $P=0.041$ ) and ECW/ICW ( $r=-0.398$ ,  $P=0.036$ ). Ni was negatively correlated to dry weight ( $r=-0.377$ ,  $P=0.044$ ). Cu/Zn ratio had a correlation only with BMI ( $r=0.376$ ,  $P=0.044$ ). No correlation was disclosed between Cr and body composition or biochemical parameters.

## DISCUSSION

In our study of chronic stable PD patients, a high prevalence of trace elements deficiencies was found. Others studies found low levels for Zn, Cu and Se [9,22]. Alterations in serum trace elements maybe relevant for the clinical management and it has been previously emphasized the need for monitoring trace elements in patients receiving maintenance dialysis [25,26]. Daily Zn, Cu and Se excretions in nonanuric CAPD patients were higher than healthy subjects, suggesting that they can suffer from deficiency of some essential trace elements. It also has been shown that serum Cu in PD patients was lower, but not statistically different from normal healthy individuals [9].

Trace elements participate in catalytic reactions to reduce reactive oxygen species, and serum Zn, Cu and Se deficiency can cause oxidative stress [27]. It is also known that chronic kidney disease itself can promote damage in the antioxidant defense system by reducing the glutathione peroxidase activity of and Cu/Zn superoxide dismutase, these elements being related to its activity and expression [28].

Zinc is a marker of nutrition showing beneficial effect on serum iron parameters, blood morphology, lipid profile, and elevated vitamin E concentration [29] Its deficiency is associated with anorexia, weight loss and growth retardation [30]. In particular, Zn appears to be correlated with dietary protein intake, because its main food sources are foods rich in proteins, such as meats, dairy products, vegetables, some grains and shellfish. Once absorbed from the gastrointestinal tract, Zn is transported in the plasma predominately by albumin, and stored intracellularly and predominantly excreted in feces, with less than 10% eliminated through urine. Zn binding to phytates, oxalates, iron or drugs as phosphorus binders can lead to lower absorption in the small intestine through the formation of insoluble complexes. [22]. Knowing that the most of our patients use phosphorus binders, this finding may justify the high prevalence of patients with serum Zn levels deficiency, and the strong correlation of Zn and albumin in our study.

The physiological mechanisms regulating Zn homeostasis in PD patients is still insufficiently clear. Uremia and PD procedure create conditions for the development of abnormally low body zinc content and redistribution in tissues and fluids [1].

Another interesting factor was the negative association of Zn and leptin levels in hemodialysis patients, two molecules that are involved in the physiologic regulation of energy homeostasis [31]. The results of a meta-analysis demonstrated that high leptin levels are disclosed in PD patients [32]. Leptin plays a role in the central nervous system through hypothalamic pathways, with its main function to cause a decrease in food intake and an increase in the metabolic rate, promoting weight loss and the regulation of the energy balance [33]. This disbalance may be one of the answers for the occurrence of anorexia and wasting in dialysis patients. Data of supplementation are still controversial. Zinc supplementation seems not to improve the nutritional status in patients on CAPD [34], but ameliorates abnormally high plasma aluminium concentrations and oxidative stress and improves Se status in long-term dialysis patients [35].

Cu is an essential trace element that plays a role in hemoglobin synthesis and immune function and is a cofactor for Cu/Zn superoxide dismutase (Cu/Zn-SOD), an antioxidante enzyme [36]. Elevated Cu/Zn ratios are associated with malnutrition, increased oxidative stress, inflammation, and disrupted immune status [37].

Se is an essential structural trace element that regutes the glutathione peroxidase activity, enzyme responsible for the reduction of hydrogen peroxide and protection against cellular oxidative stress [28]. According to our results, low Se levels in hemodialysis and CAPD patients in comparison to healthy persons were reported in a cross-section study [38]. Furthermore, Se levels were significantly higher in hemodialysis in comparison with CAPD patients [38].

Serum Cr and Ni levels were above the reference range in 86.3% and 96.6% of the patients, respectively. Significantly increased concentrations were found in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) [39]. In a systematic review, available data from 128 studies with hemodialysis patients showed that levels of many trace elements were higher, including chromium [8]. The effect of long-term CAPD treatment should result in an accumulation of Cr [40], but the analysis in PD patients are scarce, especially in determination with ICP-MS. The trace elements analyses by ICP-MS generate accurate data with valious informations, rarely available in clinical practice.

Longitudinal analyses suggest that Cr and Ni tend to increase on hemodialysis, whereas Cu tends to decrease. These modifications over time could be explained by impaired excretion or enhanced uptake of these elements during the



dialysis process [41].

Our study has many limitations to be considered. Firstly, it is a single center cross-section study with a limited sample. Secondly, we do not have data on residual renal function, daily dietary intake data, appetite and the use of trace elements supplementation, which could help us better explain our results. Additionally, we used normal concentrations derived from an apparently health population without chronic kidney disease, because reference ranges for PD patients have not been defined. Further longitudinal studies and multicenter investigations are desirable and may shed some light in the importance of trace elements in dialysis patients.

We found evidence that low serum Zn, Se and Cu exist in our sample and Cr and Ni exceed reference limit for health population. Some trace elements were correlated with body composition parameters and hydration status.

## REFERENCES

1. Yonova D., Vazelov E., Tzatchev K. Zinc status in patients with chronic renal failure on conservative and peritoneal dialysis treatment. *Hippokratia*, 2012, Oct-Dec; 16(4): 356–359.
2. Fairfield K.M., Fletcher R.H. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JaMa*, 2002, 287:3116–26. [Erratum in: *JaMa* 2002; 288:1720]
3. Guo, C. H. Et al. Linkage of some trace elements, peripheral blood lymphocytes, inflammation, and oxidative stress in patients undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2011, 31(5):583-591.
4. Su W.S., Gangji A.S., Margetts P.M. et al. The fluid study protocol: a randomized controlled study on the effects of bioimpedance analysis and vitamin D on left ventricular mass in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 2011, 31(5):529-536.
5. Sundl I., Roob J.M., Meinitzer A. Et al. Antioxidant status of patients on peritoneal dialysis: associations with inflammation and glycoxidative stress. *Perit Dial Int*, 2009, 29:89-101.
6. Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D. Trace elements and vitamins in maintenance dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther*, 2003, 10:170–182.
7. Hsieh Y.Y., Shen W.S., Lee L.Y., Wu T.L., Ning H.C., Sun C.F. Long-term changes in trace elements in patients undergoing chronic hemodialysis. *Biol Trace Elem Res*, 2006, 109:115–121.
8. Tonelli M., Wiebe N., Hemmelgarn B., Klarenbach S., Field C., Manns B., Thadhani R., Gill J. for The Alberta Kidney Disease Network Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 2009, 7:25.
9. Xiang S., Yao Y., Wan Y., Liang W., Meng R., Jin Q., Wu N., Xu F., Ying C. And Zuo X. Comparative Study on Trace Element Excretions between Nonanuric and Anuric Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nutrients*, 2016, 8, 826.
10. Martín-Del-Campo F., Batis-Ruvalcaba C., González-Espinoza L., Rojas-Campos E., Ángel J.R., Ruiz N., González J., Pazarín L., Cueto-Manzano M.A. Dietary micronutrient intake in peritoneal dialysis patients: relationship with nutrition and inflammation status. *Perit Dial Int*, 2012, 32(2):183-191.
11. Bossola M.; Di Stasio E.; Viola A.; Leo A.; Carlomagno G.; Monteburini T.; Cenerelli S.; Santarelli S.; Boggi R.; Miggiano, G.; Et al. Dietary intake of trace elements, minerals, and vitamins of patients on chronic hemodialysis. *Int. Urol. Nephrol*, 2014, 46, 809–815.
12. Kuhlmann M.K., Levin N.W. How common is malnutrition in ESRD? New approaches to diagnosis of malnutrition. *Blood Purif* 26: 49–53, 2008.
13. Han SH and Han DS: Nutrition in patients on peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 7;8(3):163-75.

14. Jankowska M., Rutkowski B. And Debska-Slizie'N A. Vitamins and microelement bioavailability in different stages of chronic kidney disease. *Nutrients*, 2017, Mar 15;9(3).
15. Moissl U.M., Wabel P., Chamney P.W., Bosaeus I., Levin N.W., Bosy-Westphal A., Korth O., et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 2006, 27: 921–933.
16. Wabel P., Chamney P.W., Moissl U. Reproducibility of Bioimpedance Spectroscopy (BIS) for the Assessment of Body Composition and Dry Weight. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007, 18: 25 A.
17. Crepaldi C, Soni S, Chionh Cy, Wabel P, Cruz Dn, Ronco C. Application of body composition monitoring to peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol*, 2009, 163:1–6.
18. Chamney P.W., Kramer M., Rode C., Kleinekofort W., Wizemann V. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int*, 2002, 61:2250-2258.
19. Burke S.E., Fan S.L. Clinical Experience Using Bioimpedance to Optimize Blood Pressure Control. *Perit Dial Int*, Short report March 2013, 33:205–212.
20. Dong J., Robertson J. D., Markesbery W. R., And Lovell M. A. Serum Zinc in the Progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 2008, November; 15(3): 443–450.
21. Churchwell Md, Pasko Da, Btaiche If, Jain Jc, Mueller Ba. Trace element removal during in vitro and in vivo continuous haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 2970–2977.
22. Panorchan K. And Davenport A. Incidence and Predictors of Zinc Deficiency in Stable Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int*, 35(5):597-599, 2015.
23. BEGEROW J, TURFELD M., AND DUNEMANN L. New horizons in human biomonitoring of environmentally and occupationally relevant metals—sector-eld ICP-MS versus electrothermal AAS. *J. Anal. At. Spectrom*, 2000, 15, 347-352.
24. Nunes, J.A. et al. A simple method based on ICP-MS for estimation of background levels of arsenic, cadmium, copper, manganese, nickel, lead, and selenium in blood of the Brazilian population. *J Toxicol Environ Health A*, 2010, 73(13-14):878-87.
25. Hasanato R.M. Assessment of trace elements in sera of patients undergoing renal dialysis. *Saudi Med J*, 2014, Vol. 35 (4): 365-370.
26. Joyce T., Court Brown F., Wallace D., Reid C.J.D., Sinha M.D. Trace element and vitamin concentrations in paediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol*, 2017, Aug 10.
27. Guo C.H., Wang C.L., Chen P.C., Yang T.C. Linkage of some trace elements, peripheral blood lymphocytes, inflammation, and oxidative stress in patients undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2011, 31: 583-591.

28. Johnson-Davis K.L., Fernelius C., Eliason N.B. et al. Blood enzymes and oxidative stress in chronic kidney disease: a cross sectional study. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2011, 41(4):331-339.
29. Grzegorzewska A.E., Mariak I. Zinc as a marker of nutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*, 2001, 17:223-9.
30. Mafra D, Moraes C, Leal VO, Farage NE, Stockler-Pinto MB, Fouque D. Underreporting of energy intake in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. *J Ren Nutr* 2012;22:578-83.
31. Aranha L.N., Lobo J.C., Stockler-Pinto M.B., Leal Vde O., Torres J.P. Mafra D. Relationship between zinc levels and plasma leptin in hemodialysis patients. *J Trace Elem Med Biol*, 2012, Oct;26(4):238-42.
32. Jiang S, Song K, Feng S, And Shi Y. Association between serum leptin levels and peritoneal dialysis: A meta-analysis. *Experimental And Therapeutic Medicine*, 2015, 10: 300-308.
33. Buyan N., Bideci A., Ozkaya O., et al: Leptin and resistin levels and their relationships with glucose metabolism in children with chronic renal insufficiency and undergoing dialysis. *Nephrology (Carlton)*, 2006, 11: 192-196.
34. Munguía C., Paniagua R., Avila-Díaz M., Nava-Hernández J., Rodríguez E., Ventura M.D.E.J., Amato D. Effect of zinc supplements on the nutritional status of patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Rev Invest Clin*, 2003, sep-oct;55(5):519-27.
35. Guo C.H., Chen P.C., Hsu G.S., Wang C.L. Zinc supplementation alters plasma aluminum and selenium status of patients undergoing dialysis: a pilot study. *Nutrients*, 2013, Apr 22;5(4):1456-70.
36. Maggini S., Wintergerst E.S., Beveridge S., Hornig D.H. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr*, 2007, 98(Suppl 1):S29–35.
37. Guo Ch, Chen Pc, Yeh Ms et al. Cu/Zn ratios are associated with nutritional status, oxidative stress, inflammation, and immune abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Clinical Biochemistry*, 2010, 44:275-280.
38. Pakfetrat M., Malekmakan L., Hasheminasab M. Diminished selenium levels in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Biol Trace Elem Res*, 2010, Dec;137(3):335-9.
39. Drazniowsky M., Parkinson I.S., Ward M.K., Channon S.M., Kerr D.N. Raised serum nickel concentrations in chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*, 1985, 21:241-6.
40. Borguet F., Wallaey B., Cornelis R., Lameire N. Transperitoneal absorption and kinetics of chromium in the continuous ambulatory peritoneal dialysis patient—an experimental and mathematical analysis. *Nephron*, 1996, 72(2):163-70.
41. Tonelli M., Wiebe N., Bello A., Field C.J., Gill J.S., Hemmelgarn B.R., Holmes D.T., Jindal K., Klarenbach S.W., Manns B.J., Thadhani R., Kinniburgh D.;

Alberta Kidney Disease Network. Concentrations of Trace Elements in Hemodialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*, 2017, Aug 22.

**Table 1.** Baseline characteristics.

Variables	All patients (n=29)
Age (years)	47.0±15.8
Female(n/%)	16 (55.2%)
Caucasians (n/%)	20 (69.0%)
SBP (mmHg)	142.4±25.0
DBP (mmHg)	85.3±16.6
CAPD (n/%)	22 (75.9%)
Time on PD (months)	18.9 (7.0 – 34.1)
Overhydration (>1.1L) (n/%)	14 (48.3%)
Overhydration (>2.5L) (n/%)	9 (31.0%)

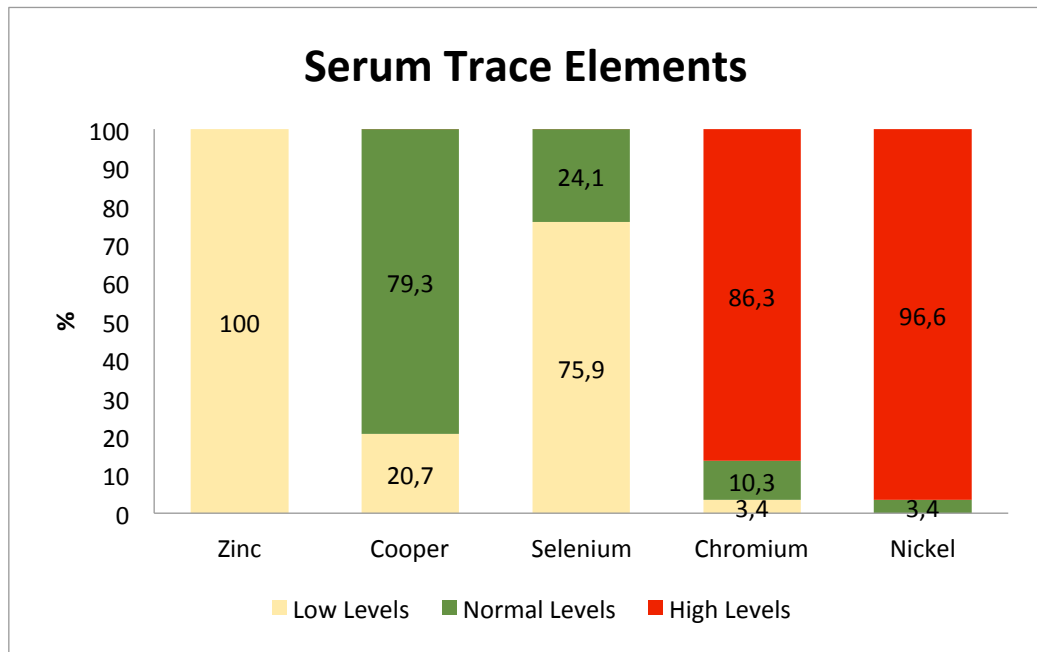
**Note:** SBP, Systolic Blood Pressure; DBP, Distolic Blood Pressure; PD: peritoneal dialysis; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis.

**Table 2.** Nutritional assessment and body composition analysis.

Variables	All patients (n=29)
Dry Weight (kg)	71.0±14.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.9±5.1
Overhydration (L)	1.35±0.7
TBW (L)	31.6±5.4
ECW (L)	15.5±2.9
ICW (L)	16.0±3.2
%ECW	9.2±11.4
LTM (kg)	30.2±8.6
LTI (kg/m <sup>2</sup> )	11.4±3.0
FM (kg)	30.3±11.7
FTI (kg/m <sup>2</sup> )	15.6±6.0
ATM (kg)	41.2±15.9
BCM (kg)	15.7±5.7
Albumin (g/dL)	3.5±0.7
Total Cholesterol (mg/dL)	183.4±47.6
Hemoglobin (g/dL)	11.0±2.3
Creatinine (g/dL)	10.9±4.5

**Note:** BMI, body mass index, TBW, total body water; ECW, extracellular water; %ECW, percentage of extracellular volume expansion; ICW, intracellular water; ATM, adipose tissue mass; LTM, lean tissue mass; LTI, lean tissue index; FM, fat mass; FTI, fat tissue index; BCM, body cellular mass.

**Figure 1.** Percentage of patients in normal, low or high levels of serum Zinc<sup>1</sup>, Cooper<sup>1</sup>, Selenium<sup>1</sup>, Chromium<sup>2</sup> and Nickel<sup>3</sup>.



**Notes:** Rereferences ranges were based on <sup>1</sup> Panorchan and Davenport 2015; <sup>2</sup> Begerow 2000, <sup>3</sup>Nunes 2010.



# CONCLUSÃO

---

### 3. CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo principal analisar aspectos fisiopatológicos e clínicos relacionados ao estado nutricional de pacientes em DP e os artigos elaborados responderam aos objetivos específicos propostos no início do trabalho.

A Parte 1 da tese, mostrou os resultados obtidos através da busca de dados retrospectivos de pacientes incidentes em diálise peritoneal de Vicenza, na Itália.

O *Artigo 1*, através da análise da composição corporal após um ano de terapia, mostrou que existe modificação da composição corporal ao longo do tratamento. O que se observa nesta população é o aumento do peso corporal, já considerando o peso seco (sem sobrecarga de volume), especialmente aumento de massa gorda e a diminuição de massa magra. A maioria dos pacientes que apresentaram ganho de peso, eram classificados como transportes peritoneais não rápidos. Pacientes que ganharam massa gorda eram os pacientes com valores menores no teste de equilíbrio peritoneal, portanto transportadores mais lentos. Já referente à carga de exposição à glicose, entre os grupos que modificaram ou não a composição corporal, não foram observadas diferenças.

A literatura explora a participação de citocinas e de reguladores de apetite na modificação ou não da composição corporal. Neste sentido, alguns questionamento surgiram durante o estudo, os quais sugerem avaliações futuras. Pacientes com transporte peritoneal mais rápidos possuem autoregulação de hormônios relacionados ao apetite que os façam diminuir a ingestão alimentar? Que hormônios seriam estes? Grelina? Leptina? Adiponectina? Ou seja, questionamentos sobre o que faz com que as modificações aconteçam se não é através da carga de glicose que o paciente está sendo exposto?

O *Artigo 2* responde a outro objetivo específico importante, mostrando que a alteração da composição corporal presente nesta população ao final de um ano de tratamento é independente da modalidade de diálise. Ou seja, tanto pacientes em diálise ambulatorial contínua quanto em diálise peritoneal automatizada modificam a composição corporal, porém sem diferença entre estes dois grupos, embora a exposição à glicose seja claramente maior na automatizada.

No *Artigo 3*, foi possível observar o estado nutricional dos pacientes que iniciam a diálise peritoneal, através de dados de composição corporal, e acompanhar o seu impacto no desfecho mortalidade através da análise de dados ao longo de 5 anos,

retrospectivamente. Esta análise nos possibilitou observar que entre os dados verificados através do uso da bioimpedância – índice de massa corporal, massa magra, massa gorda, ângulo de fase (índice de permeabilidade de membrana) – somente o ângulo de fase é preditor de mortalidade, onde valores acima de 5° no início da terapia foram considerados protetores para mortalidade, independente da idade, do sexo e da presença de diabetes. Desta forma, a permeabilidade da membrana dos pacientes, método celular de avaliação nutricional, parece ser melhor preditor de mortalidade que outras formas, como a própria avaliação da massa magra ou da massa gorda. Muitos outros estudos mostram a utilização do ângulo de fase como preditor de mortalidade em diferentes patologias e situações. Seria este, então, um possível marcador prognóstico a ser avaliado rotineiramente?

Apesar da avaliação da massa magra não demonstrar impacto na mortalidade, observamos que quase 30% dos pacientes que iniciaram em nosso estudo apresentavam massa magra diminuída, o que potencialmente pode ser um fator de fragilidade e riscos aumentados, pensando em outros distúrbios possíveis de estarem presentes nesta população. Assim como mais de 55% dos pacientes iniciaram a terapia já obesos, com índice de massa gorda acima do percentil 90. Pensando que, estes mesmos pacientes, ganharão peso e massa gorda ao longo da terapia, isso pode ser um fator importante de distúrbios metabólicos futuramente para esta população.

A Parte 2 da tese, mostrou os resultados obtidos através da análise transversal de pacientes prevalentes em diálise peritoneal de Porto Alegre, Brasil. Então, no Artigo 4, são apresentados os resultados dos elementos traços presentes no sangue de pacientes em diálise peritoneal, o que nos mostra dados importantes a serem avaliados, além de gerar questionamento de nossa prática clínica, como o uso de suplementação ou mesmo de monitoramento de elementos que possam ser tóxicos e potencialmente danosos a saúde de nossos pacientes. Observamos valores abaixo do recomendado para zinco, selênio e cobre em um alto percentual da população. Enquanto que foram encontrados níveis séricos acima dos valores de referência para cromo e níquel na maioria dos pacientes. Estes elementos são relacionados à alterações nutricionais e podem comprometer diversas atividades celulares. As correlações encontradas mostram que há relação entre valores séricos de zinco, selênio e cobre com compartimentos corporais. Quanto maior a expansão de volume extracelular, ou seja, pior a volemia dos pacientes, menores os níveis de

zinco e selênio. Existe também correlação positiva entre estes elementos e a albumina sérica, que também é marcador de volemia. Já o cobre se correlaciona positivamente com parâmetros de massa gorda. Estes resultados também geram questionamentos. É necessário suplementar estes pacientes com valores insuficientes? Quando se deve dosar estes microelementos em pacientes em diálise? A ingestão alimentar correlaciona-se com os níveis séricos? O ajuste destes microelementos séricos pode melhorar o estado nutricional em diálise?

Neste sentido, o presente estudo trouxe contribuições valiosas sobre a análise da composição corporal de pacientes em diálise peritoneal, as quais nos sugerem a necessidade de continuarmos os estudos nesta linha de pesquisa. Nesta ótica, o grupo de pesquisa em Nefrologia na PUCRS pretende permanecer desenvolvendo estudos nesta área além de estreitar os laços com o IRRIV, na Itália, a fim de trazer outros estudos, destacando a internacionalização como fator que possa potencializar o conhecimento na área da Nefrologia e da Nutrição.

### 3.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE A TESE

O aumento global da obesidade e das doenças associadas à ela, como a hipertensão e o diabetes, potencializam o risco para doença renal crônica. Desta forma, observa-se um número de doentes renais crônicos e de pacientes em diálise em elevação no Brasil e no mundo.

Ao mesmo tempo em que a obesidade gera aumento da morbimortalidade na população em geral, na terapia dialítica, esta observação ainda é controversa, ocorre a conhecida epidemiologia reversa em que existe proteção com excesso de peso em diálise. Porém, os componentes corporais devem ser considerados nesta análise, pois é sabido que o aumento da massa gorda está associado a distúrbios metabólicos importantes nesta população. Assim como, a diminuição da massa magra e desnutrição energética proteica pode aumentar o risco de morte em diálise.

O crescimento do número de pacientes em diálise gera um custo elevado para a saúde pública no Brasil e no mundo, pois além de ser um terapia onerosa, muitas vezes, impossibilita o paciente em idade produtiva de contribuir para economia do país. A utilização da diálise peritoneal vem recebendo destaque ao passo que é capaz de proporcionar maior autonomia de cuidado ao paciente e, de maneira geral, promove menores custos.

A presente tese teve como objetivo principal estudar aspectos fisiopatológicos e clínicos relacionados ao estado nutricional de pacientes em diálise peritoneal. Para isso, realizamos 4 estudos e os principais achados descritos nesta tese estão sumarizados na tabela a seguir.

Tabela 1. Resumo dos principais achados da tese.

Artigo	Artigo 1 <i>The influence of glucose exposure load and peritoneal membrane transport on body composition and nutritional status changes after 1 year on peritoneal dialysis.</i>	Artigo 2 <i>Is there a difference in body composition and nutritional status between peritoneal dialysis modalities after one year of treatment?</i>	Artigo 3 <i>Bioimpedance phase angle is associated with mortality in peritoneal dialysis patients.</i>	Artigo 4 <i>Trace elements and body composition in peritoneal dialysis.</i>
Principais Achados	<p><b>85 pacientes em DP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 50,6% ganharam peso (seco)</li> <li>- 41,2% perderam massa magra</li> <li>- 65,9% ganharam massa gorda</li> </ul> <p><b>Após 1 ano de DP (T0-T12):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ peso seco, IMC, massa de tecido adiposo, massa gorda, índice de massa gorda (em toda amostra).</li> </ul> <p><b>Pacientes com valores de D/P creatinina baixos apresentaram:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ ganho de peso seco e massa gorda</li> </ul> <p><b>Pacientes que ganharam peso versus pacientes que não ganharam peso:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ % de transportadores não rápidos</li> </ul> <p><b>Carga de exposição à glicose:</b> não modificou a composição corporal.</p>	<p><b>85 pacientes em DP:</b></p> <p><b>T0-T12:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ IMC e índice de massa gorda (na CAPD e APD, sem diferença entre as modalidades)</li> <li>- Sem diferença entre alteração de peso, massa magra e massa gorda (em T0-T12) entre as modalidades.</li> </ul> <p><b>Exposição aumentada à glicose na APD em comparação com CAPD</b></p> <p><b>Grupo em CAPD apresentou (T0-T12):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redução na albumina sérica (sem diferença entre modalidades) e proteínas totais</li> </ul> <p><b>Grupo em APD apresentou (T0-T12):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento da transferrina sérica</li> </ul>	<p><b>164 pacientes em DP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 29,9% desnutrição (LTI&lt;10<sup>th</sup>)</li> <li>- 55,5% obesidade (FTI&gt;90<sup>th</sup>)</li> <li>- 7,9% desnutrição (FTI&lt;10<sup>th</sup>)</li> <li>- 23,8% desnutrição + obesidade (LTI&lt;10<sup>th</sup> +FTI&gt;90<sup>th</sup>)</li> </ul> <p><b>Proporção de Sobrevida Cumulativa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>12 meses - 92%</li> <li>24 meses - 83%</li> <li>36 meses - 69%</li> <li>48 meses - 67%</li> <li>60 meses - 60%</li> </ul> <p><b>Curva de Sobrevida Kaplan-Meier:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PhA ≤ 5° impacta negativamente na mortalidade</li> </ul> <p><b>Pacientes com PhA ≤ 5°:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ idade, diabetes, OH PCR, creatinina.</li> <li>• ↓ massa magra e seu índice e massa celular corporal</li> </ul> <p><b>Regressão de Cox:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade e diabetes impactam aumentando a mortalidade.</li> <li>PhA &gt; 5° é protetor para mortalidade (mesmo após ajuste para idade, gênero e diabetes)</li> </ul>	<p><b>Níveis séricos de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zn 100% ↓</li> <li>Cu 20,7% ↓</li> <li>Se 75,9% ↓</li> <li>Cr 10,3% valores adequados sendo 86,3% aumentados</li> <li>Ni 3,4% valores adequados sendo 96,6% aumentados</li> </ul> <p><b>Correlações:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Positivas entre Cu e peso seco, IMC, Índice de massa gorda.</li> <li>- Positivas entre Zn e albumina.</li> <li>- Negativas entre Zn e OH e %ECW.</li> <li>- Positivas entre Se e albumina e colesterol total.</li> <li>- Negativas entre Se e %ECW e ECW/ICW.</li> <li>- Negativas entre Ni e peso seco.</li> <li>- Positivas entre Cu/Zn e IMC.</li> </ul> <p>Cr <b>não</b> teve correlação com parâmetros de composição corporal ou outros parâmetros laboratoriais.</p>

Conhecer a composição corporal desta população pode não somente gerar dados de estado nutricional mais adequados, assim como dados de volemia mais objetivos e precisos, o que pode facilitar o controle volêmico nesta terapia. O uso rotineiro da bioimpedância pode gerar outros estudos com a análise da composição corporal, e pode ser uma ferramenta auxiliar para uso na prática clínica.

# REFERÊNCIAS

---



## REFERÊNCIAS

- AGUIRRE, A. N.; ABENSUR, H. **Physiology of fluid and solute transport across the peri- toneal membrane.** J Bras Nefrol, 36(1):74-79, 2014.
- ARANHA, L. N. et al. **Relationship between zinc levels and plasma leptin in hemodialysis patients.** J Trace Elem Med Biol, Oct;26(4):238-42, 2012.
- BAZANELLI, A. P. et al. **Usefulness of waist circumference as a marker of abdominal adiposity in peritoneal dialysis: a cross-sectional and prospective analysis.** Nephrol Dial Transplant, 27:790-795, 2012.
- BEDUSCHI, G. C. et al. **Automated Peritoneal Dialysis Is Associated with Better Survival Rates Compared to Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: A Propensity Score Matching Analysis.** PlosOne,10(7), 2015.
- BEGEROW, J.; TURFELD, M.; DUNEMANN, L. **New horizons in human biomonitoring of environmentally and occupationally relevant metals—sector-@eld ICP-MS versus electrothermal AAS.** J Anal At Spectrom, 15, 347-352, 2000.
- LEE M.B.; BARGMAN JM. **Myths in peritoneal dialysis.** Curr Opin Nephrol Hypertens 25 (6), 602-608. 11 2016.
- BIESEN, W. V. et al. **Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) Study Cohort.** PLoS One, 6:17148, 2011.
- BORGUET, F. et al. **Transperitoneal absorption and kinetics of chromium in the continuous ambulatory peritoneal dialysis patient--an experimental and mathematical analysis.** Nephron, 72(2):163-70, 1996.
- BOSSOLA, M. et al. **Dietary intake of trace elements, minerals, and vitamins of patients on chronic hemodialysis.** Int Urol Nephrol, 46, 809–815, 2014.
- BOULANGER, E. et al. **Biocompatibility of peritoneal dialysis fluids.** Nephrol Ther, Mar;1(1):14-22, 2005. [Abstract]
- BRIMBLE, K. S. et al. **Meta-analysis: Peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis.** J Am Soc Nephrol, 17:2591-8, 2006.
- BROWN, E. A. et al. **Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis — position paper for ISPD: 2017 Update.** Perit Dial Int, 37(4):362–374, 2017.
- BURKART J. **Metabolic consequences of peritoneal dialysis.** Semin Dial, 17(6):498–504, 2004.

BURKE, S. E.; FAN, S. L. **Clinical Experience Using Bioimpedance to Optimize Blood Pressure Control.** Perit Dial Int, Short report March 33:205–212, 2013.

BUYAN, N. et al. **Leptin and resistin levels and their relationships with glucose metabolism in children with chronic renal insufficiency and undergoing dialysis.** Nephrology (Carlton) 11: 192-196, 2006.

CADER, R. A. et al. **Assessment of fluid status in CAPD patients using the body composition monitor.** J Clin Nurs 22:741-8, 2013.

CARON-LIENERT, R. S. et al. **Evaluation of Body Composition and Fluid Volume Using a Body Composition Monitor: Does Intraperitoneal Fluid Matter?** Perit Dial Int, Vol. 34, pp. 456–468, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRO DE NEFROLOGIA. **Censo Brasileiro de Diálise.** 2016. Disponível em: <[http://censo-sbn.org.br/cp16baixa.php?arquivo=Censo\\_2016.pptx](http://censo-sbn.org.br/cp16baixa.php?arquivo=Censo_2016.pptx)> Acesso em: 28 de agosto de 2017.

CHAMNEY, P. W. et al. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. **Kidney Int**, 61:2250-2258, 2002.

CHAMNEY, P. W., et al. **A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues.** Am J Clin Nutr, 85: 80–89, 2007.

CHANG, T. I. et al. **High peritoneal transport status is not an independent risk factor for high mortality in patients treated with automated peritoneal dialysis.** J Korean Med Sci, Sep;25(9):1313-7, 2010.

CHENG, L.T.; TANG, W.; WANG T. **Strong association between volume status and nutritional status in peritoneal dialysis patients.** Am J Kid Dis, 45(5):891-902, 2005.

CHENG, T. H. S. et al. **Serial monitoring of nutritional status in Chinese peritoneal dialysis patients by subjective global assessment and comprehensive malnutrition inflammation score.** Nephrology, 14:143-147, 2009.

CHO, Y. et al. balANZ Trial Investigators. **Longitudinal Trend in Lipid Profile of Incident Peritoneal Dialysis Patients is Not Influenced by the Use of Biocompatible Solutions.** Perit Dial Int, Mar-Apr;36(2):146-53, 2016.

CHOI, S. J.; KIM, N. R.; HONG A. S. **Changes in body fat mass in patients after starting peritoneal dialysis.** Perit Dial Int, 31:67-73, 2010.

CHOW, V. C. et al. **Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients by bioelectrical impedance.** Perit Dial Int, 23(S2):S55-S57, 2003.

CHURCHILL, D. N. et al. **Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal**

**dialysis patients.** The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol*, 9:1285–92, 1998.

CREPALDI, C. et al. **Application of body composition monitoring to peritoneal dialysis patients.** *Contrib Nephrol*, 163:1–6, 2009.

CRUZ, D. N. et al. **Markers of inflammation and oxidative stress in peritoneal dialysis: a comparison between high and low peritoneal transporters.** *J Nephrol*, 23(04):453-458, 2010.

DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G., ING, T. S. **Manual de Diálise.** 3.ed. Guanabara Koogan, p.714, 2003.

DE JAGER, D. J. et al. **Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis.** *JAMA* 2009,302(16):1782–1789.

DE MORAES, T. P. et al. **Characterization of the brazpd ii cohort and description of trends in peritoneal dialysis outcome across time periods.** *Perit Dial Int*, nov-dec;34(7):714-23, 2014.

DE SANTO, N. G. et al. **Glucose utilization from dialysate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).** *Int J Artif Organs*, 2(3):119–24, 1979.

DEMIRCI, M. S. et al. **Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients.** *Nephrol Dial Transplant*, 26:1708-1716, 2011.

DEMIRCI, S. et al. **The importance of oxidative stress in patients with chronic renal failure hypertension is treated with peritoneal dialysis.** *Cell Biochem Funct*, 29:249-254, 2011.

DEVOLVER, I, et al. **Body composition, hydration and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients.** *Perit Dial Int*, 30:208-214, 2010.

DI-GIOIA, M.C. et al. **Changes in body composition parameters in patients on haemodialysis and peritoneal dialysis.** *Nefrologia*, 32(1):108-13, 2012.

DOMBROS, NV. **Pathogenesis and management of malnutrition on chronic peritoneal dialysis patients.** *Nephrol Dial Transplant*, 16:111-113, 2001.

DRAZNIOWSKY, M. et al. **Raised serum nickel concentrations in chronic renal failure.** *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*, 21:241-6, 1985.

DREPPER, J.V. et al. **Overhydration Is a Strong Predictor of Mortality in Peritoneal Dialysis Patients – Independently of Cardiac Failure.** *PLoS ONE* 11(7): e0158741, 2016.

ERA-EDTA Registry. **ERA-EDTA Registry is an official body of ERA-EDTA. Annual Report 2015.** Atualizado em Julho de 2017. Disponível em: <<https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2015.pdf>>. Acesso em: 07 de setembro de 2017.

FAIRFIELD, K. M.; FLETCHER, R. H. **Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review.** *JaMa*, 287:3116–26, 2002. [Erratum in: *JaMa* 2002; 288:1720]

FAN, S.; DAVENPORT, A. **Does increased glucose exposure lead to increased body fat and reduce lean body mass in anuric peritoneal dialysis patients?** *Eur J Clin Nutr*, 68:1253–4, 2014.

FEIN, P.A. et al. **Relationship of Normalized Protein Catabolic Rate with Nutrition Status and Long-Term Survival in Peritoneal Dialysis Patients.** *Adv Perit Dial*, 31:45-8, 2015.

FERNANDES, N. et al. **The brazilian peritoneal dialysis multicenter study (BRAZPD): characterization of the cohort.** *Kidney International*, 108, S145-S151, 2008.

FERNANDES, N. M. S. et al. **Geografia da diálise peritoneal no Brasil: análise de uma coorte de 5.819 pacientes (BRAZPD).** *J Bras Nefrol*, 32(3):268-274, 2010.

FERNANDES, S. A., et al. **Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle.** *World J Hepatol* 18;8(29):1205-1211, 2016.

FIGUEIREDO, A. E. et al. **A Syllabus for Teaching Peritoneal Dialysis to Patients and Caregivers.** *Perit Dial Int*, 36(6):592–605, 2016.

FIGUEIREDO, A. E. et al. **Influence of the preceding exchange on peritoneal equilibration test results.** *Adv Perit Dial*, 18:75-7, 2002.

FIGUEIREDO, A. E. et al. **Peritoneal transport function and endothelium-dependet vasodilatation.** *Perit Dial Int*, 27:203-205, 2007.

FLESSNER M.F. **The transport barrier in intraperitoneal therapy.** *Am J Physiol Renal Physiol*, 288:433-442, 2005.

FOSBØL, M. Ø. ; ZERAHN, B. **Contemporary methods of body composition measurement.** *Clin Physiol Funct Imaging* 35: 81–97, 2015.

FOUQUE, D. **Nutrition support in chronic kidney disease (CKD).** In: *Nutritional support in renal failure.* ESPEN 2013.

FOUQUE, D. et al. **A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease.** *Kidney Int*, 73:391-8, 2008.

FOUQUE, D. et al. **EPBG guideline on nutrition**. *Nephrol Dial Transplant*, 22 (Suppl 2): ii45–ii87, 2007.

FRESENIUS MEDICAL CARE. **BCM - Body Composition Monitor, 2008**. Disponível em: <<http://www.fmc-ag.dk/2906.htm>> Acesso em: 23 de outubro de 2017b.

GENTON, L. et al. **Association of mortality and phase angle measured by different bioelectrical impedance analysis (BIA) devices**. *Clin Nutr*. Mar 23. pii: S0261-5614(17)30114-0, 2017. [abstract]

GRANTHAM, C. E. et al. **The potential cardiovascular benefits of low-glucose degradation product, biocompatible peritoneal dialysis fluids: a review of the literature**. *Perit Dial Int*, jul-aug;37(4):375-383, 2017.

GRUNDMANN, O.; YOON, S. L., WILLIAMS J. J. **The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients-a comprehensive review**. *Eur J Clin Nutr* 69(12):1290-7, 2015.

GRZEGORZEWSKA, A. E; MARIAK, I. **Zinc as a marker of nutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients**. *Adv Perit Dial*, 17:223-9, 2001.

GUAN, J. C. et al. **Influence of peritoneal transport characteristics on nutritional status and clinical outcome in Chinese diabetic nephropathy patients on peritoneal dialysis**. *Chin Med J*, 128:859–64, 2015.

GUAN, J. C. et al. **Influence of peritoneal transport characteristics on nutritional status and clinical outcome in Chinese diabetic nephropathy patients on peritoneal dialysis**. *Chin Med J (Engl)*, Apr 5;128(7):859-64, 2015.

GUO, C. H. et al. **Zinc supplementation alters plasma aluminum and selenium status of patients undergoing dialysis: a pilot study**. *Nutrients*, Apr 22;5(4):1456-70, 2013.

GUO, C. H. et al. **Linkage of some trace elements, peripheral blood lymphocytes, inflammation, and oxidative stress in patients undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis**. *Perit Dial Int*, 31(5):583-591, 2011.

GUO, C. H. et al. **Cu/Zn ratios are associated with nutritional status, oxidative stress, inflammation, and immune abnormalities in patients on peritoneal dialysis**. *Clinical Biochemistry*, 44:275-280, 2010.

HAMASAKI, Y. et al. **Increased peritoneal permeability at peritoneal dialysis initiation is a potential cardiovascular risk in patients using biocompatible peritoneal dialysis solution**. *BMC Nephrol*, 1(15):173, 2014.

HAMASAKI, Y. et al. **Increased peritoneal permeability at peritoneal dialysis initiation is a potential cardiovascular risk in patients using biocompatible peritoneal dialysis solution.** BMC Nephrol, Nov 1;15:173, 2014.

HAMBALI, Z. et al. **Oxidative stress and its association with cardiovascular disease in chronic renal failure patients.** Indian Journal of Nephrology, 21(1):21-25, 2011.

HAN, S. H; HAN, D. S. **Nutrition in patients on peritoneal dialysis.** Nat Rev Nephrol 7;8(3):163-75, 2012.

HASANATO, R. M. **Assessment of trace elements in sera of patients undergoing renal dialysis.** Saudi Med J, Vol. 35 (4): 365-370, 2014.

HIMMELFARB, J. **Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy.** Seminars in Dialysis, 22(6):636-643, 2009.

HIRAMATSU, T.; FURUTA, S.; KAKUTA, H. **Favorable changes in lipid metabolism and cardiovascular parameters after icodextrin use in peritoneal dialysis patients.** Adv Perit Dial, 23:58–61, 2007.

HOLMES, C. J.; SHOCKLEY, T. R. **Strategies to reduce glucose exposure in peritoneal dialysis patients.** Perit Dial Int, 20(Suppl 2):S37–41, 2000.

HSIEH, Y. Y. et al. **Long-term changes in trace elements in patients undergoing chronic hemodialysis.** Biol Trace Elem Res, 109:115–121, 2006.

HUANG, N. et al. **High peritoneal transport status was not associated with mortality in peritoneal dialysis patients with diabetes.** PLOS One, 9(10):e110445, 2014

IGNACE, S. et al. **Preserved residual renal function is associated with lower oxidative stress in peritoneal dialysis patients.** Nephrol Dial Transplant, 24:1885-1689, 2009.

JANDA, K. et al. **Peritoneal solute transport rate as an independent risk factor for total and cardiovascular mortality in a population of peritoneal dialysis patients.** Adv Perit Dial, 30:15–20, 2014.

JIANG, S. et al. **Association between serum leptin levels and peritoneal dialysis: A meta-analysis.** Experimental And Therapeutic Medicine 10: 300-308, 2015.

JOHNSON, D. W.; BROWN, F. G.; CLARKE, M. And Balanz Trial Investigators, et al. **The effect of low glucose degradation product, neutral pH versus standard peritoneal dialysis solutions on peritoneal membrane function: the balANZ trial.** Nephrol Dial Transpl, 27(12):4445–53, 2012.

JOHNSON-DAVIS, K. L. et al. **Blood enzymes and oxidative stress in chronic kidney disease: a cross sectional study.** *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 41(4):331-339, 2011.

JONES, C. H. et al. **Can reduction in extracellular fluid volume result in increased serum albumin in peritoneal dialysis patients?** *Am J Kidney Dis*, 39(4):872-5, 2002.

JOYCE, T. et al. **Trace element and vitamin concentrations in paediatric dialysis patients.** *Pediatr Nephrol*. Aug 10, 2017.

KALANDAR-ZADEH, K. et al. **A malnutrition-inflammation score is correlate with comorbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients.** *Am J Kidney Des*, 38:1251-1263, 2001.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. **A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis subjects.** *Nephrol Dial Transplant*, 14:1732-8, 1999.

KALANTAR-ZADEH, K.; KOPPLE, J. D. **Trace elements and vitamins in maintenance dialysis patients.** *Adv Ren Replace Ther*,10:170–182, 2003.

KAMEL, A. Y. et al. **Micronutrient Alterations During Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Adults: A Retrospective Study.** *Nutr Clin Pract*. 2017 Jul 1:884533617716618. doi: 10.1177/0884533617716618. [Epub ahead of print]

KITTERER, D. et al. **Gender-Specific Differences in Peritoneal Dialysis.** *Kidney Blood Press Res*, 42:276-283, 2017.

KLARENBACH, S.; MANNS, B. **Economic evaluation of dialysis therapies.** *Semin nephrol*, sep;29(5):524-32, 2009.

KOCAK H., GUMUSLU S., HAHIN E. et al. **Advanced oxidative protein products are independently associated with endothelial function in peritoneal dialysis patients.** *Nephrology*, 14:273-280, 2009.

KONINGS, C. J. A. M. et al. **Influence of fluid status on techniques used to assess body composition in peritoneal dialysis patients.** *Perit Dial Int*, 23:184-190, 2003.

KOTANKO, P.; LEVIN, N. W.; ZHU, F. **Current state of bioimpedance technologies in dialysis.** *Nephrol Dial Transplant*, 23: 808–812, 2008.

KRACHLER, M.; WIRNSBERGER, G.; IRGOLIC, K.J. **Trace element status of hemodialyzed patients.** *Biol Trace Elem Res*, 58:209–221, 1997.

KUHLMANN, M. K.; LEVIN, N. W. **How common is malnutrition in ESRD? New**

**approaches to diagnosis of malnutrition.** Blood Purif, 26: 49–53, 2008.

**KUMAR, V.A. et al. Survival of propensity matched incident peritoneal and hemodialysis patients in a United States health care system.** Kidney Int 86(5): 1016–22, 2014.

**KYU-HYANG, C. et al. Effect of icodextrin dialysis solution on body weight and fat accumulation over time in CAPD patients.** Nephrol Dial Transplant, 25:593–9, 2010.

**KYUNG, H. L. et al. Low prealbumin levels are independently associated with higher mortality in patients on peritoneal dialysis.** Kidney Res Clin Pract, 35: 169e175, 2016.

**LA MILIA, V. et al. Peritoneal equilibration test reference values using a 3.86% glucose solution during the first year of peritoneal dialysis: results of a multicenter study of a large patient population.** Perit Dial Int, Jul 11, 2017.

**LA MILIA, V. et al. Mini-peritoneal equilibration test: A simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane.** Kidney Int, 68: 840–846, 2005.

**LA MILIA, V. et al. Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 3.86% glucose: a long-term prospective evaluation.** Kidney Int, 69: 927–933, 2006.

**LEE, C.C. et al. Initial high peritoneal transport status is not a predictor of mortality in peritoneal dialysis patients.** Ren Fail, 32(7):788-95., 2010.

**LEE, S. et al. Lower serum potassium associated with increased mortality in dialysis patients: A nationwide prospective observational cohort study in Korea.** PLoS One, Mar 6;12(3):e0171842, 2017.

**LI, P. K. et al. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis.** Nat Rev Nephrol Feb;13(2):90-103, 2017.

**LI, P. K.; KWONG, V. W. Current challenges and opportunities in PD.** Semin Nephrol, 37(1):2-9, 2017.

**LI, P. K.; NG, J. K.; MCINTYRE, C. W. Inflammation and Peritoneal Dialysis.** Semin Nephrol, Jan;37(1):54-65, 2017.

**LINDHOLM, B.; BERGSTRÖM J. Nutritional management of patients undergoing peritoneal dialysis.** In: Peritoneal dialysis. Dordrecht, Netherlands: Springer, 230–60, 1989.

**LÓPEZ-GÓMEZ J.M. Evolución y aplicaciones de la bioimpedancia en el**



**manejo de la enfermedad renal crónica.** Nefrologia, 31(5):537-44, 2011.

**LU, Q. et al. Visceral fat, arterial stiffness, and endothelial function in peritoneal dialysis patients.** J Ren Nut 2008;18(6):495-502.

**LU, Q.; CHENG, L. T.; WANG, T. Visceral fat, arterial stiffness, and endothelial function in peritoneal dialysis patients.** J Ren Nut, 18(6):495–502, 2008.

**MAGGINI, S. et al. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses.** Br J Nutr, 98(Suppl 1):S29–35, 2007.

**MAGGIORE, Q. et al. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients.** Kidney Int, 50: 2103-2108, 1996.

**MAK, R. H. et al. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease.** Kidney Int, 69(5):794–7, 2006.

**MALGORZEWICZ, S. et al. Nutritional predictors of mortality in prevalent peritoneal dialysis patients.** Acta Biochim Pol, 63(1):111-115, 2016.

**MARTÍN-DEL-CAMPO, F. et al. Dietary micronutrient intake in peritoneal dialysis patients: relationship with nutrition and inflammation status.** Perit Dial Int, 32(2):183-191, 2012.

**MATTOS, A. M. et al. Proteins oxidative stress and dyslipidemia in dialysis patients.** Therapeutic Apheresis and Dialysis, 16(1):68-74, 2012.

**MEKKI, K. et al. Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on redox status in chronic renal failure patients: a comparative study.** Lipids in Health and Disease, 9:93, 2010.

**MEKKI, K. et al. Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on redox status in chronic renal failure patients: a comparative study.** Lipids Health Dis, 9:93, 2010.

**MOISSL, U. M. et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease.** Physiol Meas 27: 921–933, 2006.

**MORAES, T. P. et al. Peritoneal Dialysis in the developing world: peritoneal dialysis in Brazil: twenty-five years of experience in a single center.** Perit Dial Int, 28:492-498, 2009.

**MORELLE, J.; DEVUYST O. Water and solute transport across the peritoneal membrane.** Curr Opin Nephrol Hypertens, SEP;24(5):434-43, 2015.

MORINAGA, H. et al. **Effluent free radical are associated with residual renal function and predict technique failure in peritoneal dialysis patients.** *Perit Dial Int* 2011; in press doi:10.3747/pdi.2011.00032.

MUNGUÍA, C. et al. **Effect of zinc supplements on the nutritional status of patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis.** *Rev Invest Clin*, sep-oct;55(5):519-27, 2003.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. **United States Renal Data System Annual Data Report (2015).** Centers for Medicare & Medicaid Services. Disponível em: <<https://www.usrds.org/2015/view/Default.aspx>>. Acesso em: 07 de setembro de 2017.

NFK/KDOQI National Kidney Foundation I. **Kidney Disease–Dialysis Outcome Quality Initiative: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for nutrition in chronic renal failure.** *Am J Kidney Dis*, 35:S1–S140, 2000.

NONGNUCH, A. et al. **Strategies for preserving residual renal function in peritoneal dialysis patients.** *Clin Kidney J*, Apr;8(2):202-11, 2015.

NUNES, J.A. et al. **A simple method based on ICP-MS for estimation of background levels of arsenic, cadmium, copper, manganese, nickel, lead, and selenium in blood of the Brazilian population.** *J Toxicol Environ Health A*, 73(13-14):878-87, 2010.

ONER-IYDOGAN, Y. et al. **Appetite-regulating hormones in chronic kidney disease patients.** *J Ren Nutr*, 21(4):316–21, 2011.

PAGNIEZ, D. et al. **No increase in small-solute transport in peritoneal dialysis patients treated without hypertonic glucose for fifty-four months.** *MC Nephrology*, 18:278, 2017

PAKFETRAT, M.; MALEKMAKAN, L.; HASHEMINASAB M. **Diminished selenium levels in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients.** *Biol Trace Elem Res*, Dec;137(3):335-9, 2010.

PANNEKEET, M. M. et a. **Demonstration of aquaporin-CHIP in peritoneal tissue of uremic and CAPD patients.** *Perit Dial Int*, 16 1:S54-7, 1996.

PANORCHAN, K.; DAVENPORT, A. **Incidence and Predictors of Zinc Deficiency in Stable Peritoneal Dialysis Patients.** *Perit Dial Int*, 35(5):597-599, 2015.

PARMENTIER, S. P. et al. **Influence of peritoneal dialysis solution on measurements of fluid status by bioimpedance spectroscopy.** *Int Urol Nephrol*, 45:229–32, 2013.

PAUDEL, K. et al. **Can Bioimpedance Measurements of Lean and Fat Tissue Mass Replace Subjective Global Assessments in Peritoneal Dialysis Patients?** J Ren Nutr, Nov;25(6):480-7, 2015.

PELLICANO, R. et al. **Longitudinal Body Composition Changes Due to Dialysis.** Clin J Am Soc Nephrol, 6: 1668–1675, 2011.

PENG, F. et al. **Low prognostic nutritional index associated with cardiovascular disease mortality in incident peritoneal dialysis patients.** Int Urol Nephrol, Jun;49(6):1095-1101, 2017 .

PERL, J. et al. **The Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS): Unifying Efforts to Inform Practice and Improve Global Outcomes in Peritoneal Dialysis.** Perit Dial Int, May-Jun;36(3):297-307, 2016.

PERL, J. et al. **The peritoneal dialysis outcomes and practice patterns study (pdopps): unifying efforts to inform practice and improve global outcomes in peritoneal dialysis.** Perit Dial Int, May-jun;36(3):297-307, 2016.

PERL, J. et al and On behalf of the International Society for Peritoneal Dialysis, Arbor Research Collaborative, and the PDOPPS investigators. **Update on the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS).** Perit Dial Int, Jun; 34(4): 332, 2014.

PIETRZAK, I.; BLADEK, K.; BULIKOWSKI, W. **Comparison of magnesium and zinc levels in blood in end stage renal disease patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis.** Magnes Res, Dec;15(3-4):229-36, 2002.

PRASAD, N. et al. **Changes in nutritional status on follow-up of an incident cohort of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients.** J Ren Nutr,18(2):195-201, 2008.

RIPPE, B.; CARLSON O. **Role of water channels in peritoneal dialysis.** Perit Dial Int, 19(Suppl 2):69-113, 1999.

RIPPE, B.; KREDIET, R. **Peritoneal physiology: Transport of solute.** In: Gokal R, Nolph, 1994.

RUMPSFELD, M.; MCDONALD, S. P.; JOHNSON, D. W. **Higher peritoneal transport status is associated with higher mortality and technique failure in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations.** J Am Soc Nephrol,17:271-8. 5, 2006.

SCHWENK, A. et al. **Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment.** Am J Clin Nutr 72(2): 496-501, 2000.

SEGALL, L. et al. **Nutritional status evaluation and survival in haemodialysis**

**patients in one centre from Romania.** *Nephrol Dial Transplant*, 24(8): 2536-40, 2009.

SEO, E. Y. et al. **Effect of biocompatible peritoneal dialysis solution on residual renal function: a systematic review of randomized controlled trials.** *Perit Dial Int*, Nov-Dec;34(7):724-31, 2014.

SESSO, R. C. et al. **Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014.** *J Bras Nefrol*, 38(1):54-61, 2016.

SIES, H. **Oxidative stress: oxidants and antioxidants.** *Exp Physiol.*, Mar;82(2):291-5, 1997.

SIKANETA, T. et al. **Evaluating the Effect of a Biocompatible Peritoneal Dialysis Solution on Residual Renal Function.** *Perit Dial Int*, 9-10;36(5):526-32, 2016.

SIPAHI, S. et al. **Body compositor monitor measurement technique for the detection of volume status in peritoneal dialysis patients: the effect of abdominal fullness.** *Int Urol Nephrol*, 43:1195-1199, 2011.

STANKOVIC-POPOVIC, V. et al. **Effects of conventional versus biocompatible peritoneal dialysis solutions on peritoneal and systemic inflammation, malnutrition and atherosclerosis in CAPD patients.** *Clin Nephrol*, Oct;76(4):314-22, 2011.

STEIBER, A. L. et al. **Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review.** *J Ren Nutr*, 14:191–200, 2004.

SU, W. S. et al. **The fluid study protocol: a randomized controlled study on the effects of bioimpedance analysis and vitamin D on left ventricular mass in peritoneal dialysis patients.** *Perit Dial Int*, 31(5):529-536, 2011.

SUNDL, I. et al. **Antioxidant status of patients on peritoneal dialysis: associations with inflammation and glycoxidative stress.** *Perit Dial Int*, 29:89-101, 2009.

TANG, W. et al. **Factors contributing to formation of edema in volume overloaded continuous ambulatory peritoneal dialysis patients.** *Perit Dial Int*, 31:160-167, 2011.

TEITELBAUM, I.; BURKART, J. **Peritoneal dialysis.** *Am J Kidney Dis*, 42:1082, 2003.

TONELLI, M. et al. for **The Alberta Kidney Disease Network Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis.** *BMC Medicine* 7:25, 2009.

TWARDOWSKI, Z. J.; NOLPH, K. D.; KHANNA, R. **Peritoneal equilibration test.**

Perit Dial Bull, 7:138–47, 1987.

UNAL, A. et al. **Risk factor(s) related to high membrane permeability in peritoneal dialysis.** Renal Failure, 38:2, 238-241, 2016.

VAN BIESEN, W. et al., for the ERBP working group on peritoneal dialysis. **Evaluation of peritoneal membrane characteristics: a clinical advice for prescription management by the ERBP working group.** Nephrol Dial Transplant, 25:2052–62, 2010.

VAN BIESEN, W. et al. EURO BCM Study Group: **Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort.** PLoS One 6(2):e17148, 2011.

VANHOLDER, R. et al. **The role of trace elements in uraemic toxicity.** Nephrol Dial Transplant, 17:2–8, 2002.

WABEL, P. et al. **Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance.** Blood Purif, 27: 75–80, 2009.

WABEL, P. et al. **Importance of Whole-Body Bioimpedance Spectroscopy for the Management of Fluid Balance.** Blood Purif, 27:75–80, 2009.

WABEL P., CHAMNEY P.W., MOISSL U. Reproducibility of Bioimpedance Spectroscopy (BIS) for the Assessment of Body Composition and Dry Weight. **Journal of the American Society of Nephrology** 18: 25 A, 2007.

WABEL, P. et al. **Accuracy of bioimpedance spectroscopy (BIS) to detect fluid status changes in hemodialysis patients.** Nephrol Dial Transplant, 22(6):129, 2007.

WIESKOTTEN, S. et al. **Reference Ranges for Human Body Composition and Fluid Overload Fresenius Medical Care 2013** D GmbH, Bad Homburg, Germany. Disponível em: <[http://www.bcm-fresenius.com/mediafiles/information\\_on\\_reference\\_ranges.pdf](http://www.bcm-fresenius.com/mediafiles/information_on_reference_ranges.pdf)>. Acesso em: 11 de setembro de 2017.

WOODROW, G. **Volume status in peritoneal dialysis.** Perit Dial Int, 31(S2):S77-S82, 2011.

WU, H. Y. et al. **Risk factors for high dialysate glucose use in pd patients—a retrospective 5-year cohort study.** Perit Dial Int, 30:448–55, 2010.

XIANG, S. et al. Comparative Study on Trace Element Excretions between Nonanuric and Anuric Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. **Nutrients**, 8, 826, 2016.

XIONG, L. et al. **Faster Transport Status and Mortality in Anuric Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis.** *Blood Purif*, 40(2):160-6, 2015.

YE, H. et al. **The impact of peritoneal dialysis-related peritonitis on mortality in peritoneal dialysis patients.** *BMC Nephrology*, 18:186, 2017.

YONOVA, D.; VAZELOV, E.; TZATCHEV, K. **Zinc status in patients with chronic renal failure on conservative and peritoneal dialysis treatment.** *Hippokratia*, Oct-Dec; 16(4): 356–359, 2012.

# APÊNDICES

---

**APÊNDICE A** – Comprovante de submissão do manuscrito intitulado Is there a difference in body composition and nutritional status between peritoneal dialysis modalities after one year of treatment? à Revista *Peritoneal Dialysis International*.

Submission Confirmation		Print
<hr/>		
<b>Thank you for your submission</b>		
<hr/>		
<b>Submitted to</b>	Peritoneal Dialysis International	
<b>Manuscript ID</b>	PDI-2017-00157	
<b>Title</b>	IS THERE A DIFFERENCE IN BODY COMPOSITION AND NUTRITIONAL STATUS BETWEEN PD MODALITIES AFTER ONE YEAR OF TREATMENT?	
<b>Authors</b>	Caron-Lienert, Rafaela Poli-de-Figueiredo, Carlos Figueiredo, Ana Pinheiro da Costa, Bartira Pizzato, Alessandra Crepaldi, Carlo Ferrari, Fiorenza Giuliani, Anna Ronco, Claudio	
<b>Date Submitted</b>	31-Jul-2017	



**APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL**

**Título:** Aspectos fisiopatológicos e clínicos relacionados ao estado nutricional de pacientes em diálise peritoneal

**Equipe de Pesquisa:** Rafaela Siviero Caron Lienert, Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo, Alessandra Campani Pizzato, Bartira Ercília Pinheiro da Costa, Adriana Conti, Cristina Bombardelli, Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

**Nome do Paciente:**

---

**SOBRE A PESQUISA:** O presente projeto avalia aspectos diversos da diálise peritoneal e complicações associadas a este procedimento. Faz parte da linha de pesquisa que estuda diálise extra-renal do Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina e do laboratório de Nefrologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS.

Neste estudo serão avaliados diversos aspectos que podem influenciar na diálise peritoneal, tais como função do peritônio, marcadores presentes no sangue, na urina, função dos vasos sanguíneos, função das células e fatores genéticos.

A idéia é estudar fatores relacionados ao estado nutricional dos pacientes que possam influenciar na evolução clínica da doença e do tratamento. Estes testes poderão ajudar a diagnosticar precocemente alguns riscos relacionados ao tratamento dialítico, ou eventualmente auxiliar na formulação de novos tratamentos, tanto nutricionais quanto clínicos.

**O QUE SERÁ FEITO:** Você está sendo convidado para uma entrevista com um dos pesquisadores, na qual será perguntado se deseja participar da pesquisa. Caso concorde, após assinar o Termo de Consentimento Informado, serão coletados dados de sua história médica pregressa, e explicados os procedimentos a serem realizados, incluindo a rotina de avaliação do programa de diálise peritoneal para o teste de adequação de diálise (kt/V e PET). Parte das amostras do dialisado, sangue e urina serão separadas para realização de testes específicos para pesquisa. Os procedimentos são os mesmos de sua avaliação periódica rotineira. Será coletado um volume de aproximadamente 10 mL de sangue venoso, além de 3 coletas do dialisado no início da troca, após 2 horas e ao completar 4 horas de permanência. Ao término, uma nova troca de rotina é realizada. Com a cavidade abdominal vazia, será realizada medida da sua composição corporal, através de um aparelho específico para esta avaliação. Em seguida, ou em outro momento, conforme organizado com o pesquisador, você passará por uma avaliação ecográfica, que busca avaliar seus vasos sanguíneos e pulmão. Também serão consultados dados do seu prontuário médico.

O material biológico coletado para pesquisa será congelado e armazenado até as análises realizadas pelos pesquisadores do laboratório de Nefrologia da PUCRS e demais colaboradores. Os resultados serão publicados em revistas de circulação do meio médico e em congressos.

---

Rubrica do Pesquisador/Investigador

---

Rubrica do Paciente Participante

Para que o estudo possa ser realizado, é necessário que você faça a opção autorizando ou não a coleta dos diferentes materiais ou realização de exames:

**Urina:** \_\_\_\_\_ **AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO)**

**Sangue:** \_\_\_\_\_ **AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO)**

**Dialisado:** \_\_\_\_\_ **AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO)**

**Ecografia:** \_\_\_\_\_ **AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO)**

**Composição corporal:** \_\_\_\_\_ **AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO)**

**Análise genética:** \_\_\_\_\_ **AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO)**

• OBS.: Nem todos os testes citados acima serão necessariamente realizados.

•

**CONFIDENCIALIDADE:** Os registros serão mantidos em segredo.

**MATERIAL EM ESTUDO E ARMAZENAMENTO:** O material poderá ser utilizado apenas para esta pesquisa, ou também ser armazenado para emprego em futuros estudos. É necessário que você faça a opção autorizando ou não o armazenamento para emprego futuro: \_\_\_\_\_ **AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO).**

Se houver possibilidade de fazermos novas análises com o material coletado, será novamente solicitada a aprovação das Comissões de Ética em Pesquisa para realizar a avaliação adicional. Os estudos são desenvolvidos de forma anônima. Os resultados da pesquisa estarão disponíveis a você em qualquer momento por qualquer motivo.

**RISCOS E BENEFÍCIOS:** Os riscos ou desconfortos dessa pesquisa são considerados mínimos. Este estudo não lhe trará nenhum tipo de discriminação individual ou coletiva. O principal desconforto está relacionado à punção venosa para coleta de sangue que será feita durante a coleta dos seus exames de rotina. Para o teste de ecografia do braço é necessário inflar o manguito do aparelho de pressão de forma apertada por aproximadamente 5 minutos e este procedimento pode causar algum incômodo. Para o teste de composição corporal será necessário o deslocamento acompanhado por membro da equipe de pesquisa até o local do aparelho no Centro Clínico da PUCRS.

**LIBERDADE:** A sua participação na pesquisa é totalmente voluntária e você pode desistir, a qualquer momento, sem prejuízo do tratamento e sem a necessidade de explicar o motivo.

Eu, \_\_\_\_\_ fui informado \_\_\_\_\_ (a) \_\_\_\_\_ pelo (a) \_\_\_\_\_ dos

objetivos e justificativas dessa pesquisa de forma bem clara e detalhada. Recebi informações sobre cada passo que estarei envolvido (a). Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza, e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Estou ciente que as informações por mim fornecidas serão mantidas em segredo e usadas somente conforme opção acima. Fui informado (a) que se existem danos a minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização, conforme a lei. Também sei que não terei nenhum custo que seja relacionado à pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Rubrica do Pesquisador/Investigador      Rubrica do Paciente Participante

Caso tiver novas perguntas sobre este trabalho, posso chamar os pesquisadores pelos seguintes telefones (51) 3336-7700 ou no telefone 3320-3000 – ramais 3174 ou 2344 (51) 9335-7361 (Pesquisadora Rafaela S. Caron Lienert). O Comitê de Ética em pesquisa poderá ser contatado pelo número 3320-3000 no ramal 3345 (Comitê de Ética em Pesquisa) para qualquer dúvida como participante deste estudo.

Esta pesquisa tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS. Sob as condições acima mencionadas, concordo em participar do presente estudo. Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovando-o e assinando-o após lê-lo com todo cuidado possível.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

---

Pesquisador/Investigador

---

Paciente/Participante

**APÊNDICE C** - Resumo apresentado no XXVIII Congresso Brasileiro de Nefrologia no ano de 2016, realizado em Maceió/AL, intitulado **CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO ESTADO VOLÊMICO EM PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL.**

**Introdução:** A sobrecarga hídrica (SH) é um achado comum em pacientes em diálise peritoneal (DP) que possui impacto na mortalidade desta população. A avaliação do estado volêmico se torna importante a medida que pode promover um manejo de volume corporal adequado, evitando complicações associadas à hipervolemia crônica. Existem alguns métodos para esta avaliação, além do peso corporal e da pressão arterial, as quais podem permitir uma avaliação mais detalhada da volemia. Entre eles, a bioimpedância espectroscópica (BE) e o uso da ecografia para avaliação pulmonar e da veia cava. **Objetivo:** Correlacionar diferentes parâmetros que estimam a volemia em pacientes em diálise peritoneal. **Método:** Estudo transversal, envolvendo pacientes adultos (>18 anos) estáveis em diálise peritoneal (DP) por, pelo menos, 3 meses. Foram investigados, além de dados clínicos, valores relacionados à volemia (sobrecarga hídrica (SH); água corporal total (ACT); água intracelular (AI); água extracelular (AE); peso seco, descontando o volume infundido na cavidade abdominal e o peso seco sugerido pelo BCM), gerados através do uso da bioimpedância espectroscópica de corpo inteiro (*Body Composition Monitor* - BCM), além do diâmetro da veia cava e análise do número de linhas pulmonares, através de ecografia. **Resultados:** Foram investigados 8 pacientes (6 CAPD e 2 em APD), com média de idade de 49,3±15,3 anos; tempo médio em diálise de 16,8±14,4 meses; PAS 140,3±25,9mmHg; PAD 83,7±25,9mmHg; peso seco 70,4±14,6; peso seco pelo BCM 69,4±14,6kg; IMC peso seco 27,5±3,7kg/m<sup>2</sup>, IMC peso seco pelo BCM 27,1±3,4kg/m<sup>2</sup>; SH 1,0±1,6L; ACT 29,6±6,1; AE 14,7±4,9L; AI 14,9±2,4L; albumina 3,7±0,5g/dL; diâmetro da veia cava 1,7±0,2mm e linhas pulmonares 3,5±2,0 unidades. Através de correlação de Pearson, foram encontrados valores relevantes entre SH e AE (r=0,89; P=0,002), ACT (r=0,82; P=0,013), albumina (r=-0,80; P=0,030), peso seco (r=0,79; P=0,020) e peso seco através do BCM (r=0,72, P=0,035). PAS e ACT (r=0,76, P=0,028), AE (r=0,746, P=0,034), AI (r=0,731, P=0,040), peso seco (r=0,812, P=0,014) e peso seco através do BCM (r=0,826, P=0,011). PAD, espessura da veia cava e linhas pulmonares não apresentaram correlações significativas com demais variáveis analisadas. **Conclusão:** Os dados analisados confirmam a correlação positiva entre SH, albumina e peso, assim como da PAS e peso. O número de pacientes analisados impede uma análise mais aprofundada dos resultados, mas indica a necessidade da continuidade do estudo.

**APÊNDICE D - Resumo apresentado no XXIV Congresso Brasileiro de Nutrição no ano de 2016, realizado em Porto Alegre/RS, intitulado AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E DA VOLEMIA ATRAVÉS DA BIOIMPEDÂNCIA ESPECTROSCÓPICA DE CORPO INTEIRO EM PACIENTE EM DIÁLISE PERITONEAL.**

**Introdução:** A sobrecarga hídrica (SH) é um achado comum em pacientes em diálise peritoneal (DP) e a combinação com a inadequação do estado nutricional aumenta a mortalidade desta população. A bioimpedância espectroscópica de corpo inteiro (BCM) é uma ferramenta precisa, sensível e confiável para esta avaliação. O objetivo deste estudo foi avaliar as relações do estado nutricional e composição corporal de pacientes em DP de acordo com a volemia. **Metodologia:** Estudo transversal, envolvendo pacientes adultos estáveis em DP. Os dados gerados pela BCM foram utilizados para análise da volemia e da composição corporal e a população foi dividida entre euvolêmicos (EV) e hiperhidratados (HH). **Resultados:** Na análise com 37 pacientes em DP (70,3% caucasianos, 62,2% mulheres, idade de  $48,2 \pm 16,6$  anos, tempo médio em terapia (TDP) de 16,7 (8,3-34,1) meses, observamos 54,1% de HH, os quais apresentaram peso e Índice de Massa Corporal (IMC) aumentados em relação aos EV ( $P=0,019$ ,  $P=0,047$ ). A albumina sérica foi maior entre os EV e a Avaliação Subjetiva Global (ASG) e o Escore de Desnutrição-Inflamação (EDI) foram maiores nos pacientes HH ( $P=0,002$  e  $P=0,004$ ). Todos hipertensos também foram classificados como HH. A composição corporal não apresentou diferença entre os grupos. Na observação dos indicadores de volemia e nutrição de toda amostra, independente da classificação de hidratação, SH correlaciona-se com ASG ( $r=0,543$ ,  $P=0,001$ ), MIS ( $r=0,504$ ,  $P=0,001$ ) e inversamente com albumina sérica ( $r=-0,507$ ,  $P=0,002$ ). Correlações entre água extracelular/água intracelular e: ASG ( $r=0,482$ ,  $P=0,003$ ), MIS ( $r=0,504$ ,  $P=0,001$ ), %massa gorda ( $r=0,585$ ,  $P<0,001$ ), massa de tecido adiposo ( $r=0,460$ ,  $P=0,004$ ), creatinina sérica ( $r=-0,429$ ,  $P=0,009$ ), albumina ( $r=-0,676$ ,  $P<0,001$ ), %massa magra ( $r=-0,752$ ,  $P<0,001$ ) e massa celular corporal ( $r=-0,590$ ,  $P<0,001$ ). Correlações entre parâmetros de avaliação nutricional: ASG e EDI ( $r=0,929$ ,  $R^2=0,852$ ,  $P<0,001$ ) e ASG e EDI com albumina sérica ( $r=-0,606$ ,  $P<0,001$ ;  $r=-0,764$ ,  $P<0,001$ ) e colesterol total ( $r=-0,419$ ,  $P=0,011$ ;  $r=-0,357$ ,  $P=0,33$ ). O TDP correlaciona-se inversamente com a exposição à glicose (g/kg/semana) ( $r=-0,552$ ,  $R^2=0,305$ ,  $P<0,001$ ). **Conclusões:** A volemia de pacientes em DP possui forte associação com variáveis de estado nutricional. O uso de ferramentas que possam auxiliar na determinação correta do estado de hidratação desta população, permitirá uma avaliação mais fiel também do estado nutricional. Identificando estes fatores é possível manter um melhor controle da pressão arterial e prevenir a sobrecarga cardíaca associada a HH. Paciente melhor avaliado pode ser melhor tratado, proporcionando maior sobrevida e melhor qualidade de vida à esta população.

**APÊNDICE E - Resumo apresentado no Salão de Iniciação Científica da PUCRS, no ano de 2016, realizado em Porto Alegre/RS, intitulado ANÁLISE DE MICROELEMENTOS SÉRICOS E ESTADO NUTRICIONAL: CORRELAÇÃO EM PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL.**

Os microelementos possuem papel importante na regulação de processos vitais no organismo humano, como estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, incluindo distúrbios metabólicos presentes em pacientes em diálise peritoneal (DP). O desequilíbrio destes elementos parece promover prejuízos que podem agravar a desnutrição energética proteica (DEP) nesta população, como alterações de apetite e perda de massa magra. O objetivo do presente estudo foi avaliar o estado nutricional e os níveis séricos de microelementos em pacientes em DP, observando a relação entre estes dados. Dessa forma, vem sendo realizado um estudo de delineamento transversal, envolvendo pacientes estáveis adultos (>18 anos) em DP acompanhados pelo Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Estão sendo investigados dados clínicos, avaliação nutricional, incluindo bioimpedância espectroscópica de corpo inteiro (*Body Composition Monitor* (BCM), e análise de microelementos séricos (Cobre, Zinco, Cromo, Níquel) através da Espectrometria de Massa com Fonte de Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS). A amostra estudada, até o presente momento, consiste em 29 pacientes, predominantemente do gênero feminino (55,2%), brancos (69,0%), DP ambulatorial contínua em 75,9% dos casos, com idade média de  $47,0 \pm 15,8$  anos; peso seco  $72,4 \pm 13,9$ ; IMC  $27,4 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ , massa magra  $30,2 \pm 8,4 \text{ kg}$ , massa gorda  $30,3 \pm 11,7 \text{ kg}$  e seus índices  $11,4 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$  e  $15,6 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$ , além da massa celular corporal  $15,7 \pm 5,7 \text{ kg}$ , colesterol total  $183,4 \pm 47,6 \text{ mg/dL}$  e albumina séricos  $3,5 \pm 0,7 \text{ g/dL}$ . Valores de microelementos: cobre  $986,6 \pm 314,1 \mu\text{g/L}$ , zinco  $381,1 \pm 71,7 \mu\text{g/L}$ , cromo  $15,3 \pm 4,1 \mu\text{g/L}$ , níquel  $12,6$  ( $10,1 - 15,3$ )  $\mu\text{g/L}$ . Foram encontradas correlações para cobre com peso ( $r=0,388$ ,  $P=0,037$ ), IMC ( $r=0,449$ ,  $P=0,015$ ) e índice de massa gorda ( $r=0,370$ ,  $P=0,048$ ); e para zinco e albumina ( $r=0,527$ ,  $P=0,003$ ). Comparando a valores de referência, observa-se massa magra diminuída e massa gorda aumentada nesta população. As correlações encontradas entre variáveis do estado nutricional (peso, IMC e índice de massa gorda) e cobre sérico, assim como albumina sérica e zinco mostram uma possível associação entre a nutrição e a quantidade de microelementos no sangue. Estes resultados sugerem maior investigação desta associação no estudo em andamento.

## APÊNDICE F - Padronização da Técnica: Espectrometria de Massa com Fonte de Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS)

Padronização da técnica que utiliza Espectrometria de Massa com Fonte de Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS) para dosagem de metais em soro humano, análise multielementar com modo de operação quantitativo. Baseada nas referências Dong 2008 e



**Figura 1.** Material utilizado para realização da técnica (ICP-MS).

**Amostras:** Soro humano

**Coleta:** tubo *trace elements* (branco).

**Preparação:** centrifugado a 3000rpm por 20 minutos em centrífuga refrigerada.

**Armazenamento das amostras:** soro aliqotado em tubos tipo *Eppendorff* de 2mL e à temperatura de -80°C.

**Metais analisados:** Zn (zinco - 66), Cu (cobre - 63), Cr (cromo - 52), Se (selênio - 78), Fe (ferro - 56), Ni (níquel - 58).

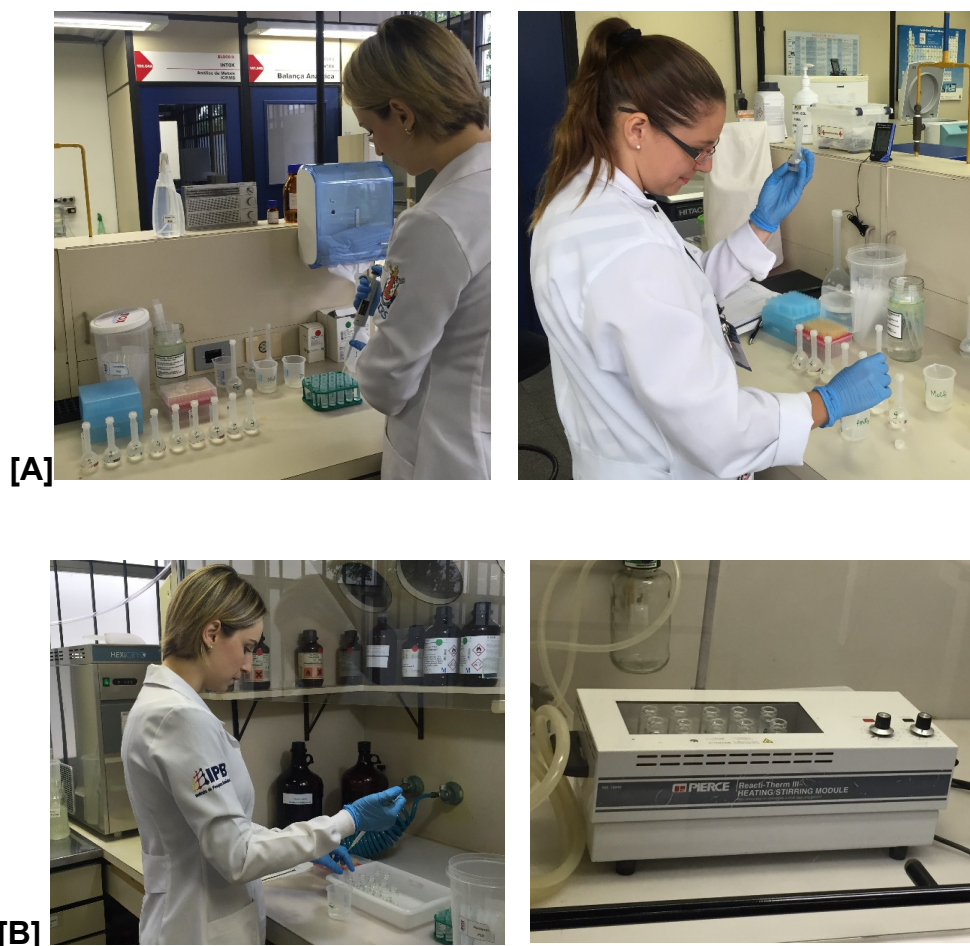
## MATERIAIS

### Preparação das soluções de uso:

Separar, para o preparo das soluções de uso: 1 balão volumétrico de 500mL, 3 balões volumétricos de 50mL e um copo de Becker para acrescentar (ajustar) o ácido nas preparações.

**Ácido:** Ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) a 2%: 15mL (com pipeta colocar 2x de 7,5mL) em 500mL de água milique

**Elementos:** Multielementar (500ppb - 100mg/L) preparar 250 $\mu\text{L}$  em 50mL de  $\text{HNO}_3$  a 2%; Zinco (500ppb - 1000mg/L) preparar 25 $\mu\text{L}$  em 50mL de  $\text{HNO}_3$  a 2%; Germanio (500ppb - 1000mg/L) preparar 25 $\mu\text{L}$  em 50mL de  $\text{HNO}_3$  a 2%.



**Figura 2.** Preparo das curvas de calibração [A] e preparo das amostras e processo de digestão [B].





**Figura 3.** Realização da Espectrometria de massa com fonte de plasma indutivamente acoplado (ICP-MS).

## PROCEDIMENTOS

### **Preparação da Curva de Calibração (Figura 2A):**

Separar, para o preparo da curva de calibração: 11 balões volumétrico de 25mL, o primeiro (1) não será utilizado.

Em balão volumétrico de 25mL

- |         |   |
|---------|---|
| 1 [0]   | adicionar 0 de padrão multielementar e 0 $\mu\text{L}$ de zinco                       |
| 2 [0.1] | adicionar 5 $\mu\text{L}$ de padrão multielementar e 5 $\mu\text{L}$ de zinco         |
| 3 [0.5] | adicionar 25 $\mu\text{L}$ de padrão multielementar e 25 $\mu\text{L}$ de zinco       |
| 4 [1]   | adicionar 50 $\mu\text{L}$ de padrão multielementar e 50 $\mu\text{L}$ de zinco       |
| 5 [5]   | adicionar 250 $\mu\text{L}$ de padrão multielementar e 250 $\mu\text{L}$ de zinco     |
| 6 [10]  | adicionar 500 $\mu\text{L}$ de padrão multielementar e 500 $\mu\text{L}$ de zinco     |
| 7 [25]  | adicionar 1.250 $\mu\text{L}$ de padrão multielementar e 1.250 $\mu\text{L}$ de zinco |
| 8 [50]  | adicionar 2.5mL de padrão multielementar e 2.5mL de zinco                             |
| 9 [100] | adicionar 5mL de padrão multielementar e 5mL de zinco                                 |

Branco 2 da curva

**Preparação das amostras para o processo de digestão (Figura 2B):**

Passar as amostras descongeladas no *vortex* por 10 segundos

Transferir **150µL** de soro para tubos de vidro (vials)

Acrescentar **400µL** of HNO<sub>3</sub> (concentrado) e 200µL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Montar um branco para as amostras (somente com **400µL** of HNO<sub>3</sub> (concentrado) e 200µL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Colocar em bloco de aquecimento 60° C durante 2 hora

Ao final de 1h, acrescentar 100µL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em todas as amostras, incluindo os brancos das amostras.

**Preparação das amostras para análise em ICP-MS:**

Ao final das 2 horas de aquecimento, diluir as amostras adicionando:

**100µL** Germânio (Ge) (1°); **4,8mL** de HNO<sub>3</sub> 2% (2°) e 0.5µg/mL (padrão interno)

**Material necessário para leitura:**

Separar tubos de plástico para leitura: 10 para curva e o numero necessário conforme amostras a serem lidas em ICP-MS e outros 2 brancos para as amostras.

Para a curva:

Pipetar **100µL** Germânio (Ge) e **4,8mL de cada ponto da curva.**

Preparar 1 ponto zero com **100µL** Germânio (Ge) (1°) e **4,8mL de** HNO<sub>3</sub> 2% (2°) e outro igual para limpeza.

Transferir todas as soluções preparadas da curva para os tubos de plástico (já para leitura).

Transferir todas amostras (já diluídas) para os tubos de plástico para leitura

Acrescentar **100µL** Germânio (Ge) em todos tubos da curva, incluindo brancos

**ICP-MS Análise (Figura 3):**

No sistema serão registrados:

Branco HNO<sub>3</sub>

P1 0ng/mL

P2 0.1 g/mL

P3 0.5ng/mL

P4 1ng/mL

P5 5ng/mL

P6 10ng/mL

P7 25ng/mL

P8 50ng/mL

P9 100ng/mL

Limpeza

Branco amostras 1

Branco amostras 2

Amostras 1, 2, etc.

Montar os tubos de plástico no aparelho e ler no ICP-MS.

**Resultados:**

Analisar qual leitura esta mais estável (com ou sem gás hélio) e escolher.

Observar se os resultados encontrados estão dentro da curva de calibração realizada para a técnica.

**Para o cálculo:**

Branco = utilizada a media dos dois brancos das amostras.

Valores utilizados = descontando a media do branco para cada resultado pelo ajuste da diluição:

Quando utilizado 100µL de amostra em 5mL sabe-se que o resultado deve ser multiplicado por 50.0 ( $5000\mu\text{L}/100\mu\text{L} = 50$ )

**Quando utilizado 150µL de amostra em 5mL sabe-se que o resultado deve ser multiplicado por 33.3 ( $5000\mu\text{L}/150\mu\text{L} = 33.30$ )**

Sabendo que o valor está sendo expresso por ppb, devemos utilizar as unidades mcg/L ou ng/mL

Para as amostras com valores muito altos, acima 1000, pode ser expresso em mcg/mL, mg/L, ou seja, deve ser dividido por 1000 (ppm).

## APÊNDICE G - Protocolo de Revisão Sistemática intitulado **THE IMPACT OF OVERHYDRATION ASSESSED BY BIOIMPEDANCE ON MORTALITY IN DIALYSIS PATIENTS (PROTOCOL)**.

Este protocolo busca investigar o impacto da hipervolemia verificada por bioimpedância em pacientes em diálise. Entendendo que não há consenso sobre o impacto da hipervolemia, avaliada através da bioimpedância, sobre mortalidade de pacientes em diálise, foi realizado um protocolo de revisão sistemática, submetido e publicado no *Prospero* (registro internacional de revisões sistemáticas da Universidade de York - DOI 10.15124/CRD42015017651). O presente estudo está em andamento.

Neste apêndice, serão apresentados o protocolo da Revisão Sistemática publicado no *Prospero* (*University of York*) e os dados preliminares provenientes do material de busca nas diferentes bases de dados investigadas. A investigação, análise crítica dos artigos e escrita dos resultados estão em elaboração.

### Protocolo de Revisão Sistemática Publicado

UNIVERSITY *of York*  
Centre for Reviews and Dissemination

**NHS**  
National Institute for  
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

#### The impact of overhydration assessed by bioimpedance on mortality in dialysis patients (Protocol)

Rafaela S Caron-Lienert, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo, Ana Elizabeth Figueiredo, Alessandra Pizzato, Bartira Pinheiro-da-Costa, Caroline Anele

#### Citation

Rafaela S Caron-Lienert, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo, Ana Elizabeth Figueiredo, Alessandra Pizzato, Bartira Pinheiro-da-Costa, Caroline Anele. The impact of overhydration assessed by bioimpedance on mortality in dialysis patients (Protocol). PROSPERO 2015:CRD42015017651 Available from [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42015017651](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017651)

#### Review question(s)

This review aims to look at the evidence that makes over hydration a risk factor for mortality and to establish how much this status affects the mortality and other negative outcomes among dialysis patients.

The main objectives are:01. To determine whether over hydration assessed by bioimpedance is associated with mortality;

02. To determine whether over hydration assessed by bioimpedance is associated with cardiovascular events and hospitalization

03. To determine any adverse effects associated with over hydration.

### *Condition or domain being studied*

Fluid overload control is one of the most difficult conditions in dialysis patients (Woodrow 2011, Wabel 2008). A study that observes the influence of such condition indicated that the hydration state is an important and independent predictor of mortality in chronic hemodialysis (HD) patients, secondary only to the presence of diabetes (Wizemann 2009). Taking into account the difficulty to determine it and, in order to define the prognosis, it is essential to measure the hydration status by a quantitative method.

According to Van Biesen et al., this comorbidity also occurs in peritoneal dialysis (PD); a severe fluid overload was present in 25.2% of 639 prevalent PD patients in a cross-sectional cohort (EuroBCM2011) from different European countries classified by a bioimpedance spectroscopy device: the Body Composition Monitor (BCM). The commonest cause of mortality in dialysis patients, independently of the modality, is cardiovascular diseases; and the over hydration is strongly associated with left ventricular hypertrophy (LVH) in PD (Cader 2014) and HD patients.

The relationship between volume expansion and cardiac morbidity has been widely described (Van Biesen 2013). On the other hand, the high mortality among dialysis patients is not only explained by the high cardiovascular mortality but also by other causes which are also increased in such population (de Jager 2009).

Although, it is known that fluid overload is a frequent situation in dialysis patients, regarding modality, its influences on mortality are still not quantitatively known. Clarifying how much hypervolemia impacts mortality offers a better and straight care for such population by improving the monitoring of volemia, making dietary strategies as well as dialysis prescription which facilitate euvolemia status.

### *Review question*

This review aims to look at the evidence that makes over hydration a risk factor for mortality and to establish how much this status affects the mortality and other negative outcomes among dialysis patients.

### *Objectives*

1. To determine whether over hydration assessed by bioimpedance is associated with mortality;
2. To determine whether over hydration assessed by bioimpedance is associated with cardiovascular events and hospitalization
3. To determine any adverse effects associated with over hydration.

### *Searches*

Literature search will be performed using a pre-defined search strategy. Initially, the titles and abstracts will be screened. Studies containing potentially relevant information for the review will be retained, whereas studies that do not meet the pre-specified criteria will be discarded. Two authors will independently review and select studies from MEDLINE, EMBASE, SCIELLO, LILACS, Cochrane database. All of the potentially relevant studies will, then, be uploaded to a reference management software database (Review Manager 5). Each author will review the full text of the retained articles to assess suitability for the study inclusion. Reasons for exclusion will be noted. A cross check will be performed among all authors to determine the final eligibility for inclusion. Disagreement will be arbitrated by a third reviewer so that a consensus is reached.

*Selection criteria:* Randomized controlled trials (RCTs), quasi-RCTs, prospective and retrospective longitudinal cohort studies were eligible for inclusion, comparing the over hydration assessed by bioimpedance to euvoemia in dialysis patients. Transversal studies and reviews will not be included in the review.

### *Participants/population*

*Inclusion criteria:* All adult patients requiring dialysis due to chronic kidney disease, regardless of the modality, undertaking treatment within a minimum of three months, will be considered eligible for inclusion. The methods to determine voemia in these patients will be bioimpedance and others methods to assessment will be excluded. Trials including pediatric subjects or mixed pediatric and adult populations will also be adopted.

*Exclusion criteria:* Other studies using rats or those parts of basic research will be excluded from the review as well as in vitro studies. Patients with acute kidney injury will be excluded.

*Comparator(s)/ control:* The control group will be considered euvolemic patients.

#### *Types of outcome measures*

- *Primary outcomes:* The primary outcome is the incidence of mortality after over hydration compared to euvolemia assessed by bioimpedance.
- *Secondary outcomes:* The secondary outcomes are the incidences of cardiovascular outcomes and hospitalizations. Cardiovascular outcomes will be defined by any cardiac event.

#### *Data extraction*

Data will be extracted independently by all three authors using a data extraction form, which will be designed by AS and piloted by all three authors. The information obtained will be cross-checked by each author. Disagreement will be arbitrated so that a consensus is reached. In case more than one publication of a single study is found, reports will be grouped together and the most complete data set will be included. Any discrepancy between published versions will be highlighted.

#### *Strategy for data synthesis*

The data from the available randomized controlled trials will be pooled using the random effects model (Der Simonian 1986); however, the fixed effects model (Egger 1997) will also be carried out to ensure the robustness of the model and susceptibility to outliers. The random effects model must be used for the primary analysis as there may be variability in the method to determine the over hydration condition amongst trials of this nature, and some heterogeneity may be expected. Before a pooled data analysis is performed for each outcome of interest, the authors will assess all the relevant studies to determine the eligibility of data comparison.






Results will be presented within the narrative if sufficient comparable data are not available to commence a pooled analysis for a specific outcome.



# ANEXOS

---

**ANEXO A - Carta aceite para realização do período de Doutorado Sanduiche no *International Renal Research Institute of Vicenza* – Departamento Internacional de Nefrologia, Diálise e Transplante Renal.**

**Regione Veneto**  
**Dipartimento Interaziendale di Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale ULSS 6 – ULSS 5**  
**Unità Operativa Complessa di Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale**  
 Ospedale Civile San Bortolo, ULSS 6 Vicenza  
 Direttore: Prof. Claudio Ronco

Vicenza March 16<sup>th</sup>, 2015

Dear Dr Rafaela S Caron-Lienert

We have the pleasure of accepting you to be a member of the international fellowship group at the Nephrology unit, International Renal Research Institute of San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy in the role of visiting fellow.

You may use this email for your institution or application for local grant support. If necessary, an email regarding visa paperwork and a separate invitation letter (in Italian) for your visa will be sent at a later date.

You will be involved with all aspects of the Nephrology department (Critical Care Nephrology, Dialysis and Transplants) interacting with the medical staff. You are expected to actively participate in various research projects and epidemiological studies which are currently underway as well as those yet to commence. You will also participate in meetings and conferences on a regular basis and you will wear a badge to be used for clocking in and out for a minimum of 40 hours per week.

You will not receive any compensation and you will be full time visiting fellow on a voluntary basis. We will not be able to cover any cost due to your presence and we will not be able to support your trip in any form. You will not receive any payment from the hospital nor from other parties connected to the hospital.

Your rotation will begin **June 15<sup>th</sup>, 2015**. The initial 1-2 weeks are used for paperwork, to familiarize yourself with the city and environs, how to get to/from the hospital, and to overlap with one of the departing fellows to facilitate endorsement of ongoing projects and preliminary orientation to the hospital and department's activities. Your rotation will be for **3** months. You are expected to be physically present in the department during your last 2 weeks. There will be no exceptions. Please keep this in mind when planning any trips/ vacations.

As mentioned, you will be formally evaluated during your first 2-3 months in the department. Rather than individual achievement, the fellowship program places greater value on teamwork, flexibility, ability to contribute to team goals and enhance the work environment. These evaluations will be discussed with you and will be the basis for completion or early termination of your projected stay. In addition, a final evaluation will be sent directly to your department within 1-2 months of the completion of your fellowship.

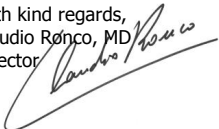
You will receive a separate email about housing options in Vicenza at a later date.


If you are applying for local grant support, please keep us updated of the status of application. Once approved, we can send the necessary paperwork for your visa application.

Please do not hesitate to contact us if you have any further inquiries.


We are proud to say that multitasking and teamwork are highly valued traits in Vicenza, and we are happy to welcome you to our team.

With kind regards,  
 Claudio Ronco, MD  
 Director







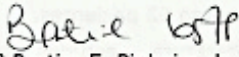
Unità Operativa di Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale - Ospedale San Bortolo – Vicenza, Certificata ISO 9001:2000



---

Segreteria : Lunedì-Venerdì dalle 8.30 alle 13,00 – Lunedì-Giovedì dalle 13,30 alle 16,00 Telefono 0444 753650 fax 0444 753973  
 e-mail: [segreteria.nefrologia@ulssvicenza.it](mailto:segreteria.nefrologia@ulssvicenza.it) web site: [www.nefrologiavicenza.it](http://www.nefrologiavicenza.it)  
 Servizio Emodialisi di Arzignano tel. 0444 479158 fax 0444 479159 - Servizio Emodialisi Valdagno tel. 0445 423311 fax 0445 406188

**ANEXO B - Parecer de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da PUCRS.**

		Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul FACULDADE DE MEDICINA COMISSÃO CIENTÍFICA
Porto Alegre, 21 de junho de 2012.		
Senhor(a) Pesquisador(a)		
A Comissão Científica da Faculdade de Medicina e do Hospital São Lucas da PUCRS avaliou e aprovou seu projeto de pesquisa intitulado "ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E CLÍNICOS RELACIONADOS AO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL".		
O projeto, assim como todos os documentos que o acompanharam, os quais receberam a presente aprovação, devem ser submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa / PUCRS através da Plataforma Brasil, nas mesmas versões apresentadas a esta Comissão.		
Atenciosamente,		
 Profª Bartira E. Pinheiro da Costa Coordenadora da Comissão Científica FAMED-HSL/PUCRS		
Ilmo Sr Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo Coordenador do Projeto de Pesquisa		



### PARECER DO RELATOR

**1. Título:** adequado, claro, conciso?

Sim.

**2. Introdução:** fundamentação, justificativa e relevância adequadas e pertinentes? Hipótese é apresentada?

Sim.

**3. Objetivos:** claros e adequados?

Sim.

**4. Métodos**

a. **Delineamento:** clareza, mascaramento,...

Delineamento adequado para o propósito.

b. **Pacientes ou material:** critérios de inclusão e exclusão, fatores de confusão,...

A metodologia está apresentada no projeto.

c. **Aferição das variáveis:** limitações, subjetividade,...

O protocolo inclui as medidas e informações que são necessárias para o propósito do estudo.

d. **Estatística:** cálculo do tamanho da amostra, valor de p, poder, testes estatísticos,...

O cálculo do tamanho amostral consta no projeto como 62 pacientes.

**5. Referências bibliográficas:** revisão da literatura, estudos prévios relevantes,...

Bibliografia adequada.

**6. Avaliação final**

a. Aprovado  21.06.12

b. Retornar com modificações para avaliação


c. Reprovado

• **Questões específicas** (em caso de retorno para modificações):

O projeto já foi previamente aprovado pela Comissão Científica do PPGMCS/FAMED/PUCRS. A Comissão Científica FAMED/HSL/PUCRS ratifica o parecer de aprovação.

*BPC*  
Barbara Evelyn Pinheiro da Costa  
Coordenadora da Comissão Científica  
FAMED - HSL - PUCRS

**ANEXO C - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.**

<p><b>PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL - PUC/RS</b></p> 
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>
<b>Título da Pesquisa:</b> ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E CLÍNICOS RELACIONADOS AO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL
<b>Pesquisador:</b> Carlos Eduardo Poli de Figueiredo
<b>Área Temática:</b>
<b>Versão:</b> 3
<b>CAAE:</b> 04638812.4.0000.5336
<b>Instituição Proponente:</b> UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA
<b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio
<b>DADOS DO PARECER</b>
<b>Número do Parecer:</b> 224.375
<b>Data da Relatoria:</b> 15/03/2013
<b>Apresentação do Projeto:</b>
Projeto de mestrado. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE. Mestranda Rafaela Siviero Caron Lienert, orientador Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo, co-orientadores Dra. Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo e Dra. Alessandra Campani Pizzato. Projeto bem estruturado e detalhado. N=62.
<b>Objetivo da Pesquisa:</b>
<b>Objetivo Primário:</b> Estudar aspectos fisiopatológicos e clínicos relacionados ao estado nutricional de pacientes em diálise peritoneal.
<b>Objetivo Secundário:</b> Avaliar o estado nutricional; Avaliar a função peritoneal; Avaliar o estresse oxidativo; Avaliar a função endotelial; Verificar a associação entre o estado nutricional, função peritoneal, estresse oxidativo e função endotelial.
<b>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b>
<b>Riscos:</b> Os riscos ou desconfortos dessa pesquisa são considerados mínimos. Este estudo não trará nenhum tipo de discriminação individual ou coletiva. O principal desconforto está relacionado a

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



punção venosa para coleta de sangue que será feita durante a coleta dos seus exames de rotina.

Para o teste de verificação da dilatação mediada por fluxo será realizada ecografia do braço, quando será necessário inflar o manguito do aparelho de pressão de forma apertada por aproximadamente 5 minutos e este procedimento pode causar algum incômodo.

Para o teste de composição corporal será necessário o deslocamento acompanhado por membro da equipe de pesquisa até o local do aparelho no Centro Clínico da PUCRS.

**Benefícios:**

Conhecer as características de estado nutricional e composição corporal, estresse oxidativo e função endotelial e as suas relações na DP e em diferentes tipos de transportadores de membrana peritoneal poderá promover importantes achados que poderão auxiliar no tratamento destes pacientes. É estudo observacional e não há benefícios nesta fase.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo transversal. N=62 População/Amostra: Todos pacientes com IRC em DP (CAPD e DPA) como TRS do Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

**Critério de Inclusão:**

serão incluídos no estudo os pacientes maiores de 18 anos que aceitarem participar da pesquisa, após lerem e assinarem o termo de consentimento informado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

**Critério de Exclusão:**

Estudo transversal. N=62 População/Amostra: Todos pacientes com IRC em DP (CAPD e DPA) como TRS do Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

**Critério de Inclusão:**

serão incluídos no estudo os pacientes maiores de 18 anos que aceitarem participar da pesquisa, após lerem e assinarem o termo de consentimento informado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

**Critério de Exclusão:**

serão excluídos do estudo os pacientes clinicamente instáveis, com infecção sistêmica atual, peritonite nos últimos 30 dias, doença ativa diagnosticada ou intercorrência clínica aguda que necessite de internação hospitalar; pacientes com alguma contra-indicação para realizar bioimpedância: presença de algum implante metálico ou dispositivo eletrônico, amputação, gestação ou lactação; presença de fistula em ambos os braços, impossibilitando a verificação da DMF por ecografia e colocação dos eletrodos de bioimpedância. Pacientes com infecção do local de saída, sem manifestação sistêmica ou peritonite, não serão

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



excluídos.

Apresenta adendo solicitando a captação de imagens da espessura da camada mio-intimal das carótidas, diâmetro da veia cava e ultrassom pulmonar e inclusão de dosagens séricas de metais.

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

Todos os termos de apresentação obrigatória estão incluídos.

**Recomendações:**

Não há recomendações a fazer.

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

Não existem pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Todas as modificações sugeridas por este CEP foram atendidas.

PORTO ALEGRE, 20 de Março de 2013

---

**Assinador por:**  
**Rodolfo Herberto Schneider**  
(Coordenador)

**ANEXO D** Parecer do orientador sobre os trabalhos desenvolvidos durante o período de Doutorado Sanduiche.



**PROGRAMA DE DOUTORADO SANDUÍCHE NO EXTERIOR - PDSE**

Porto Alegre, 02 de dezembro de 2015.

**PARECER DO ORIENTADOR  
SOBRE OS RESULTADOS DESENVOLVIDOS NO EXTERIOR**

Durante o período de Doutorado Sanduiche (junho a setembro de 2015), a aluna Rafaela Siviero Caron Lienert participou integralmente das atividades de pesquisa no Departamento de Nefrologia e Transplante no *International Renal Research Institute (IRRI)*, no Hospital San Bortolo, em Vicenza, na Itália, permanecendo em torno de 8 horas diárias no local de trabalho. As atividades desenvolvidas por ela foram desde os *rounds* multidisciplinares no turno da manhã como as atividades complementares de montagem de apresentações juntamente com os demais alunos de *fellowship*. O foco de seu trabalho foi desenvolvido a partir do projeto de pesquisa proposto pela aluna, enviado antes da sua partida para Itália, o qual foi amplamente discutido e o seu desenvolvimento foi acompanhado durante todo o período pelos profissionais Dr. Carlo Crepaldi e Dra. Fiorenza Ferrari. Neste período, a aluna desenvolveu a coleta dos dados, análise de resultados e escrita de 4 manuscritos para posterior publicação. Neste momento, a aluna e os profissionais do *International Renal Research Institute of Vicenza* estão trabalhando em parceria para a finalização destes trabalhos.

Todo o processo de pesquisa e desenvolvimento da aluna durante o período em que permaneceu na Itália foi acompanhado pelo Professor Dr. Cláudio Ronco.

Carlos E. Poli de Figueiredo  
Nefrologia e Medicina Intensiva  
CRMERS 13112

Orientador  
**CARLOS EDUARDO POLI DE FIGUEIREDO**

[cpoli@pucrs.br](mailto:cpoli@pucrs.br)



**ANEXO E** Parecer do orientador do exterior sobre os trabalhos desenvolvidos durante o período de Doutorado Sanduiche.



**Regione Veneto**

**Dipartimento Internazionale di Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale ULSS 6 – ULSS 5**  
 International Renal Research Institute of Vicenza (IRRV)  
 Centro Specializzato Regionale per le Terapie Dialitiche nell'insufficienza Renale Acuta e Cronica  
 e per le Tecnologie Extracorporee di Supporto Multi-Organico  
 Ospedale Civile San Bortolo, Vicenza  
 Direttore: Prof. Claudio Ronco

To whom it may concern

November 23, 2015

I am writing this letter as Director of the Department of Nephrology and Transplantation at the International Renal Research Institute (IRRV), San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy, to comment on Rafaela Siviero Caron Uenert research performance during the period of her fellowship in Vicenza. IRRIV is a research Institute, supported by a non-profit organization AARVI (Associazione Amici del Rene di Vicenza onlus) and integral part of Vicenza San Bortolo Hospital's Nephrology Dialysis and Renal Transplant Department. The mission of this Institute is to contribute to improvement of knowledge about renal disease and its treatment, through a multidisciplinary international collaborative research. IRRIV continually sees researchers coming from all around the World working in collaboration, under a team spirit. There are Nephrologists but also Physicians with different Specializations, Biologists, Biotechnologists, Engineers, Pharmacists, Economists and Sociologists. It is a modern Center where abilities of young Investigators join skilled Doctors' experiences and competencies, set in locations endowed with the best technological and scientific instrumentation.

During this period (June to September, 2015) Rafaela Siviero Caron Uenert faithfully participated in daily rounds, spending approximately 8 hours of each day reviewing data, monitoring outcomes and discussing her results with the research team, specially Dr. Carlo Crepaldi and Dr. Florenza Ferrari. Rafaela sent her project before arriving in Vicenza, and thus she started immediately to discuss her project and to collect and analyze the data. She collected, organize and summarize data for 4 papers, talking about body composition and the relationship of glucose exposure load and peritoneal transport leading to possible composition changes of PD fluids. All the work was supervised by me and my team at IRRIV. She did the statistical analysis during this period and now she is writing the results to prepare this 4 publications in the near future under our supervision.

Sincerely,

Claudio Ronco, MD

Director  
 Dep. Nephrology Dialysis & Transplantation  
 International Renal Research Institute (IRRV)  
 San Bortolo Hospital  
 Viale Rodolfo, 37  
 36100 Vicenza, Italy  
 Tel. +39 0444 753869  
 Tel. Fax. +39 0444 753949



Dipartimento di Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale - Certificato UNI EN ISO 9001

Segreteria : Lunedì-Venerdì dalle 8.30 alle 13.00 – Lunedì-Chivedì dalle 13.30 alle 16.00  
 Telefono 0444 753650 fax 0444 753973 e-mail: [segreteria nefrologia@ulssvicenza.it](mailto:segreteria nefrologia@ulssvicenza.it) web: [www.nefrologiavicenza.it](http://www.nefrologiavicenza.it)  
 Emodialisi di Arrigiano tel. 0444 479158 fax 0444 479159 Emodialisi Valdagno tel. 0445 423311 fax 0445 406188





Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Pró-Reitoria de Graduação  
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar  
Porto Alegre - RS - Brasil  
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564  
E-mail: [prograd@pucrs.br](mailto:prograd@pucrs.br)  
Site: [www.pucrs.br](http://www.pucrs.br)