

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA  
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIANA SCHECHTEL KOCH

MONITORIZAÇÃO DOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA DOENÇA RENALCRÔNICA:  
APLICAÇÃO DE SENSOR niICP BrainCare® E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

PONTA GROSSA

2023

MARIANA SCHECHTEL KOCH

MONITORIZAÇÃO DOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA:  
APLICAÇÃO DE SENSOR niICP BrainCare® E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção de grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas, Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso

PONTA GROSSA

2023



K7 Koch, Mariana Schechtel  
Monitorização dos diferentes estágios da doença renal crônica: aplicação de Sensor  
nilCP BrainCare® e avaliação laboratorial / Mariana Schechtel Koch.  
Ponta Grossa, 2023.  
129 f.

Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas - Área de Concentração: Fármacos,  
Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia), Universidade Estadual de Ponta  
Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso.

1. Complacência intracraniana. 2. Autorregulação cerebral. 3. Hipotensão  
intracraniana. 4. Diabetes mellitus. 5. Lúpus eritematoso sistêmico. I. Velloso, José Carlos  
Rebuglio. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Fármacos, Medicamentos e  
Biociências Aplicadas à Farmácia. III. T.

CDD: 615

	<b>PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS</b>  <b>Associação Ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste e a Universidade Estadual de Ponta Grossa</b>	
---	---	---

ATA DE EXAME DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÁRMACOS, MEDICAMENTOS E BIOCÊNCIAS APLICADAS À FARMÁCIA NÚMERO 06/2023 DA DOUTORANDA MARIANA SCHECHTEL KOCH, REALIZADA NO DIA 26 DE OUTUBRO DE 2023, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

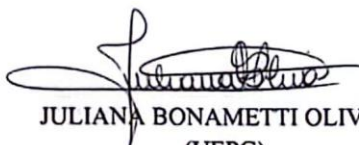
Aos vinte e seis dias do mês de outubro de dois mil e vinte e três, às 14h, na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), em sessão aberta, no Auditório de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Sala 115, Bloco M, sob a presidência da Professora Doutora Juliana Bonametti Olivato, reuniu-se a Banca Examinadora de defesa de tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas da doutoranda **MARIANA SCHECHTEL KOCH**, na linha de pesquisa: Avaliação Química e Biológica de Produtos Naturais, constituída pela Professora Doutora JULIANA BONAMETTI OLIVATO e demais Doutores (membros titulares): JULIO CÉSAR MINÉ (UEPG/PR); MARCELO MACHADO FERRO (UEPG/PR); CRISTIANE RICKLI BARBOSA (CENTRO UNIVERSITÁRIO INTEGRADO DE CAMPO MOURÃO/PR); e DEBORA RAFAELLI DE CARVALHO ÁVILA. Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e à candidata das normas que regem o exame de defesa de tese de Doutorado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores, para arguição. O título do trabalho foi: "MONITORIZAÇÃO DOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA: APLICAÇÃO DE SENSOR niICP BrainCare® E AVALIAÇÃO LABORATORIAL".

Encerrada a defesa, a banca considerou aprovada a tese, considerada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. A aluna deverá entregar, no prazo de até 30 (trinta) dias, a versão definitiva da Tese de Doutorado, com as modificações sugeridas pelos membros da Banca Examinadora. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Observações (se necessário): \_\_\_\_\_

Alteração de título: sim  não

Novo título: \_\_\_\_\_



JULIANA BONAMETTI OLIVATO  
(UEPG)  
Presidente



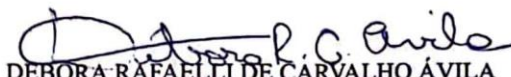
JULIO CÉSAR MINÉ  
(UEPG/PR)  
Titular



MARCELO MACHADO FERRO  
(UEPG/PR)  
Titular



CRISTIANE RICKLI BARBOSA  
(CENTRO UNIVERSITÁRIO INTEGRADO DE CAMPO MOURÃO/PR)  
Titular



DEBORA RAFAELLI DE CARVALHO ÁVILA  
(CESCAGE/PR)  
Titular

Dedico à minha família, que tanto amo.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso, pelo aceite em me orientar, por me conduzir com excelência durante estes anos de doutorado e pela amizade que construímos.

À equipe brain4care pela disponibilidade do equipamento e por todo suporte prestado, tornando possível a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Fábio André dos Santos e à AAC&T pelo apoio com as análises estatísticas.

À querida Prof<sup>a</sup>. Dra. Marcia Regina Paes de Oliveira, minha primeira orientadora, que me apresentou ao mundo acadêmico e prontamente me aceitou como estagiária em docência na disciplina de histologia.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Juliana Bonametti Olivato, que na ausência do meu orientador, assumiu o posto com muita paciência e dedicação.

A todos os funcionários da Terapia Renal Substitutiva do Hospital Santa Casa de Misericórdia, que foram muito solícitos e gentis durante todas as etapas em que estive na TRS.

Ao Dr. Gilberto Baroni por toda ajuda prestada, tanto na parte prática quanto na teórica, e por comemorar comigo cada etapa concluída.

Aos colegas da Pós-graduação e do laboratório M-21, que tão bem me receberam, pela colaboração neste trabalho. Um agradecimento especial às minhas amigas: Cris, por todo auxílio na idealização e execução deste trabalho, à Bianca, pelo companheirismo durante todas as etapas e pelas discussões que tanto enriqueceram esta pesquisa, à Edimara, que tive a sorte de ter como estagiária, coorientada e companheira de coletas, e à Bruna que sempre me motivou a continuar, mesmo com todas as dificuldades.

À cada paciente que aceitou participar deste estudo, contribuindo na minha formação científica e humana.

Aos meus pais Roberto e Marcia, pelo amor incondicional, por me fazerem acreditar e ir atrás dos meus sonhos; e pelo suporte emocional e financeiro. Tudo que sou, devo a vocês!

Às minhas irmãs Fernanda e Isabela, por todo apoio e incentivo e pelas “ajudinhas” nos momentos em que sozinha eu não teria dado conta!

Aos meus avós Pedro e Rose, exemplos de fé, por sempre me incluírem em suas orações e torcerem por mim.

Ao Paulo, que torna a minha caminhada mais leve e feliz, por todo incentivo, amor e cumplicidade.

À minha doce e amada filha Maria Eduarda, que muitas vezes sem entender o porquê de minhas ausências, foi quem me trouxe força e ânimo para seguir em frente.

Aos meus sogros Paulo e Simone por me acolherem como filha e sempre me ampararem nos momentos de dificuldade.

A Deus, por todas as bênçãos e conquistas na minha vida.

Aos demais familiares e amigos, que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos (Código de Financiamento 001).

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas,  
mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra  
alma humana”.

(Carl Jung)



## RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela perda gradual e irreversível da função renal ao longo do tempo, causada principalmente por diabetes e hipertensão arterial, e que devido à sua prevalência crescente em todo o mundo, bem como ao seu impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e nos custos associados ao tratamento, representa importante problema de saúde pública. A perda da função renal leva a uma série de complicações, incluindo disfunções neurológicas, com um destaque para a alteração da complacência intracraniana em indivíduos que realizam hemodiálise. Informações sobre a pressão intracraniana (PIC) no curso da DRC são muito escassas e o objetivo deste trabalho foi melhorar a compreensão desta associação. A estrutura deste trabalho é organizada em capítulos: o primeiro compreende a revisão bibliográfica, abordando sobre os aspectos principais a respeito da DRC e da PIC, com foco na tecnologia médica brain4care de monitorização não invasiva. O segundo capítulo se refere ao estudo realizado com pacientes com DRC que ainda não realizam terapia substitutiva e grupo controle, num centro de terapia renal substitutiva (TRS), da cidade de Ponta Grossa-PR. A pesquisa envolveu um total de 206 participantes, dos quais 186 eram portadores de DRC. Os principais resultados da pesquisa compreendem a constatação de que não há diferença na PIC entre os estágios da DRC, incluem evidências do comprometimento na autorregulação cerebral em pacientes com DRC, reflete sobre a possibilidade de variáveis como a prática de exercícios físicos, o acompanhamento nutricional e o controle dos níveis de sódio, TSH e ferritina terem influência na PIC em doentes renais e, por último, destaca a importância de estabelecer pontos de corte para a razão P2/P1 em várias condições e patologias. O terceiro capítulo traz uma comparação entre os dados dos parâmetros de PIC dos indivíduos do estudo do capítulo II com uma pesquisa realizada com pacientes em hemodiálise. Os resultados indicam que a hemodiálise desempenha um papel significativo no controle da complacência intracraniana em pacientes com DRC avançada, já que os parâmetros de PIC demonstraram melhores condições nestes pacientes. O quarto e último capítulo apresenta o relato de dois casos que se destacaram por suas condições notáveis. O primeiro descreve um paciente diabético, que teve sua PIC monitorizada em fevereiro e setembro de 2020. No dia da primeira monitorização, foi detectada significativa alteração de PIC e comprometimento da acuidade visual. No período entre as monitorizações, houve piora nos exames laboratoriais, mas apesar disso, os parâmetros de PIC estavam próximos da normalidade e a acuidade visual melhorou, provavelmente em decorrência da troca de diuréticos. O segundo, relata o caso de uma paciente portadora de lúpus eritematoso sistêmico (LES), cujos parâmetros de PIC estavam significativamente abaixo do padrão, indicando a possibilidade de hipotensão intracraniana, corroborada pelos sintomas de cefaleia ortostática e sintomas vestibulares-cocleares.

**Palavras-chave:** Complacência Intracraniana. Autorregulação cerebral. Hipotensão intracraniana. Diabetes mellitus. Lúpus eritematoso sistêmico.

## ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is characterized by the gradual and irreversible loss of renal function over time, primarily caused by diabetes and high blood pressure. Due to its increasing prevalence worldwide and its negative impact on patients' quality of life and the associated treatment costs, it represents a significant public health issue. The loss of renal function leads to a range of complications, including neurological dysfunctions, with a focus on the alteration of intracranial compliance in individuals undergoing hemodialysis. Information about intracranial pressure (ICP) in the course of CKD is very limited, and the objective of this study was to improve the understanding of this association. The structure of this work is organized into chapters: the first chapter comprises a literature review, addressing the main aspects of CKD and ICP, with a focus on the non-invasive monitoring medical technology brain4care. The second chapter pertains to the study conducted with CKD patients who have not yet undergone replacement therapy and a control group at a renal replacement therapy center in Ponta Grossa, PR, Brazil. The research involved a total of 206 participants, of which 186 had CKD. The main findings of the study include the observation that there is no difference in ICP between CKD stages, providing evidence of compromised cerebral autoregulation in CKD patients. It also reflects on the possibility of variables such as physical exercise, nutritional monitoring, and the control of sodium, TSH, and ferritin levels influencing ICP in renal patients. Finally, it highlights the importance of establishing cutoff points for the P2/P1 ratio in various conditions and pathologies. The third chapter presents a comparison between the ICP parameter data of the individuals in the study from Chapter II and a study conducted with hemodialysis patients. The results indicate that hemodialysis plays a significant role in controlling intracranial compliance in advanced CKD patients, as ICP parameters demonstrated better conditions in these patients. The fourth and final chapter presents the accounts of two cases that stood out due to their remarkable conditions. The first describes a diabetic patient whose ICP was monitored in February and September 2020. On the day of the first monitoring, a significant change in ICP and impaired visual acuity was detected. Between the two monitoring sessions, there was a deterioration in laboratory tests, but despite that, the ICP parameters were close to normal, and visual acuity improved, likely due to a change in diuretics. The second case reports a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) whose ICP parameters were significantly below the standard, indicating the possibility of intracranial hypotension, corroborated by symptoms of orthostatic headache and vestibular-cochlear symptoms.

**Keywords:** Intracranial Compliance. Cerebral Autoregulation. Intracranial Hypotension. Diabetes Mellitus. Systemic Lupus Erythematosus.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Prognóstico da DRC por categorias de TFG e albuminúria.....	20
Figura 1.2 – Curva de Langfitt.....	26
Figura 1.3 - Padrões de morfologia das ondas de PIC.....	28
Figura 2.1 – Equipamento brain4care para a monitorização não-invasiva da pressão intracraniana.....	33
Figura 2.2 – Gráfico da porcentagem de pacientes por estágio da DRC.....	43
Figura 2.3 - Gráficos das características dos diferentes grupos do n amostral, que apresentaram diferenças estatisticamente significativas.....	47
Figura 2.4 – Gráficos da pressão intracraniana não invasiva, pressão arterial e frequência cardíaca dos diferentes grupos do n amostral.....	49
Figura 2.5 - Gráficos dos parâmetros laboratoriais que apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos de pacientes com Doença Renal Crônica.....	52
Figura 2.6 – Gráficos das análises de correlação entre os parâmetros de PIC (razão P2/P1 e TTP) e pressão arterial (sistólica e diastólica) dos sujeitos de estudo.....	53
Figura 2.7 - Curva ROC para a determinação do ponto de corte da razão P2/P1 na DRC.....	55
Figura 2.8 - Curvas ROC para a determinação dos pontos de corte dos estágios da DRC.....	56
Figura 2.9 - Porcentagem de sujeitos do estudo de acordo com a razão P2/P1.....	57
Figura 3.1 - Gráfico da comparação da razão P2/P1 entre os grupos controle, DRC não submetidos à terapia renal substitutiva e DRC que realizam hemodiálise.....	84
Figura 3.2 - Curva ROC da monitorização não-invasiva da PIC (razão P2/P1) em pacientes com doença renal crônica (DRC) submetidos à hemodiálise e pacientes com DRC que não realizam hemodiálise.....	85
Figura 4.1 – Morfologia das ondas de PIC, com valores de TTP e razão P2/P1 do paciente A. N. em fevereiro de 2020.....	93
Figura 4.2 – Morfologia das ondas de PIC, com valores de TTP e razão P2/P1 do paciente A. N. em setembro de 2020.....	94
Figura 4.3 – Morfologia das ondas de PIC, com valores de TTP e razão P2/P1 da paciente D. R. C. em 02 de setembro de 2021.....	96
Figura 4.4 – Morfologia das ondas de PIC, com valores de TTP e razão P2/P1 da paciente D. R. C. em 23 de setembro de 2021.....	97

## LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Variáveis sociodemográficas dos sujeitos do estudo.....	35
Tabela 2.2 - Comorbidades dos sujeitos do estudo.....	36
Tabela 2.3 - Medicamentos utilizados pelos sujeitos do estudo.....	36
Tabela 2.4 - Hábitos e sintomas dos sujeitos do estudo.....	37
Tabela 2.5 - Exames clínicos e laboratoriais dos sujeitos do estudo.....	39
Tabela 2.6 – Variáveis: DRC, Razão P2/P1 e Estágios da DRC, dos sujeitos de estudo.....	42
Tabela 2.7 – Características dos diferentes grupos do n amostral.....	44
Tabela 2.8 - Pressão intracraniana não invasiva, pressão arterial e frequência cardíaca dos diferentes grupos do n amostral. Média±DP.....	48
Tabela 2.9 – Parâmetros laboratoriais dos diferentes grupos de pacientes com Doença Renal Crônica.....	51
Tabela 2.10 - Pontos de corte, sensibilidade e especificidade, e AUC de cada estágio da DRC.....	54
Tabela 2.11 - Distribuição dos sujeitos do estudo de acordo com a razão P2/P1.....	56
Tabela 2.12 - Variáveis sociodemográficas dos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,0.....	58
Tabela 2.13 - Comorbidades dos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,0.....	59
Tabela 2.14 - Medicamentos utilizados pelos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,0.....	60
Tabela 2.15 - Hábitos e sintomas dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,0.....	61
Tabela 2.16 - Exames clínicos e laboratoriais dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,0.....	63
Tabela 2.17 - Variáveis sociodemográficas dos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,355.....	66
Tabela 2.18 - Comorbidades dos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,355.....	66
Tabela 2.19 - Medicamentos utilizados pelos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,355.....	67
Tabela 2.20 - Hábitos e sintomas dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,355.....	68
Tabela 2.21 - Exames clínicos e laboratoriais dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,355...71	71
Tabela 3.1. Características dos sujeitos da pesquisa.....	83
Tabela 4.1 - Resultados de exames laboratoriais, TFG e estágios da DRC do paciente A.N.....	91
Tabela 4.2 - Resultados da monitorização da PIC e pressão arterial do paciente A.N.....	93
Tabela 4.3 - Resultados da monitorização da PIC e pressão arterial da paciente D. R. C.....	96

## LISTA DE SIGLAS

APOL1	Apolipoproteína L-1
AVC	Acidente vascular cerebral
BPM	Batimentos por minuto
CIC	Complacência Intracraniana
COEP	Comitê de ética em pesquisa
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença renal crônica
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FFR	Falência da função renal
HAS	Hipertensão Arterial
HIE	Hipotensão Intracraniana Espontânea
HII	Hipertensão Intracraniana Idiopática
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
ND	Nefropatia diabética
NL	Nefrite lúpica
NH	Nefroesclerose hipertensiva
PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
PIC	Pressão intracraniana
PPC	Pressão de perfusão cerebral
SNC	Sistema nervoso central
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
TTP	<i>Time to peak</i>
UEPG	Universidade Estadual de Ponta Grossa

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
<b>CAPÍTULO 1 - REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
RESUMO .....	18
ABSTRACT .....	18
1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	19
1.2 PRINCIPAIS CAUSAS DA DRC .....	22
1.2.1 DM e DRC .....	22
1.2.2 HAS e DRC .....	23
1.3 DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS E COGNITIVOS EM PACIENTES COM DRC.....	23
1.4 PIC.....	25
1.5 MONITORIZAÇÃO NÃO INVASIVA PELA TECNOLOGIA MÉDICA BRAIN4CARE.....	26
1.6 PRESSÃO INTRACRANIANA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	28
<b>CAPÍTULO 2 – ESTUDO DO COMPORTAMENTO DA PRESSÃO INTRACRANIANA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA</b> .....	<b>30</b>
RESUMO .....	30
ABSTRACT .....	30
2.1 INTRODUÇÃO.....	31
2.2 MATERIAL E MÉTODOS .....	32
2.2.1 Seleção de sujeitos .....	32
2.2.2 Monitorização da pressão intracraniana e aferição da pressão arterial .....	32
2.2.3 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais .....	34
2.2.4 Análise estatística.....	34
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
2.3.1 Características dos sujeitos do estudo dentro dos grupos amostrais .....	35
2.3.2 Dados dos parâmetros de pic, pa e exames laboratoriais dos grupos amostrais.....	48
2.3.3 Correlação entre os parâmetros de pic e pressão arterial.....	53
2.3.4 Pontos de corte da razão P2/P1 para a DRC.....	54
2.3.5 Comparação entre as variáveis qualitativas de acordo com os pontos de corte da razão P2/P1 de 1,0 e 1,355 .....	59
2.4 CONCLUSÃO.....	77

<b>CAPÍTULO 3: O IMPACTO DA HEMODIÁLISE NA MORFOLOGIA DE ONDA DA PRESSÃO INTRACRANIANA DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS .....</b>	<b>78</b>
RESUMO .....	78
ABSTRACT .....	78
3.1 INTRODUÇÃO.....	79
3.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	80
3.2.1 Participantes .....	80
3.2.2 Monitorização da complacência intracraniana .....	81
3.2.3 Análise Estatística .....	82
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	82
3.3.1 Características dos sujeitos da pesquisa .....	82
3.3.2 Análise da comparação entre a razão P2/P1 dos grupos .....	83
3.3.3 Curva ROC .....	84
3.4 CONCLUSÃO.....	87
<b>CAPÍTULO 4: RELATOS DE CASOS.....</b>	<b>88</b>
RESUMO .....	88
ABSTRACT .....	88
4.1 INTRODUÇÃO.....	89
4.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	90
4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	91
4.3.1 Relato de caso 1.....	91
4.3.2 Relato de caso 2.....	96
4.4 CONCLUSÃO.....	99
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>100</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>101</b>
<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>112</b>
<b>APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO APLICADO AOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA DO HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA, PONTA GROSSA – PR .....</b>	<b>115</b>
<b>APÊNDICE C – VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA DO HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA, PONTA GROSSA-PR .....</b>	<b>119</b>
<b>ANEXO A – AUTORIZAÇÃO DO LOCAL DE PESQUISA.....</b>	<b>123</b>
<b>ANEXO B - AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>	<b>125</b>

## INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) consiste em uma síndrome clínica, caracterizada pela perda da função e/ou na estrutura renal, persistentes por um período igual ou superior a três meses (ROMAGNANI *et al.*, 2017). É considerada um problema de saúde pública mundial, que tem como principais causas o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS), e sua prevalência vem aumentando nos últimos anos, principalmente em decorrência do crescimento da população idosa mundial (BASTOS *et al.*, 2009).

De acordo com as diretrizes da KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes* - foi estabelecida uma escala de gravidade da DRC, que é baseada na taxa de filtração glomerular (TFG) e na extensão da albuminúria. A escala representa o risco da progressão para a DRC em estágio terminal e compreende cinco estágios conforme a TFG (1, 2, 3 - 3a e 3b, 4 e 5) e três grupos (A1, A2, e A3), de acordo com o padrão de albuminúria. Apesar desta ser um importante parâmetro no diagnóstico, a maioria dos dados de prevalência são fundamentados apenas na TFG, seguindo o sistema de classificação da KDIGO, em 2002 (WILLIS *et al.*, 2013).

Os sintomas da DRC podem levar anos para serem notados e muitas vezes a doença é diagnosticada quando já houve progressão para os estágios finais. Com isso, há uma grande dificuldade de se estimar a quantidade de pacientes nos estágios iniciais e, também, de tratá-los a fim de retardar a progressão da mesma (BELLASI *et al.*, 2019). Além da importância do diagnóstico precoce, é essencial que as comorbidades sejam tratadas adequadamente, desacelerando a evolução da doença e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Dentre as possíveis complicações da DRC, a mais séria é a Doença Cardiovascular (DCV), sendo a principal causa de morte nos pacientes renais crônicos (UCHIDA *et al.*, 2020).

Alterações no funcionamento do sistema nervoso são frequentes em indivíduos com DRC, principalmente naqueles em estágio avançado (KRISHNAN; KIERNAN, 2009). Rickli *et al.* (2021) relataram significativas alterações nos parâmetros de PIC antes da sessão de hemodiálise, em um estudo comparativo pré e pós-diálise. Ainda não se sabe exatamente o que leva essa alteração, nem em que momento na evolução da DRC ela ocorre.

Atualmente, os métodos mais utilizados para monitorar a PIC são invasivos e necessitam que haja perfuração no crânio, trazendo sérios riscos para a saúde do paciente, sendo empregados principalmente em casos graves (MÜLLER *et al.*, 2023). Entretanto, uma equipe de pesquisadores desenvolveu um sistema não invasivo para monitorar a PIC, que é composto por um sistema de chips que monitoram pequenas variações das dimensões cranianas. A nova tecnologia possibilita a monitorização da PIC em diversas doenças, podendo ser utilizado como



uma ferramenta que auxilie a conduta dos médicos nos mais variados casos (MASCARENHAS; VILELA, 2013).

Por se tratar de uma tecnologia médica inovadora e muito recente, ainda são escassos os estudos que relacionam a manifestação da PIC nas mais variadas patologias, incluindo a DRC. A hipótese deste trabalho é a existência de alteração dos parâmetros de PIC nos pacientes renais crônicos, desde os estágios iniciais da doença. Dessa forma, os resultados poderão contribuir na elaboração de novas condutas médicas que interfiram no tratamento dos pacientes, a fim de proporcionar mais qualidade de vida para portadores da DRC.

## JUSTIFICATIVA

Disfunções neurológicas são comuns em pacientes com DRC e afetam todos os níveis do sistema nervoso, desde o sistema nervoso central (SNC) até o sistema nervoso periférico (SNP) (KRISHNAN; KIERNAN, 2009). Dentre as possíveis alterações, foi documentada, em um estudo recente, a perturbação da complacência intracraniana em pacientes que realizam hemodiálise (RICKLI *et al.*, 2021).

Ainda não se sabe ao certo o que leva ao aumento da PIC em pacientes com DRC, mas um ponto importante a ser considerado é o aumento do fluido extracelular em pacientes com baixa TFG. Pacientes renais crônicos em estágios iniciais tem diminuição progressiva na TFG, indicando que pode haver edema em qualquer estágio da DRC. Na ocorrência de edema cerebral, há conseqüentemente, alteração da PIC (VARELA; PECOITS FILHO, 2006).

Dessa forma, este trabalho pode fornecer importantes informações que elucidem a relação da alteração da complacência intracraniana e a DRC; incluindo dados de como ela se mantém entre os estágios, se há diferença nos parâmetros de PIC de acordo com as comorbidades, perfil clínico e laboratorial; entre outros. Conforme demonstrado no estudo conduzido por Rickli *et al.* (2021), houve melhora na morfologia de onda da PIC na maioria dos pacientes pós-diálise. Sendo assim, esta avaliação pode ser uma ferramenta que indique a necessidade de terapia renal substitutiva em pacientes em estágio 5 que apresentem sua PIC alterada, visando prevenir complicações decorrentes dessas alterações. Estes resultados podem contribuir também no desenvolvimento de novas condutas médicas com intervenção precoce no tratamento dos pacientes, proporcionando mais qualidade de vida para os mesmos.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Acompanhar pacientes com DRC nos estágios 1 a 5 (não-dialíticos) através da monitorização da PIC, comparando os resultados entre os grupos dos diferentes estágios para elucidar em que momento na evolução da doença ocorre a manifestação das alterações de PIC.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- i) Identificar como a PIC se comporta em cada estágio da DRC;
- ii) Verificar se há correlação entre a PIC e a PA nos indivíduos com DRC,
- iii) Comparar o perfil clínico e laboratorial com os dados da PIC, de pacientes com DRC;
- iv) Verificar a possível interferência de medicamentos na PIC de pacientes com DRC.

## CAPÍTULO 1 - REVISÃO DE LITERATURA

### RESUMO

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição progressiva caracterizada pela deterioração da função renal. Seu diagnóstico envolve a Taxa de Filtração Glomerular (TFG), marcadores de danos renais como albuminúria e hematuria, bem como exames histopatológicos ou de imagem. Os estágios da DRC são classificados com base na TFG e no parâmetro de albuminúria, com o estágio 1 sendo o mais leve, e o estágio 5 sendo o mais avançado, marcado por falência da função renal, exigindo terapia de diálise ou transplante renal. A DRC é frequentemente assintomática nos estágios iniciais, tornando o diagnóstico precoce desafiador, e suas principais causas são o diabetes mellitus e a hipertensão arterial. Pacientes com DRC apresentam uma alta prevalência de distúrbios neurológicos, incluindo doenças cerebrovasculares e comprometimento cognitivo. Fatores como doenças cardiovasculares, toxinas urêmicas e anemia contribuem para esses distúrbios. A anemia, comum em pacientes renais crônicos, reduz o fornecimento de oxigênio para o cérebro, prejudicando o metabolismo cerebral e aumentando a distribuição de toxinas urêmicas para o cérebro. A síndrome urêmica pode levar a várias complicações do sistema nervoso central e periférico, incluindo deterioração cognitiva, encefalopatia, convulsões e outras manifestações neurológicas complexas. A detecção precoce de anormalidades cerebrais é essencial para o manejo adequado desses pacientes. A Pressão Intracraniana (PIC) é a pressão dentro do crânio, resultante do equilíbrio entre o volume de seus componentes, incluindo o tecido cerebral, o líquido cefalorraquidiano (LCR) e o sangue. Qualquer aumento em um desses componentes, ou a adição de uma massa adicional, pode levar ao aumento da PIC. A complacência intracraniana segue uma curva, onde, inicialmente, o aumento de volume não eleva a PIC, mas, quando os mecanismos de compensação se esgotam, ocorre um rápido aumento da PIC. A empresa brain4care desenvolveu uma tecnologia médica não invasiva para monitorizar a PIC, que utiliza um sensor para detectar pequenas deformações cranianas e fornece informações contínuas sobre a complacência intracraniana. O sistema fornece relatórios com parâmetros como a razão P2/P1 e o *time to peak* (TTP), que podem indicar anormalidades na PIC. Pacientes com DRC podem desenvolver edema cerebral devido a várias razões, incluindo a síndrome urêmica e o aumento do fluido extracelular associado a baixa TFG, podendo levar à hipertensão intracraniana. Estudos com pacientes em estágio terminal submetidos à hemodiálise mostraram mudanças na PIC. No entanto, pesquisas sobre pacientes em estágios iniciais e moderados da DRC são limitadas, destacando a necessidade de estudos adicionais sobre esse parâmetro na evolução da doença.

**Palavras-chave:** Complacência intracraniana. Distúrbios neurológicos. Doença renal. Edema cerebral.

### ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is a progressive condition characterized by the deterioration of kidney function. Its diagnosis involves the Glomerular Filtration Rate (GFR), markers of kidney damage such as albuminuria and hematuria, as well as histopathological or imaging tests. CKD stages are classified based on GFR and in the parameter of albuminuria, with stage 1 being the mildest, and stage 5 being the most advanced, marked by renal failure, requiring dialysis or

kidney transplantation. CKD is often asymptomatic in the early stages, making early diagnosis challenging, and its main causes are diabetes mellitus and arterial hypertension. Patients with CKD have a high prevalence of neurological disorders, including cerebrovascular diseases and cognitive impairment. Factors such as cardiovascular diseases, uremic toxins, and anemia contribute to these disorders. Anemia, common in chronic kidney disease patients, reduces oxygen supply to the brain, impairing cerebral metabolism and increasing the distribution of uremic toxins to the brain. Uremic syndrome can lead to various complications of the central and peripheral nervous systems, including cognitive impairment, encephalopathy, seizures, and other complex neurological manifestations. Early detection of brain abnormalities is essential for proper patient management. Intracranial Pressure (ICP) is the pressure within the skull, resulting from the balance between the volume of its components, including brain tissue, cerebrospinal fluid (CSF), and blood. Any increase in one of these components or the addition of an additional mass can lead to increased ICP. Intracranial compliance follows a curve, where initially, an increase in volume does not raise ICP, but when compensation mechanisms are exhausted, there is a rapid increase in ICP. The company brain4care has developed a non-invasive medical technology to monitor ICP, which uses a sensor to detect small cranial deformations and provides continuous information about intracranial compliance. The system provides reports with parameters such as the P2/P1 ratio and time to peak (TTP), which can indicate abnormalities in ICP. Patients with CKD may develop cerebral edema for various reasons, including uremic syndrome and increased extracellular fluid associated with low GFR, which can lead to increased intracranial pressure. Studies with end-stage patients undergoing hemodialysis have shown changes in ICP. However, research on patients in the early and moderate stages of CKD is limited, highlighting the need for additional studies on this parameter in the disease's progression.

**Keywords:** Intracranial compliance. Neurological disorders. Kidney disease. Cerebral edema.

## 1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é uma condição progressiva, definida pela perda da função e/ou existência de anormalidades na estrutura renal, presentes por um período igual ou superior a 3 meses. A detecção da DRC é feita por meio da avaliação da TFG, marcadores de danos renais (como albuminúria e hematúria) e exames histopatológicos ou de imagem (KALANTAR- ZADEH *et al.*, 2021). Com base na TFG e na albuminúria, foi proposta uma classificação em estágios para a DRC, apresentados na figura 1 (WILLIS *et al.*, 2013). Embora na classificação esteja presente o parâmetro de albuminúria, usualmente utiliza-se apenas a categoria da TFG como classificação, por se tratar do melhor índice da função renal (LEVEY *et al.*, 2015).

Figura 1.1 – Prognóstico da DRC por categorias de TFG e albuminúria

PROGNÓSTICO DA DRC POR CATEGORIAS DE TFG E ALBUMINÚRIA				Categorias de albuminúria persistente		
				Descrição e classe		
				A1	A2	A3
				Normal ou levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias da TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) Descrição e classe	1	Normal ou alta	≥90	Baixo risco	Risco moderadamente aumentado	Alto risco
	2	Levemente reduzida	60-89	Baixo risco	Risco moderadamente aumentado	Alto risco
	3a	Leve a moderadamente reduzida	45-59	Risco moderadamente aumentado	Alto risco	Risco muito alto
	3b	Moderada a severamente reduzida	30-44	Alto risco	Risco muito alto	Risco muito alto
	4	Severamente reduzida	15-29	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto
	5	Falência renal	<15	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

Fonte: Adaptado de WILLIS; CHEUNG; SLIFER, 2013.

O estágio 1 é o mais leve, classificado como lesão renal com TFG normal ou aumentada (TFG  $\geq 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e o estágio 5 é o mais avançado, caracterizado por falência da função renal (FFR), que inclui pacientes com TFG  $< 15$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> (BASTOS *et al.*, 2010). No estágio 5 os rins não têm mais a capacidade de controlar o meio interno e os sintomas se tornam bem evidentes, havendo a necessidade de terapia por depuração do sangue (através da hemodiálise ou diálise peritoneal) ou de transplante renal (ROMÃO JR., 2004). Diferentemente dos demais, o estágio 3 é subdividido em “3a” (TFG 45-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e “3b” (TFG 30-44 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). A explicação é a diferença nos padrões clínicos e nos riscos associados a cada um. Pacientes em estágio 3b devem ser encaminhados mais cedo para especialistas (KIRSZTAJN *et al.*, 2009). Sugere-se que o início da diálise ocorra na presença de um ou mais sintomas relacionados à insuficiência renal (serosite, anormalidades ácido-base ou eletrolíticas, prurido); na incapacidade de controlar a pressão arterial; diante de agravamento do estado nutricional; ou comprometimento cognitivo (WILLIS *et al.*, 2013).

Romão Jr. (2004) acrescenta mais um estágio, denominado “fase de função renal normal sem lesão renal”, que inclui pessoas predispostas a desenvolver a DRC (como hipertensos, diabéticos ou com histórico familiar de DM, HAS ou DRC, etc), relevante do ponto

de vista epidemiológico. Os rins são órgãos de grande capacidade adaptativa e os sintomas demoram anos para serem notados, por isso é importante que os pacientes do grupo de risco sejam submetidos a exames, anualmente, para avaliar a função dos rins (RIBEIRO *et al.*, 2008).

A TFG é estimada por meio de equações matemáticas, baseadas nos níveis de exames laboratoriais de creatinina sérica. Alguns fatores interferem na secreção de creatinina e as equações visam ajustar estas variações, fornecendo um resultado de TFG mais confiável. A fórmula recomendada como primeira escolha é a CKD-Epidemiology (CKD-EPI), em que são levados em consideração o sexo, a idade, a raça e o valor da creatinina sérica em mg/dL (LEVEY *et al.*, 2009). A raça é incluída como uma variável na equação em razão dos afrodescendentes apresentarem uma incidência quatro vezes maior de desenvolver DRC se comparados aos caucasianos. Esta condição é decorrente de variantes do gene da apolipoproteína L-1 (APOL1), que conferem um fator de proteção à tripanossomíase africana (doença do sono) (SIEMENS *et al.*, 2018).

Representação da equação CKD-EPI:

$$\text{TFG} = 141 \times \min(\text{SCR} / k, 1)^\alpha \times \max(\text{SCR} / k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times 1,018 \text{ (se mulher)} \\ \times 1,159 \text{ (se afrodescendente)}$$

Em que:

SCR = valor da creatinina sérica;

k = 0,7 para mulheres e 0,9 para homens;

$\alpha$  = -0,329 para mulheres e -0,411 para homens (FLORKOWSKI; CHEW-HARRIS, 2011)

As causas da DRC podem ser divididas em dois grupos: 1) doenças renais primárias e 2) doenças sistêmicas que afetam os rins. Esta distinção é baseada na origem e no local do processo da doença. Nas doenças renais primárias, a patologia inicia-se e manifesta-se nos rins, enquanto que, nas doenças sistêmicas, os rins são afetados secundariamente, em decorrência de um processo sistêmico. Como exemplos de causas primárias, podemos citar glomerulonefrites, glomeruloesclerose segmentar, infecções do trato urinário, litíases, doença cística medular, entre outras. Com relação ao segundo grupo, as doenças sistêmicas mais comuns que afetam os rins incluem o DM, a HAS, doenças autoimunes, aterosclerose e a doença renal policística. Nos países desenvolvidos, o DM e a HAS são as principais causas da DRC, principalmente em idosos (WILLIS *et al.*, 2013). Nos países em desenvolvimento, os fatores de risco mais

significativos para a DRC são a HAS, o DM, a dislipidemia e a obesidade (NUGENT *et al.*, 2011). Além das causas citadas, outros fatores podem contribuir para a patogênese da DRC, como baixo peso ao nascer, gravidez e envelhecimento (ROMAGNANI *et al.*, 2017).

A DRC é considerada um problema de saúde pública mundial. Na última década foi relatado um aumento no número de casos, associados principalmente com o envelhecimento da população (MARINHO *et al.*, 2017). Os primeiros sintomas da DRC podem levar anos para serem notados e muitas vezes a doença é diagnosticada quando já houve progressão para os estágios finais. Com isso, há uma grande dificuldade de se estimar a quantidade de pacientes nos estágios iniciais e, também, de tratá-los a fim de retardar a progressão da mesma. Além da importância do diagnóstico precoce, é essencial que as comorbidades sejam tratadas adequadamente, desacelerando a evolução da doença e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (BASTOS *et al.*, 2004).

Como o início da perda da função renal é na maioria das vezes assintomático (BASTOS *et al.*, 2004), a prevalência da doença é incerta. Entretanto, tem sido relatado que aproximadamente 8 a 10% da população mundial apresenta algum grau de comprometimento da função renal e estima-se que de 3 a 6 milhões de adultos têm a doença no Brasil. Conforme os dados nacionais sobre o tratamento dialítico crônico, em julho de 2021 foi estimado um número de 148.363 pacientes em diálise no país (BELLASI *et al.*, 2019; MARINHO *et al.*, 2017; NERBASS *et al.*, 2022). Segundo Bastos *et al.* (2004), para cada paciente renal submetido a tratamento dialítico, existem em torno de vinte a trinta pacientes renais crônicos em outros estágios no mundo.

## 1.2 PRINCIPAIS CAUSAS DA DRC

### 1.2.1 DM e DRC

A nefropatia diabética (ND) é a principal causa de DRC em estágio terminal no mundo ocidental. Aproximadamente 40-45% dos portadores de DM tipo 1 e 30% dos portadores de DM tipo 2 desenvolve DRC e grande parte destes vão a óbito antes de iniciar a fase terminal (GNUDI *et al.*, 2016). A ND é considerada uma desordem microvascular, decorrente da incapacidade das células endoteliais regularem seu transporte de glicose em resposta a altos níveis de glicose, levando a uma disfunção progressiva nestas células. Outro fator importante no processo da ND é a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), causados pelo fluxo excessivo de glicose, que induzem alterações metabólicas no tecido renal e disfunção na



hemodinâmica renal (THOMAS *et al.*, 2015). Histologicamente, são observadas alterações ultraestruturais na barreira de filtração glomerular, manifestadas inicialmente por albuminúria nestes pacientes. Estas alterações incluem o descolamento dos podócitos, o espessamento da membrana basal glomerular, redução do glicocálix endotelial, acúmulo de matriz extracelular mesangial e glomeruloesclerose (GNUDI *et al.*, 2016).

### 1.2.2 HAS e DRC

A HAS é uma das principais causas de DRC no mundo, e de acordo com alguns estudos, é a principal causa de DRC no Brasil (MARINHO *et al.*, 2017; PINHO *et al.*, 2015; VANELLI *et al.*, 2018). A hipertensão arterial é uma complicação característica da DRC e muitas vezes é difícil afirmar se é causa ou consequência da perda da função renal. Nas duas situações, a HAS intensifica a progressão da DRC e contribui para o risco cardiovascular, sendo esta, a principal causa de morte nestes pacientes (SCHEPPACH *et al.*, 2018). As causas da hipertensão arterial são complexas e variadas, envolvendo hormônios e até mesmo o sistema imunológico, com um destaque para o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), um importante fator de regulação da pressão arterial, que reverte a hipotensão arterial por meio da indução de vasoconstrição arteriolar periférica e do aumento da volemia (SIEVERS; ECKARDT, 2019).

A nefropatia hipertensiva (NH) ou nefrosclerose hipertensiva, assim chamada a lesão renal em decorrência da HAS (ou o contrário), é identificada histologicamente por uma série de lesões patológicas da microvasculatura glomerular e da região tubulointersticial. Na NH, ocorre um espessamento intimal progressivo nas artérias musculares e nas arteríolas renais e, também, arteriosclerose das arteríolas aferentes, decorrentes de depósitos hialinos nestes vasos, acarretando num acúmulo de proteínas subendoteliais. Geralmente, a intensidade do dano renal está correlacionada com a gravidade da HAS, sendo evidente, portanto, manter o controle da HAS em pacientes com DRC (SIEVERS; ECKARDT, 2019).

## 1.3 DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS E COGNITIVOS EM PACIENTES COM DRC

Pacientes renais crônicos apresentam uma elevada prevalência de doenças neurológicas, destacando desordens cerebrovasculares e comprometimento cognitivo. Estes distúrbios são observados em pacientes em estágios leve, moderado e terminal, sendo este, mais acentuado. Estima-se que o Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a terceira causa cardiovascular

mais comum de morte em pacientes com DRC e o risco está ligado diretamente à queda da TFG, em que a cada redução de 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> na TFG, está associada com um aumento de 7% no risco de AVC. A explicação se deve à alta prevalência de doenças cardiovasculares (como hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia) em pacientes com DRC e, também, às toxinas urêmicas e à anemia como potenciais contribuintes para distúrbios cerebrovasculares (CHILLON *et al.*, 2016). A anemia é um dos fatores associados à deficiência cognitiva, pois reduz a concentração de hemoglobina no sangue e, conseqüentemente, o fornecimento de oxigênio para o cérebro, prejudicando o metabolismo cerebral. Além disso, quando há redução da concentração de hemoglobina no sangue, ocorre um aumento no fluxo sanguíneo cerebral, acarretando num aumento na distribuição de toxinas urêmicas para o cérebro (PÉPIN *et al.*, 2021). A anemia é uma complicação comum em pacientes renais crônicos, principalmente em estágios mais avançados, visto que há uma diminuição do hormônio glicoprotéico eritropoetina, sintetizado principalmente nos rins, e que é responsável pela estimulação da produção de eritrócitos (MERCADAL *et al.*, 2012).

Na síndrome urêmica, podem ocorrer várias complicações do sistema nervoso central e periférico. Conforme relatado por Hamed (2019) em sua revisão, os danos incluem: deterioração cognitiva, encefalopatia, convulsões, asteríxis, mioclonia, síndrome das pernas inquietas, mielinólise pontina central, AVC, sintomas extrapiramidais, neuropatias e miopatias; e seus mecanismos patogênicos são variados e complexos. Dentre eles, podemos destacar a lesão da barreira hematoencefálica, neurotoxicidade, estresse oxidativo e edema. Kong *et al.* (2014) observaram em seu estudo com pacientes renais em hemodiálise, que alterações da substância branca cerebral e a ocorrência de edema cerebral intersticial difuso estão associados ao comprometimento da função cognitiva. Além disso, relataram que níveis elevados de ureia sérica podem ser um fator de risco na integridade da substância branca.

Algumas condições afetam a avaliação cognitiva de pacientes com DRC e devem ser consideradas na interpretação dos resultados, como fatores demográficos e psicossociais, fatores relacionados à drogas, sono e depressão. É importante destacar que pacientes renais crônicos apresentam uma carga de comorbidades e fazem uso de diversos medicamentos. A redução da TFG leva à alteração da farmacocinética e farmacodinâmica de drogas excretadas por mecanismos renais e não renais, portanto, estes indivíduos se tornam mais suscetíveis a efeitos adversos e interações medicamentosas, conforme aumenta o dano renal (LIABEUF; LAVILLE, 2021; PÉPIN *et al.*, 2021).

Muitas vezes a disfunção cognitiva nos pacientes com DRC acaba sendo negligenciada. Sinais como distúrbios de memória, desempenho mais lento, concentração

prejudicada e até mesmo a demência são comuns em pacientes em estágios mais avançados e dificultam a sua capacidade de autocuidado, prejudicando a qualidade de um tratamento adequado (KONG *et al.*, 2014). Deste modo, torna-se evidente a necessidade da detecção precoce de anormalidades do cérebro, por meio de diversas técnicas disponíveis.

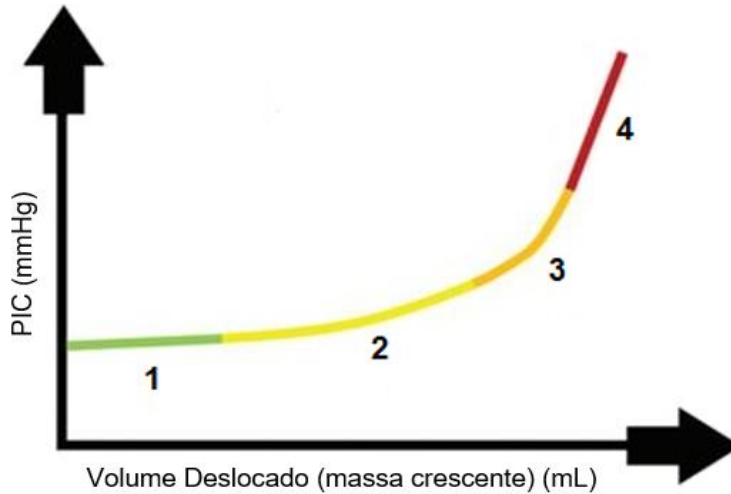
#### 1.4 PIC

A Pressão Intracraniana (PIC) é a pressão exercida dentro da caixa craniana, determinada pelo volume de seus componentes, que incluem: tecido cerebral (80%), líquido cefalorraquidiano (LCR) (10%), sangue venoso (6-7%) e sangue arterial (3-4%). Desta forma, para que a PIC se mantenha normal, deve haver o equilíbrio entre a entrada e saída de seus componentes fluidos, ou seja, o equilíbrio entre a entrada de sangue arterial e a saída de sangue venoso e, entre a produção e drenagem do LCR (HARARY *et al.*, 2018). Quanto ao volume do tecido cerebral, este é geralmente considerado como uma constante fixa. Entretanto, Wu *et al.*, (2021) constataram diminuição do volume de tecido cerebral em pacientes com hipotensão intracraniana espontânea, sugerindo que este componente pode ser instável. Quando há, portanto, o aumento de qualquer um dos componentes ou mesmo, a adição de um quarto componente (como uma massa ou hemorragia cerebral) além da capacidade de compensação, ocorre elevação da PIC (HARARY *et al.*, 2018).

A complacência intracraniana (CIC) é considerada um recurso complementar à monitorização da PIC e segue um padrão exponencial, conhecido como curva de Langfitt, representada na figura 1.2. Em linhas gerais, a curva representa o traçado entre o eixo da PIC e o eixo do volume incorporado à caixa craniana. Inicialmente, em decorrência dos mecanismos de compensação, o aumento do volume não acarreta no aumento da PIC. Porém, quando estes mecanismos se esgotam, há uma descompensação que implica num rápido aumento da PIC, o que explica a repentina e acentuada piora de muitos pacientes. A curva representada está dividida em cores e números, conforme as etapas do aumento da PIC. O número 1 corresponde a um aumento do volume, com mudanças proporcionais na entrada e saída de LCR (sem aumento de PIC). Já o número 2, refere-se ao início da descompensação, em que quase não há mais LCR no compartimento intracraniano e ocorre a ativação da cascatavasodilatadora. Na situação do número 3, há um aumento exponencial da PIC e o volume sanguíneo segue aumentando até a PIC se igualar à pressão arterial média (PAM). Por fim, o número 4 corresponde à fase de vasoplegia, em que a PIC se iguala à PAM, e a pressão de perfusão e o fluxo sanguíneo cerebral equivalem a 0, levando ao quadro de morte encefálica (HOZ *et al.*,

2018; JOAQUIM *et al.*, 2010; OCAMOTO *et al.*, 2021).

Figura 1.2 – Curva de Langfitt



Legenda: PIC = pressão intracraniana.

Fonte: Adaptado de HOZ *et al.*, 2018.

Existem diversos métodos de monitorização da PIC, invasivos e não invasivos. O método mais utilizado, considerado “padrão ouro”, consiste na inserção de um cateter no ventrículo cerebral, que além de monitorar a PIC, permite a drenagem do LCR e a administração de medicamentos. Entretanto, é um método bastante invasivo que tem como principais desvantagens a possibilidade de infecção bacteriana e hemorragia intracraniana (ABRAHAM, SINGHAL, 2015). Os valores normais da PIC variam de 5 a 15 mmHg em adultos, 3 a 7 mmHg em crianças e 1,5 a 6 mmHg em lactentes. Valores entre 20 e 30 mmHg são considerados aumentados e exigem tratamento e, PIC superior a 40 mmHg leva a eventos graves, como a herniação cerebral, e pode ser fatal (RABOEL *et al.*, 2012). Quanto aos sintomas da hipertensão intracraniana, os mais comuns são dor de cabeça, náuseas e vômitos, visão turva e, até mesmo, alteração do nível de consciência e óbito (YUH; DILLON, 2010).

## 1.5 MONITORIZAÇÃO NÃO INVASIVA PELA TECNOLOGIA MÉDICA BRAIN4CARE

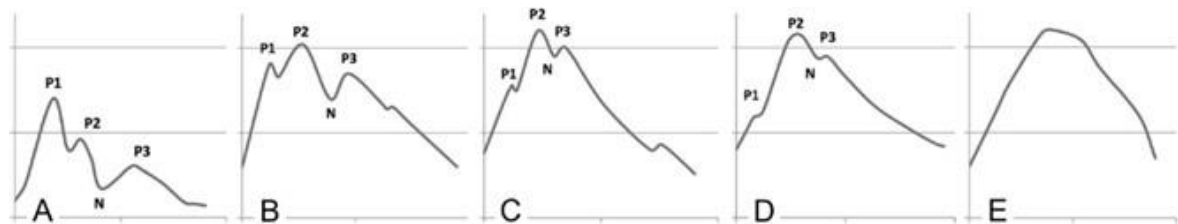
Segundo a Doutrina de Monro-Kellie, o crânio é um sistema fechado que não pode ser expandido após o fechamento das fontanelas. Entretanto, uma equipe de pesquisadores confrontou esta teoria, por meio de experimentos “*in vitro*” e “*in vivo*”. Estes experimentos consistiram, resumidamente, no acoplamento de um sensor que capturou a deformação óssea

do crânio, provocada por um aumento e diminuição da pressão interna. Neste estudo, os pesquisadores concluíram que o aumento do volume intracraniano provoca mudanças nas dimensões cranianas. Portanto, mesmo após o fechamento das fontanelas, o crânio não é inextensível (MASCARENHAS *et al.*, 2012). Com base nesse estudo, as equipes dos professores Dr. Sérgio Mascarenhas e Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela do Instituto de Estudos Avançados de São Carlos/USP e a empresa Braincare Desenvolvimento e Inovação Tecnológica SA (brain4care) desenvolveram um novo sistema não invasivo para a monitorização da PIC (sensor niICP brain4care), sem a necessidade de incisão cirúrgica (MASCARENHAS; VILELA, 2013).

O sistema não invasivo consiste num medidor de tensão (extensômetro mecânico), acoplado em um sensor, que detecta deformações cranianas micrométricas a cada batimento cardíaco. O sensor é fixado na região parietal do paciente, lateralmente à sutura sagital e o pulso da PIC é visualizado em tempo real por meio de um monitor. Este processo ocorre em quatro etapas: 1) etapa de detecção, em que o sensor é posicionado diretamente no couro cabeludo e detecta deformações decorrentes das mudanças de pressão na caixa intracraniana; 2) etapa de transformação, em que as deformações mecânicas são transformadas em sinais elétricos; 3) etapa de transmissão, que consiste na condução de sinais para o monitor, por meio de um fio elétrico e 4) etapa de amplificação, onde o equipamento filtra, amplifica, digitaliza e grava o sinal (BALLESTERO *et al.*, 2017). O equipamento não fornece valores de PIC em mmHg, entretanto, fornece informações contínuas sobre a forma da onda de PIC, que está diretamente relacionada à complacência intracraniana (FRIGIERI *et al.*, 2018).

A forma da onda de pulso é um marcador precoce de comprometimento da complacência intracraniana, adicionando uma vantagem ao método. É possível observar alteração na forma da onda previamente à alteração em mmHg. As ondas da PIC podem ser representadas conforme ilustrado na figura 1.3, apresentando três componentes distintos de parâmetros fisiológicos, cada qual com um pico (P1, P2 e P3). O primeiro pico (P1) é chamado de percussão e corresponde à pressão arterial sendo transmitida do plexo coroide ao ventrículo. O segundo pico (P2), comumente chamado de onda de maré, varia conforme a complacência intracraniana, aumentando em amplitude à medida que diminui a complacência. Por último, o terceiro pico (P3) (pico dicrótico) está relacionado ao fechamento da válvula aórtica no coração. Dessa forma, os picos P1, P2 e P3, quando apresentados de forma decrescente, representam cérebros complacentes. Nos casos em que P2 é superior a P1, há representação de complacência inadequada. Nestes, um pequeno aumento do fluxo sanguíneo cerebral resultará no aumento da PIC (BRASIL *et al.*, 2021; CITERIO; ANDREWS, 2004).

Figura 1.3 - Padrões de morfologia das ondas de PIC



**A** - Normal; **B** - Potencialmente patológica; **C** - Provável patológica; **D** e **E** - Patológica.

**P1**- pico sistólico; **P2** - pico de maré; **N** - entalhe dicrótico; **P3** - pico dicrótico.

Fonte: NUCCI *et al.*, 2016.

Na tecnologia brain4care, são emitidos relatórios a partir dos dados das monitorizações, que fornecem informações dos parâmetros de complacência intracraniana: razão  $P2/P1$  e *time to peak* (TTP). A razão  $P2/P1$  é a relação entre a amplitude dos dois picos e, considerando que  $P1$  deve ser superior a  $P2$  para representar uma complacência adequada, razões  $P2/P1$  acima de 1,0 ( $P2 > P1$ ) indicam anormalidade. Com relação ao TTP, este é um parâmetro que representa a resistência à entrada de sangue no cérebro e indica o tempo desde o início da curva de PIC até o aparecimento do pico mais alto (seja ele  $P1$  ou  $P2$ ) (CABELLA *et al.*, 2016; FRIGIERI *et al.*, 2018). Até o momento, não foram publicados na literatura valores de referência, mas considera-se que valores acima de 0,25 são classificados como patológicos, conforme relatado por Thaíse Costa (comunicação pessoal, 29 de setembro de 2020).

## 1.6 PRESSÃO INTRACRANIANA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Como exposto anteriormente, pacientes renais crônicos podem apresentar edema cerebral. O edema cerebral é uma condição em que ocorre o acúmulo anormal de líquido no cérebro, levando a um aumento no volume cerebral, e pode ser classificado em quatro tipos: vasogênico, citotóxico, osmótico e hidrocefálico. Na maioria das situações clínicas, ocorre uma combinação de diferentes classificações. Em linhas gerais, o edema vasogênico se dá devido à quebra da barreira hematoencefálica e ao acúmulo de proteínas plasmáticas nos espaços extracelulares do cérebro. Já no edema citotóxico, há um inchaço das células cerebrais (astrócitos, neurônios e dendritos), resultando na redução do espaço extracelular no cérebro. Quanto ao edema osmótico, este é um tipo de inchaço cerebral decorrente de um desequilíbrio osmótico entre o plasma sanguíneo e o fluido extracelular no cérebro, com preservação da barreira hematoencefálica. Por fim, o edema hidrocefálico, também conhecido como edema intersticial, é mais comum na hidrocefalia não comunicante, onde há obstrução ao fluxo do LCR nos ventrículos cerebrais, ou na hidrocefalia comunicante, onde a obstrução ocorre após

os ventrículos, causando uma redução na absorção do LCR no espaço subaracnoideo. Na DRC ocorre uma série de mudanças no cérebro, acarretando em diversos problemas neurológicos, incluindo o edema cerebral por meio de vários mecanismos. Sabe-se, por exemplo, que o edema pode ocorrer em decorrência da síndrome urêmica e, também, pelo aumento do fluido extracelular em pacientes com baixa TFG. Pacientes renais crônicos em estágios iniciais têm diminuição progressiva na TFG, indicando que pode haver o surgimento de edema em qualquer estágio da DRC. Quando ocorre edema cerebral pode haver, conseqüentemente, alteração na PIC (HAMED, 2019; KONG *et al.*, 2014; NAG *et al.*, 2009; VARELA; PECOITS FILHO, 2006).

Alguns estudos realizados com pacientes renais em estágio terminal submetidos à hemodiálise relatam alterações de PIC nestes indivíduos (LIN *et al.*, 2008; RICKLI *et al.*, 2021). Entretanto, não há registros de pesquisas relacionando a PIC com doentes renais crônicos em estágios iniciais e moderados, e não se sabe como este parâmetro se comporta na evolução da doença, evidenciandoa importância e a necessidade deste trabalho.

## CAPÍTULO 2 – ESTUDO DO COMPORTAMENTO DA PRESSÃO INTRACRANIANA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

### RESUMO

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição progressiva, classificada em cinco estágios, em que o estágio mais grave é o 5, com falência renal. Pacientes com DRC podem ser acometidos por disfunções neurológicas, incluindo alterações na complacência intracraniana, especialmente aqueles em hemodiálise. Este estudo busca entender como a pressão intracraniana (PIC) se comporta durante a evolução da DRC, comparando os pacientes dos diferentes estágios e correlacionando com seus dados clínicos, laboratoriais e medicamentos administrados. Os dados de PIC foram obtidos por meio de monitorização não invasiva, através da tecnologia médica brain4care. Os dados laboratoriais foram obtidos mediante consultas aos prontuários, e informações de medicamentos e hábitos de vida, por meio da aplicação de questionários. Foram incluídos 186 indivíduos com DRC e 40 indivíduos para o grupo controle (sem DRC). Para a análise estatística de comparação entre os estágios, os dados foram divididos em 4 grupos: controle, DRC leve (estágios 1 e 2), DRC moderada (estágio 3 - 3a e 3b) e DRC grave (estágios 4 e 5). Não houve diferença significativa dos parâmetros de PIC entre os grupos, incluindo o grupo controle. Para testar a correlação entre a PIC e a pressão arterial (PA) na DRC, foi realizado o Teste de Correlação de Pearson e houve correlação entre pressão sistólica e diastólica com razão P2/P1 e TTP, indicando perturbação na autorregulação cerebral. Foram também realizadas curvas ROC para a determinação de pontos de corte para a razão P2/P1 e constatou-se que o valor de 1,0 não é o mais adequado nesta população. Com relação aos medicamentos, não houve relação estatística significativa entre os fármacos e a PIC, mas isso não exclui a provável ação dos diuréticos como fatores protetores da PIC na DRC. Além disso, o estudo levantou a possibilidade de fatores como o acompanhamento nutricional, a prática de atividades físicas e o controle dos níveis séricos de sódio, TSH e ferritina terem associação com o controle da PIC nestes indivíduos.

**Palavras-chave:** Pressão intracraniana. Complacência intracraniana. Taxa de filtração glomerular. Curva ROC. Disfunção renal.

### ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is a progressive condition classified into five stages, with stage 5 being the most severe, leading to renal failure. Patients with CKD may experience neurological dysfunctions, including changes in intracranial compliance, especially those undergoing hemodialysis. This study aims to understand how intracranial pressure (ICP) behaves during the progression of CKD, comparing patients at different stages and correlating it with their clinical, laboratory data, and administered medications. ICP data were obtained through non-invasive monitoring using the medical technology brain4care. Laboratory data were collected through medical record reviews, and information regarding medications and lifestyle habits was gathered through questionnaires. The study included 186 individuals with CKD and 40 individuals for the control group (without CKD). For the statistical analysis comparing the stages, the data were divided into four groups: control, mild CKD (stages 1 and 2), moderate CKD (stage 3 - 3a and 3b), and severe CKD (stages 4 and 5). There was no



significant difference in ICP parameters between the groups, including the control group. To test the correlation between ICP and blood pressure (BP) in CKD, the Pearson Correlation Test was performed, and there was a correlation between systolic and diastolic pressure with the P2/P1 ratio and TTP, indicating disturbances in cerebral autoregulation. ROC curves were also conducted to determine cutoff points for the P2/P1 ratio, and it was found that the value of 1.0 is not the most suitable in this population. Regarding medications, there was no statistically significant relationship between drugs and ICP, but this does not exclude the possible protective action of diuretics on ICP in CKD. Additionally, the study raised the possibility that factors such as nutritional counseling, physical activity, and control of serum levels of sodium, TSH, and ferritin may be associated with ICP control in these individuals.

**Keywords:** Intracranial Pressure. Intracranial Compliance. Glomerular Filtration Rate. ROC Curve. Renal Dysfunction.

## 2.1 INTRODUÇÃO

A DRC é uma condição progressiva, definida por alterações estruturais e funcionais dos rins, por um período igual ou superior a três meses, e tem como principais causas o diabetes mellitus e a hipertensão arterial. A doença afeta aproximadamente 10% da população adulta mundial e pelas projeções, se tornará uma das principais causas de morte até 2040.

A DRC é categorizada em diferentes estágios de acordo com o nível de função renal do paciente. Esses estágios variam desde a presença de um fator de risco para insuficiência renal, conhecido como estágio 1, até a fase mais avançada de insuficiência renal crônica, denominada estágio 5, que é a fase terminal (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011). Nos estágios iniciais é geralmente assintomática e sua progressão pode levar a um quadro de falência renal, com necessidade de terapia renal substitutiva (KALANTAR-ZADEH *et al.*, 2021).

Por se tratar de tratar de uma doença que apresenta repercussões sistêmicas, a DRC traz muitas complicações nos portadores. Dentre elas, as mais comuns incluem a anemia, distúrbios minerais e ósseos, distúrbios eletrolíticos, acidose metabólica e doenças cardiovasculares, sendo esta a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DRC (AMMIRATI, 2020). Apesar de não serem muito evidenciados, os efeitos da DRC podem levar a uma série de problemas neurológicos, por meio de uma variedade de mecanismos fisiopatológicos (LYERLY; CHOW, 2021). Rickli *et al.* (2021) em um estudo com pacientes com DRC em estágio terminal, avaliaram a PIC antes e após as sessões de hemodiálise e observaram alterações deste parâmetro nestes pacientes, com melhora após as sessões.

Com base no estudo do achado de alterações da PIC em pacientes renais crônicos em estágio terminal, houve um interesse em compreender como a PIC se manifesta no curso da

DRC. Desta forma, este estudo teve como objetivo identificar em que momento na evolução da DRC ocorrem alterações de PIC e quais fatores podem estar relacionados com este parâmetro.

## 2.2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi previamente autorizado pela Comissão de Avaliação em Pesquisa do Hospital Santa Casa de Misericórdia (ANEXO 1), seguido de parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (COEP-UEPG) via Plataforma Brasil (Parecer número:4.039.453) (ANEXO 2).

### 2.2.1 Seleção de sujeitos

Foram incluídos na pesquisa indivíduos que fazem acompanhamento no ambulatório da Terapia Renal Substitutiva (TRS), do Hospital Santa Casa de Misericórdia, em Ponta Grossa/PR, compreendendo o grupo portador de DRC, mas que ainda não fazem terapia renal substitutiva; e indivíduos isentos de qualquer tipo de patologia renal, identificados como grupo controle. Em ambos os grupos, não foram admitidas pessoas menores de 18 anos e/ou incapazes juridicamente.

Todos os voluntários foram devidamente esclarecidos sobre a pesquisa e participaram voluntariamente da mesma após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), em duas vias, por parte dos sujeitos e da pesquisadora.

A coleta de dados foi realizada no período entre 24/10/2019 a 12/10/2021.

### 2.2.2 Monitorização da PIC e aferição da PA

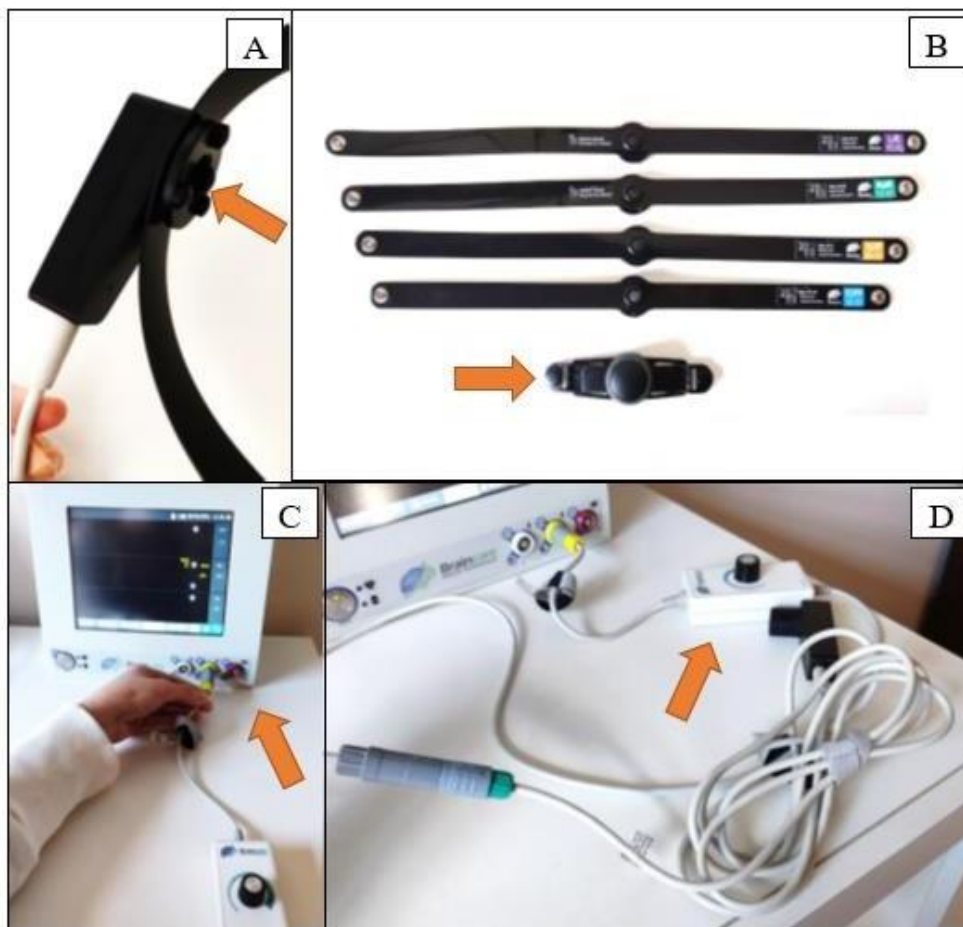
As monitorizações da PIC e aferições da PA dos voluntários foram realizadas nos dias de suas consultas habituais de acompanhamento no ambulatório da TRS. Já os voluntários do grupo controle, foram selecionados a esmo, de acordo com as faixas etárias obtidas previamente no grupo renal crônico.

Para a monitorização da PIC foi utilizado um equipamento não-invasivo, modelo BcMM 2000, cedido pela empresa brain4care, a qual forneceu todo suporte técnico e científico necessário. O equipamento é composto por um sensor de PIC não-invasiva, um monitor 2.0 de três canais, um módulo adaptador, um conjunto de bandas de fixação, uma cremalheira para

regulagem e um cartão sd; observados na figura 2.1. Para a aferição da PA, foi utilizado um medidor de pressão digital de pulso, modelo Mp050 Incoterm®.

Os voluntários DRC foram recrutados enquanto aguardavam suas consultas na sala de espera e encaminhados à uma sala privativa para a realização dos exames. Primeiramente, foi realizada a aferição da PA, com o sujeito sentado, imóvel e com o cotovelo apoiado na mesa. Em seguida, para a monitorização da PIC, foi solicitado ao paciente que permanecesse sentado e imóvel durante a monitorização, que durava em torno de três a cinco minutos. Para cada indivíduo, primeiramente, se testou o tamanho da faixa na cabeça e em seguida o sensor foi encaixado na faixa adequada. O sensor foi acoplado na posição lateral da cabeça, numa distância de aproximadamente dois centímetros acima da orelha. As monitorizações foram salvas num cartão de memória e, posteriormente, enviadas ao brain4care Analytics software, para serem analisadas. Este software fornece um relatório de cada monitorização com dados dos parâmetros de TTP e Razão P2/P1.

Figura 2.1 – Equipamento brain4care para a monitorização não-invasiva da pressão intracraniana



Legenda: A) Sensor brain4care (seta). B) Bandas de fixação e cremalheira ajustável (seta). C) Monitor 2.0 três canais (seta). D) Módulo adaptador (seta).

Fonte: A autora.

### 2.2.3 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Os dados demográficos (como nome, sexo, idade, hábitos) e clínicos (doença de base, estágio da DRC, comorbidades) foram obtidos por meio da aplicação de um questionário (Apêndice B), no dia da monitorização da PIC, para os dois grupos. Com relação aos dados laboratoriais, estes foram consultados nos prontuários de cada paciente DRC e os exames foram solicitados pelos médicos, de acordo com a necessidade de cada indivíduo. Portanto, houve variação entre os dados laboratoriais dos sujeitos de estudo. Não houve coleta de dados laboratoriais nos indivíduos do grupo controle.

### 2.2.4 Análise estatística

Para a análise estatística, inicialmente, foi realizada a análise descritiva dos dados com estimativa das frequências simples e relativas das variáveis qualitativas.

Para a análise estatística de comparação entre os estágios, foram agrupados os dados dos doentes renais crônicos dos estágios 1 e 2 (iniciais / leve), 3a e 3b (estágio 3 / moderado) e 4 e 5 (finais / grave). As comparações das variáveis (características, parâmetros de PIC e exames laboratoriais) entre os grupos foram realizadas por meio da análise de variância (ANOVA), com pós-teste de *Tukey*. Para alguns parâmetros laboratoriais (hemoglobina glicada, cálcio e hemoglobina) foi realizado o teste de Kruskal-Wallis com teste post-hoc de Dunn. O nível de significância foi pré-fixado em 5% ( $\alpha = 0,05$ ).

Para testar se há correlação entre a PIC e a PA na DRC, foi realizado o Teste de Correlação de Pearson. A normalidade dos dados foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk. O nível de significância adotado foi de 5%. Todos os cálculos foram realizados com dois programas específicos (IBM-SPSS versão 21, IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS, Armonk, NY: IBM Corp, USA; e GraphPad Prism version 9.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

A próxima etapa consistiu primeiramente em calcular os pontos de corte, sensibilidades e especificidades da variável razão P2/P1 em relação à DRC e seus estágios, por meio da curva ROC. Posteriormente, para avaliação das diferenças entre variáveis qualitativas, conforme a razão P2/P1 (para o ponto de corte de 1,0 e o ponto encontrado na curva ROC), foi realizado o teste de qui-quadrado. Estes também foram considerados significativos quando  $p < 0,05$  e foram realizados no ambiente R (R Core Team, 2021).

Este teste teve como objetivo saber quais variáveis tem relação com a PIC em pacientes

com DRC.

## 2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.3.1 Características dos sujeitos do estudo dentro dos grupos amostrais

Obteve-se neste estudo um tamanho amostral (n) de 226 indivíduos sendo, destes, 186 (82,%) pertencentes ao grupo da DRC e, 40 (17,70%), do grupo controle. As análises descritivas estão apresentadas nas tabelas 2.1 a 2.6, na sequência.

Tabela 2.1 - Variáveis sociodemográficas dos sujeitos do estudo

Variável			N	%
Sexo	DRC	Feminino	107	57,53
		Masculino	79	42,47
	Controle	Feminino	22	55,00
		Masculino	18	45,00
Raça/Cor	DRC	Branca	180	96,77
		Indígena	1	0,54
		Preta	5	2,69
	Controle	Branca	39	97,50
		Indígena	0	0,00
		Preta	1	2,50
Classificação etária	DRC	Jovem	2	1,08
		Adulto jovem	28	15,05
		Meia idade/Adulto	65	34,95
		Idoso	91	48,92
	Controle	Jovem	0	0,00
		Adulto jovem	19	47,50
		Meia idade/Adulto	14	35,00
		Idoso	7	17,50
IMC Categorizado	DRC	Abaixo do peso	3	1,61
		Normal	50	26,89
		Sobrepeso	67	36,02
		Obesidade I	63	33,87
		Obesidade mórbida	3	1,61
	Controle	Abaixo do peso	0	0,00
		Normal	14	35,00
		Sobrepeso	12	30,00
		Obesidade I	14	35,00
		Obesidade mórbida	0	0,00

Legenda: DRC = doença renal crônica. IMC = índice de massa corporal.

Fonte: A autora.

Tabela 2.2 - Comorbidades dos sujeitos do estudo

Variável			N	%
Hipertensão	DRC	Não	32	17,20
		Sim	154	82,80
	Controle	Não	30	75,00
		Sim	10	25,00
Diabetes	DRC	Não	112	60,22
		Sim	74	39,78
	Controle	Não	36	90,00
		Sim	4	10,00
Nefrolitíase	DRC	Não	159	85,48
		Sim	27	14,52
	Controle	Não	40	100
		Sim	0	0,00
Cistos Renais	DRC	Não	167	89,78
		Sim	19	10,22
	Controle	Não	40	100
		Sim	0	0,00
Dislipidemia	DRC	Não	154	82,80
		Sim	31	16,66
		Não informado	1	0,54
	Controle	Não	40	100
Sim		0	0,00	
Doença neurológica	DRC	Não	169	90,86
		Sim	17	9,14
	Controle	Não	39	97,50
		Sim	1	2,50

Fonte: A autora.

Tabela 2.3 - Medicamentos utilizados pelos sujeitos do estudo

(continua)

Variável			N	%
Uso de antihipertensivo	DRC	Não	25	13,44
		Sim	157	84,41
		Não informado	4	2,15
	Controle	Não	32	80,00
Sim		8	20,00	
Uso de diuréticos	DRC	Não	79	42,47
		Sim	100	53,77
		Não informado	7	3,76
	Controle	Não	39	97,50
Sim		1	2,50	
Furosemida	DRC	Não	129	69,35
		Sim	51	27,42
		Não informado	6	3,23

Tabela 2.3 - Medicamentos utilizados pelos sujeitos do estudo

(conclusão)

Variável			N	%
Hidroclorotiazida	Controle	Não	39	97,50
		Sim	1	2,50
	DRC	Não	133	71,50
		Sim	47	25,27
		Não informado	6	3,23
Espironolactona	Controle	Não	40	100,00
		Sim	0	0,00
	DRC	Não	158	84,94
		Sim	22	11,83
		Não informado	6	3,23
Clortalidona	Controle	Não	40	100,00
		Sim	0	0,00
	DRC	Não	175	94,08
		Sim	5	2,69
		Não informado	6	3,23
Controle	Não	40	100,00	
	Sim	0	0,00	

Fonte: A autora.

Tabela 2.4 - Hábitos e sintomas dos sujeitos do estudo

(continua)

Variável			N	%
Acompanhamento nutricional	DRC	Não	172	92,47
		Sim	14	7,53
	Controle	Não	36	90,00
		Sim	4	10,00
Pratica exercício físico	DRC	Nunca	121	65,05
		Raramente	11	5,91
		Às vezes	20	10,75
		Repetidamente	15	8,07
		Sempre	19	10,22
	Controle	Nunca	17	42,5
		Raramente	5	12,5
		Às vezes	10	25,0
		Repetidamente	1	2,50
Ingere bebida alcoólica	DRC	Sempre	7	17,5
		Nunca	155	83,33
		Raramente	12	6,45
		Às vezes	16	8,60
		Repetidamente	1	0,54
	Sempre	2	1,08	

Tabela 2.4 - Hábitos e sintomas dos sujeitos do estudo

(continua)

Variável			N	%
Qualidade do sono: dorme bem?	Controle	Nunca	12	30,0
		Raramente	8	20,0
		Às vezes	15	37,5
		Repetidamente	1	2,5
		Sempre	4	10
	DRC	Nunca	28	15,05
		Raramente	12	6,45
		Às vezes	30	16,13
		Repetidamente	8	4,31
		Sempre	108	58,06
Come alimentos industrializados	Controle	Nunca	0	0,00
		Raramente	8	20,0
		Às vezes	11	27,5
		Repetidamente	5	12,5
		Sempre	16	40,0
	DRC	Nunca	69	37,1
		Raramente	42	22,58
		Às vezes	36	19,36
		Repetidamente	24	12,90
		Sempre	15	8,06
Tem dor de cabeça	Controle	Nunca	3	7,5
		Raramente	13	32,5
		Às vezes	7	17,5
		Repetidamente	7	17,5
		Sempre	10	25,0
	DRC	Nunca	93	50,0
		Raramente	17	9,14
		Às vezes	46	24,73
		Repetidamente	13	6,99
		Sempre	17	9,14
Intensidade da dor	Controle	Nunca	13	32,5
		Raramente	5	12,5
		Às vezes	16	40,0
		Repetidamente	4	10,0
		Sempre	2	5,0
	DRC	Leve	29	15,59
		Moderada	29	15,59
		Intensa	34	18,28
		Não informado	94	50,54
		Controle	Leve	5
Moderada	18		45,0	
Intensa	4		10,0	



Tabela 2.4 - Hábitos e sintomas dos sujeitos do estudo

(conclusão)

Variável			N	%
Tem enxaqueca	DRC	Não informado	13	32,5
		Não	173	93,01
		Sim	13	6,99
Faz uso de anticoncepcional?	Controle	Não	31	77,5
		Sim	9	22,5
		Não informado / Não se aplica	80	43,01
Faz uso de anticoncepcional?	DRC	Não	94	50,54
		Sim	12	6,45
		Não informado / Não se aplica	17	42,5
Fez cirurgia?	Controle	Não	5	12,5
		Sim	18	45,0
		Não informado / Não se aplica	43	23,12
Fez cirurgia?	DRC	Não	142	76,34
		Sim	1	0,54
		Não informado	14	35,0
Alteração hepática	Controle	Não	26	65,0
		Sim	27	14,52
		Não informado	1	0,54
Alteração hepática	DRC	Não	34	85,0
		Sim	6	15,0
		Não informado	105	56,45
Sintoma gastrointestinal	DRC	Não	80	43,01
		Sim	1	0,54
		Não informado	24	60,0
Sintoma gastrointestinal	Controle	Não	16	40,0
		Sim		

Fonte: A autora.

Tabela 2.5 - Exames clínicos e laboratoriais dos sujeitos do estudo

(continua)

Variável		N	%
BPM	Alterado	38	16,81
	Normal	188	83,19
Creatinina	Alterado	98	43,36
	Normal	86	38,05
	Não informado	42	18,58
Potássio	Alterado	33	14,6
	Normal	111	49,12

Tabela 2.5 - Exames clínicos e laboratoriais dos sujeitos do estudo

(continua)

Variável		N	%
Ureia	Não informado	82	36,28
	Alterado	108	47,79
	Normal	42	18,58
Hemoglobina	Não informado	76	33,63
	Alterado	60	26,55
	Normal	82	36,28
Triglicerídeos	Não informado	84	37,17
	Desejável	48	21,24
	Limítrofe	17	7,52
	Alto	28	12,39
	Muito alto	3	1,33
Sódio	Não informado	130	57,52
	Alterado	11	4,87
	Normal	118	52,21
Proteinúria	Não informado	97	42,92
	Alterado	36	15,93
	Normal	17	7,52
TSH (Hormônio tireoestimulante)	Não informado	173	76,55
	Alterado	12	5,31
	Normal	54	23,89
Hemoglobina glicada	Não informado	160	70,8
	Normal	42	18,58
	Pré-diabetes	20	8,85
	Diabetes	46	20,35
Fosforo	Não informado	118	52,21
	Alterado	9	3,98
	Normal	71	31,42
Glicose de jejum	Não informado	146	64,6
	Alterado	65	28,76
	Normal	48	21,24
Colesterol total	Não informado	113	50
	Desejável	54	23,89
	Limite	23	10,18
	Elevado	20	8,85
	Não informado	129	57,08
Colesterol HDL	Baixo	24	10,62
	Desejável	25	11,06
	Normal	49	21,68
Colesterol LDL	Não informado	128	56,64
	Ótimo	47	20,8
	Desejável	23	10,18
	Limítrofe	11	4,87

Tabela 2.5 - Exames clínicos e laboratoriais dos sujeitos do estudo

(continua)

Variável		N	%
Cálcio total	Alto	8	3,54
	Muito alto	3	1,33
	Não informado	134	59,29
Urina Leucócitos	Alterado	28	12,39
	Normal	52	23,01
	Não informado	146	64,6
Urina Hemácias	Alterado	43	19,03
	Normal	5	2,21
	Não informado	178	78,76
Acido úrico	Alterado	15	6,64
	Normal	27	11,95
	Não informado	184	81,42
Paratormônio	Alterado	32	14,16
	Normal	59	26,11
	Não informado	135	59,73
Ferritina	Alterado	21	9,29
	Normal	49	21,68
	Não informado	156	69,03
Transferrina	Alterado	4	1,77
	Normal	13	5,75
	Não informado	209	92,48
Vitamina D	Alterado	2	0,88
	Normal	2	0,88
	Não informado	222	98,23
Transaminase oxalacética	Alterado	12	5,31
	Normal	16	7,08
	Não informado	198	87,61
Transaminase pirúvica	Alterado	4	1,77
	Normal	15	6,64
	Não informado	207	91,59
Plaquetas	Alterado	5	2,21
	Normal	12	5,31
	Não informado	209	92,48
Gama glutamil transferase	Alterado	13	5,75
	Normal	92	40,71
	Não informado	121	53,54
Pressão sistólica	Alterado	2	0,88
	Normal	4	1,77
	Não informado	220	97,35
Pressão distólica	Alterado	148	65,49
	Normal	78	34,51
	Alterado	90	39,82

Tabela 2.5 - Exames clínicos e laboratoriais dos sujeitos do estudo

(conclusão)

Variável		N	%
Fosfatase alcalina	Normal	136	60,18
	Alterado	2	0,88
	Normal	2	0,88
	Não informado	222	98,23

Legenda: BPM = batimentos por minuto.

Fonte: A autora.

Tabela 2.6 – Variáveis: DRC, Razão P2/P1 e Estágios da DRC, dos sujeitos de estudo

Variável		N	%
DRC	Não	40	17,70
	Sim	186	82,30
Estágio DRC 1ªM (CKD/EPI)	1	26	11,50
	2	33	14,60
	3a	34	15,04
	3b	39	17,26
	4	35	15,49
	5	19	8,41
	Não informado (grupo controle)	40	17,70

Legenda: DRC = doença renal crônica.

Fonte: A autora.

Observando a tabela 2.1, das variáveis sociodemográficas, percebemos que neste estudo pouco menos da metade dos indivíduos renais crônicos (48,92%) é classificada como idoso. Sabe-se que com o aumento da população idosa, há consequentemente um aumento na prevalência de doenças crônicas relacionadas com a idade, incluindo a DRC (CORSONELLO *et al.*, 2016). Entretanto, Delanaye et al. (2016) argumentam haver uma superestimação da DRC em idosos quando, na verdade, o que ocorre de fato é uma redução na TFG esperada na fisiologia do envelhecimento. Os autores defendem que a classificação para a DRC deveria incluir a idade como parâmetro, sugerindo um limiar de TFG superior ao atual para indivíduos com menos de 40 anos e, inferior, para indivíduos com mais de 65 anos; para a classificação da DRC. Este estudo reforça a possibilidade de haver maior prevalência da doença em pessoas mais jovens.

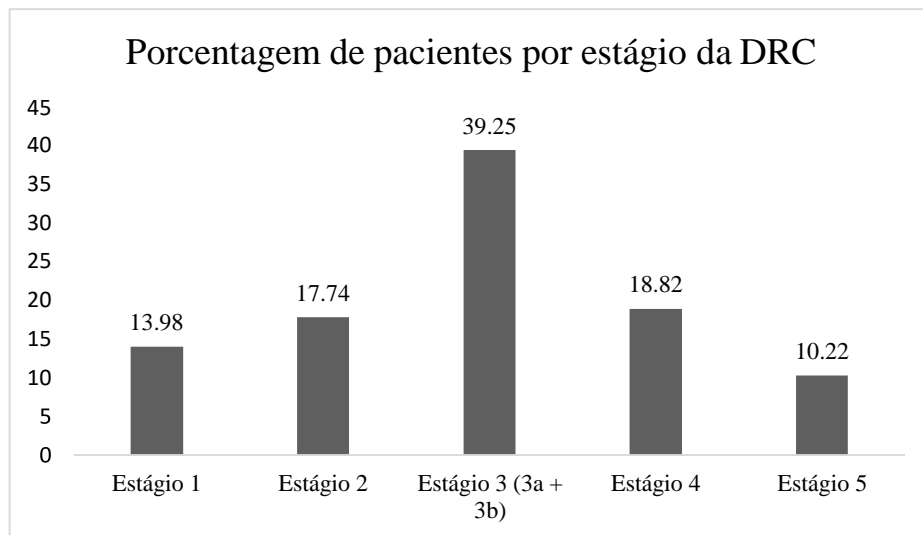
Com relação aos gêneros, nesta pesquisa foi observada maior prevalência da DRC entre pessoas do sexo feminino. De acordo com Goldberg; Krause (2016), a prevalência da DRC tende a ser maior em mulheres, porém, a doença é mais grave em homens, que apresentam maior prevalência de DRC em estágio terminal. Embora não esteja bem estabelecido, acredita-se que os hormônios sexuais podem estar relacionados aos mecanismos biológicos associados

à variabilidade na prevalência e nas características da DRC, já que algumas pesquisas relataram efeitos protetores dos estrogênios e efeitos nocivos da testosterona em processos envolvidos na lesão renal. Outras diferenças entre os sexos na DRC incluem a mortalidade, que em pacientes com DRC pré-diálise tende a ser maior em homens e, também, com relação aos sintomas, em que se observa uma carga maior nas mulheres (e que, conseqüentemente, acabam apresentando uma pior qualidade de vida) (GOLDBERG; KRAUSE, 2016; CARRERO *et al.*, 2018).

A respeito das raças, foi observado neste estudo grande predominância de indivíduos brancos. Embora os afrodescendentes apresentem maior incidência de DRC, quando comparados às demais raças (SIEMENS *et al.*, 2018), era esperado que nesta pesquisa a quantidade de indivíduos brancos fosse superior (como demonstrado), visto que na região em que foi realizado o estudo a maior parte da população se autodeclara branca (IBGE, 2012). Desta forma, análises estatísticas relacionadas às raças se tornaram inviáveis.

Os pacientes recrutados no estudo foram classificados em estágios da DRC, conforme a TFG, por meio do cálculo CKD-EPI. Na figura 2.2, é possível observar a porcentagem de pacientes em cada estágio.

Figura 2.2 – Gráfico da porcentagem de pacientes por estágio da DRC



Legenda: DRC = doença renal crônica.

Fonte: A autora.

No gráfico da figura 2.2, o estágio 3 está representado em sua totalidade (3a + 3b). Do total de pacientes, 18,28% correspondem ao subestágio 3a e 20,97%, ao subestágio 3b. A baixa porcentagem nos estágios iniciais era esperada, considerando a subestimação dos diagnósticos nestas fases, já que pacientes dos estágios 1 e 2 geralmente são assintomáticos. Por outro lado,

a partir do estágio 3, os pacientes podem sentir fraqueza relacionada à anemia e apresentar um quadro de poliúria (aumento na frequência de micção) (ROMAGNANI *et al.*, 2017). Como nesta fase, muitos pacientes percebem o aparecimento dos sintomas e procuram auxílio médico, a prevalência do estágio 3 costuma mostrar-se superior aos estágios iniciais, o que foi representado nesta pesquisa. A baixa porcentagem do estágio 5 se deve ao fato de, neste estudo, terem sido incluídos apenas os pacientes que ainda não iniciaram tratamento substitutivo.

Tabela 2.7 – Características dos diferentes grupos do n amostral

(continua)

Variáveis	Estágio da Doença Renal Crônica				p value
	Controle (n=40)	Leve (Estágios 1 e 2) (n=59)	Moderado (Estágios 3a e 3b)(n=73)	Grave (Estágios 4 e 5) (n=54)	
Idade (média±DP) <sup>‡</sup>	45.0 ± 16.3 <sup>a</sup>	45.1 ± 15.4 <sup>a</sup>	64.4 ± 12.0 <sup>b</sup>	63.2 ± 14.9 <sup>b</sup>	<0.001 <sup>(s)</sup>
Faixas etárias					<0.001 <sup>(s)</sup>
Adulto	33 (83)	49 (83)	25 (34)	21 (39)	
Idoso	7 (17)	10 (17)	48 (66)	33 (61)	
Total	40 (100)	59 (100)	73 (100)	54 (100)	
Gênero (%) <sup>†</sup>					0.791 <sup>(ns)</sup>
Masculino	18 (45)	22 (37)	33 (45)	24 (44)	
Feminino	22 (55)	37 (63)	40 (55)	30 (56)	
Total	40 (100)	59 (100)	73 (100)	54 (100)	
Raça (%)					-----
Branca	39 (98)	58 (98)	70 (96)	52 (96)	
Preta	1 (2)	0 (0)	3 (4)	2 (4)	
Indígena	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
Total	40 (100)	59 (100)	73 (100)	54 (100)	
Hipertensão (%) <sup>†</sup>					<0.001 <sup>(s)</sup>
Não	30 (75)	23 (39)	7 (10)	3 (6)	
Sim	10 (25)	36 (61)	66 (90)	51 (94)	
Total	40 (100)	59 (100)	33 (100)	54 (100)	
Diabetes (%) <sup>†</sup>					<0.001 <sup>(s)</sup>
Não	36 (90)	47 (80)	40 (55)	25 (46)	
Sim	4 (10)	12 (20)	33 (45)	29 (54)	
Total	40 (100)	59 (100)	73 (100)	54 (100)	
Nefrolitíase (%) <sup>†</sup>					<0.001 <sup>(s)</sup>
Não	40 (100)	43 (73)	66 (90)	50 (93)	

Tabela 2.7 – Características dos diferentes grupos do n amostral

(conclusão)

Variáveis	Estágio da Doença Renal Crônica				p value
	Controle (n=40)	Leve (Estágios 1 e 2) (n=59)	Moderado (Estágios 3a e 3b)(n=73)	Grave (Estágios 4 e 5) (n=54)	
Sim	0 (0)	16 (27)	7 (10)	4 (7)	
Total	40 (100)	59 (100)	73 (100)	54 (100)	
Cistos renais (%) <sup>†</sup>					0.087 <sup>(ns)</sup>
Não	40 (100)	55 (93)	63 (86)	49 (91)	
Sim	0 (0)	4 (7)	10 (14)	5 (9)	
Total	40 (100)	59 (100)	73 (100)	54 (100)	
Dislipidemia (%) <sup>†</sup>					<b>0.020<sup>(s)</sup></b>
Não	40 (100)	52 (88)	58 (79)	45 (83)	
Sim	0 (0)	7 (12)	15 (21)	9 (17)	
Total	40 (100)	59 (100)	73 (100)	54 (100)	
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) (média±DP) <sup>‡</sup>	27.6 ± 5.0	28.1 ± 6.6	28.7 ± 4.8	27.7 ± 4.9	0.686 <sup>(ns)</sup>
Grupos de índice de massa corporal (%) <sup>†</sup> :					0.480 <sup>(ns)</sup>
Normal	14 (35)	20 (33)	17 (23)	16 (30)	
Obesidade	26 (65)	39 (66)	56 (77)	38 (70)	
Total	40 (100)	59 (100)	73 (100)	54 (100)	
Taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) (média±DP) <sup>‡</sup>	- - -	88.5 ± 21.0 <sup>a</sup>	44.0 ± 9.4 <sup>b</sup>	18.3 ± 7.4 <sup>c</sup>	<b>&lt;0.001<sup>(s)</sup></b>

Legenda: <sup>‡</sup>ANOVA com teste de Tukey post-hoc; <sup>†</sup> $\chi^2$ .(ns)Diferença não significativa (p>0.05).

<sup>(s)</sup>Diferença significativa (p≤0.05).

DP = desvio padrão.

Letras diferentes indicam diferenças significativas.

Fonte: A autora.

A tabela 2.7 apresenta as principais características dos pacientes do estudo, em diferentes estágios da doença e, também, do grupo controle. As variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa estão representadas em gráficos, na figura 2.3. Para viabilizar as análises estatísticas, foram realizados agrupamentos entre os estágios iniciais (1 e 2: leve), intermediários (3a e 3b: moderado) e entre os estágios finais (4 e 5: grave), a fim de aproximar o n de cada grupo. Os grupos foram testados estatisticamente entre eles, pra ver se há diferença no padrão de cada variável.

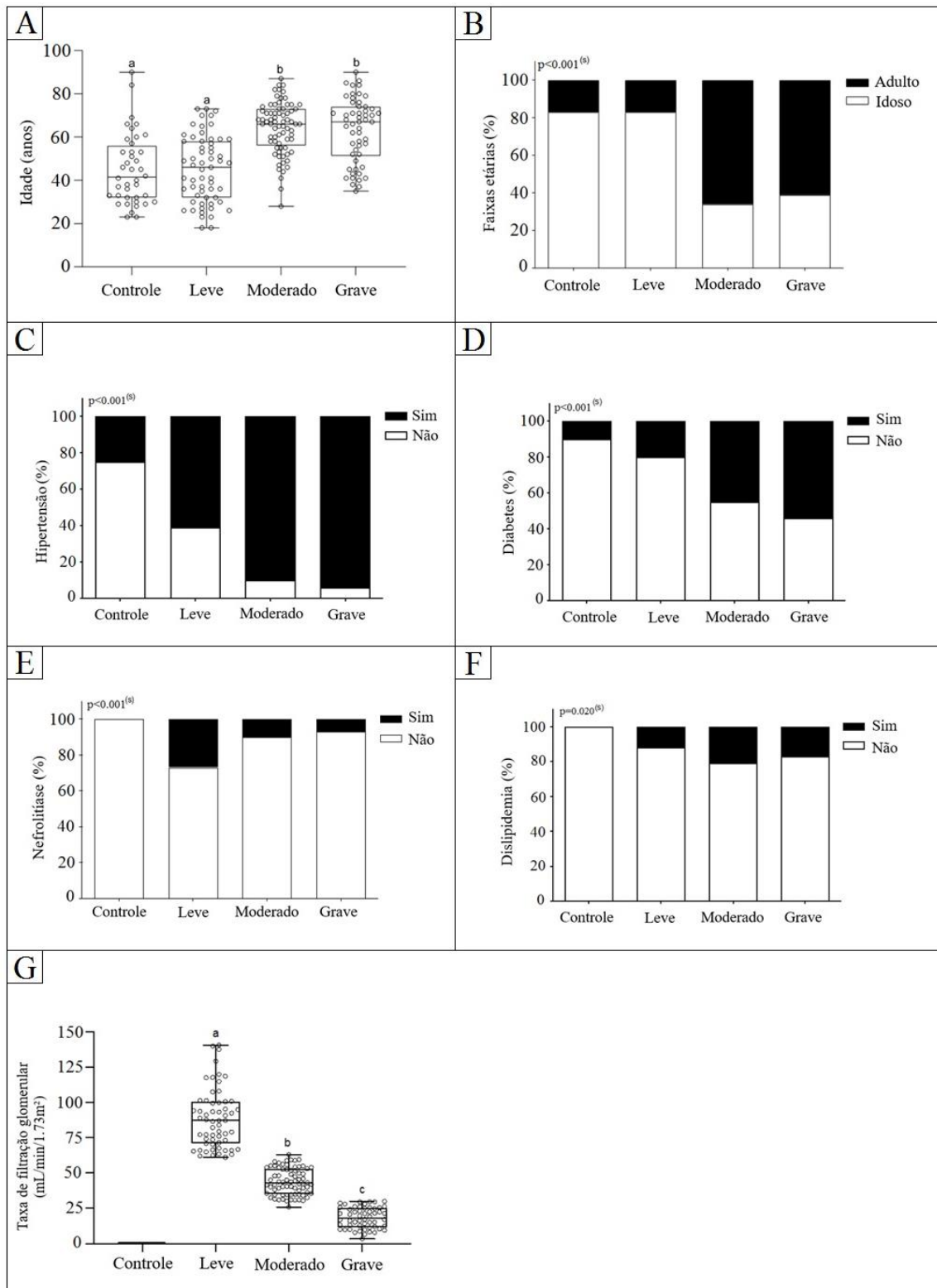
Os indivíduos dos estágios iniciais apresentam média de idade inferior aos indivíduos dos estágios finais. Essa diferença pode ser explicada pelo fato de pacientes idosos apresentarem maior quantidade de fatores de risco para a DRC e uma prevalência crescente de comorbidades, como hipertensão e diabetes; além da baixa TFG em decorrência do envelhecimento (LIN *et al.*, 2013).

Neste trabalho, as doenças de base de maior prevalência foram a HAS e o DM, resultado semelhante ao estudo de Ribeiro *et al.* (2008). Com relação à HAS, é possível observar na tabela 2.7 que a quantidade de indivíduos hipertensos aumenta conforme a DRC progride. A HAS é um dos fatores mais importantes associados à progressão da DRC e acomete a maior parte dos doentes renais crônicos.

Neste estudo, dos 186 pacientes DRC, 154 (82,8%) apresentam HAS. O controle da PA nestes pacientes deve ser rígido para retardar o avanço da DRC e para reduzir eventos cardiovasculares, já que a DCV é a principal causa de morte em renais crônicos. Pacientes DRC, incluindo aqueles com disfunção em menor gravidade, têm complicações ateroscleróticas mais acentuadas e foi demonstrado que a cada decréscimo de 10 unidades da TFG ocorre um acréscimo de 10% no risco de complicação cardiovascular. É evidente que nas fases iniciais da DRC já está ocorrendo, progressivamente, danos ao aparelho cardiovascular. A terapia padrão para a renoproteção destes pacientes é o bloqueio do SRAA, controle glicêmico e lipídico, e mudanças no estilo de vida (RAVERA *et al.*, 2006; VARELA;PECOITS FILHO, 2006).



Figura 2.3 - Gráficos das características dos diferentes grupos do n amostral, que apresentaram diferenças estatisticamente significativas



Legenda: A) Box-plot dos valores das idades dos indivíduos da pesquisa. B) Percentagens de adultos e idosos. C) Percentagens de hipertensos e não-hipertensos. D) Percentagens de diabéticos e não-diabéticos. E) Percentagens de indivíduos com e sem nefrolitíase. F) Percentagens de dislipidêmicos e não-dislipidêmicos. G) Box-plot dos valores das TFGs dos indivíduos da pesquisa. Gráficos box-plot: Letras diferentes representam diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). Círculos representam cada voluntário.

Fonte: a autora.

### 2.3.2 Dados dos parâmetros de PIC, PA e exames laboratoriais dos grupos amostrais

Com relação aos parâmetros de monitorização não invasiva da PIC (razão P2/P1 e TTP), estes podem ser observados na tabela 2.8 e nos gráficos representados na figura 2.4. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, incluindo o grupo controle. A grosso modo, este resultado indica que a DRC não influencia na PIC. Porém, é importante destacar que, embora os indivíduos do grupo controle não apresentem DRC, vários deles possuem outras comorbidades que podem interferir nos resultados de PIC. Dos 40 sujeitos do grupo controle, 35 apresentaram razão P2/P1  $\geq 1,00$  e 15, acima de 1,3 (um valor considerado bastante alterado pela empresa brain4care). Destes 15, apenas um não possui algum tipo de comorbidade nem faz uso de medicamento contínuo. Quanto ao grupo DRC, dos 186 pacientes, 169 (90,86%) manifestaram razão P2/P1  $\geq 1,00$  e, 91 (48,9%), acima de 1,3.

Tabela 2.8 - Pressão intracraniana não invasiva, pressão arterial e frequência cardíaca dos diferentes grupos do n amostral. Média $\pm$ DP

Variáveis	Estágio da Doença Renal Crônica				p value
	Controle (n=40)	Leve (Estágios 1 e 2) (n=59)	Moderado (Estágios 3a e 3b) (n=73)	Grave (Estágios 4 e 5) (n=54)	
Razão P2/P1 <sup>‡</sup>	1.25 $\pm$ 0.21	1.32 $\pm$ 0.21	1.30 $\pm$ 0.28	1.31 $\pm$ 0.25	0.498 <sup>(ns)</sup>
Time to peak <sup>‡</sup>	0.24 $\pm$ 0.07	0.27 $\pm$ 0.07	0.25 $\pm$ 0.07	0.25 $\pm$ 0.08	0.356 <sup>(ns)</sup>
Pressão sistólica (mmHg) <sup>‡</sup>	127.6 $\pm$ 17.2 <sup>a</sup>	140.8 $\pm$ 30.6 <sup>ab</sup>	148.8 $\pm$ 29.7 <sup>b</sup>	154.4 $\pm$ 34.5 <sup>b</sup>	<0.001 <sup>(s)</sup>
Pressão diastólica (mmHg) <sup>‡</sup>	81.6 $\pm$ 12.6	86.8 $\pm$ 16.2	85.2 $\pm$ 20.1	83.1 $\pm$ 16.1	0.470 <sup>(ns)</sup>
Batimentos cardíacos por minuto <sup>‡</sup>	75.0 $\pm$ 7.9	79.1 $\pm$ 17.4	76.5 $\pm$ 13.9	77.0 $\pm$ 14.8	0.566 <sup>(ns)</sup>

Legenda: ‡ANOVA com teste post-hoc de Tukey.

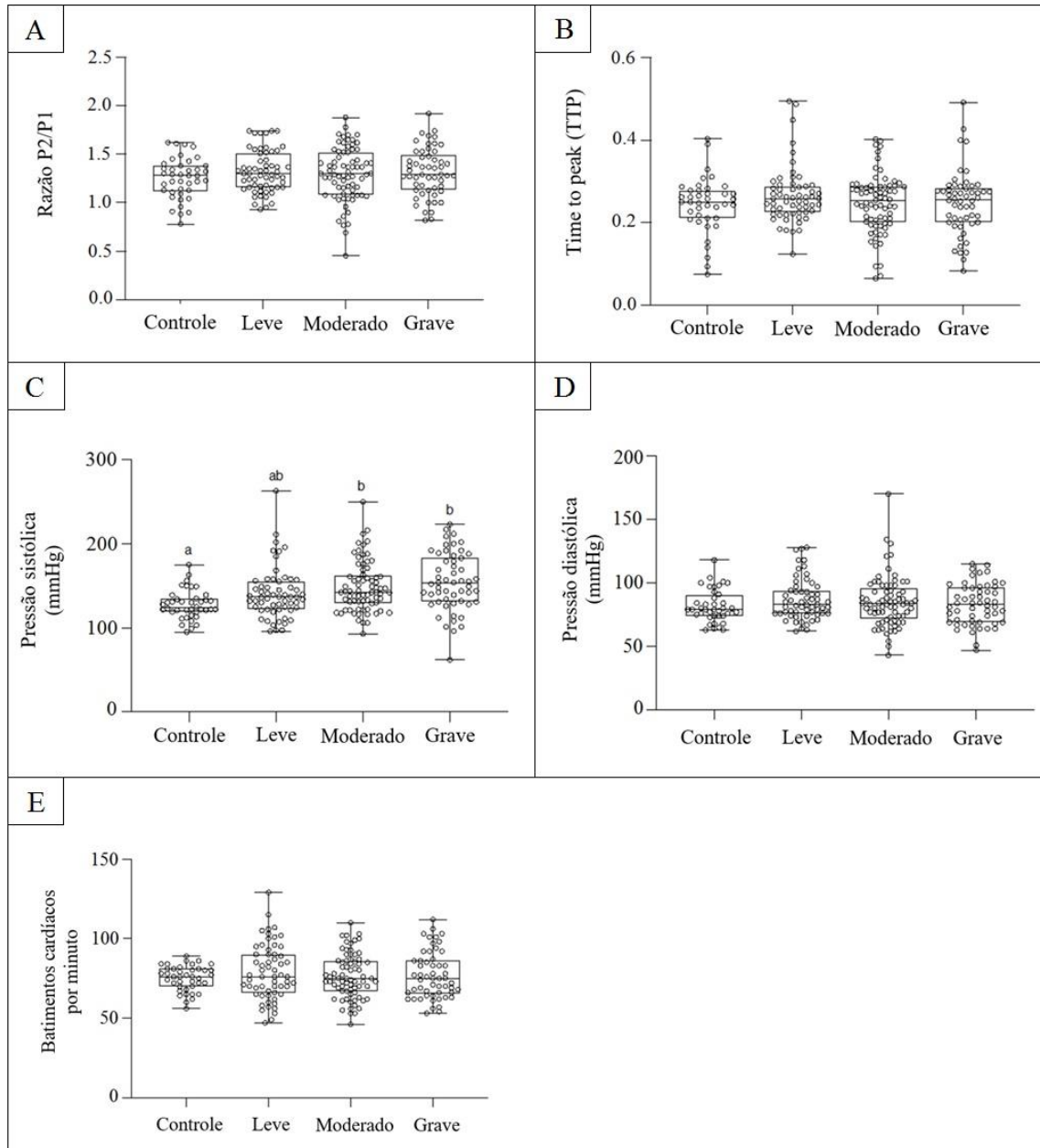
(ns) Diferença não significativa ( $p > 0,05$ ).

(s) Diferença significativa ( $p \leq 0,05$ ).

Letras diferentes indicam diferenças significativas

Fonte: A autora.

Figura 2.4 – Gráficos da pressão intracraniana não invasiva, pressão arterial e frequência cardíaca dos diferentes grupos do n amostral



Legenda: A) Box-plot dos valores das razões P2/P1 dos indivíduos da pesquisa. B) Box-plot dos valores de TTP dos indivíduos da pesquisa. C) Box-plot dos valores de pressão arterial sistólica dos indivíduos da pesquisa. D) Box-plot dos valores de pressão arterial diastólica dos indivíduos da pesquisa. E) Box-plot dos valores de batimentos por minuto dos indivíduos da pesquisa. Letras diferentes representam diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). Círculos representam cada voluntário.

Fonte: a autora.

Pacientes com DRC, em sua maioria, fazem uso de diuréticos que auxiliam no controle da PA e no edema (HAMRAHIAN; FALKNER, 2017). Dos 186 pacientes DRC deste estudo, 100 (53,76%) tomam algum tipo de diurético e, do grupo controle, apenas 1. Segundo Castro (2001), são utilizadas soluções hipertônicas como o manitol, um diurético osmótico, em pacientes que realizam hemodiálise, para reduzir o edema cerebral. Dos 15 sujeitos do grupo

controle que apresentaram razão P2/P1 acima de 1,3, nenhum faz uso de qualquer tipo de diurético e a maior parte apresenta comorbidades (como HAS e DM). Dessa forma, podemos sugerir que a administração de diuréticos por parte dos doentes renais crônicos deste estudo está auxiliando no controle da PIC, principalmente nos estágios mais avançados. É importante destacar que a classe de diuréticos administrada varia de acordo com o estágio da DRC. Nos estágios iniciais (1 a 3), podem ser utilizados os tiazídicos. Os diuréticos poupadores de potássio devem ser evitados nos estágios finais (4 e 5) e os diuréticos de alça podem ser utilizados em todos os estágios (PRAXEDES, 2004).

Das variáveis apontadas na tabela 2.8, a única que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi a “pressão arterial sistólica” (PAS). Este resultado condiz com o estudo de Anderson et al. (2015), em que foi relatada a correlação entre a elevação da PA com uma piora na DRC e, com maior magnitude, a associação entre a PAS elevada e a evolução da DRC. Conforme os autores, uma exposição prolongada da PAS de 130mmHg ou mais está associada a aumentos significativos no risco de progressão da DRC.

Na tabela 2.9 estão representadas as comparações de valores de alguns exames laboratoriais entre os estágios e na figura 2.5 estão representados os gráficos dos parâmetros que apresentaram diferença estatisticamente significativa. Os níveis sanguíneos de creatinina e ureia se mostraram diferentes significativamente, acrescidos conforme a progressão da DRC, como era de se esperar, já que a filtração glomerular também diminui. Outro parâmetro que se mostrou diferente entre os grupos foram os níveis de potássio.

A hipercalemia é um achado frequente em pacientes com DRC, decorrente da diminuição da excreção renal de íons, do uso de medicamentos para reduzir a progressão da DRC ou controlar doenças associadas (como DM e insuficiência cardíaca), da alta ingestão alimentar de potássio, resistência à insulina e acidose (INGELFINGER, 2015; WATANABE, 2020). A hipercalemia eleva o risco de arritmias cardíacas e morte súbita e está relacionada à alterações sensoriais e neuropatia periférica (WATANABE, 2020; CENEVIVA; VICENTE, 2008; ARNOLD *et al.*, 2019). Portanto, o controle dos níveis de potássio é essencial para a redução da taxa de mortalidade em pacientes com DRC.

Outro parâmetro laboratorial que se mostrou diferente significativamente foi a hemoglobina. Os níveis foram mais baixos no grupo DRC grave e essa condição se deve principalmente à diminuição da eritropoietina, produzida em maior parte nos rins (MERCADAL *et al.*, 2012). Além disso, outro fator relacionado à anemia nestes pacientes são os altos níveis de hepcidina, uma proteína que tem como principal função a regulação do ferro plasmático. Altos níveis desta proteína (em razão da diminuição da excreção renal) resultam na

diminuição do ferro circulante (ANTUNES; CANZIANI, 2016).

Tabela 2.9 – Parâmetros laboratoriais dos diferentes grupos de pacientes com Doença Renal Crônica

Testes	Estágio da Doença Renal Crônica			<i>p</i> value
	Leve (Estágios 1 e 2)	Moderado (Estágios 3a e 3b)	Grave (Estágios 4 e 5)	
Creatinina (mg/dL)‡	0.91 ± 0.22 <sup>a</sup> (n=59)	1.46 ± 0.29 <sup>b</sup> (n=71)	3.56 ± 1.82 <sup>c</sup> (n=54)	<0.001 <sup>(s)</sup>
Ureia (mg/dL)‡	35.4 ± 17.8 <sup>a</sup> (n=46)	58.6 ± 23.3 <sup>b</sup> (n=55)	112.5 ± 39.1 <sup>c</sup> (n=49)	<0.001 <sup>(s)</sup>
HbA1C (%)*	6.7 ± 2.4 (n=26)	7.4 ± 2.7 (n=46)	6.7 ± 2.1 (n=36)	0.303 <sup>(ns)</sup>
Glicemia (em jejum) (mg/dL)*	121.7 ± 70.3 <sup>a</sup> (n=31)	132.4 ± 70.7 (n=48)	116.9 ± 57.1 <sup>c</sup> (n=34)	0.273 <sup>(ns)</sup>
Ácido úrico (mg/dL)‡	4.7 ± 2.0 <sup>a</sup> (n=30)	5.7 ± 2.0 <sup>ab</sup> (n=35)	6.4 ± 1.8 <sup>b</sup> (n=26)	0.007 <sup>(s)</sup>
Cálcio (mg/dL)*	8.2 ± 3.1 (n=30)	7.7 ± 3.4 (n=35)	8.3 ± 2.3 (n=26)	0.210 <sup>(ns)</sup>
Fósforo (mg/dL)‡	3.3 ± 0.7 <sup>a</sup> (n=23)	3.5 ± 0.5 <sup>a</sup> (n=26)	3.9 ± 0.6 <sup>b</sup> (n=31)	0.002 <sup>(s)</sup>
Potássio (mmol/L)‡	4.3 ± 0.4 <sup>a</sup> (n=44)	4.7 ± 0.6 <sup>b</sup> (n=50)	4.9 ± 0.8 <sup>b</sup> (n=50)	<0.001 <sup>(s)</sup>
Sódio (mmol/L)‡	138.8 ± 2.3 (n=41)	138.4 ± 3.9 (n=46)	139.7 ± 3.1 (n=42)	0.529 <sup>(ns)</sup>
Hemoglobina (g/dL)*	13.7 ± 2.5 <sup>a</sup> (n=45)	13.3 ± 2.0 <sup>a</sup> (n=56)	10.9 ± 2.3 <sup>b</sup> (n=41)	<0.001 <sup>(s)</sup>
Proteinúria (mg/24h)*	783.4 ± 1685.0 (n=19)	1380.0 ± 3088.0 (n=15)	1764 ± 2645.0 (n=19)	0.480 <sup>(ns)</sup>
HDL (mg/dL)‡	56.1 ± 12.7 <sup>a</sup> (n=26)	54.0 ± 22.5 <sup>a</sup> (n=47)	43.8 ± 13.6 <sup>b</sup> (n=25)	0.012 <sup>(s)</sup>
LDL (mg/dL)‡	114.3 ± 44.0 (n=24)	101.9 ± 43.7 (n=42)	99.9 ± 37.8 (n=26)	0.418 <sup>(ns)</sup>
Colesterol (mg/dL)‡	193.1 ± 51.2 (n=25)	198.7 ± 57.3 (n=48)	183.9 ± 42.4 (n=24)	0.528 <sup>(ns)</sup>

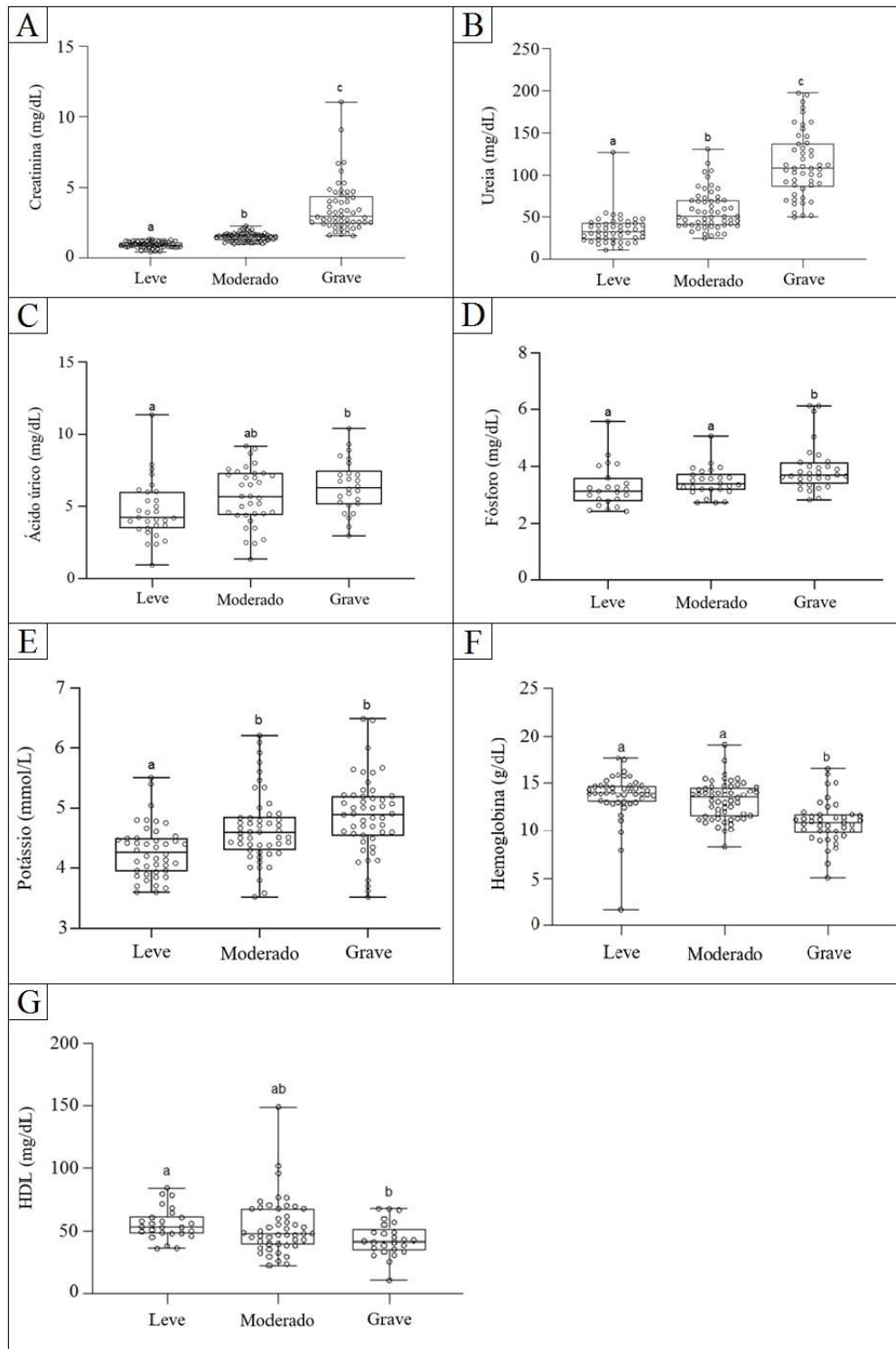
Legenda: ‡ANOVA com teste post-hoc de Tukey. \* Kruskal-Wallis com teste post-hoc de Dunn. (ns) Diferença não significativa ( $p > 0,05$ ). (s) Diferença significativa ( $p \leq 0,05$ ).

Letras diferentes indicam diferenças significativas

†O tamanho da amostra varia entre os diferentes testes laboratoriais devido à incapacidade de acesso ou informações indisponíveis.

Fonte: A autora.

Figura 2.5 - Gráficos dos parâmetros laboratoriais que apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos de pacientes com Doença Renal Crônica



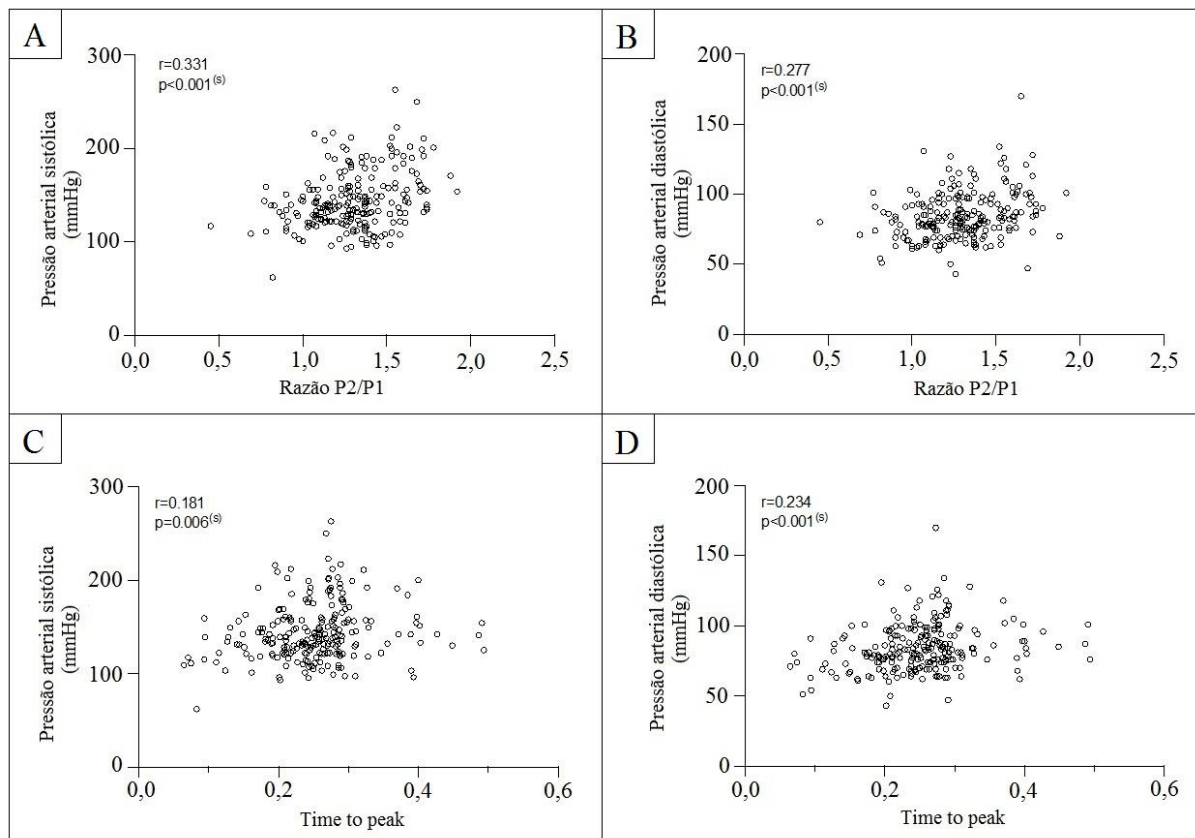
Legenda: A) Box-plot dos valores de creatinina dos indivíduos com DRC. B) Box-plot dos valores de ureia dos indivíduos com DRC. C) Box-plot dos valores de ácido úrico dos indivíduos com DRC. D) Box-plot dos valores de fósforo dos indivíduos com DRC. E) Box-plot dos valores de potássio dos indivíduos com DRC. F) Box-plot dos valores de hemoglobina dos indivíduos com DRC. G) Box-plot da distribuição dos valores de HDL dos indivíduos com DRC. Letras diferentes representam diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). Círculos representam cada voluntário.

Fonte: a autora.

### 2.3.3 Correlação entre os parâmetros de PIC e PA

Nos testes de correlação entre os parâmetros de PIC e pressão arterial, foram incluídos apenas os indivíduos portadores de DRC. Foram realizados os seguintes testes de correlação: razão P2/P1 x PAS, razão P2/P1 x PAD, razão P2/P1 x BPM, TTP x PAS, TTP x PAD e TTP x BPM. Os únicos que não apresentaram correlação significativa foram os de BPM. Os gráficos em que os coeficientes de correlação foram estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) podem ser visualizados na figura 2.6.

Figura 2.6 – Gráficos das análises de correlação entre os parâmetros de PIC (razão P2/P1 e TTP) e pressão arterial (sistólica e diastólica) dos sujeitos de estudo



Legenda: A) Análise de correlação entre pressão arterial sistólica e razão P2/P1. B) Análise de correlação entre pressão arterial diastólica e razão P2/P1. C) Análise de correlação entre pressão arterial sistólica e TTP. D) Análise de correlação entre pressão arterial diastólica e TTP.

Fonte: A autora.

Estes resultados indicam que conforme aumenta a PA, aumentam também os valores da razão P2/P1 e o TTP de indivíduos com DRC. Apesar da PIC ser dependente da PA, o corpo possui um mecanismo para manter o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) adequado, dentro de uma ampla faixa de PA. Este mecanismo é denominado autorregulação cerebral e se caracteriza pela

capacidade do cérebro de manter um fluxo sanguíneo constante, mesmo quando a pressão de perfusão cerebral (PPC) (diferença entre a PAM e a PIC) muda. Quando a autorregulação está funcionando normalmente, um aumento na PA leva à constrição dos vasos sanguíneos cerebrais, reduzindo o volume sanguíneo no cérebro e diminuindo a PIC. Por outro lado, quando a PA diminui, ocorre a dilatação dos vasos para manter a PPC adequada. No entanto, se esse mecanismo estiver perturbado, aumentos na PA podem resultar em aumento da PIC (de-LIMA-OLIVEIRA *et al.*, 2018; CARLOTTI Jr *et al.*, 1998; STEFANITS *et al.*, 2019). A hipertensão intracraniana pode acontecer devido a um excesso de FSC (hiperemia) ou à falta deste (oligemia). Um baixo FSC está associado ao edema hipóxico e ao ingurgitamento celular citotóxico; já o alto FSC, quando vinculado à lesão da barreira hematoencefálica, pode levar a um quando de edema intersticial (de-LIMA-OLIVEIRA *et al.*, 2018). Logo, presume-se que a autorregulação cerebral está prejudicada em pacientes com DRC. Uma das possíveis explicações é a uremia, que desencadeia uma condição vascular (em níveis macro e microvascular), associada a uma diminuição na capacidade de complacência arterial, em que há alteração na permeabilidade do vaso e na expressão de moléculas de adesão (HARPER; BATES, 2003).

### 2.3.4 Pontos de corte da razão P2/P1 para a DRC

Considerando os valores encontrados para a razão P2/P1 no grupo controle (a maioria acima de 1,0), houve a necessidade de calcular pontos de corte para este parâmetro na DRC, com objetivo de definir um valor de referência para esta população. Foram determinados os pontos de corte da razão P2/P1 para a população DRC de estudo e, também, para cada estágio da DRC. A tabela 2.10 apresenta tais pontos de corte, seus respectivos valores de sensibilidade, especificidade e AUCs (*Area under the curve* – Área abaixo da curva). As curvas ROC estão representadas nas figuras 2.7 e 2.8.

Tabela 2.10 - Pontos de corte, sensibilidade e especificidade, e AUC de cada estágio da DRC

(continua)

	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Razão P2/P1 x DRC	1,355	0,430	0,725	0,568
Razão P2/P1 x DRC 1	1,135	0,263	0,885	0,529
Razão P2/P1 x DRC 2	1,355	0,451	0,667	0,517



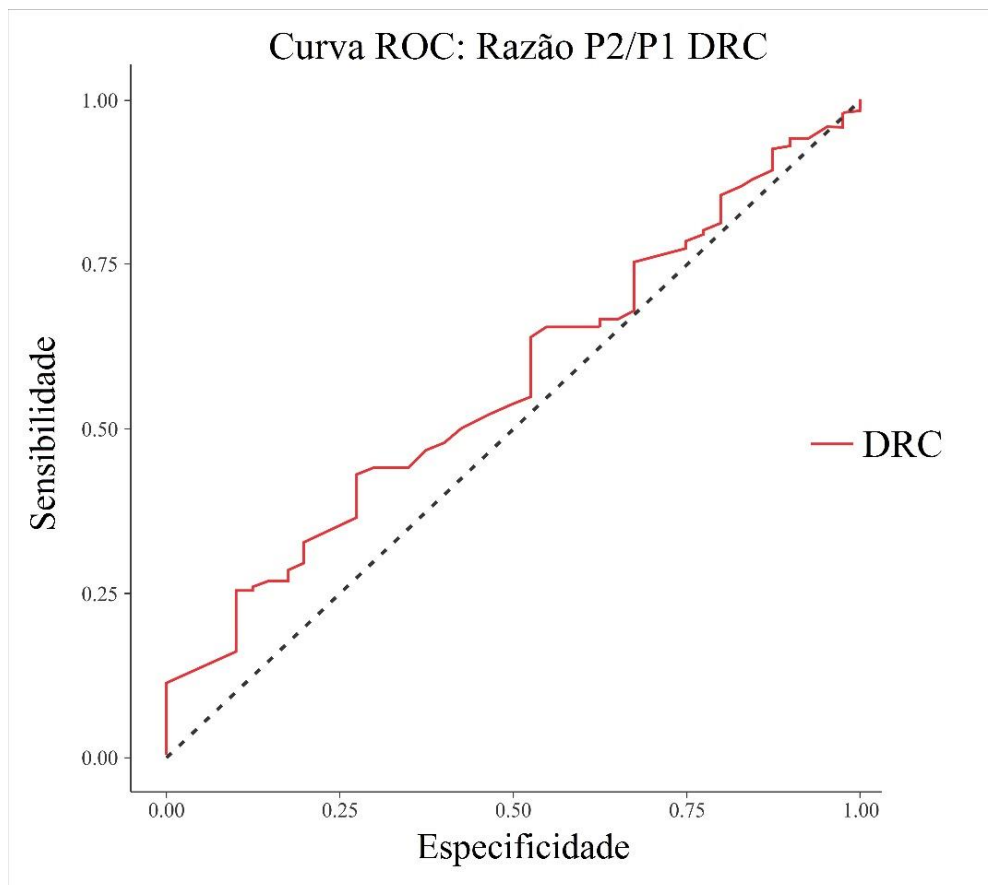
Tabela 2.10 - Pontos de corte, sensibilidade e especificidade, e AUC de cada estágio da DRC

(conclusão)

	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Razão P2/P1 x DRC 3a	1,265	0,447	0,676	0,530
Razão P2/P1 x DRC 3b	1,265	0,599	0,513	0,540
Razão P2/P1 x DRC 4	1,405	0,338	0,714	0,497
Razão P2/P1 x DRC 5	1,05	0,874	0,211	0,491

Fonte: A autora.

Figura 2.7 - Curva ROC para a determinação do ponto de corte da razão P2/P1 na DRC



Fonte: A autora.

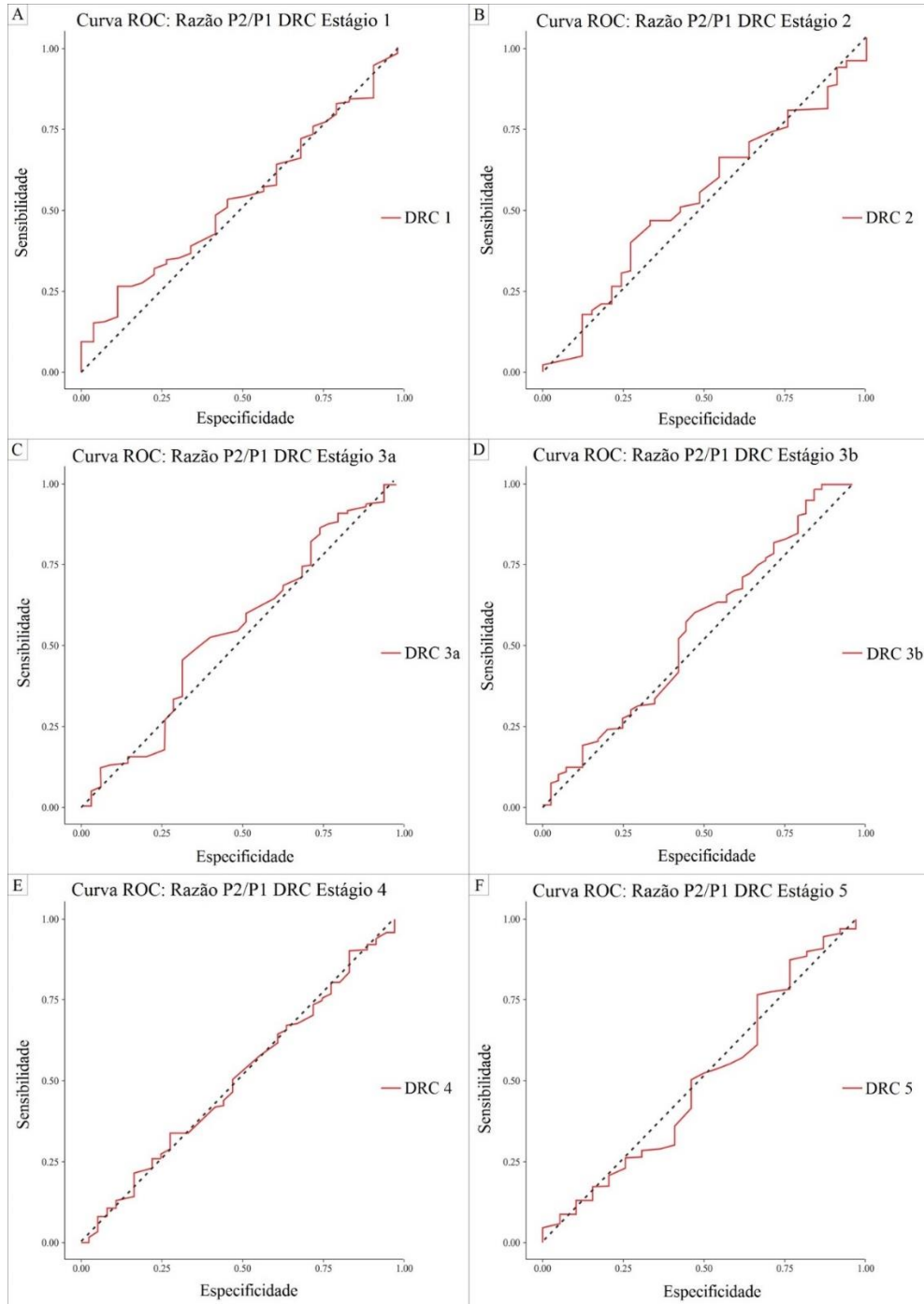
A tabela 2.11 mostra a distribuição dos sujeitos do estudo de acordo com os pontos de corte da razão P2/P1, para 1 e para 1,355.

Tabela 2.11 - Distribuição dos sujeitos do estudo de acordo com a razão P2/P1

Variável		N	%
Razão P2/P1	Maior que 1	201	88,94
	Menor ou igual a 1	25	11,06
Razão P2/P1	Maior que 1,355	91	40,27
	Menor ou igual a 1,355	135	59,73

Fonte: A autora.

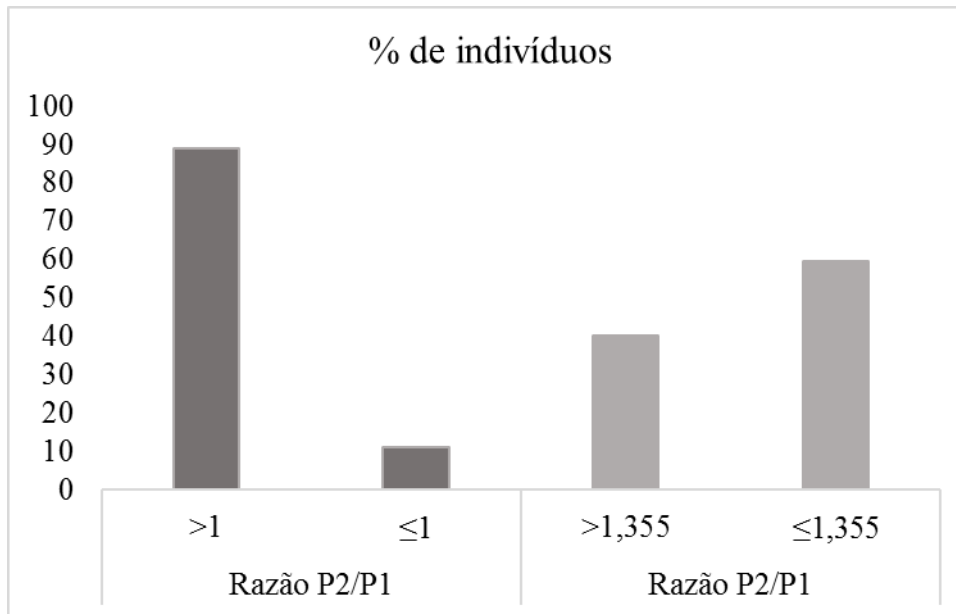
Figura 2.8 - Curvas ROC para a determinação dos pontos de corte dos estágios da DRC



Legenda: A) Curva ROC DRC estágio 1. B) Curva ROC DRC estágio 2. C) Curva ROC DRC estágio 3a. D) Curva ROC estágio 3b. E) Curva ROC estágio 4. F) Curva ROC estágio 5.

Fonte: A autora.

Figura 2.9 - Porcentagem de sujeitos do estudo de acordo com a razão P2/P1



Fonte: A autora.

Como o método de monitorização não-invasiva da PIC tem se difundido amplamente em centros de pesquisa e centros de saúde, é necessário compreender os valores de ponto de corte de seus parâmetros nas populações em questão. Sabemos que a morfologia da onda da PIC nos mostra alteração na complacência intracraniana (CIC), que ocorre quando o pico 2 se iguala ou supera o pico 1 (NUCCI *et al.*, 2016). Desta forma, se tornou padrão classificar como patológico, ondas com razão P2/P1 acima de 1,0 (RICKLI *et al.*, 2021).

Neste estudo, por meio da curva ROC, vimos que o valor de razão P2/P1 de 1,0 para ponto de corte na DRC não foi o mais adequado. Cada estágio, assim como a DRC no geral, tem a sua curva e seu ponto de melhor combinação “sensibilidade x especificidade” e, para todas as curvas, os pontos de corte foram superiores a 1,0, chegando a 1,4 no estágio 4, um valor considerado crítico na literatura (BRASIL *et al.*, 2021). A partir desses resultados, observamos que ao utilizar o valor de P2/P1 de 1,0 como ponto de corte, sem conhecer a população que está sendo estudada, pode acarretar numa quantidade equivocada de indivíduos com alteração da CIC, com baixa especificidade. Isto fica claro quando observamos a tabela 2.11, em que ao utilizar o valor de 1,0 como ponto de corte, 88,94% da amostra se apresenta com a CIC alterada, destoando do ponto de corte de 1,355, em que esta porcentagem cai para 40,27%. Esta diferença fica bem clara de ser observada, na figura 2.9.

É importante destacar que o ponto de corte mais baixo encontrado por meio da curva ROC foi o do estágio 5, em que se previa um valor maior, já que é o estágio mais avançado em que os pacientes se encontram mais debilitados. A possível explicação para isso está no n baixo,

já que há uma dificuldade em recrutar voluntários deste estágio que ainda não fazem terapia renal substitutiva, pois nesta fase a necessidade é quase imediata. Além disso, foi o grupo que apresentou o menor desempenho de modelo de classificação (AUC).

Tabela 2.12 - Variáveis sociodemográficas dos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,0

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1			Menor ou igual a 1			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Sexo	Feminino	DRC: Não	20	90,91	9,95	2	9,09	8,00	1,000
		DRC: Sim	95	88,79	47,26	12	11,21	48,00	
	Masculino	DRC: Não	15	83,33	7,46	3	16,67	12,00	0,706
		DRC: Sim	71	89,87	35,32	8	10,13	32,00	
Raça/Cor	Branca	DRC: Não	34	87,18	16,92	5	12,82	20,00	0,979
		DRC: Sim	160	88,89	79,60	20	11,11	80,00	
	Indígena	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	1	100,00	0,50	0	0,00	0,00	
	Preta	DRC: Não	1	100,00	0,50	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	5	100,00	2,49	0	0,00	0,00	
Classificação etária	Jovem	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	1	50,00	0,50	1	50,00	4,00	
	Adulto jovem	DRC: Não	16	84,21	7,96	3	15,79	12,00	0,347
		DRC: Sim	27	96,43	13,43	1	3,57	4,00	
	Meia idade/Adulto	DRC: Não	13	92,86	6,47	1	7,14	4,00	1,000
		DRC: Sim	59	90,77	29,35	6	9,23	24,00	
	Idoso	DRC: Não	6	85,71	2,99	1	14,29	4,00	1,000
		DRC: Sim	79	86,81	39,30	12	13,19	48,00	
IMC Categorizado	Abaixo do peso	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	3	100,00	1,49	0	0,00	0,00	
	Normal	DRC: Não	12	85,71	5,97	2	14,29	8,00	0,846
		DRC: Sim	46	92,00	22,89	4	8,00	16,00	
	Obesidade I	DRC: Não	13	92,86	6,47	1	7,14	4,00	1,000
		DRC: Sim	56	88,89	27,86	7	11,11	28,00	
	Obesidade mórbida	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	3	100,00	1,49	0	0,00	0,00	
	Sobrepeso	DRC: Não	10	83,33	4,98	2	16,67	8,00	1,000
		DRC: Sim	58	86,57	28,86	9	13,43	36,00	

**\*Teste de qui - quadrado**

Legenda: N = número de elementos observados, %lin = Percentual calculado pelo total da linha como denominador, %col = Percentual calculado pelo total da coluna como denominador. DRC = doença renal crônica. IMC = índice de massa corporal.

Fonte: A autora.

A AUC é uma medida de desempenho amplamente utilizada para avaliar a qualidade de um modelo de classificação binária. Valores de AUC próximos a 1,0 indicam que o modelo

tem um desempenho excelente em separar as classes verdadeiras, valores de AUC entre 0,5 e 0,7 são considerados um desempenho pobre a moderado e valores entre 0,7 e 0,9 são considerados um desempenho moderado a bom (CARTER *et al.*, 2016). Neste estudo, encontramos valores de AUC próximos a 0,5 (sendo superiores em 5 das 7 curvas). Em geral, um valor de AUC acima de 0,5 indica que o modelo tem um desempenho melhor do que um modelo de classificação aleatória. Embora as curvas demonstradas no estudo não tenham apresentado um excelente desempenho do modelo de classificação, elas levantam a discussão de que o valor de 1,0 não representa um ponto de corte adequado, evidenciando a necessidade de definição de pontos de corte para cada condição e/ou doença pesquisada.

### 2.3.5 Comparação entre as variáveis qualitativas de acordo com os pontos de corte da razão P2/P1 de 1,0 e 1,355

Nas tabelas a seguir (2.12, 2.13, 2.14, 2.15 e 2.16), estão representadas as diferenças entre as variáveis qualitativas, conforme o ponto de corte da razão P2/P1, de valor 1, para determinar qual delas tem relação com a PIC na DRC.

Tabela 2.13 - Comorbidades dos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,0

(continua)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1			Menor ou igual a 1			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Hipertensão	Não	DRC: Não	27	90,00	13,43	3	10,00	12,00	0,940
		DRC: Sim	30	93,75	14,93	2	6,25	8,00	
	Sim	DRC: Não	8	80,00	3,98	2	20,00	8,00	0,780
		DRC: Sim	136	88,31	67,66	18	11,69	72,00	
Diabetes	Não	DRC: Não	31	86,11	15,42	5	13,89	20,00	0,827
		DRC: Sim	100	89,29	49,75	12	10,71	48,00	
	Sim	DRC: Não	4	100,00	1,99	0	0,00	0,00	1,000
		DRC: Sim	66	89,19	32,84	8	10,81	32,00	
Nefrolitíase	Não	DRC: Não	35	87,50	17,41	5	12,50	20,00	1,000
		DRC: Sim	139	87,42	69,15	20	12,58	80,00	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	27	100,00	13,43	0	0,00	0,00	
Cistos Renais	Não	DRC: Não	35	87,50	17,41	5	12,50	20,00	1,000
		DRC: Sim	147	88,02	73,13	20	11,98	80,00	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	19	100,00	9,45	0	0,00	0,00	

Tabela 2.13 - Comorbidades dos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,0

(conclusão)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1			Menor ou igual a 1			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Dislipidemia	Não	DRC: Não	35	87,50	17,50	5	12,50	20,00	1,000
		DRC: Sim	137	88,96	68,50	17	11,04	68,00	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	28	90,32	14,00	3	9,68	12,00	
Doença neurológica	Não	DRC: Não	35	89,74	17,41	4	10,26	16,00	1,000
		DRC: Sim	151	89,35	75,12	18	10,65	72,00	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	1	100,00	4,00	0,357
		DRC: Sim	15	88,24	7,46	2	11,76	8,00	

**\*Teste de qui - quadrado**

Legenda: N = número de elementos observados, %lin = Percentual calculado pelo total da linha como denominador, %col = Percentual calculado pelo total da coluna como denominador. DRC = doença renal crônica. Fonte: A autora.

Tabela 2.14 - Medicamentos utilizados pelos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,0

(continua)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1			Menor ou igual a 1			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Uso de antihipertensivo	Não	DRC: Não	29	90,62	14,72	3	9,38	12,00	1,000
		DRC: Sim	23	92,00	11,68	2	8,00	8,00	
	Sim	DRC: Não	6	75,00	3,05	2	25,00	8,00	0,556
		DRC: Sim	139	88,54	70,56	18	11,46	72,00	
Uso de diuréticos	Não	DRC: Não	34	87,18	17,53	5	12,82	20,00	1,000
		DRC: Sim	70	88,61	36,08	9	11,39	36,00	
	Sim	DRC: Não	1	100,00	0,52	0	0,00	0,00	1,000
		DRC: Sim	89	89,00	45,88	11	11,00	44,00	
Furosemida	Não	DRC: Não	34	87,18	17,44	5	12,82	20,00	1,000
		DRC: Sim	113	87,60	57,95	16	12,40	64,00	
	Sim	DRC: Não	1	100,00	0,51	0	0,00	0,00	1,000
		DRC: Sim	47	92,16	24,10	4	7,84	16,00	
Hidroclorotiazida	Não	DRC: Não	35	87,50	17,95	5	12,50	20,00	0,842
		DRC: Sim	120	90,23	61,54	13	9,77	52,00	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	40	85,11	20,51	7	14,89	28,00	
Espironolactona	Não	DRC: Não	35	87,50	17,95	5	12,50	20,00	0,882
		DRC: Sim	142	89,87	72,82	16	10,13	64,00	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	18	81,82	9,23	4	18,18	16,00	

Tabela 2.14 - Medicamentos utilizados pelos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,0

(conclusão)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1			Menor ou igual a 1			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Clortalidona	Não	DRC: Não	35	87,50	17,95	5	12,50	20,00	1,000
		DRC: Sim	155	88,57	79,49	20	11,43	80,00	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	5	100,00	2,56	0	0,00	0,00	

**\*Teste de qui – quadrado**

Legenda: N = número de elementos observados, %lin = Percentual calculado pelo total da linha como denominador, %col = Percentual calculado pelo total da coluna como denominador. DRC = doença renal crônica. Fonte: A autora.

Tabela 2.15 - Hábitos e sintomas dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,0

(continua)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1			Menor ou igual a 1			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Acompanha- mento nutricional	Não	DRC: Não	32	88,89	15,92	4	11,11	16,00	1,000
		DRC: Sim	153	88,95	76,12	19	11,05	76,00	
	Sim	DRC: Não	3	75,00	1,49	1	25,00	4,00	0,920
		DRC: Sim	13	92,86	6,47	1	7,14	4,00	
Pratica exercício físico	Nunca	DRC: Não	15	88,24	7,46	2	11,76	8,00	1,000
		DRC: Sim	110	90,91	54,73	11	9,09	44,00	
	Raramente	DRC: Não	4	80,00	1,99	1	20,00	4,00	1,000
		DRC: Sim	10	90,91	4,98	1	9,09	4,00	
	Às vezes	DRC: Não	10	100,00	4,98	0	0,00	0,00	0,796
		DRC: Sim	18	90,00	8,96	2	10,00	8,00	
	Repetidamente	DRC: Não	1	100,00	0,50	0	0,00	0,00	1,000
		DRC: Sim	12	80,00	5,97	3	20,00	12,00	
	Sempre	DRC: Não	5	71,43	2,49	2	28,57	8,00	0,863
		DRC: Sim	16	84,21	7,96	3	15,79	12,00	
Ingere bebida alcoólica	Nunca	DRC: Não	11	91,67	5,47	1	8,33	4,00	1,000
		DRC: Sim	138	89,03	68,66	17	10,97	68,00	
	Raramente	DRC: Não	8	100,00	3,98	0	0,00	0,00	0,648
		DRC: Sim	10	83,33	4,98	2	16,67	8,00	
	Às vezes	DRC: Não	11	73,33	5,47	4	26,67	16,00	0,291
		DRC: Sim	15	93,75	7,46	1	6,25	4,00	
	Repetidamente	DRC: Não	1	100,00	0,50	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	1	100,00	0,50	0	0,00	0,00	
	Sempre	DRC: Não	4	100,00	1,99	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	2	100,00	1,00	0	0,00	0,00	

Tabela 2.15 - Hábitos e sintomas dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,0

(continua)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1			Menor ou igual a 1			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Qualidade do sono: dorme bem?	Nunca	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	26	92,86	12,94	2	7,14	8,00	
	Raramente	DRC: Não	8	100,00	3,98	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	12	100,00	5,97	0	0,00	0,00	
	Às vezes	DRC: Não	10	90,91	4,98	1	9,09	4,00	1,000
		DRC: Sim	26	86,67	12,94	4	13,33	16,00	
	Repetidamente	DRC: Não	2	40,00	1,00	3	60,00	12,00	0,235
		DRC: Sim	7	87,50	3,48	1	12,50	4,00	
Sempre	DRC: Não	15	93,75	7,46	1	6,25	4,00	0,795	
	DRC: Sim	95	87,96	47,26	13	12,04	52,00		
Come alimentos industrializados	Nunca	DRC: Não	2	66,67	1,00	1	33,33	4,00	0,755
		DRC: Sim	62	89,86	30,85	7	10,14	28,00	
	Raramente	DRC: Não	12	92,31	5,97	1	7,69	4,00	0,725
		DRC: Sim	35	83,33	17,41	7	16,67	28,00	
	Às vezes	DRC: Não	7	100,00	3,48	0	0,00	0,00	1,000
		DRC: Sim	33	91,67	16,42	3	8,33	12,00	
	Repetidamente	DRC: Não	7	100,00	3,48	0	0,00	0,00	1,000
		DRC: Sim	23	95,83	11,44	1	4,17	4,00	
Sempre	DRC: Não	7	70,00	3,48	3	30,00	12,00	0,610	
	DRC: Sim	13	86,67	6,47	2	13,33	8,00		
Tem dor de cabeça	Nunca	DRC: Não	12	92,31	5,97	1	7,69	4,00	1,000
		DRC: Sim	85	91,40	42,29	8	8,60	32,00	
	Raramente	DRC: Não	3	60,00	1,49	2	40,00	8,00	0,436
		DRC: Sim	15	88,24	7,46	2	11,76	8,00	
	Às vezes	DRC: Não	14	87,50	6,97	2	12,50	8,00	1,000
		DRC: Sim	40	86,96	19,90	6	13,04	24,00	
	Repetidamente	DRC: Não	4	100,00	1,99	0	0,00	0,00	1,000
		DRC: Sim	11	84,62	5,47	2	15,38	8,00	
Sempre	DRC: Não	2	100,00	1,00	0	0,00	0,00	1,000	
	DRC: Sim	15	88,24	7,46	2	11,76	8,00		
Intensidade da dor	Leve	DRC: Não	4	80,00	3,88	1	20,00	6,25	1,000
		DRC: Sim	25	86,21	24,27	4	13,79	25,00	
	Moderada	DRC: Não	15	83,33	14,56	3	16,67	18,75	1,000
		DRC: Sim	25	86,21	24,27	4	13,79	25,00	
	Intensa	DRC: Não	4	100,00	3,88	0	0,00	0,00	1,000
		DRC: Sim	30	88,24	29,13	4	11,76	25,00	
Tem enxaqueca	Não	DRC: Não	26	83,87	12,94	5	16,13	20,00	0,536
		DRC: Sim	155	89,60	77,11	18	10,40	72,00	
	Sim	DRC: Não	9	100,00	4,48	0	0,00	0,00	0,631
		DRC: Sim	11	84,62	5,47	2	15,38	8,00	



Tabela 2.15 - Hábitos e sintomas dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,0

(conclusão)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1			Menor ou igual a 1			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Faz uso de anticoncepcional?	Não	DRC: Não	15	88,24	13,16	2	11,76	14,29	1,000
		DRC: Sim	83	88,30	72,81	11	11,70	78,57	
	Sim	DRC: Não	5	100,00	4,39	0	0,00	0,00	1,000
		DRC: Sim	11	91,67	9,65	1	8,33	7,14	
Fez cirurgia?	Não	DRC: Não	12	85,71	6,00	2	14,29	8,00	0,979
		DRC: Sim	39	90,70	19,50	4	9,30	16,00	
	Sim	DRC: Não	23	88,46	11,50	3	11,54	12,00	1,000
		DRC: Sim	126	88,73	63,00	16	11,27	64,00	
Alteração hepática	Não	DRC: Não	29	85,29	14,50	5	14,71	20,00	0,636
		DRC: Sim	142	89,87	71,00	16	10,13	64,00	
	Sim	DRC: Não	6	100,00	3,00	0	0,00	0,00	0,753
		DRC: Sim	23	85,19	11,50	4	14,81	16,00	
Sintoma gastrointestinal	Não	DRC: Não	19	79,17	9,50	5	20,83	20,00	0,538
		DRC: Sim	91	86,67	45,50	14	13,33	56,00	
	Sim	DRC: Não	16	100,00	8,00	0	0,00	0,00	0,572
		DRC: Sim	74	92,50	37,00	6	7,50	24,00	

**\*Teste de qui - quadrado**

Legenda: N = número de elementos observados, %lin = Percentual calculado pelo total da linha como denominador, %col = Percentual calculado pelo total da coluna como denominador. DRC = doença renal crônica. Fonte: A autora.

Tabela 2.16 - Exames clínicos e laboratoriais dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,0

(continua)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1			Menor ou igual a 1			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
BPM	Alterado	DRC: Não	1	100,00	0,50	0	0,00	0,00	1,000
		DRC: Sim	32	86,49	15,92	5	13,51	20,00	
	Normal	DRC: Não	34	87,18	16,92	5	12,82	20,00	0,838
		DRC: Sim	134	89,93	66,67	15	10,07	60,00	
Creatinina	Alterado	DRC: Sim	85	86,73	51,52	13	13,27	68,42	-
	Normal	DRC: Sim	80	93,02	48,48	6	6,98	31,58	-
Potássio	Alterado	DRC: Sim	30	90,91	23,62	3	9,09	17,65	-
	Normal	DRC: Sim	97	87,39	76,38	14	12,61	82,35	-
Ureia	Alterado	DRC: Sim	95	87,96	71,97	13	12,04	72,22	-
	Normal	DRC: Sim	37	88,10	28,03	5	11,90	27,78	-
Hemoglobina	Alterado	DRC: Sim	52	86,67	40,94	8	13,33	53,33	-
	Normal	DRC: Sim	75	91,46	59,06	7	8,54	46,67	-

Tabela 2.16 - Exames clínicos e laboratoriais dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,0

(continua)

Variável	Razão P2/P1								
				Maior que 1			Menor ou igual a 1		
				N	lin %	col %	N	lin %	col %
Triglicerídeos	Desejável	DRC: Sim	43	89,58	50,00	5	10,42	50,00	-
	Limítrofe	DRC: Sim	15	88,24	17,44	2	11,76	20,00	-
	Alto	DRC: Sim	25	89,29	29,07	3	10,71	30,00	-
	Muito alto	DRC: Sim	3	100,00	3,49	0	0,00	0,00	-
Sódio	Alterado	DRC: Sim	11	100,00	9,65	0	0,00	0,00	-
	Normal	DRC: Sim	103	87,29	90,35	15	12,71	100,00	-
Proteinúria	Alterado	DRC: Sim	34	94,44	70,83	2	5,56	40,00	-
	Normal	DRC: Sim	14	82,35	29,17	3	17,65	60,00	-
TSH (Hormônio tireoestimulante)	Alterado	DRC: Sim	11	91,67	19,30	1	8,33	11,11	-
	Normal	DRC: Sim	46	85,19	80,70	8	14,81	88,89	-
Hemoglobina glicada	Normal	DRC: Sim	37	88,10	37,76	5	11,90	50,00	-
	Pré-diabetes	DRC: Sim	19	95,00	19,39	1	5,00	10,00	-
	Diabetes	DRC: Sim	42	91,30	42,86	4	8,70	40,00	-
Fósforo	Alterado	DRC: Sim	8	88,89	10,96	1	11,11	14,29	-
	Normal	DRC: Sim	65	91,55	89,04	6	8,45	85,71	-
Glicose de jejum	Alterado	DRC: Sim	57	87,69	55,88	8	12,31	72,73	-
	Normal	DRC: Sim	45	93,75	44,12	3	6,25	27,27	-
Colesterol total	Desejável	DRC: Sim	48	88,89	56,47	6	11,11	50,00	-
	Limite	DRC: Sim	18	78,26	21,18	5	21,74	41,67	-
	Elevado	DRC: Sim	19	95,00	22,35	1	5,00	8,33	-
Colesterol HDL	Baixo	DRC: Sim	20	83,33	22,99	4	16,67	36,36	-
	Desejável	DRC: Sim	22	88,00	25,29	3	12,00	27,27	-
	Normal	DRC: Sim	45	91,84	51,72	4	8,16	36,36	-
Colesterol LDL	Ótimo	DRC: Sim	41	87,23	50,62	6	12,77	54,55	-
	Desejável	DRC: Sim	20	86,96	24,69	3	13,04	27,27	-
	Limítrofe	DRC: Sim	9	81,82	11,11	2	18,18	18,18	-
	Muito alto	DRC: Sim	3	100,00	3,70	0	0,00	0,00	-
	Alto	DRC: Sim	8	100,00	9,88	0	0,00	0,00	-
Cálcio total	Alterado	DRC: Sim	24	85,71	33,33	4	14,29	50,00	-
	Normal	DRC: Sim	48	92,31	66,67	4	7,69	50,00	-
Urina Leucócitos	Alterado	DRC: Sim	38	88,37	90,48	5	11,63	83,33	-
	Normal	DRC: Sim	4	80,00	9,52	1	20,00	16,67	-
Urina Hemácias	Alterado	DRC: Sim	14	93,33	36,84	1	6,67	25,00	-
	Normal	DRC: Sim	24	88,89	63,16	3	11,11	75,00	-
Ácido úrico	Alterado	DRC: Sim	30	93,75	36,14	2	6,25	25,00	-
	Normal	DRC: Sim	53	89,83	63,86	6	10,17	75,00	-
Paratormônio	Alterado	DRC: Sim	19	90,48	29,69	2	9,52	33,33	-
	Normal	DRC: Sim	45	91,84	70,31	4	8,16	66,67	-

Tabela 2.16 - Exames clínicos e laboratoriais dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,0

(conclusão)

Variável	Razão P2/P1								
				Maior que 1			Menor ou igual a 1		
				N	lin %	col %	N	lin %	col %
Ferritina	Alterado	DRC: Sim	4	100,00	25,00	0	0,00	0,00	-
	Normal	DRC: Sim	12	92,31	75,00	1	7,69	100,00	-
Transferrina	Alterado	DRC: Sim	2	100,00	1,00	0	0,00	0,00	-
	Normal	DRC: Sim	2	100,00	1,00	0	0,00	0,00	-
Vitamina D	Alterado	DRC: Sim	11	91,67	44,00	1	8,33	33,33	-
	Normal	DRC: Sim	14	87,50	56,00	2	12,50	66,67	-
Transaminase oxalacética	Alterado	DRC: Sim	3	75,00	18,75	1	25,00	33,33	-
	Normal	DRC: Sim	13	86,67	81,25	2	13,33	66,67	-
Transaminase pirúvica	Alterado	DRC: Sim	4	80,00	28,57	1	20,00	33,33	-
	Normal	DRC: Sim	10	83,33	71,43	2	16,67	66,67	-
Plaquetas	Alterado	DRC: Sim	13	100,00	13,83	0	0,00	0,00	-
	Normal	DRC: Sim	81	88,04	86,17	11	11,96	100,00	-
Gama glutamil transferase	Alterado	DRC: Sim	1	50,00	20,00	1	50,00	100,00	-
	Normal	DRC: Sim	4	100,00	80,00	0	0,00	0,00	-
Pressão sistólica	Alterado	DRC: Não	15	93,75	7,46	1	6,25	4,00	1,000
		DRC: Sim	120	90,91	59,70	12	9,09	48,00	
	Normal	DRC: Não	20	83,33	9,95	4	16,67	16,00	1,000
		DRC: Sim	46	85,19	22,89	8	14,81	32,00	
Pressão distólica	Alterado	DRC: Não	10	90,91	4,98	1	9,09	4,00	1,000
		DRC: Sim	73	92,41	36,32	6	7,59	24,00	
	Normal	DRC: Não	25	86,21	12,44	4	13,79	16,00	1,000
		DRC: Sim	93	86,92	46,27	14	13,08	56,00	
Fosfatase alcalina	Alterado	DRC: Sim	1	50,00	33,33	1	50,00	100,00	-
	Normal	DRC: Sim	2	100,00	66,67	0	0,00	0,00	-

**\*Teste de qui - quadrado**

Legenda: N = número de elementos observados, %lin = Percentual calculado pelo total da linha como denominador, %col = Percentual calculado pelo total da coluna como denominador. Os valores de referência para os exames laboratoriais foram consultados nos laudos dos exames dos pacientes (apêndice C). DRC = doença renal crônica. BPM = batimentos por minuto.

Fonte: A autora.

Nas tabelas apresentadas, observamos que nenhuma das variáveis analisadas demonstrou significância, ou seja, as variáveis em questão não mostraram relação com a PIC na DRC, considerando o ponto de corte de P2/P1 no valor de 1,0.

A seguir, nas tabelas (2.17, 2.18, 2.19, 2.20 e 2.21) estão representadas as diferenças entre as mesmas variáveis qualitativas observadas anteriormente, entretanto, utilizando como referência o ponto de corte encontrado na curva ROC para a DRC, no valor de 1,355.

Tabela 2.17 - Variáveis sociodemográficas dos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,355

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1,355			Menor ou igual a 1,355			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Sexo	Feminino	DRC: Não	7	31,82	7,69	15	68,18	11,11	0,514
		DRC: Sim	45	42,06	49,45	62	57,94	45,93	
	Masculino	DRC: Não	4	22,22	4,40	14	77,78	10,37	0,145
		DRC: Sim	35	44,30	38,46	44	55,70	32,59	
Raça/Cor	Branca	DRC: Não	11	28,21	12,09	28	71,79	20,74	0,133
		DRC: Sim	77	42,78	84,62	103	57,22	76,30	
	Indígena	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	1	100,00	1,10	0	0,00	0,00	
	Preta	DRC: Não	0	0,00	0,00	1	100,00	0,74	1,000
		DRC: Sim	2	40,00	2,20	3	60,00	2,22	
Classificação etária	Jovem	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	0	0,00	0,00	2	100,00	1,48	
	Adulto jovem	DRC: Não	4	21,05	4,40	15	78,95	11,11	0,319
		DRC: Sim	11	39,29	12,09	17	60,71	12,59	
	Meia idade/Adulto	DRC: Não	3	21,43	3,30	11	78,57	8,15	0,229
		DRC: Sim	28	43,08	30,77	37	56,92	27,41	
	Idoso	DRC: Não	4	57,14	4,40	3	42,86	2,22	0,822
		DRC: Sim	41	45,05	45,05	50	54,95	37,04	
IMC Categorizado	Abaixo do peso	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	1	33,33	1,10	2	66,67	1,48	
	Normal	DRC: Não	3	21,43	3,30	11	78,57	8,15	0,222
		DRC: Sim	22	44,00	24,18	28	56,00	20,74	
	Obesidade I	DRC: Não	3	21,43	3,30	11	78,57	8,15	0,280
		DRC: Sim	26	41,27	28,57	37	58,73	27,41	
	Obesidade mórbida	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	1	33,33	1,10	2	66,67	1,48	
	Sobrepeso	DRC: Não	5	41,67	5,49	7	58,33	5,19	1,000
		DRC: Sim	30	44,78	32,97	37	55,22	27,41	

**\*Teste de qui - quadrado**

Legenda: N = número de elementos observados, %lin = Percentual calculado pelo total da linha como denominador, %col = Percentual calculado pelo total da coluna como denominador. DRC = doença renal crônica. IMC = índice de massa corporal.

Fonte: a autora.

Tabela 2.18 - Comorbidades dos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,355

(continua)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1,355			Menor ou igual a 1,355			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Hipertensão	Não	DRC: Não	8	26,67	8,79	22	73,33	16,30	0,255
		DRC: Sim	14	43,75	15,38	18	56,25	13,33	

Tabela 2.18 - Comorbidades dos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,355

(conclusão)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1,355			Menor ou igual a 1,355			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
	Sim	DRC: Não	3	30,00	3,30	7	70,00	5,19	0,640
		DRC: Sim	66	42,86	72,53	88	57,14	65,19	
Diabetes	Não	DRC: Não	10	27,78	10,99	26	72,22	19,26	0,294
		DRC: Sim	44	39,29	48,35	68	60,71	50,37	
	Sim	DRC: Não	1	25,00	1,10	3	75,00	2,22	0,683
		DRC: Sim	36	48,65	39,56	38	51,35	28,15	
Nefrolitíase	Não	DRC: Não	11	27,50	12,09	29	72,50	21,48	<b>0,085</b>
		DRC: Sim	70	44,03	76,92	89	55,97	65,93	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	10	37,04	10,99	17	62,96	12,59	
Cistos Renais	Não	DRC: Não	11	27,50	12,09	29	72,50	21,48	0,152
		DRC: Sim	69	41,32	75,82	98	58,68	72,59	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	11	57,89	12,09	8	42,11	5,93	
Dislipidemia	Não	DRC: Não	11	27,50	12,09	29	72,50	21,64	<b>0,097</b>
		DRC: Sim	67	43,51	73,63	87	56,49	64,93	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	13	41,94	14,29	18	58,06	13,43	
Doença neurológica	Não	DRC: Não	11	28,21	12,09	28	71,79	20,74	0,159
		DRC: Sim	71	42,01	78,02	98	57,99	72,59	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	1	100,00	0,74	1,000
		DRC: Sim	9	52,94	9,89	8	47,06	5,93	

**\*Teste de qui - quadrado**

Legenda: N = número de elementos observados, %lin = Percentual calculado pelo total da linha como denominador, %col = Percentual calculado pelo total da coluna como denominador. DRC = doença renal crônica.

Fonte: a autora.

Tabela 2.19 - Medicamentos utilizados pelos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,355

(continua)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1,355			Menor ou igual a 1,355			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Uso de antihipertensivo	Não	DRC: Não	9	28,12	10,23	23	71,88	17,16	0,980
		DRC: Sim	8	32,00	9,09	17	68,00	12,69	
	Sim	DRC: Não	2	25,00	2,27	6	75,00	4,48	0,490
		DRC: Sim	69	43,95	78,41	88	56,05	65,67	

Tabela 2.19 - Medicamentos utilizados pelos sujeitos do estudo, conforme Razão P2/P1 de 1,355

(conclusão)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1,355			Menor ou igual a 1,355			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Uso de diuréticos	Não	DRC: Não	11	28,21	12,94	28	71,79	20,90	0,399
		DRC: Sim	30	37,97	35,29	49	62,03	36,57	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	1	100,00	0,75	1,000
		DRC: Sim	44	44,00	51,76	56	56,00	41,79	
Furosemida	Não	DRC: Não	11	28,21	12,79	28	71,79	20,90	0,312
		DRC: Sim	50	38,76	58,14	79	61,24	58,96	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	1	100,00	0,75	1,000
		DRC: Sim	25	49,02	29,07	26	50,98	19,40	
Hidroclorotiazida	Não	DRC: Não	11	27,50	12,79	29	72,50	21,64	0,163
		DRC: Sim	55	41,35	63,95	78	58,65	58,21	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	20	42,55	23,26	27	57,45	20,15	
Espironolactona	Não	DRC: Não	11	27,50	12,79	29	72,50	21,64	0,161
		DRC: Sim	65	41,14	75,58	93	58,86	69,40	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	10	45,45	11,63	12	54,55	8,96	
Clortalidona	Não	DRC: Não	11	27,50	12,79	29	72,50	21,64	0,138
		DRC: Sim	73	41,71	84,88	10	58,29	76,12	
	Sim	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
		DRC: Sim	2	40,00	2,33	3	60,00	2,24	

**\*Teste de qui - quadrado**

Legenda: N = número de elementos observados, %lin = Percentual calculado pelo total da linha como denominador, %col = Percentual calculado pelo total da coluna como denominador. DRC = doença renal crônica. Fonte: a autora.

Tabela 2.20 - Hábitos e sintomas dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,355

(continua)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1,355			Menor ou igual a 1,355			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Acompanha- mento nutricional	Não	DRC: Não	9	25,00	9,89	27	75,00	20,00	<b>0,089</b>
		DRC: Sim	72	41,86	79,12	100	58,14	74,07	
	Sim	DRC: Não	2	50,00	2,20	2	50,00	1,48	1,000
		DRC: Sim	8	57,14	8,79	6	42,86	4,44	
Prática exercício físico	Nunca	DRC: Não	3	17,65	3,30	14	82,35	10,37	<b>0,073</b>
		DRC: Sim	53	43,80	58,24	68	56,20	50,37	
	Raramente	DRC: Não	2	40,00	2,20	3	60,00	2,22	1,000
		DRC: Sim	4	36,36	4,40	7	63,64	5,19	

Tabela 2.20 - Hábitos e sintomas dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,355

(continua)

Variável	Razão P2/P1									
	Maior que 1,355			Menor ou igual a 1,355			p-valor*			
	N	lin %	col %	N	lin %	col %				
	Às vezes	DRC: Não	2	20,00	2,20	8	80,00	5,93	0,673	
		DRC: Sim	7	35,00	7,69	13	65,00	9,63		
	Repetidamente	DRC: Não	0	0,00	0,00	1	100,00	0,74	1,000	
		DRC: Sim	7	46,67	7,69	8	53,33	5,93		
	Sempre	DRC: Não	4	57,14	4,40	3	42,86	2,22	1,000	
		DRC: Sim	9	47,37	9,89	10	52,63	7,41		
Ingere bebida alcoólica	Nunca	DRC: Não	5	41,67	5,49	7	58,33	5,19	1,000	
		DRC: Sim	64	41,29	70,33	91	58,71	67,41		
	Raramente	DRC: Não	1	12,50	1,10	7	87,50	5,19	0,214	
		DRC: Sim	6	50,00	6,59	6	50,00	4,44		
	Às vezes	DRC: Não	5	33,33	5,49	10	66,67	7,41	0,565	
		DRC: Sim	8	50,00	8,79	8	50,00	5,93		
	Repetidamente	DRC: Não	0	0,00	0,00	1	100,00	0,74	1,000	
		DRC: Sim	1	100,00	1,10	0	0,00	0,00		
	Sempre	DRC: Não	0	0,00	0,00	4	100,00	2,96	0,699	
		DRC: Sim	1	50,00	1,10	1	50,00	0,74		
	Qualidade do sono: dorme bem?	Nunca	DRC: Não	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	-
			DRC: Sim	13	46,43	14,29	15	53,57	11,11	
Raramente		DRC: Não	3	37,50	3,30	5	62,50	3,70	0,409	
		DRC: Sim	8	66,67	8,79	4	33,33	2,96		
Às vezes		DRC: Não	4	36,36	4,40	7	63,64	5,19	0,815	
		DRC: Sim	14	46,67	15,38	16	53,33	11,85		
Repetidamente		DRC: Não	0	0,00	0,00	5	100,00	3,70	0,376	
		DRC: Sim	3	37,50	3,30	5	62,50	3,70		
Sempre		DRC: Não	4	25,00	4,40	12	75,00	8,89	0,426	
		DRC: Sim	42	38,89	46,15	66	61,11	48,89		
Come alimentos industrializados		Nunca	DRC: Não	1	33,33	1,10	2	66,67	1,48	0,961
			DRC: Sim	36	52,17	39,56	33	47,83	24,44	
	Raramente	DRC: Não	5	38,46	5,49	8	61,54	5,93	1,000	
		DRC: Sim	16	38,10	17,58	26	61,90	19,26		
	Às vezes	DRC: Não	2	28,57	2,20	5	71,43	3,70	0,929	
		DRC: Sim	14	38,89	15,38	22	61,11	16,30		
	Repetidamente	DRC: Não	2	28,57	2,20	5	71,43	3,70	1,000	
		DRC: Sim	9	37,50	9,89	15	62,50	11,11		
	Sempre	DRC: Não	1	10,00	1,10	9	90,00	6,67	0,390	
		DRC: Sim	5	33,33	5,49	10	66,67	7,41		
	Tem dor de cabeça	Nunca	DRC: Não	2	15,38	2,20	11	84,62	8,15	<b>0,094</b>
			DRC: Sim	41	44,09	45,05	52	55,91	38,52	
Raramente		DRC: Não	1	20,00	1,10	4	80,00	2,96	0,921	
		DRC: Sim	6	35,29	6,59	11	64,71	8,15		

Tabela 2.20 - Hábitos e sintomas dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,355

(conclusão)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1,355			Menor ou igual a 1,355			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
Intensidade da dor	Às vezes	DRC: Não	5	31,25	5,49	11	68,75	8,15	0,477
		DRC: Sim	21	45,65	23,08	25	54,35	18,52	
	Repetidamente	DRC: Não	3	75,00	3,30	1	25,00	0,74	0,661
		DRC: Sim	6	46,15	6,59	7	53,85	5,19	
	Sempre	DRC: Não	0	0,00	0,00	2	100,00	1,48	0,832
		DRC: Sim	6	35,29	6,59	11	64,71	8,15	
Intensidade da dor	Leve	DRC: Não	1	20,00	2,13	4	80,00	5,56	0,491
		DRC: Sim	14	48,28	29,79	15	51,72	20,83	
	Moderada	DRC: Não	6	33,33	12,77	12	66,67	16,67	0,482
		DRC: Sim	14	48,28	29,79	15	51,72	20,83	
	Intensa	DRC: Não	2	50,00	4,26	2	50,00	2,78	0,788
		DRC: Sim	10	29,41	21,28	24	70,59	33,33	
Tem enxaqueca	Não	DRC: Não	8	25,81	8,79	23	74,19	17,04	<b>0,091</b>
		DRC: Sim	76	43,93	83,52	97	56,07	71,85	
	Sim	DRC: Não	3	33,33	3,30	6	66,67	4,44	1,000
		DRC: Sim	4	30,77	4,40	9	69,23	6,67	
Faz uso de anticoncepcional?	Não	DRC: Não	5	29,41	10,00	12	70,59	15,38	0,455
		DRC: Sim	40	42,55	80,00	54	57,45	69,23	
	Sim	DRC: Não	2	40,00	4,00	3	60,00	3,85	0,973
		DRC: Sim	3	25,00	6,00	9	75,00	11,54	
Fez cirurgia?	Não	DRC: Não	5	35,71	5,56	9	64,29	6,67	1,000
		DRC: Sim	17	39,53	18,89	26	60,47	19,26	
	Sim	DRC: Não	6	23,08	6,67	20	76,92	14,81	<b>0,080</b>
		DRC: Sim	62	43,66	68,89	80	56,34	59,26	
Alteração hepática	Não	DRC: Não	10	29,41	11,11	24	70,59	17,78	0,202
		DRC: Sim	68	43,04	75,56	90	56,96	66,67	
	Sim	DRC: Não	1	16,67	1,11	5	83,33	3,70	0,522
		DRC: Sim	11	40,74	12,22	16	59,26	11,85	
Sintoma gastrointestinal	Não	DRC: Não	5	20,83	5,56	19	79,17	14,07	<b>0,037<sup>(s)</sup></b>
		DRC: Sim	49	46,67	54,44	56	53,33	41,48	
	Sim	DRC: Não	6	37,50	6,67	10	62,50	7,41	1,000
		DRC: Sim	30	37,50	33,33	50	62,50	37,04	

**\*Teste de qui - quadrado**

Legenda: N = número de elementos observados, %lin = Percentual calculado pelo total da linha como denominador, %col = Percentual calculado pelo total da coluna como denominador, <sup>(s)</sup>=Significativo. DRC = doença renal crônica.

Fonte: a autora.



Tabela 2.21 - Exames clínicos e laboratoriais dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,355

(continua)

Variável	Razão P2/P1								
	Maior que 1,355			Menor ou igual a 1,355			p-valor*		
	N	lin %	col %	N	lin %	col %			
BPM	Alterado	DRC: Não	0	0,00	0,00	1	100,00	0,74	1,000
		DRC: Sim	16	43,24	17,58	21	56,76	15,56	
	Normal	DRC: Não	11	28,21	12,09	28	71,79	20,74	
		DRC: Sim	64	42,95	70,33	85	57,05	62,96	
Creatinina	Alterado	DRC: Sim	43	43,88	53,75	55	56,12	52,88	-
	Normal	DRC: Sim	37	43,02	46,25	49	56,98	47,12	-
Potássio	Alterado	DRC: Sim	16	48,48	25,81	17	51,52	20,73	-
	Normal	DRC: Sim	46	41,44	74,19	65	58,56	79,27	-
Ureia	Alterado	DRC: Sim	52	48,15	81,25	56	51,85	65,12	-
	Normal	DRC: Sim	12	28,57	18,75	30	71,43	34,88	-
Hemoglobina	Alterado	DRC: Sim	26	43,33	44,07	34	56,67	40,96	-
	Normal	DRC: Sim	33	40,24	55,93	49	59,76	59,04	-
Triglicerídeos	Desejável	DRC: Sim	20	41,67	50,00	28	58,33	50,00	-
	Limítrofe	DRC: Sim	7	41,18	17,50	10	58,82	17,86	-
	Alto	DRC: Sim	12	42,86	30,00	16	57,14	28,57	-
	Muito alto	DRC: Sim	1	33,33	2,50	2	66,67	3,57	-
Sódio	Alterado	DRC: Sim	6	54,55	11,11	5	45,45	6,67	-
	Normal	DRC: Sim	48	40,68	88,89	70	59,32	93,33	-
Proteinúria	Alterado	DRC: Sim	15	41,67	65,22	21	58,33	70,00	-
	Normal	DRC: Sim	8	47,06	34,78	9	52,94	30,00	-
TSH Hormônio (tireoestimulante)	Alterado	DRC: Sim	7	58,33	26,92	5	41,67	12,50	-
	Normal	DRC: Sim	19	35,19	73,08	35	64,81	87,50	-
Hemoglobina glicada	Normal	DRC: Sim	17	40,48	36,17	25	59,52	40,98	-
	Pré-diabetes	DRC: Sim	8	40,00	17,02	12	60,00	19,67	-
	Diabetes	DRC: Sim	22	47,83	46,81	24	52,17	39,34	-
Fósforo	Alterado	DRC: Sim	4	44,44	12,50	5	55,56	10,42	-
	Normal	DRC: Sim	28	39,44	87,50	43	60,56	89,58	-
Glicose de jejum	Alterado	DRC: Sim	31	47,69	62,00	34	52,31	53,97	-
	Normal	DRC: Sim	19	39,58	38,00	29	60,42	46,03	-
Colesterol total	Desejável	DRC: Sim	21	38,89	51,22	33	61,11	58,93	-
	Limite	DRC: Sim	12	52,17	29,27	11	47,83	19,64	-
	Elevado	DRC: Sim	8	40,00	19,51	12	60,00	21,43	-
Colesterol HDL	Baixo	DRC: Sim	9	37,50	21,95	15	62,50	26,32	-
	Desejável	DRC: Sim	11	44,00	26,83	14	56,00	24,56	-
	Normal	DRC: Sim	21	42,86	51,22	28	57,14	49,12	-
Colesterol LDL	Ótimo	DRC: Sim	18	38,30	46,15	29	61,70	54,72	-
	Desejável	DRC: Sim	10	43,48	25,64	13	56,52	24,53	-
	Limítrofe	DRC: Sim	6	54,55	15,38	5	45,45	9,43	-

Tabela 2.21 - Exames clínicos e laboratoriais dos pacientes conforme Razão P2/P1 de 1,355

(conclusão)

	<b>Alto</b>	<b>DRC: Sim</b>	<b>4</b>	<b>50,00</b>	<b>10,26</b>	<b>4</b>	<b>50,00</b>	<b>7,55</b>	<b>-</b>
	Muito alto	DRC: Sim	1	33,33	2,56	2	66,67	3,77	-
Cálcio total	Alterado	DRC: Sim	11	39,29	34,38	17	60,71	35,42	-
	Normal	DRC: Sim	21	40,38	65,62	31	59,62	64,58	-
Urina Leucócitos	Alterado	DRC: Sim	18	41,86	94,74	25	58,14	86,21	-
	Normal	DRC: Sim	1	20,00	5,26	4	80,00	13,79	-
Urina Hemácias	Alterado	DRC: Sim	5	33,33	35,71	10	66,67	35,71	-
	Normal	DRC: Sim	9	33,33	64,29	18	66,67	64,29	-
Ácido úrico	Alterado	DRC: Sim	14	43,75	35,90	18	56,25	34,62	-
	Normal	DRC: Sim	25	42,37	64,10	34	57,63	65,38	-
Paratormônio	Alterado	DRC: Sim	7	33,33	25,93	14	66,67	32,56	-
	Normal	DRC: Sim	20	40,82	74,07	29	59,18	67,44	-
Ferritina	Alterado	DRC: Sim	3	75,00	30,00	1	25,00	14,29	-
	Normal	DRC: Sim	7	53,85	70,00	6	46,15	85,71	-
Transferrina	Alterado	DRC: Sim	0	0,00	0,00	2	100,00	50,00	-
	Normal	DRC: Sim	0	0,00	0,00	2	100,00	50,00	-
Vitamina D	Alterado	DRC: Sim	2	16,67	20,00	10	83,33	55,56	-
	Normal	DRC: Sim	8	50,00	80,00	8	50,00	44,44	-
Transaminase oxalacética	Alterado	DRC: Sim	1	25,00	14,29	3	75,00	25,00	-
	Normal	DRC: Sim	6	40,00	85,71	9	60,00	75,00	-
Transaminase pirúvica	Alterado	DRC: Sim	1	20,00	16,67	4	80,00	36,36	-
	Normal	DRC: Sim	5	41,67	83,33	7	58,33	63,64	-
Plaquetas	Alterado	DRC: Sim	4	30,77	9,09	9	69,23	14,75	-
	Normal	DRC: Sim	40	43,48	90,91	52	56,52	85,25	-
Gama glutamil transferase	Alterado	DRC: Sim	0	0,00	0,00	2	100,00	50,00	-
	Normal	DRC: Sim	2	50,00	100,00	2	50,00	50,00	-
Pressão sistólica	Alterado	DRC: Não	6	37,50	6,59	10	62,50	7,41	0,693
		DRC: Sim	61	46,21	67,03	71	53,79	52,59	
	Normal	DRC: Não	5	20,83	5,49	19	79,17	14,07	0,317
		DRC: Sim	19	35,19	20,88	35	64,81	25,93	
Pressão distólica	Alterado	DRC: Não	3	27,27	3,30	8	72,73	5,93	0,292
		DRC: Sim	39	49,37	42,86	40	50,63	29,63	
	Normal	DRC: Não	8	27,59	8,79	21	72,41	15,56	0,396
		DRC: Sim	41	38,32	45,05	66	61,68	48,89	
Fosfatase alcalina	Alterado	DRC: Sim	0	0,00	0,00	2	100,00	100,00	-
	Normal	DRC: Sim	2	100,00	100,00	0	0,00	0,00	-

**\*Teste de qui - quadrado**

Legenda: N = número de elementos observados, %lin = Percentual calculado pelo total da linha como denominador, %col = Percentual calculado pelo total da coluna como denominador. DRC = doença renal crônica. Os valores de referência para os exames laboratoriais foram consultados nos laudos dos exames dos pacientes (apêndice C).

Fonte: a autora.

Anteriormente, foi discutida a possibilidade do uso de diuréticos ser um fator protetor na PIC de doentes renais crônicos, mas ao observar as tabelas anteriores, nota-se que nenhuma das classes de diuréticos apresentou diferença estatística significativa. Apesar disto, quando observamos as tabelas, notamos que não foi possível a comparação entre quem não é portador de DRC e faz uso de diurético, pois o n deste grupo foi igual a zero. Desta forma, esta possibilidade ainda está em aberto e mais pesquisas são necessárias, já que esta classe de medicamento tem grande influência na PIC.

Ao comparar as tabelas anteriores, observamos que existe uma diferença entre a significância de algumas variáveis entre os pontos de corte para razão P2/P1 de 1 e 1,355. Este resultado reforça a importância de se obter um ponto de corte em cada população estudada, melhorando a capacidade em distinguir indivíduos doentes e saudáveis e, também, os fatores que de fato influenciam na condição estudada.

Conforme observado na tabela 2.20, a variável “sintoma gastrointestinal” apresentou diferença significativa ( $p < 0,05$ ). Entre as pessoas sem sintomas gastrointestinais, quando comparamos com e sem DRC, notou-se uma diferença estatisticamente significativa quanto à classificação da razão P2/P1. Sendo que, entre as pessoas sem sintomas gastrointestinais e com DRC, houve 46,67% com razão P2/P1 maior do que 1,355 e, entre as pessoas sem sintomas gastrointestinais e sem DRC, esta proporção foi de 20,83%. Este resultado mostra que a maior parte dos indivíduos (com e sem DRC) apresenta uma PIC normal (menor ou igual a 1,355) na ausência de sintomas gastrointestinais. Este achado corrobora com a literatura, pois alguns sintomas como a náusea e o vômito são comuns em pacientes com hipertensão intracraniana (FREEMAN, 2015). Entretanto, para a diferença encontrada entre a PIC dos indivíduos com e sem DRC, não foram encontrados estudos que justifiquem essa relação.

Apesar de não terem sido observadas outras variáveis com um valor de  $p$  significativo, há uma tendência estatística em algumas das variáveis apresentadas. Isto significa que embora o valor encontrado para  $p$  seja superior ao nível de significância de 0,05, ele é inferior a 0,1 e há uma propensão, ou seja, uma tendência à significância das variáveis em questão. Estas estão destacadas em negrito nas tabelas 2.18 e 2.20, e correspondem às variáveis: nefrolitíase ( $p=0,085$ ), dislipidemia ( $p=0,097$ ), acompanhamento nutricional ( $p=0,089$ ), prática de exercícios físicos ( $p=0,073$ ), dor de cabeça ( $p=0,094$ ), enxaqueca ( $p=0,091$ ) e cirurgia ( $p=0,080$ ).

Com relação ao acompanhamento nutricional, 41,86% das pessoas que não realizam acompanhamento e tem DRC apresentaram razão P2/P1 superior a 1,355. Entre as pessoas que não realizam acompanhamento nutricional e não tem DRC, esta proporção foi de 25%. O

cuidado com a alimentação é muito importante no controle da DRC, principalmente se tratando do consumo de proteínas. Uma dieta rica em proteínas promove a dilatação da arteríola aferente e conseqüente aumento na taxa de filtração glomerular, que por sua vez, acarreta em danos na estrutura renal por conta da hiperfiltração glomerular. A hiperfiltração glomerular, em última instância, estimula a sinalização das células mesangiais para aumentar a concentração do fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), o que por sua vez, contribui para o avanço da fibrose renal. Logo, a hiperfiltração glomerular a longo prazo pode levar à DRC ou mesmo, agravá-la (KO; KALANTAR-ZADEH, 2021). Além do consumo de proteínas, é muito importante gerenciar a ingestão de sódio, potássio e fósforo nos pacientes renais, principalmente nos estágios mais avançados da DRC, pois estes elementos (incluindo as proteínas) estão diretamente relacionados com a encefalopatia urêmica (HAMED, 2019). O acompanhamento nutricional também tem grande importância no controle da obesidade, da hipertensão arterial e do diabetes, fatores estes que tem grande influência na DRC (ANDERSON; NGUYEN, 2018).

Com respeito à prática de exercícios físicos, observamos que entre as pessoas que nunca praticam exercícios físicos e são portadoras de DRC, 43,8% apresentaram razão P2/P1 maior do que 1,355. Já entre os indivíduos que nunca praticam exercícios físicos e não tem DRC, este índice alcançou 17,65%. De acordo com a revisão feita por Barnes et al. (2021), existem evidências de que o exercício físico favorece a vasorreatividade cerebral, a perfusão cerebral e, portanto, a função vascular cerebral. Logo, presume-se que a prática de exercícios físicos pode ser uma fator protetor do aumento da PIC na DRC. Além disso, a atividade física tem grande influência no controle do peso, o que é crucial para os doentes renais, já que medidas aumentadas de adiposidade (como índice de massa corporal e circunferência abdominal) estão associadas a uma redução na TFG (KALANTAR- ZADEH *et al.*, 2021).

Ao analisar os resultados das variáveis “dor de cabeça” e “enxaqueca”, notamos que a maioria dos indivíduos que nunca tem dor de cabeça e não tem enxaqueca está com a PIC dentro da normalidade, para o ponto de corte de 1,355. Este resultado está dentro do esperado, considerando que a dor de cabeça é o sintoma mais comum da hipertensão intracraniana idiopática (HII) (KALYVAS *et al.*, 2021). No entanto, quando comparamos a PIC dentro da variável “dor de cabeça”, entre os sujeitos com e sem DRC, observamos que a proporção de indivíduos que nunca tem dor de cabeça, tem DRC e apresentam razão P2/P1 superior a 1,355, foi de 44,09%. Já entre os indivíduos que nunca tem dor de cabeça e não são doentes renais crônicos esta proporção foi de 15,38%. Para a variável “enxaqueca”, dentre as pessoas que não tem enxaqueca e tem DRC, 43,93% manifestaram razão P2/P1 acima de 1,355 e, pessoas que não tem enxaqueca e não tem DRC, esta proporção foi de 25,81%. Não foram encontrados

estudos na literatura que justifiquem o grupo com DRC se apresentar com maior prevalência de PIC alterada, quando comparado com o grupo sem DRC, sem a presença do principal sintoma de hipertensão intracraniana, que é a dor de cabeça. Apesar da enxaqueca não ser sinônimo de dor de cabeça, mas sim uma condição neurológica, (KAHRIMAN; ZHU, 2018), é importante destacar que não foram consultados laudos médicos para confirmar esta condição. Logo, como as informações foram obtidas por meio de questionários, existe a possibilidade dos indivíduos não terem sido diagnosticados por especialistas e acreditarem erroneamente que são portadores de enxaqueca. Portanto, como as duas variáveis apresentaram o mesmo padrão, estas foram agrupadas na discussão.

Da mesma forma, para as demais variáveis que apresentaram uma tendência estatística: “nefrolitíase”, “dislipidemia” e “cirurgia”, não se obteve uma justificativa para tentar explicar os resultados obtidos. É importante lembrar que embora haja uma diferença estatisticamente significativa, essa diferença pode não ter relevância clínica. Além disso, como se tratam de tendências, não podemos afirmar com certeza a respeito da relação destas variáveis com a DRC e a PIC. Portanto, para responder às questões que ficaram abertas nesta pesquisa, são necessários estudos adicionais.

Com relação às variáveis dos exames laboratoriais, não foi possível compará-las, pois apenas a população com DRC dispõe destes dados. No entanto, se observarmos as porcentagens dos parâmetros laboratoriais alterados e sua distribuição na PIC (superior ou inferior a 1,355), observamos que em alguns há uma porcentagem maior de indivíduos com a PIC superior a 1,355, sugerindo uma relação entre a alteração destes exames laboratoriais e a PIC na DRC. Um exemplo é o sódio, em que entre os pacientes que apresentaram alteração nos valores séricos deste parâmetro laboratorial, a maior parte (54,55%) apresenta razão P2/P1 acima de 1,355. Todos estes indivíduos com o sódio alterado, manifestaram valores abaixo do valor de referência, indicando hiponatremia. Na DRC, a hiponatremia é um distúrbio eletrolítico comum no estágio 5, numa TFG de 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, e isso se deve ao comprometimento da regulação hídrica nestes pacientes. Logo, com a diminuição da excreção de água, o sódio se torna mais diluído (ZHANG *et al.*, 2017). Neste estudo, dos onze pacientes com alteração nos níveis de sódio, dois se encontram no estágio 3a da DRC, cinco no estágio 3b e quatro, no estágio 4. Destes onze pacientes, seis manifestaram razão P2/P1 acima de 1,355 e encontram-se em estágios moderados à avançados da DRC (quatro no estágio 4 e dois no estágio 3b), mostrando que essa alteração já aparece nos estágios intermediários da DRC. A hiponatremia é uma circunstância que tem relação direta com a PIC. Em condições normais, a osmolalidade cerebral está em equilíbrio com a osmolalidade do fluido extracelular. No entanto, na

hiponatremia ocorre um desequilíbrio osmótico que leva ao movimento de água para o cérebro, causando edema cerebral, do tipo osmótico. Isso ocorre principalmente nas células da glia chamadas astrócitos, que fazem parte da barreira hematoencefálica e desempenham um papel crucial na regulação da concentração de fluidos e eletrólitos do espaço extracelular no cérebro (GIULIANI; PERI, 2014). Diante do exposto, fica evidente a importância do controle do sódio em pacientes com DRC, a fim de evitar danos cerebrais.

Outro parâmetro que, quando alterado, apresentou uma alta porcentagem de indivíduos com a PIC superior a 1,355 foi o TSH (hormônio tireoestimulante), que mostrou-se aumentado na maioria destes pacientes. O TSH em níveis superiores ao valor de referência está associado geralmente ao hipotireoidismo (MAYORAL *et al.*, 2020) que, por sua vez, tem associação com a DRC. A DRC pode levar a problemas na glândula tireoide assim como a disfunção tireoidiana pode impactar na fisiologia e no desenvolvimento renal, e sabe-se que a prevalência de hipotireoidismo subclínico aumenta consistentemente com o declínio da TFG (BASU; MOHAPATRA, 2012). Além da relação com a DRC, o hipotireoidismo tem associação com a PIC. Oatridge *et al.* (2002) realizaram exames de imagem em pacientes com hiper e hipotireoidismo antes e depois do tratamento com hormônios tireoidianos e observaram que no grupo hipotireoidiano, o cérebro aumentou de tamanho e os ventrículos diminuíram conforme as condições tireoidianas melhoravam. O oposto ocorreu no grupo hipertireoidiano, em que o cérebro diminuiu e os ventrículos aumentaram. Os autores acreditam que estas mudanças se devem às perturbações na hidratação celular cerebral e no conteúdo de sódio, sob níveis excessivos ou deficientes de hormônios da tireoide, condições estas que tem influência na PIC.

Alguns pacientes manifestaram alterações nos níveis de ferritina (hiperferritinemia), juntamente com alterações da PIC. Níveis elevados de ferritina são comuns em pacientes com DRC, principalmente devido ao estado de inflamação crônica nestes indivíduos (MACDOUGALL *et al.*, 2016). Embora se trate de um marcador inespecífico, alguns estudos relacionam níveis elevados de ferritina com a síndrome antifosfolípídica, associada à trombozes arteriais e venosas. Esta síndrome está provavelmente relacionada com a isquemia cerebral em pacientes com COVID-19 (GOLDBERG *et al.*, 2020). É fundamental realizar mais pesquisas para compreender o papel da ferritina em condições inflamatórias. Isso se torna crucial tanto como um indicador que pode sinalizar pacientes em alto risco de mortalidade, quanto como um mediador que pode prever uma melhora na sobrevivência em níveis normalizados (KERNAN; CARCILLO, 2017).

Apesar desta pesquisa ter sugerido uma relação entre alguns parâmetros laboratoriais e a PIC em pacientes doentes renais crônicos, e a possibilidade dos diuréticos atuarem como

fatores protetores da PIC na DRC, mais estudos são necessários para esclarecer estas associações.

Por fim, considerando a relação entre a DRC e o edema cerebral mostrado neste estudo, fator este que tem influência na PIC, propõe-se a utilização da monitorização não invasiva da PIC como exame rotineiro nestes pacientes. Atualmente, utilizam-se exames de imagem, principalmente a ressonância magnética, para diagnosticar edema cerebral, mas por conta dos altos custos e dificuldades na logística, exames como este não são realizados com frequência (LYERLY; CHOW, 2021). Portanto, a monitorização não invasiva da PIC pode ser uma ferramenta eficiente e alternativa para diagnosticar alterações desta natureza em doentes renais crônicos.

## 2.4 CONCLUSÃO

A partir dos resultados apresentados, conclui-se que não há diferença na PIC entre os estágios da DRC. Além disso, não houve diferença na PIC entre indivíduos com e sem DRC, mas não foi possível definir se a DRC influencia na PIC ou se há algum fator protetor da PIC nestes indivíduos.

Observou-se que os parâmetros laboratoriais de creatinina, ureia, potássio e hemoglobina pioram conforme a DRC progride. Estes resultados eram esperados, pois os primeiros estão relacionados com a queda na TFG, e a anemia é uma das complicações mais comuns na DRC. Do ponto de vista neurológico, a anemia merece destaque, pois está associada ao comprometimento cognitivo. Este estudo também apresentou indício de prejuízo na autorregulação cerebral em doentes renais crônicos, considerando a correlação entre os parâmetros de pressão arterial e de PIC.

Este estudo destaca a importância de estabelecer pontos de corte para a razão P2/P1 em várias condições e doenças. O valor padrão de 1,0 para P2/P1, usado para classificação como alterado, não foi eficaz em distinguir alterações na complacência intracraniana em pacientes com DRC.

Por fim, esta pesquisa sugere que a prática de exercícios físicos, o acompanhamento nutricional e o controle dos níveis de sódio, TSH e ferritina, e o uso de diuréticos podem influenciar na PIC de doentes renais crônicos. Entretanto, estudos futuros são necessários para esclarecer estas relações.

### **CAPÍTULO 3: O IMPACTO DA HEMODIÁLISE NA MORFOLOGIA DE ONDA DA PRESSÃO INTRACRANIANA DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS**

#### **RESUMO**

O estudo realizado abordou as complicações neurológicas associadas à doença renal crônica (DRC) e a importância do diagnóstico e tratamento dessas complicações para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O objetivo principal foi comparar a pressão intracraniana (PIC) em pacientes com DRC submetidos à hemodiálise com a PIC de pacientes com DRC que ainda não iniciaram a terapia de substituição, a fim de avaliar o impacto da hemodiálise na complacência intracraniana de indivíduos com DRC. O estudo foi conduzido em duas fases, em um centro de terapia de substituição renal, no Brasil. A primeira fase consistiu em um estudo longitudinal, enquanto a segunda fase foi um estudo de corte transversal. A amostra incluiu 42 pacientes em hemodiálise na primeira etapa e 226 na segunda, dos quais 186 tinham DRC e 40 faziam parte do grupo de controle, sem DRC. Para a monitorização da PIC foi utilizado o método não invasivo brain4care. Os resultados obtidos revelaram uma diferença notável entre o grupo em hemodiálise e o grupo que ainda não havia iniciado a terapia renal de substituição, sendo que o primeiro grupo apresentou melhores condições da complacência intracraniana. Em conclusão, o estudo sugere que a hemodiálise tem um impacto positivo na melhoria da complacência intracraniana, provavelmente devido à redução do volume extra e intercelular nos pacientes. Além disso, o estudo sugere que a monitorização da PIC pode se tornar um novo parâmetro a ser considerado para determinar o momento adequado para iniciar a terapia substitutiva, visando minimizar os riscos para o cérebro e aprimorar a qualidade de vida dos pacientes com DRC.

**Palavras-chave:** Complacência intracraniana. Distúrbios neurológicos. Doenças renais. Hipertensão intracraniana.

#### **ABSTRACT**

The study conducted addressed the neurological complications associated with chronic kidney disease (CKD) and the importance of diagnosing and treating these complications to improve the quality of life of patients. The main objective was to compare intracranial pressure (ICP) in CKD patients undergoing hemodialysis with the ICP of CKD patients who had not yet started replacement therapy, in order to assess the impact of hemodialysis on intracranial compliance in individuals with CKD. The study was conducted in two phases at a renal replacement therapy center in Brazil. The first phase consisted of a longitudinal study, while the second phase was a cross-sectional study. The sample included 42 patients on hemodialysis in the first stage and 226 in the second, of which 186 had CKD and 40 were part of the control group without CKD. The non-invasive brain4care method was used for ICP monitoring. The results obtained revealed a significant difference between the hemodialysis group and the group that had not yet initiated renal replacement therapy, with the former group showing better intracranial compliance conditions. In conclusion, the study suggests that hemodialysis has a positive impact on improving intracranial compliance, likely due to the reduction of extra and intercellular volume in patients. Additionally, the study suggests that ICP monitoring may



become a new parameter to consider in determining the appropriate time to initiate replacement therapy, aiming to minimize risks to the brain and enhance the quality of life of CKD patients.

**Keywords:** Intracranial compliance. Neurological disorders. Kidney diseases. Intracranial hypertension.

### 3.1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) tornou-se um problema de saúde pública, uma vez que a prevalência dessa doença vem aumentando e o seu tratamento tem um alto custo para o sistema de saúde. Em termos clínicos, a DRC é uma condição na qual ocorre a perda progressiva da função renal. O diagnóstico é estabelecido por meio da taxa de filtração glomerular (TFG) (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por 3 meses ou mais), pela presença de danos renais determinados por biópsia ou outros marcadores de lesão renal (BELLO *et al.*, 2022). A classificação da progressão da doença é baseada principalmente na TFG e foram estabelecidos cinco estágios, em que, o estágio cinco corresponde à fase final da DRC. Dentre as consequências da DRC, além da falência renal, estão incluídas as complicações cardiovasculares e a morte prematura (LEVEY *et al.*, 2005).

Aproximadamente quatro milhões de pessoas no mundo dependem de terapia renal substitutiva e, destes, 89% realizam hemodiálise (BELLO *et al.*, 2022). A hemodiálise, apesar de ser uma excelente alternativa aos pacientes em estágio terminal, tem suas complicações devido ao próprio processo, no qual o paciente passa horas com fluxo sanguíneo extracorpóreo, ultrafiltração forçada e exposição a grandes quantidades de dialisado. Entre as complicações, estão: a síndrome do desequilíbrio da diálise, doenças infecciosas, distúrbios do metabolismo mineral, complicações neurológicas, entre outras (ZWANG *et al.*, 2016).

Com relação às complicações neurológicas, estas podem afetar tanto o sistema nervoso central quanto o periférico e são frequentemente negligenciadas e pouco reconhecidas. Entre as ferramentas disponíveis para diagnosticar essas complicações, destacam-se os exames laboratoriais, estudos de imagem e testes neurofisiológicos. O tratamento envolve uma abordagem multifatorial, e o prognóstico depende da disponibilidade de tratamento e do início precoce do mesmo (RIZZO *et al.*, 2012).

Uma ferramenta não invasiva de monitorização da PIC foi desenvolvida pela empresa brasileira brain4care Inc. (São Carlos, São Paulo, Brasil) e tornou-se uma nova opção para o estudo de alguns distúrbios neurológicos, já tendo sido aplicada em pacientes submetidos à hemodiálise. Esta tecnologia se baseia na captura de pequenas variações na expansão craniana,

causadas por alterações na PIC, por meio de um sensor em contato com a região lateral da sutura sagital, disponibilizando em tempo real uma forma de onda de PIC. Esta onda é composta por três picos e a partir de sua morfologia é possível inferir sobre a complacência intracraniana (de MORAES *et al.*, 2022).

Um estudo realizado com pacientes em estágio terminal, que realizam hemodiálise, indicou que estes indivíduos frequentemente apresentam alterações na complacência intracraniana e que a hemodiálise de boa qualidade pode ser eficaz na sua normalização (RICKLI *et al.*, 2022). Em outro estudo, de acompanhamento, foi avaliada a complacência intracraniana pré e pós-diálise, demonstrando melhora nos parâmetros de PIC com a sessão, reforçando o benefício da hemodiálise na complacência intracraniana (RICKLI *et al.*, 2021).

Apesar de terem sido feitas pesquisas avaliando a PIC em pacientes que realizam hemodiálise, estudos com doentes renais crônicos que ainda não estão submetidos à terapia substitutiva são escassos. A partir do exposto, torna-se evidente a necessidade de investigar alterações na complacência intracraniana nos demais estágios da DRC.

O objetivo deste estudo foi analisar a complacência intracraniana em diferentes estágios da DRC (estágios 1, 2, 3, 4 e 5 não dialíticos), comparando com os resultados obtidos em pacientes que realizam hemodiálise (RICKLI *et al.*, 2021), e com o grupo de controle.

## 3.2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido no centro de terapia renal substitutiva (TRS) do hospital Santa Casa de Misericórdia, em Ponta Grossa-PR, e realizado em duas etapas. Ambas as etapas foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (protocolos: 1.834.627, aprovado em 24 de novembro de 2016; 4.039.453, aprovado em 20 de maio de 2020), e o estudo seguiu as diretrizes do STROBE (von ELM *et al.*, 2007).

### 3.2.1 Participantes

Os sujeitos da pesquisa foram pacientes com DRC, tratados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A primeira etapa se trata de um estudo observacional, longitudinal e prospectivo, incluindo 42 pacientes com doença renal terminal, que realizaram o procedimento de hemodiálise periodicamente, três vezes por semana, durante seis meses. A pesquisa teve início em janeiro de 2017 e foi concluída em agosto de 2018 (RICKLI *et al.*, 2021). A segunda etapa se refere a um estudo observacional e transversal, que incluiu 226 participantes. Dentre esses,

186 são indivíduos com DRC nos estágios de 1 a 5, mas que ainda não passaram por nenhuma forma de terapia renal substitutiva, e 40 não tem DRC, sendo classificados como grupo controle. A escolha dos participantes do grupo controle foi aleatória, incluindo indivíduos das mesmas faixas etárias obtidas no grupo DRC. A segunda etapa teve início em outubro de 2019 e foi concluída em outubro de 2021. Para ambas as etapas, a amostragem foi apenas conveniente, de acordo com a quantidade de pacientes admitidos na TRS.

Cada participante da pesquisa recebeu informações sobre o estudo e participou voluntariamente, após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias. Como critério de inclusão, foi estabelecido que os participantes deveriam ter 18 anos de idade ou mais e serem considerados legalmente capazes. As características clínicas dos pacientes foram obtidas por meio de questionários e consulta aos registros médicos online da TRS. Este trabalho foi realizado de acordo com o Código de Ética da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsinki).

### 3.2.2 Monitorização da complacência intracraniana

A monitorização da complacência intracraniana foi efetuada utilizando um dispositivo não invasivo fornecido pela empresa brain4care. Duas examinadoras participaram do estudo, uma em cada fase, e receberam preparação prévia disponibilizada pela empresa. A tecnologia é inovadora, validada e segura, possibilitando a detecção de pequenas deformações nos ossos do crânio por meio de um extensômetro mecânico ligado a um sensor. Esse sensor é fixado a uma tira e colocado na lateral da cabeça do paciente, a cerca de dois centímetros acima da orelha. As deformações captadas são transformadas em sinais elétricos e transmitidas para o monitor. Posteriormente, ocorre a fase de amplificação, na qual o dispositivo filtra, intensifica, digitaliza e registra o sinal. Os registros são arquivados e enviados para o software brain4care Analytics, que gera um relatório para cada monitorização, permitindo a observação da forma da onda da PIC e da amplitude de seus picos. O equipamento empregado foi devidamente calibrado pela empresa brain4care.

Durante a monitorização, os participantes permaneceram em repouso, sentados, e foram monitorizados por um período que variou entre 3 a 5 minutos. Os pacientes da primeira etapa, que estavam passando por hemodiálise, foram submetidos a monitorizações antes e após cada sessão de diálise ao longo do período de acompanhamento de 6 meses. Já os pacientes da segunda etapa passaram por apenas uma monitorização.

### 3.2.3 Análise Estatística

Foi realizada a comparação entre três grupos: 1) indivíduos isentos de DRC, 2) indivíduos com DRC que não realizaram o tratamento substitutivo e 3) indivíduos submetidos à hemodiálise. Em relação aos valores da razão P2/P1 dos pacientes em hemodiálise, foram calculadas as médias aritméticas dos monitoramentos pré-diálise e também pós-diálise de cada paciente. Os valores selecionados foram os pré-diálise, a fim de obter uma análise mais confiável, uma vez que no pós-diálise haveria o efeito de todo o procedimento de diálise.

Para análise do valor quantitativo da razão P2/P1, utilizou-se a análise de variância (ANOVA) com o teste post hoc de Tukey. Para verificar a normalidade dos dados, foi realizado o teste de Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ).

Para avaliar o poder discriminatório da morfologia da onda da PIC em pacientes renais que realizam hemodiálise em comparação com aqueles que não estão submetidos ao procedimento, foi gerada uma curva ROC (*receiver operating characteristic*) utilizando a razão P2/P1 como fator. A curva ROC foi plotada em sensibilidade (taxa de verdadeiros positivos) em relação à 1-especificidade (taxa de falsos positivos), para diferentes valores de corte da razão P2/P1, exibindo a relação entre sensibilidade e especificidade em uma variedade de valores de corte. Calculou-se a área sob a curva (AUC) para avaliar a precisão diagnóstica geral das medições não invasivas da PIC.

O valor de corte ideal foi determinado maximizando o índice de Youden, que combina sensibilidade e especificidade para medir a precisão diagnóstica geral. Ao comparar as curvas ROC para pacientes com DRC não submetidos a hemodiálise com pacientes com DRC que realizam hemodiálise, foi avaliado o poder discriminatório das medições não invasivas da PIC entre os dois grupos. A significância estatística foi determinada em um nível de 5% ( $p < 0,05$ ). Todas as análises foram realizadas utilizando o GraphPad Prism versão 9.00 para Windows (GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

## 3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.3.1 Características dos sujeitos da pesquisa

As características dos voluntários incluídos neste estudo estão apresentados na tabela 3.1. O grupo mais numeroso foi o grupo de pacientes com DRC em hemodiálise ( $n = 42$ ), e o menor, foi o de pacientes com DRC no estágio 5 que não realizam terapia renal substitutiva ( $n$

= 19). A idade dos voluntários variou entre 18 e 90 anos.

Tabela 3.1. Características dos sujeitos da pesquisa

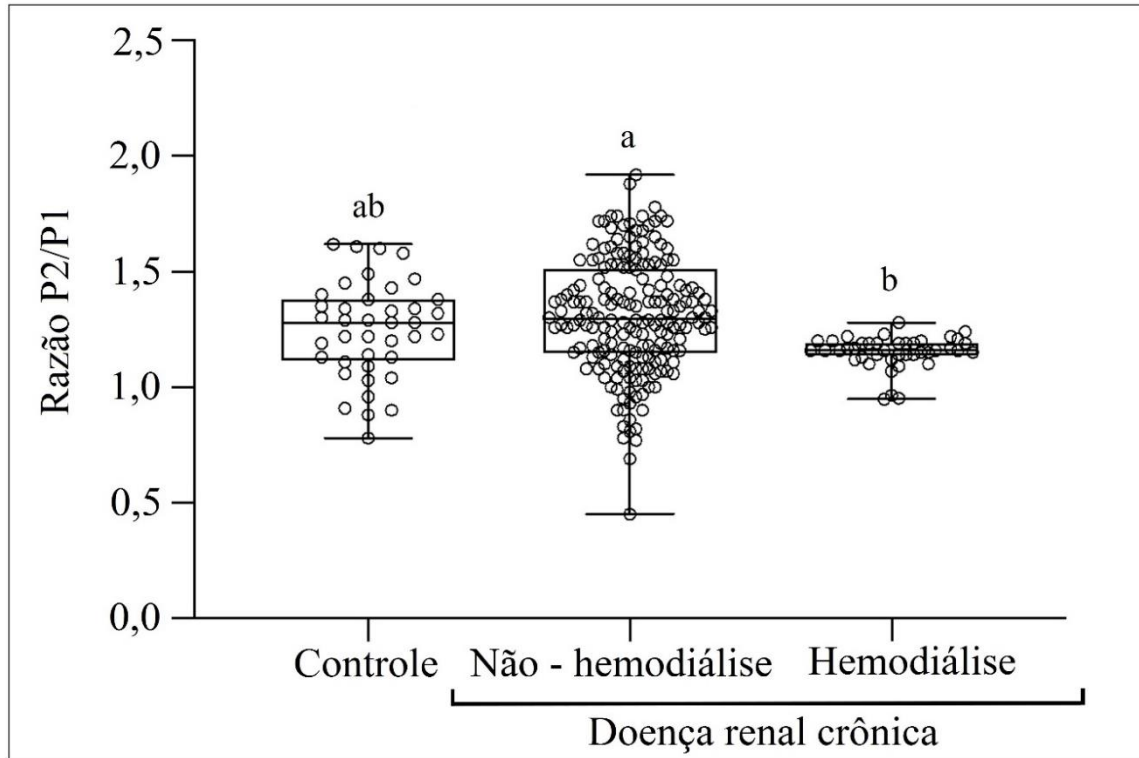
Características	n	Idade (em anos) média, (faixa)	Gênero	
			Masculino (%)	Feminino (%)
Grupo controle	40	45.0 (23-90)	45	55
DRC estágio 1	26	39.6 (18-66)	35	65
DRC estágio 2	33	49.4 (26-73)	39	61
DRC estágio 3a	34	66.3 (28-78)	53	47
DRC estágio 3b	39	63.1 (36-81)	39	61
DRC estágio 4	35	64,54 (35-90)	57	43
DRC estágio 5 (não-dialíticos)	19	60.6 (41-79)	47	53
DRC estágio 5 (dialíticos)	42	55.8 (21-87)	55	45

Fonte: a autora.

### 3.3.2 Análise da comparação entre a razão P2/P1 dos grupos

O gráfico da comparação entre os três grupos analisados (controle, DRC que não realizam hemodiálise, DRC que realizam hemodiálise) pode ser observado na figura 3.1. O grupo de indivíduos que realizam hemodiálise apresentou melhor complacência intracraniana do que o grupo de indivíduos com DRC que ainda não realizam a terapia de substituição renal. Um dos órgãos mais afetados pela DRC é o cérebro, e danos neurológicos variados são comumente observados em pacientes renais, como deterioração cognitiva, encefalopatia, convulsões, derrames, entre outros (JABBARI; VAZIRI, 2018). Um dos mecanismos patológicos é o edema cerebral, que pode ser causado pelo acúmulo de toxinas urêmicas (HAMED, 2019), e pelo aumento do fluido extracelular - que progride à medida que a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui, causando a elevação da PIC (VARELA; PECOITS FILHO, 2006). Pacientes submetidos à hemodiálise encontram-se no estágio terminal da doença e apresentam TFG muito baixa. Além disso, a PIC nesses pacientes está em melhores condições, provavelmente devido à diminuição do fluido devido à hemodiálise. Na literatura, foram encontrados resultados semelhantes, nos quais a PIC pré e pós-diálise foi comparada, com melhora após o procedimento (RICKLI *et al.*, 2021). Portanto, a hemodiálise desempenha um papel importante na melhoria da complacência intracraniana.

Figura 3.1 - Gráfico da comparação da razão P2/P1 entre os grupos controle, DRC não submetidos à terapia renal substitutiva e DRC que realizam hemodiálise



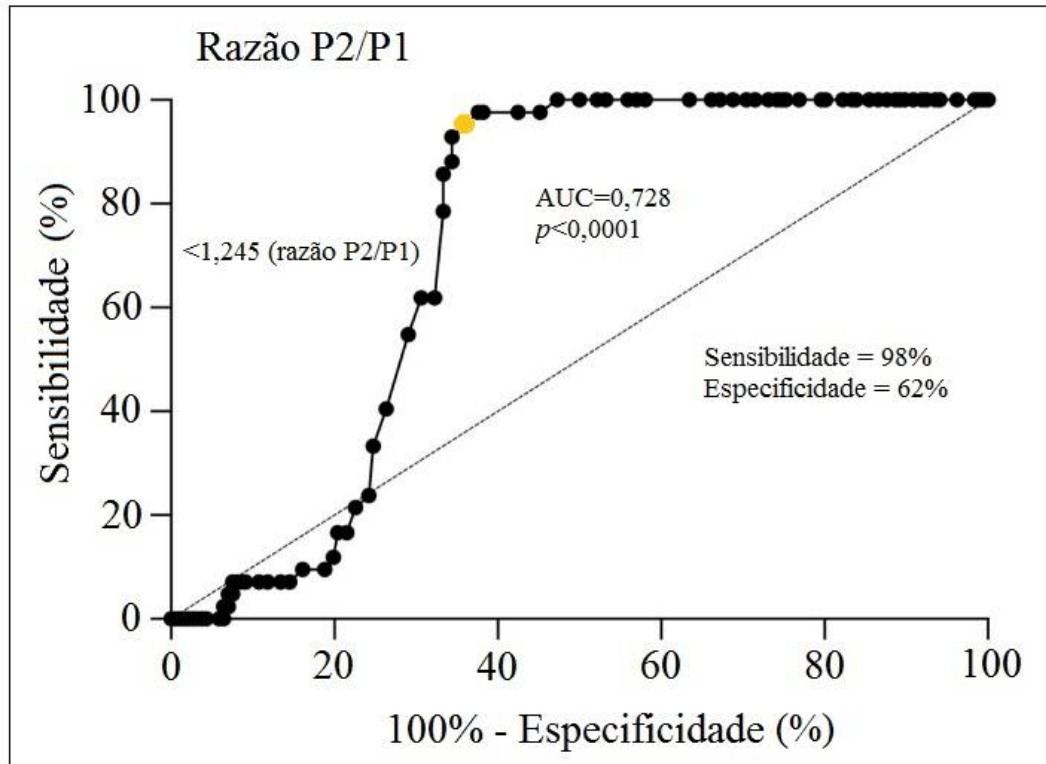
Legenda: Box-plot com a média e intervalo interquartil dos valores da razão P2/P1 da monitorização não-invasiva da PIC, obtidos de voluntários saudáveis e pacientes com doença renal crônica que fazem hemodiálise e que não realizam terapia renal substitutiva. Diferença significativa ( $p = 0,0002$ ). Letras diferentes representam diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). Círculos representam cada voluntário. Análise de variância (ANOVA) com pós-teste de Tukey.

Fonte: a autora.

### 3.3.3 Curva ROC

A curva ROC foi gerada para a razão P2/P1 a fim de avaliar seu desempenho diagnóstico em pacientes com DRC, tanto no grupo que realiza hemodiálise, quanto no que não realiza, e pode ser observada na figura 3.2. Usando a curva ROC, foi determinado um ponto de corte de 1,245 para o parâmetro P2/P1 em um valor de AUC (área sob a curva) de 0,728 ( $p < 0,0001$ ) e uma sensibilidade de 98%. O AUC é uma medida amplamente utilizada para avaliar o desempenho de um modelo de classificação binária. Valores de AUC próximos de 1,0 indicam excelente desempenho na classificação correta das categorias verdadeiras, valores entre 0,7 e 0,9 são considerados indicativos de desempenho moderado a bom, e valores de AUC entre 0,5 e 0,7 são considerados como desempenho fraco a moderado (CARTER *et al.*, 2016). Portanto, os achados sugerem que a razão P2/P1 serve como um marcador confiável para distinguir entre esses dois grupos.

Figura 3.2 - Curva ROC da monitorização não-invasiva da PIC (razão P2/P1) em pacientes com doença renal crônica (DRC) submetidos à hemodiálise e pacientes com DRC que não realizam hemodiálise



Legenda: Curva ROC da razão P2/P1 para avaliar o poder discriminatório entre pacientes com DRC submetidos à hemodiálise e que não realizam hemodiálise. Área sob a curva (AUC): 0,728, sensibilidade: 98%, especificidade: 62%, ponto de corte: 1,245 (ponto laranja),  $p < 0,0001$ .

Fonte: a autora.

As manifestações neurológicas podem surgir em qualquer fase da DRC, com maior propensão nos estágios mais avançados (LAKSHMAN *et al.*, 2016). Nos estágios iniciais, os principais sintomas descritos incluem dificuldade de concentração, falta de atenção, desequilíbrio emocional, depressão e comprometimento da memória recente (JABBARI; VAZIRI, 2018). Já nos estágios mais avançados, o acúmulo de resíduos orgânicos e toxinas causa redução da consciência, convulsões e coma (HAMED, 2019). Embora os sintomas neurológicos se tornem mais evidentes no estágio terminal da DRC, sua identificação e condução adequada nos estágios iniciais podem retardar a progressão e os efeitos dessas complicações (ARNOLD *et al.*, 2016). Geralmente, o início da diálise em pacientes com doença renal crônica é definido de acordo com o aparecimento de sintomas típicos de insuficiência renal, que muitas vezes ocorrem em uma TFG de 5 a 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, e incluem, entre outros, confusão mental e perda de consciência (INFORMED HEALTH, 2018). Nesse contexto, o monitoramento da PIC pode ser uma ferramenta auxiliar na investigação de distúrbios neurológicos em todos os estágios da DRC. Somado a isso, o acompanhamento da PIC no último estágio da DRC pode ser incluído como um dos fatores determinantes na decisão

de iniciar ou não a terapia renal substitutiva, tendo em vista que a hemodiálise tem se mostrado eficaz na melhoria da complacência intracraniana nesses pacientes, reduzindo os sintomas e melhorando a qualidade de vida. No grupo de controle, grande parte dos indivíduos apresentou alteração na PIC. Isso pode ocorrer devido à presença de doenças como hipertensão arterial, diabetes e obesidade, observadas em parte desses indivíduos e que podem interferir na autorregulação cerebral. A autorregulação cerebral corresponde à capacidade do cérebro de manter o fluxo sanguíneo adequado mesmo sob variações na pressão arterial (PETERSEN; OGOH, 2019), e seus limites estão em uma pressão arterial média entre 60 e 160 mmHg, para adultos saudáveis (ARMSTEAD, 2016). Onodera et al. (2012) observaram o espessamento da membrana basal interna da microvasculatura cerebral e o aumento do pico P2 em camundongos diabéticos. A hipótese é que o dano à microvasculatura cerebral no diabetes mellitus compromete a complacência intracraniana. No que se refere ao fator obesidade, muitos autores a relacionam com o desenvolvimento da hipertensão intracraniana idiopática (SUBRAMANIAM; FLETCHER, 2017; HANNERZ; ERICSON, 2009). A hipertensão intracraniana idiopática (HII) é uma condição de aumento da pressão intracraniana, de etiologia incerta, que afeta principalmente mulheres obesas em idade fértil (THURTELL, 2019). Embora seu mecanismo fisiopatológico seja desconhecido, o risco de desenvolver hipertensão intracraniana idiopática aumenta de acordo com o índice de massa corporal (SUBRAMANIAM; FLETCHER, 2017; MOLLAN *et al.*, 2016). No entanto, o sobrepeso e a obesidade são fatores que aumentam a probabilidade de doenças cerebrovasculares, o que pode levar à hipertensão intracraniana (LETRA; SENA, 2017).

Outras eventualidades também podem ser consideradas para a variação da complacência intracraniana em indivíduos do grupo controle, como a manifestação de enfermidades desconhecidas pelo participante, as quais podem afetar a PIC, e também a hipertensão arterial que transcende o limiar de autorregulação cerebral. Apesar de esses dados serem interessantes, eles não constituem o foco deste estudo, e pesquisas adicionais estão em andamento com o propósito de esclarecer o comportamento da PIC e as variáveis associadas a ela. Este estudo apresenta algumas limitações, incluindo a seleção por conveniência de um único centro de tratamento renal, o que pode gerar viés de seleção. Além disso, na segunda fase, apenas um monitoramento foi possível para cada paciente, fornecendo dados pontuais, sem a oportunidade de acompanhamento contínuo. Outro ponto relevante é que ambas as fases não foram conduzidas simultaneamente, o que pode ter resultado em mudanças nos protocolos ao longo dos anos de estudo. Não obstante essas limitações, este estudo ressalta a importância do monitoramento da PIC em pacientes com DRC, abrangendo desde os estágios iniciais até o



estágio terminal da doença. A inclusão do método de monitoramento não invasivo da PIC no acompanhamento de pacientes renais crônicos contribui para o tratamento, resultando em uma melhora na qualidade de vida e, possivelmente, na prevenção de complicações, como acidentes vasculares cerebrais, que são comuns nesse grupo de pacientes. Nos pacientes em estágio terminal, o monitoramento da PIC pode ser uma ferramenta auxiliar na decisão de iniciar ou não a hemodiálise, uma vez que isso influencia na melhora da complacência intracraniana.

### 3.4 CONCLUSÃO

Em conclusão, podemos inferir que a hemodiálise desempenha um papel significativo no gerenciamento da complacência intracraniana em pacientes com DRC avançada. Além disso, é plausível sugerir que a inclusão do monitoramento não invasivo da PIC como um novo parâmetro pode fornecer informações valiosas para orientar a decisão sobre o momento adequado para iniciar a terapia renal substitutiva em pacientes com DRC, visando à minimização dos riscos cerebrais e à melhoria da qualidade de vida desses indivíduos.

## CAPÍTULO 4: RELATOS DE CASOS

### RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é causada principalmente por diabetes e hipertensão, com o diabetes respondendo por 30-50% dos casos. Outra condição que leva a DRC é a nefrite lúpica (NL), uma manifestação grave do lúpus eritematoso sistêmico (LES) que afeta os rins. Este capítulo apresenta dois relatos de casos de pacientes com DRC, um com diabetes tipo 1 e outro com LES, explorando as interações dessas condições com a DRC e a pressão intracraniana (PIC). Os dois casos fazem parte de um estudo maior, realizado no ambulatório de terapia renal substitutiva (TRS) do hospital Santa Casa de Misericórdia, em Ponta Grossa-PR. O sujeito do primeiro relato foi acompanhado em fevereiro e setembro de 2020 e, neste período, apresentou hipertensão arterial e hiperglicemia persistentes, com piora nos exames laboratoriais. Em fevereiro, manifestou acentuada alteração da PIC e comprometimento visual. Em setembro, apesar da piora no estado de saúde, a visão melhorou significativamente e os parâmetros de PIC se aproximaram da normalidade, provavelmente em decorrência da ação de diurético, em que houve substituição do fármaco hidroclorotiazida por furosemida. O segundo caso relata sobre uma paciente que foi acompanhada no início e no final de setembro de 2021, portadora de LES, que apresentou alteração de PIC nas duas monitorizações realizadas. A morfologia de onda sugere um quadro de hipotensão intracraniana, que corrobora com os sintomas clínicos relatados: cefaleia ortostática e sintomas vestibulares-cocleares. O LES é uma doença autoimune sistêmica do tecido conjuntivo que pode afetar a dura-máter e levar à perda de líquido cefalorraquidiano. Estes casos evidenciam a importância da monitorização da PIC em pacientes com diferentes condições médicas, e a tecnologia médica brain4care demonstra ser uma alternativa vantajosa para isso.

**Palavras-chave:** Nefropatia diabética. Hipertensão intracraniana. Nefrite lúpica. Lúpus eritematoso sistêmico. Hipotensão intracraniana.

### ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is mainly caused by diabetes and hypertension, with diabetes accounting for 30-50% of cases. Another condition that leads to CKD is Lupus Nephritis (LN), a severe manifestation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) that affects the kidneys. This chapter presents two case reports of patients with CKD, one with type 1 diabetes and the other with SLE, exploring the interactions of these conditions with CKD and intracranial pressure (ICP). Both cases are part of a larger study conducted at the Renal Replacement Therapy (RRT) outpatient clinic at Santa Casa de Misericórdia Hospital in Ponta Grossa, PR. The subject of the first report was followed in February and September 2020 and during this period, experienced persistent high blood pressure and hyperglycemia, with worsening laboratory tests. In February, there was a significant alteration in ICP and visual impairment. In September, despite a deterioration in health, vision improved significantly, and ICP parameters approached normality, likely due to the action of a diuretic, where hydrochlorothiazide was replaced by furosemide. The second case reports on a patient who was monitored in early and late September 2021, diagnosed with SLE, and exhibited changes in ICP during both monitoring

sessions. The waveform morphology suggests a picture of intracranial hypotension, which aligns with the reported clinical symptoms: orthostatic headache and vestibular-cochlear symptoms. SLE is a systemic autoimmune connective tissue disease that can affect the dura mater and lead to cerebrospinal fluid loss. These cases highlight the importance of monitoring ICP in patients with different medical conditions, and the medical technology brain4care proves to be an advantageous alternative for this purpose.

**Keywords:** Diabetic nephropathy. Intracranial hypertension. Lupus nephritis. Systemic lupus erythematosus. Intracranial hypotension.

#### 4.1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é globalmente reconhecida como um problema de saúde pública, sendo majoritariamente causada por diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), com o DM respondendo por 30-50% dos casos de DRC (WEBSTER *et al.*, 2017). A nefropatia diabética (ND) afeta indivíduos com DM tipos 1 e 2, sendo a duração do DM, o controle glicêmico, a pressão arterial e a predisposição genética fatores de risco bem estabelecidos para a ND (SELBY; TAAL, 2020). O diabetes autoimune latente do adulto (LADA) é uma variante pouco estudada que combina características de DM tipo 1 e tipo 2, caracterizada por uma destruição mais gradual das células beta e uma transição mais rápida para a dependência de insulina em comparação ao DM tipo 2 (CARLSSON, 2019).

A ND é uma microangiopatia marcada por albuminúria constante (> 300 mg/dia), queda na taxa de filtração glomerular (TFG) e lesões glomerulares (SAGOO; GNUDI, 2018). Os mecanismos subjacentes à ND incluem mecanismos hemodinâmicos, que envolvem aumento da pressão glomerular e ativação da enzima conversora de angiotensina II devido à hiperglicemia, e mecanismos metabólicos, como as vias do poliol e hexosamina, que resultam em estresse oxidativo (EO) (AGHADAVOUD *et al.*, 2017). O EO causa alterações metabólicas e hemodinâmicas nos tecidos renais, exacerbando a hiperglicemia (SAGOO; GNUDI, 2018).

Apesar do DM e da HAS serem as principais causas da DRC (WEBSTER *et al.*, 2017), outras condições levam ao quadro de insuficiência renal. A nefrite lúpica é uma forma de glomerulonefrite e representa uma das manifestações mais graves do lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença autoimune (ANDERS *et al.*, 2020). A NL ocorre devido à anormalidades no sistema imunológico, que resultam na produção de anticorpos que atacam componentes celulares e nucleares. Esta condição leva à formação de imunocomplexos que se acumulam nos glomérulos (PARIKH *et al.*, 2020). A NL acomete em torno de 60% dos pacientes portadores de LES e é classificada histologicamente em seis classes. A classe I

representa uma condição mais branda e a classe VI denota um quadro avançado, levando à necessidade de terapia renal substitutiva (ANDERS *et al.*, 2020). Além da NL, complicações neurológicas são comuns em pacientes com LES, decorrentes de diversos mecanismos (SHABAN; LEIRA, 2019).

Diante do exposto, este capítulo trará dois relatos de casos: um deles envolve um paciente com DM tipo 1 e DRC em estágio 5, enquanto o outro relato se refere a uma paciente com LES e DRC em estágio 3a. Estes casos trarão uma visão mais detalhada entre as interações do DM e do LES com a DRC.

## 4.2 MATERIAL E MÉTODOS

Os relatos de ambos os casos fazem parte de um estudo mais abrangente, que foi conduzido após parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (número do parecer: 4.039.453), por meio da Plataforma Brasil. O estudo foi realizado no ambulatório da unidade de Terapia Renal de Substituição (TRS) do Hospital Santa Casa de Misericórdia, na cidade de Ponta Grossa-PR. Os sujeitos da pesquisa participaram voluntariamente, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O primeiro relato descreve importantes alterações clínicas e laboratoriais relacionadas à ocorrência de hipertensão intracraniana no sujeito com DRC, que foi acompanhado entre fevereiro e setembro de 2020, em suas consultas de rotina. O segundo, relata sobre uma paciente portadora de LES, acompanhada entre 02 e 23 de setembro de 2021, também em consultas habituais. Nos dois casos, foi realizada a monitorização não invasiva da pressão intracraniana (PIC) por meio da tecnologia médica brain4care, e aferida a pressão arterial, nos dias de acompanhamento das consultas. Os demais dados foram consultados nos prontuários.

A tecnologia utilizada na monitorização da PIC (brain4care) fornece os resultados por meio da morfologia das ondas de PIC, utilizando sensores que detectam microdeformações no crânio (MASCARENHAS *et al.*, 2012). Em condições normais, a relação entre os picos é  $P1 > P2$ , e quando há um aumento na PIC e uma diminuição na complacência cerebral, a morfologia dessa onda é gradualmente alterada, com eventual superação do pico P1 pelo pico P2 (BALLESTERO *et al.*, 2017). Outro parâmetro utilizado para avaliação da complacência intracraniana, fornecido pela brain4care, é o *time to peak* (TTP), que indica o tempo do início da curva até seu ponto mais alto (CABELLA *et al.*, 2016; FRIGIERI *et al.*, 2018). Embora ainda não se tenham valores de referência publicados na literatura, a empresa brain4care informou que o valor de normalidade é em torno de 0,25.

### 4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 4.3.1 Relato de caso 1

A. N., homem, branco, com 45 anos de idade, tabagista, portador de LADA há cerca de 10 anos, hipertenso e com DRC em estágio 5. O paciente era acompanhado regularmente no ambulatório do TRS do Hospital Santa Casa de Misericórdia, em Ponta Grossa-PR, onde realizava exames de laboratório e consultas médicas a cada seis meses. Os resultados desses exames, juntamente com a estimativa da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) para o paciente, estão documentados na tabela 4.1. Em abril de 2021, ele iniciou o tratamento de hemodiálise e começou a frequentar a TRS três vezes por semana.

Tabela 4.1 - Resultados de exames laboratoriais, TFG e estágios da DRC do paciente A.N

(continua)

Data	Testes laboratoriais						
	Jun/18	Fev/19	Ago/19	Fev/20	Ago/20	Nov/20	Fev/20
Glicemia em jejum (mg/dL)	<b>301</b>	<b>273</b>	<b>156</b>	<b>156</b>	<b>141</b>	-	-
HbA1c (5)	<b>11,40</b>	<b>10,40</b>	<b>8,50</b>	<b>7,50</b>	<b>8,40</b>	<b>9,40</b>	<b>9,40</b>
Creatinina (mg/dL)	<b>1,62</b>	<b>2,09</b>	<b>2,41</b>	<b>2,85</b>	<b>3,14</b>	<b>4,41</b>	<b>6,45</b>
Cálcio (mmol/L)	-	<b>9,45</b>	<b>8,55</b>	-	-	-	1,046
Fósforo (mg/dL)	-	4,01	3,69	-	-	4,41	4,06
Potássio (mmol/L)	<b>6,1</b>	<b>5,59</b>	<b>5,5</b>	<b>5,41</b>	<b>5,9</b>	<b>5,37</b>	<b>6,22</b>
Sódio (mmol/L)	135	137	137	141,1	135	-	-
Ureia (mg/dL)	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>46</b>	<b>49</b>	<b>78</b>	-	-
Hemoglobina (g/dL)	12,9*	11,13*	12,1*	10,6*	10,4*	10,2*	-
Ferritina (ng/mL)	-	<b>395,3</b>	336	-	<b>366,3</b>	<b>413,2</b>	311,7
Ferro (µg/dL)	-	82	80	-	101	-	-
Saturação da transferrina	-	42,60	34	-	49,4	45,80	43,00
Microalbuminúria	<b>4136</b>	<b>2614</b>	<b>2739</b>	<b>2355</b>	<b>3966</b>	-	-
Plaquetas (µ/L)	350000	313000	329000	308000	309000	-	-
Leucócitos (µ/L)	9070	7300	8710	6790	-	-	-
Paratormônio (pg/mL)	-	36	69	-	-	63	<b>94</b>
Vitamina D3 (ng/mL)	-	-	15,4*	-	-	25,3	31,7
Colesterol total (mg/dL)	194	183	130	127	124	-	138

Tabela 4.1 - Resultados de exames laboratoriais, TFG e estágios da DRC do paciente A.N

(conclusão)

Testes laboratoriais							
Data	Jun/18	Fev/19	Ago/19	Fev/20	Ago/20	Nov/20	Fev/20
Triglicerídeos (mg/dL)	157**	159**	-	89	74	-	95
HDL (mg/dL)	38*	31*	31*	32,2*	38,6*	-	38*
LDL (mg/dL)	125	120	76	77	70	-	81
Taxa de filtração glomerular							
CKD-EPI (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	<b>51,6</b>	<b>37,6</b>	<b>31,7</b>	<b>25,7</b>	<b>22,8</b>	<b>15,0</b>	<b>9,5</b>
Estágios da DRC							
Estágio	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3b</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

Legenda: Valores em negrito indicam aqueles acima dos valores de referência. \* Indica valores abaixo dos valores de referência. \*\* Indica valores limítrofes. - Indica a ausência de registro de dados.

Fonte: a autora.

Entre agosto de 2019 a agosto de 2020, o paciente utilizou losartana 100mg/dia, hidroclorotiazida 25mg/dia, sinvastatina 20mg/dia, insulina glargina e aspartame, conforme necessário, de acordo com os exames. A partir de agosto de 2020, houve uma alteração na prescrição: a hidroclorotiazida 25mg/dia foi substituída por furosemida 40mg/dia. Após os exames em novembro de 2020, a concentração de losartana prescrita foi reduzida para 50mg/dia, e a furosemida passou a ser utilizada em dias alternados.

O paciente teve comprometimento na acuidade visual, como resultado de retinopatia diabética (RD), com a presença de neovasos no disco óptico, tendo passado por tratamento cirúrgico. Relatou dores de cabeça frequentes e dor pulsante. Ele teve sua PIC monitorizada de forma não invasiva, através da tecnologia brain4care, duas vezes. A primeira ocorreu em fevereiro de 2020 e a segunda em setembro de 2020, e os resultados destas monitorizações podem ser visualizados na tabela 4.2, que apresenta os valores de parâmetros da PIC (razão P2/P1, *time to peak* – TTP e número de pulsos coletados). As morfologias das ondas de PIC do paciente podem ser visualizadas nas figuras 4.1 e 4.2, de fevereiro e setembro de 2020, respectivamente. O número de pulsos coletados refere-se a qualidade da amostra. Amostras com um número reduzido de pulsos e com a presença de artefatos foram descartadas pelo sistema de análise do equipamento.

Tabela 4.2 - Resultados da monitorização da PIC e pressão arterial do paciente A.N.

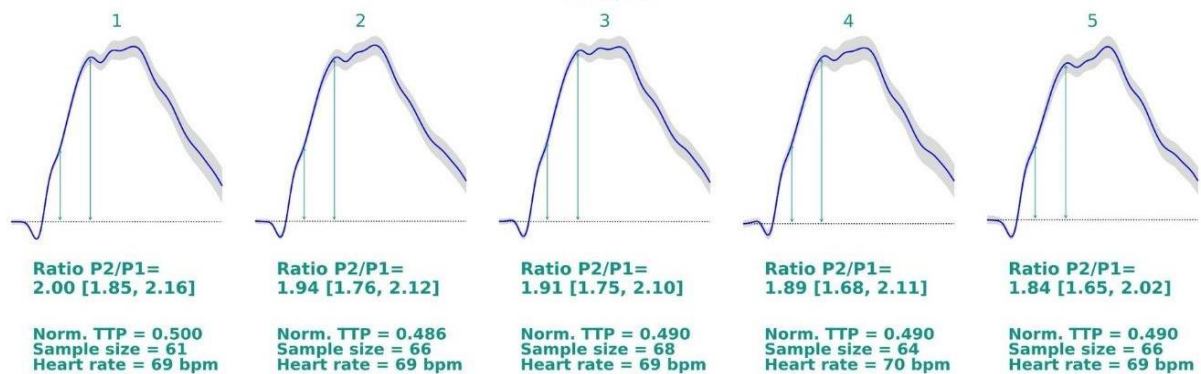
Monitorização da Pressão Intracraniana				
Data	Fev/2019	Fev/2020	Set/2020	Nov/2020
Média da razão P2/P1	-	<b>1,91</b>	<b>1,05</b>	-
Média TTP	-	<b>0,491</b>	0,168	-
Média do nº de pulsos coletados	-	65	66	-
Exame físico				
Pressão arterial (mmHg)	<b>140x80</b>	<b>154x101</b>	<b>192x114</b>	100x70

Legenda: Valores em negrito indicam aqueles acima dos valores de referência. - Indica a ausência de registro de dados.

Fonte: a autora.

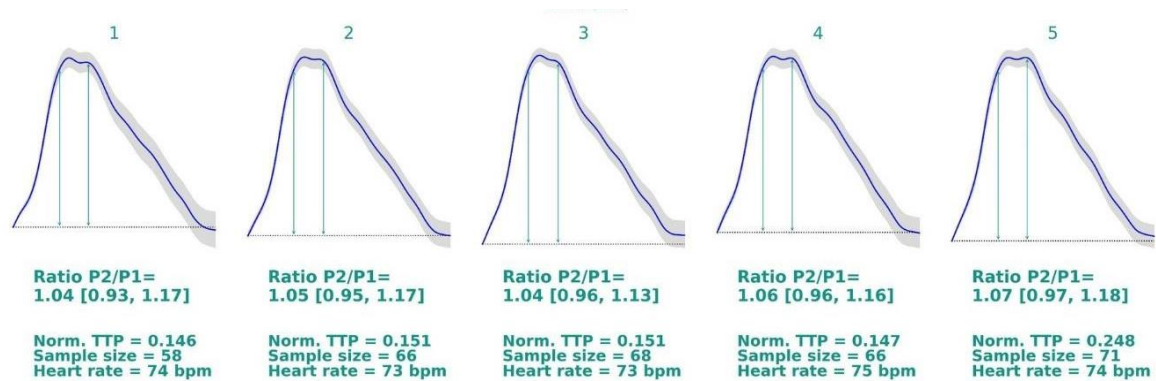
Os resultados laboratoriais indicam que o indivíduo em estudo apresentou níveis elevados de glicose no sangue durante o período de avaliação, especialmente evidenciados pelo teste de hemoglobina glicada (HbA1c). Além disso, observou-se uma alteração na forma da onda da pressão intracraniana (PIC) em ambos os monitoramentos, onde o pico P2 foi superior ao pico P1. Em condições normais, a relação entre eles deveria ser  $P1 > P2$ , com o valor calculado dessa relação sendo inferior a 1 (CABELLA *et al.*, 2016; FRIGIERI *et al.*, 2018).

Figura 4.1 – Morfologia das ondas de PIC, com valores de TTP e razão P2/P1 do paciente A. N. em fevereiro de 2020



Fonte: A autora.

Figura 4.2 – Morfologia das ondas de PIC, com valores de TTP e razão P2/P1 do paciente A. N. em setembro de 2020



Fonte: A autora.

Ao comparar as morfologias de ondas da PIC das monitorizações, a monitorização realizada em fevereiro de 2020 mostrou ondas com características patológicas mais pronunciadas do que o resultado obtido na monitorização de setembro de 2020, que também apresentou ondas com alterações, porém muito mais próximas da normalidade. O TTP (tabela 4.2) foi maior na primeira monitorização (0,491) em relação à segunda (0,168), corroborando com os resultados da razão P2/P1. Com a progressão da DRC e o agravamento dos parâmetros laboratoriais (tabela 4.1), esperava-se que os resultados relacionados à PIC e à complacência cerebral acompanhassem a condição geral do paciente, ou seja, mostrassem um agravamento à medida que a condição piorasse e a DRC se aproximasse do estágio 5. No entanto, não foi o que registramos.

O uso de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes com DRC é chamado de tratamento conservador da insuficiência renal, pois tem como objetivo retardar a progressão da doença renal. Isso ocorre porque a hipertensão na DRC envolve a expansão dos fluidos extracelulares devido à diminuição da capacidade de excreção de sódio pelos rins, portanto, diuréticos são amplamente utilizados nesses pacientes. Diuréticos de alça, como a furosemida, são uma escolha frequente, porque aumentam a excreção de sódio em cerca de 20% e são eficazes em qualquer taxa de filtração glomerular (TFG). Por outro lado, os tiazídicos (como a hidroclorotiazida) são menos utilizados, pois sua eficácia é reduzida em TFGs abaixo de 40 mL/min. No entanto, alguns autores contestam essa informação e afirmam que, devido à sua longa duração de ação, os tiazídicos ainda previnem a antinatriurese de rebote (DUSSOL *et al.*, 2005).

Durante a primeira monitorização da PIC, o paciente estava sendo tratado para hipertensão arterial com losartana 100 mg/dia e hidroclorotiazida 25 mg/dia por cerca de um ano, e durante a segunda monitorização, ele estava usando losartana 100 mg/dia e furosemida



40 mg/dia há cerca de quinze dias. Portanto, provavelmente o uso de furosemida teve uma influência positiva, diminuindo a PIC do paciente e reduzindo o valor da razão P2/P1 na segunda monitorização. Atualmente, o medicamento mais utilizado no tratamento da hipertensão intracraniana é o manitol e, no estudo de Aboelela; Alrefaey (2020), a furosemida mostrou a mesma capacidade que o manitol, mas com melhor estabilidade hemodinâmica e menos distúrbios hidroeletrólíticos, sendo eficaz na redução do edema cerebral.

No dia da primeira monitorização da PIC, o paciente relatou que rotineiramente apresente sintomas que corroboram com a hipertensão intracraniana. As queixas incluíam dores de cabeça intensas e recorrentes, do tipo pulsátil, acompanhadas de fotofobia, fonofobia e tremores visuais. De acordo com Friedman (2019) a dor de cabeça é o sintoma mais comum em indivíduos portadores de hipertensão intracraniana idiopática (HII), e os sintomas mais frequentemente associados à dor incluem fotofobia (70%) e fonofobia (52%), além de náuseas (47%) e vômitos (17%). Curone et al. (2015) não consideram a dor de cabeça pulsátil como um sintoma de HII, no entanto, o paciente que apresenta este tipo de dor também pode ser afetado por uma cefaléia primária. Além destes sintomas, o sujeito do estudo possui comprometimento da acuidade visual, tendo sido diagnosticado com retinopatia diabética (RD). Esta condição destaca-se por ter uma possível relação com a hipertensão intracraniana. No dia da primeira monitorização da PIC, na qual a razão P2/P1 foi significativamente alterada, o paciente relatou que estava parcialmente cego, com apenas 20% de capacidade visual, necessitando de um acompanhante para realizar suas atividades. Já no dia da segunda monitorização, na qual a razão P2/P1 estava próxima do normal, ele relatou que sua visão havia melhorado consideravelmente, demonstrando autonomia em suas ações (porém, não soube informar a porcentagem de sua capacidade visual). O paciente mencionou que em outubro de 2019 passou por procedimento cirúrgico para tratar hemorragia ocular, mas não forneceu maiores detalhes sobre o ocorrido.

Entre as datas das monitorizações, o voluntário foi submetido à um tratamento padrão para RD, com feixes de laser. Embora a melhora na acuidade visual possa estar principalmente associada ao procedimento, sabe-se que a hipertensão intracraniana pode levar ao edema do disco óptico. O disco óptico é uma parte do nervo óptico, formado pela junção dos axônios das células ganglionares da retina. Quando está inchado, induz várias alterações visuais, como o obscurecimento visual transitório, defeitos no campo visual e até a cegueira. Hemorragias no disco óptico e na retina também são comuns nessa condição. Os sintomas visuais decorrentes da hipertensão intracraniana muitas vezes podem ser revertidos por meio da redução da PIC para níveis normais, desde que seja mantida (HAYREH, 2016). A clínica do paciente está de acordo com os achados na literatura para edema do disco óptico, desde hemorragias oculares

até o comprometimento da acuidade visual. Além disso, as alterações melhoraram significativamente com a quase normalização da PIC, reforçando a possibilidade de que a perda da acuidade visual tenha sido em decorrência da hipertensão intracraniana.

#### 4.3.2 Relato de caso 2

D. R. C., branca, sexo feminino, 49 anos, portadora de LES, hipertensão arterial e hipotireoidismo, com DRC há mais de cinco anos. Faz acompanhamento regular no ambulatório do TRS do Hospital Santa Casa de Misericórdia, em Ponta Grossa-PR. No período da pesquisa, estava com DRC em estágio 4 e fazia uso dos seguintes medicamentos: Levotiroxina sódica 75 mcg, Azatioprina 50mg, Maleato de Enalapril 10mg, Clonazepam 5gotas, Amitriptilina 25mg, Hidroxicloroquina 400 mg, Prednisona 5mg, Ácido fólico 5mg e Sinvastatina 20mg.

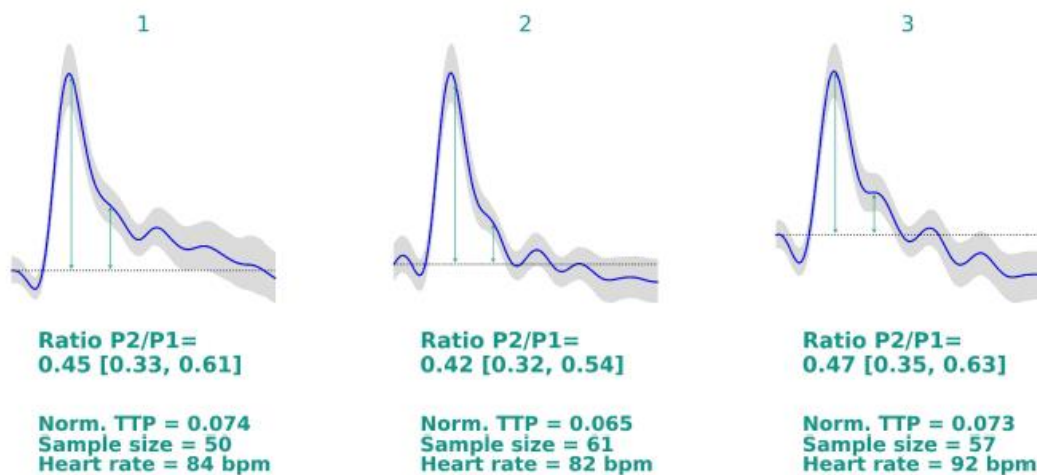
Foram monitorizadas a PIC e a pressão arterial da voluntária em dois dias: 02 e 23 de setembro. Os dados se encontram na tabela 4.3 e as morfologias das onda de PIC podem ser visualizadas nas figuras 4.3 e 4.4, respectivamente.

Tabela 4.3 - Resultados da monitorização da PIC e pressão arterial da paciente D. R. C.

Data	Pressão arterial (mmHg)	Média da Razão P2/P1	Média do TTP	Média do nº de pulsos coletados
02/09/2021	117x80	0,45	0,0707	56
23/09/2021	118x76	0,47	0,0837	62

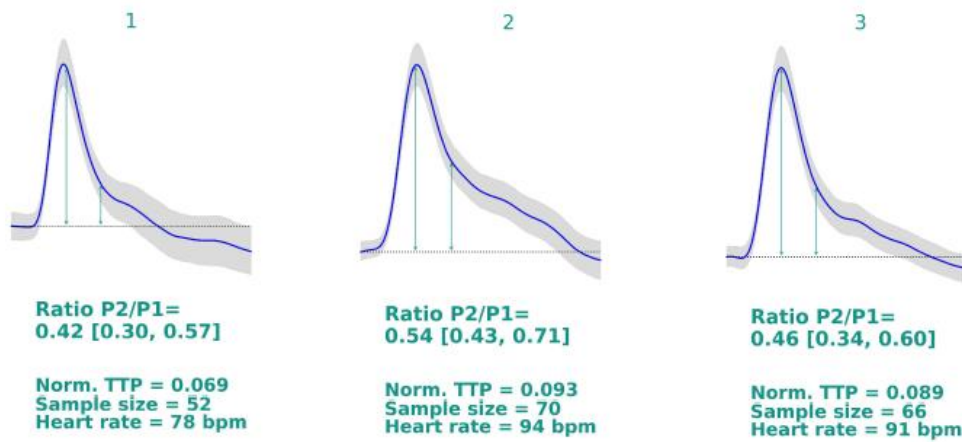
Fonte: a autora.

Figura 4.3 – Morfologia das ondas de PIC, com valores de TTP e razão P2/P1 da paciente D. R. C. em 02 de setembro de 2021



Fonte: a autora.

Figura 4.4 – Morfologia das ondas de PIC, com valores de TTP e razão P2/P1 da paciente D. R. C. em 23 de setembro de 2021



Fonte: a autora.

A primeira monitorização da PIC desta voluntária faz parte de um estudo maior, em que se realizou apenas uma monitorização em cada sujeito, no dia de suas consultas habituais. Porém, este resultado se mostrou diferente do padrão observado para os demais voluntários e houve a necessidade de repetir a monitorização, feita três semanas depois, a fim de confirmar o resultado encontrado.

Ao observar a morfologia das ondas de PIC desta paciente, nota-se que a razão P2/P1 e o TTP das duas monitorizações estão muito inferiores aos valores de normalidade. Segundo Rojas et al. (2021), valores de P2/P1 abaixo de 0,65 indicam alteração de complacência intracraniana e os valores encontrados para esta paciente sugerem um quadro de hipotensão intracraniana.

A hipotensão intracraniana espontânea (HIE) se refere à uma baixa pressão intracraniana, em níveis anormais, que ocorre quando há vazamento do líquido cefalorraquidiano (LCR). Este vazamento é decorrente de pequenas rupturas durais espinhais, que podem ser únicas ou múltiplas, associadas à distúrbios do tecido conjuntivo subjacente (FERRANTE *et al.*, 2020). O LES é uma doença autoimune sistêmica do tecido conjuntivo que induz respostas inflamatórias e imunomediadas, que podem afetar qualquer sistema do corpo (BULTINK, 2018). Esta condição explica a HIE em pacientes portadores de LES, já que a dura-máter é a meninge mais externa, constituída por tecido conjuntivo denso (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). É importante destacar que a paciente estudada relatou nunca ter sido submetida à procedimentos cirúrgicos, excluindo a possibilidade de haver fístula liquórica em decorrência da aplicação de anestesia, sendo esta uma complicação rara e grave (MARINHO *et al.*, 2018).

A paciente relata ter dores de cabeça do tipo bilateral, pulsátil, de intensidade leve a moderada, que melhora ao se deitar. Quanto aos sintomas relacionados à HIE, a cefaleia é o mais comum deles e, em geral, é uma dor bilateral, gradativa, que piora em posição ortostática. A cefaleia ortostática é o principal sintoma característico da HIE (FERRANTE *et al.*, 2020). Outro sintoma relatado pela voluntária é “pressão nos ouvidos” que, assim como a dor de cabeça, piora quando ela se levanta. Muitos pacientes com HIE apresentam sinais e sintomas cocleares-vestibulares, que ocorrem por conta de alterações da pressão dos fluidos do ouvido interno. Acredita-se que a HIE possa afetar a pressão desses fluidos devido a uma alteração no gradiente de pressão entre o LCR, que circunda o cérebro e a medula espinhal, e a perilinfa, que preenche os espaços entre o labirinto ósseo e o labirinto membranoso (BECK *et al.*, 2018; FERRANTE *et al.*, 2020). Outros sintomas de HIE são descritos na literatura, como: rigidez no pescoço, fotofobia e náuseas. Porém, são inespecíficos, manifestados na minoria dos casos (DAVIDSON, *et al.* 2017), e não foram relatados pela paciente deste estudo.

Com relação aos medicamentos em uso pela paciente, a prednisona é único, conforme a literatura, que tem ação na PIC. Corticosteróides como a prednisona são bastante utilizados no tratamento de edemas cerebrais, do tipo vasogênico, principalmente em casos de tumores. Sua ação consiste na diminuição da resposta inflamatória e consequente redução da permeabilidade dos capilares sanguíneos (BARZ *et al.*, 2017; DIXIT; KUMTHEKAR, 2020). Entretanto, os corticosteróides são utilizados também no tratamento de HIE por meio de vários mecanismos, inclusive atuando na diminuição da hiperabsorção do LCR e auxiliando na reparação da dura-máter (GOTO *et al.*, 2016). No entanto, não foi possível compreender o efeito da prednisona na PIC da paciente do estudo, pois não há informações adicionais que comparem a clínica desta voluntária sem a administração do medicamento.

Alguns casos de pacientes com associação entre LES e HIE foram descritos na literatura e a maioria deles considera esta relação rara (COHEN-ADDAD *et al.*, 2019; ANDO *et al.*, 2015; RADHAKRISHNAN *et al.*, 2019; BRANGER *et al.*, 2021; ARAI *et al.*, 2012). Entretanto, a HIE pode estar sendo subdiagnosticada em pacientes com LES, assim como foi com a paciente deste relato antes deste estudo. A paciente mencionou ter ido a uma consulta médica para investigar os sintomas, mas o profissional não considerou a possibilidade das queixas estarem relacionadas a alterações na PIC.

Apesar de na maioria dos casos a HIE siga uma evolução favorável, podem ocorrer desfechos graves, como estado de estupor ou coma (GOTO *et al.*, 2016). Desta forma, este relato de caso reflete a importância de não se negligenciar a dor de cabeça em indivíduos com LES, assim como a relevância de analisar a PIC nestes pacientes. Para isto, a tecnologia

brain4care tem se apresentado como uma opção bastante vantajosa, já que é uma ferramenta não-invasiva, eficiente e confiável.

#### 4.4 CONCLUSÃO

Estes relatos de casos enfatizam a importância da monitorização da PIC em pacientes com diferentes condições médicas, como a DRC, o DM e o LES. Por meio de técnicas não invasivas, a PIC emerge como um parâmetro clínico relevante, com implicações na fisiopatologia e no tratamento destas condições. A detecção precoce e o manejo adequado de alterações na PIC são fundamentais para otimizar os desfechos clínicos.

Novos estudos que incluam um maior número de indivíduos são necessários, a fim de esclarecer a relação entre a PIC e a DRC, o DM e o LES.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa apresentou dados inéditos sobre a relação entre a PIC e a DRC e, também, levantou questões a respeito de valores de normalidade para a complacência intracraniana. Esperava-se compreender em que momento na progressão da DRC as alterações de PIC ocorrem. Porém, foi observado que os doentes renais crônicos estão matematicamente com a mesma PIC do que o grupo sem DRC. Isto mostra a necessidade de prosseguir com estudos desta natureza, para identificar se a DRC não interfere na PIC ou se há algum fator de proteção deste parâmetro em doentes renais. Levando em consideração tudo que há na literatura sobre alterações neurológicas nestes pacientes, a segunda possibilidade parece mais plausível, e mais estudos devem ser realizados para esclarecer esta associação. A pesquisa levantou hipóteses de fatores que possam estar exercendo o papel de proteção da PIC, como a administração de diuréticos, hábitos de vida (como exercícios físicos e acompanhamento nutricional) e o controle dos níveis séricos de sódio, TSH e ferritina. Entretanto, por limitações estatísticas, não foi possível concluir sobre estas possibilidades.

Ainda, este estudo demonstrou que a monitorização não-invasiva da PIC aparenta ser uma ferramenta prática e de grande importância no cotidiano de pacientes renais crônicos. A monitorização da PIC pode ser um parâmetro auxiliar na decisão do melhor momento para iniciar a terapia renal substitutiva e, também, para investigar alterações neurológicas em diferentes condições que possam afetar a PIC.

Outro ponto importante deste trabalho é a demonstração da relevância da monitorização da PIC nas mais diversas patologias, como relatados em pacientes com DM e LES, a fim de melhorar a qualidade de vida destes indivíduos.

Em suma, este estudo foi de grande importância para começar a elucidar a manifestação da PIC na DRC, mas despertou dúvidas e a necessidade de mais estudos sobre a interpretação dos parâmetros da tecnologia brain4care e sobre variáveis que possam estar associadas com a PIC na DRC.

## REFERÊNCIAS

- ABOELELA, M. A.; ALREFAEY, A. K. Brain-Relaxing Effect of Different Diuretic Regimens in Supratentorial Tumor Surgery: A Comparative Study Guided by Optic Nerve Sheath Diameter. **Anesthesia, essays and researches**, v. 14, n. 3, p. 531–535, 2020.
- ABRAHAM, M.; SINGHAL, V. Intracranial pressure monitoring. **Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care**, v. 2, p. 193-204, 2015.
- AGHADAVOUD, E.; NASRI, H.; AMIRI, M. Molecular signaling pathways of diabetic kidney disease, new concepts. **J Prev Epidemiol**, v. 2, n. 2, e09, 2017.
- AMMIRATI, A. L. Chronic Kidney Disease. **Rev Assoc Med Bras**, v. 66, n. 1, p. S3-S9, 2020.
- ANDERS, H. J.; SAXENA, R.; ZHAO, M. H.; PARODIS, I.; SALMON, J. E.; MOHAN, C. Lupus nephritis. **Nat Rev Dis Primers**, v. 6, n. 1, p. 7, 2020.
- ANDERSON, A. H.; YANG, W.; TOWNSEND, R. R.; PAN, Q.; CHERTOW, G. M.; KUSEK, J. W.; CHARLESTON, J.; HE, J.; KALLEM, R.; LASH, J. P.; MILLER, E. R., 3RD; RAHMAN, M.; STEIGERWALT, S.; WEIR, M.; WRIGHT, J. T., JR; FELDMAN, H. I.; CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY COHORT STUDY INVESTIGATORS. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. **Annals of internal medicine**, v. 162, n. 4, p. 258–265, 2015.
- ANDERSON, C. A. M.; NGUYEN, H. A. Nutrition education in the care of patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. **Semin Dial.**, v. 31, n. 2, p. 115-121, 2018.
- ANDO, D.; NAKAYA, I.; WATANABE, S.; OSAWA, H.; KUBO, N.; SOMA, J. Spontaneous intracranial hypotension in a case of systemic lupus erythematosus. **Modern rheumatology**, v. 25, n. 4, p. 662–663, 2015.
- ANTUNES, S. A.; CANZIANI, M. E. F. Hcpidin: an important iron metabolism regulator in chronic kidney disease. **Braz. J. Nephrol.**, v. 38, n. 3, p. 351-355, 2016.
- ARAI, H.; YAMAMOTO, Y.; MAEDA, Y.; AGA, F.; DOBASHI, H.; NISHIYAMA, Y. SPET/CT imaging in radionuclide cisternography to detect cerebrospinal fluid leakage in spontaneous intracranial hypotension associated with SLE. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 39, p. 1225–1226, 2012.
- ARMSTEAD, W. M. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. **Anesthesiol Clin.**, v. 34, n. 3, p. 465-477, 2016.
- ARNOLD, R.; ISSAR, T.; KRISHNAN, A. V.; PUSSELL, B. A. Neurological complications in chronic kidney disease. **JRSM Cardiovasc Dis**. v. 5:2048004016677687, 2016.
- ARNOLD, R.; PIANTA, T. J.; PUSSELL, B. A.; ENDRE, Z.; KIERNAN, M. C.; KRISHNAN, A. V. Potassium control in chronic kidney disease: implications for neuromuscular function. **Internal Medicine Journal**, v. 49, p. 817–825, 2019.

- BALLESTERO, M.; FRIGIERI, G.; CABELLA, B.; DE OLIVEIRA, S. M.; DE OLIVEIRA, R. S. Prediction of intracranial hypertension through noninvasive intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. **Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery**, v. 33, n. 9, p. 1517–1524, 2017.
- BARNES, J. N.; PEARSON, A. G.; CORKERY, A. T.; EISENMANN, N. A.; MILLER, K. B. Exercise, Arterial Stiffness, and Cerebral Vascular Function: Potential Impact on Brain Health. **J Int Neuropsychol Soc.**, v. 27, n. 8, p. 761-775, 2021.
- BARZ, H.; SCHREIBER, A.; BARZ, U. Demyelinating diseases as a result of cerebral edema?, **Medical Hypotheses**, v. 104, p. 10-14, 2017.
- BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença Renal Crônica: Frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.
- BASTOS, M. G.; CASTRO, W. B.; ABRITA, R. R.; ALMEIDA, E. C.; MAFRA, D.; COSTA, D. M. N.; GONÇALVES, J. A.; OLIVEIRA, L. A.; SANTOS, F. R.; PAULA, R. B. Doença renal crônica: problemas e soluções. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. 26, n. 4, p. 202-215, 2004.
- BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. **J. Bras. Nefrol.**, v. 33, n. 1, p. 93–108, 2011.
- BASTOS, R. M. R.; BASTOS, M. G.; RIBEIRO, L. C.; BASTOS, R. V.; TEIXEIRA, M. T. B. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 1, p. 40-44, 2009.
- BASU, G.; MOHAPATRA, A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 16, n. 2, p. 204-213, 2012.
- BECK, J.; HÄNI, L.; ULRICH, C. T.; FUNG, C.; JESSE, C. M.; PIECHOWIAK, E.; Z'GRAGGEN, W.; NIKLAUS MEIER, N.; RAABE, A. Diagnostic challenges and therapeutic possibilities in spontaneous intracranial hypotension. **Clinical and Translational Neuroscience**. v. 2, n. 2, 2018.
- BELLASI, A; DI LULLO, L; DI IORIO, B. Chronic Kidney Disease: The Silent Epidemy. **J Clin Med**, v. 8, n. 11, p. 1795, 2019.
- BELLO, A. K.; OKPECHI, I. G.; OSMAN, M. A.; CHO, Y.; HTAY, H.; JHA, V.; WAINSTEIN, M.; JOHNSON, D. W. Epidemiology of hemodialysis outcomes. **Nat Rev Nephrol.**, v. 18, n. 6, p. 378-395, 2022.
- BRANGER, P.; FICHEUX, M.; TRENEC, M.; AOUBA, A.; MARTIN SILVA, N. Hypotension intracrânienne : une cause rare de céphalées au cours du lupus systémique [Spontaneous intracranial hypotension: A rare cause of headache in systemic lupus erythematosus]. **La Revue de medecine interne**, v. 42, n. 8, p. 571–574, 2021.



BRASIL, S.; TACCONE, F. S.; WAYHS, S. Y.; TOMAZINI, B. M.; ANNONI, F.; FONSECA, S.; BASSI, E.; LUCENA, B.; NOGUEIRA, R. C.; DE-LIMA-OLIVEIRA, M.; BOR-SENG-SHU, E.; PAIVA, W.; TURGEON, A. F.; JACOBSEN TEIXEIRA, M.; MALBOUISSON, L. M. S. Cerebral Hemodynamics and Intracranial Compliance Impairment in Critically Ill COVID-19 Patients: A Pilot Study. **Brain Sciences**, v. 11, n. 7, p. 874, 2021.

BULTINK, I. E. M. Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus. **Calcif Tissue Int.**, v. 102, n. 5, p. 575-591, 2018.

CABELLA, B.; VILELA, G. H.; MASCARENHAS, S.; CZOSNYKA, M.; SMIELEWSKI, P.; DIAS, C.; CARDIM, D. A.; WANG, C. C.; MASCARENHAS, P.; ANDRADE, R.; TANAKA, K.; SILVA LOPES, L.; COLLI, B. O. Validation of a New Noninvasive Intracranial Pressure Monitoring Method by Direct Comparison with an Invasive Technique. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, v. 122, p. 93–96, 2016.

CARLOTTI JR, C. G.; COLLI, B. O.; DIAS, L. A. A. (1998). Hipertensão intracraniana. **Medicina**, v. 31, p. 552-562, 1998.

CARLSSON S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. **Frontiers in physiology**, v. 10, 2019.

CARRERO, J. J.; HECKING, M.; CHESNAYE, N. C.; JAGER, K. J. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 14, p. 151-164, 2018.

CARTER, J. V.; PAN, J.; RAI, S. N.; GALANDIUK, S. ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. **Surgery**, v. 159, n. 6, p. 1638-1645, 2016.

CASTRO, M. C. M. de. Atualização em diálise - complicações agudas em hemodiálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 23, n. 2, p. 108–113, 2001.

CENEVIVA, R.; VICENTE, Y. A. M. V. A. V. Equilíbrio hidroeletrólítico e hidratação no paciente cirúrgico. **Medicina**, v. 41, n. 3, p. 283–296, 2008.

CHILLON, J.M.; MASSY, Z.A.; STENGEL, B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 31, n. 10, p. 1606-1614, 2016.

CITERIO, G.; ANDREWS, P. J. D. Intracranial pressure Part two: Clinical applications and technology. **Intensive Care Med**, v. 30, p. 1882–1885, 2004.

COHEN-ADDAD, D. I.; EFENDIZADE, A.; GRIGORIAN, A.; HEWITT, K.; VELAYUDHAN, V. Spontaneous intracranial hypotension in a patient with systemic lupus erythematosus. **Radiology case reports**, v. 14, n. 10, p. 1188–1192, 2019.

CORSONELLO, A. *et al.* Special considerations for the treatment of chronic kidney disease in the elderly. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 9, n. 5, p. 727–737, 2016.

CURONE, M.; PECCARISI, C.; BUSSONE, G. Headache attributed to intracranial pressure alterations: applicability of the International Classification of Headache Disorders ICHD-3 beta version versus ICHD-2. **Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 36, n. 1, p. 137–139, 2015.

DAVIDSON, B.; NASSIRI, F.; MANSOURI, A.; BADHIWALA, J. H.; WITIW, C. D.; SHAMJI, M. F.; PENG, P. W.; FARB, R. I.; BERNSTEIN M. Spontaneous Intracranial Hypotension: A Review and Introduction of an Algorithm For Management. **World Neurosurg**, v. 101, p. 343-349, 2017.

de MORAES, F. M.; ROCHA, E.; BARROS, F. C. D.; FREITAS, F. G. R.; MIRANDA, M.; VALIENTE, R. A.; DE ANDRADE, J. B. C.; NETO, F. E. A. C.; SILVA, G. S. Waveform morphology as a surrogate for ICP monitoring: a comparison between an invasive and a noninvasive method. **Neurocrit Care**, v. 37, n. 1, p. 219-227, 2022.

DELANAYE, P; GLASSOCK R.J.; POTTEL, H; RULE, A.D. An Age-Calibrated Definition of Chronic Kidney Disease: Rationale and Benefits. **Clin Biochem Rev**, v. 37, n. 1, p. 17-26, 2016.

de-LIMA-OLIVEIRA, M.; SALINET, A. S. M.; NOGUEIRA, R. C.; DE AZEVEDO, D. S.; PAIVA, W. S.; TEIXEIRA, M. J.; BOR-SENG-SHU, E. Intracranial Hypertension and Cerebral Autoregulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **World Neurosurg**, v. 113, p. 110-124, 2018.

DIXIT, K. S.; KUMTHEKAR, P. U. Optimal Management of Corticosteroids in Patients with Intracranial Malignancies. **Curr. Treat. Options in Oncol.**, v. 21, n. 9, p. 77, 2020.

DUSSOL, B. *et al.* A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association -European Renal Association**, v. 20, n. 2, p. 349–353, 2005.

FERRANTE, E.; TRIMBOLI, M.; RUBINO, F. Spontaneous intracranial hypotension: review and expert opinion. **Acta Neurol Belg**, v. 120, p. 9–18, 2020.

FLORKOWSKI, C.M; CHEW-HARRIS, J.S. Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. **Clin Biochem Rev**, v. 32, n. 2, p. 75-79, 2011.

FREEMAN, W. D. Management of Intracranial Pressure. **Continuum.**, v. 21, p; 1299-1323, 2015.

FRIGIERI, G.; ANDRADE, R. A. P.; DIAS, C.; SPAVIERI, D. L.; JR, BRUNELLI, R.; CARDIM, D. A.; WANG, C. C.; VERZOLA, R. M. M.; MASCARENHAS, S. Analysis of a non-invasive intracranial pressure monitoring method in patients with traumatic brain injury. **Acta Neurochirurgica Supplementum**, v. 126, p. 107–110, 2018.

GIULIANI, C.; PERI, A. Effects of Hyponatremia on the Brain. **J Clin Med**. v. 3, n. 4, p. 1163-1177, 2014.

- GNUDI, L.; COWARD, R. J. M.; LONG, D. A. Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms. **Trends Endocrinol Metab**, v. 27, n. 11, p. 820-830, 2016.
- GOLDBERG, I.; KRAUSE, I. The role of gender in chronic kidney disease. **European Medical Journal**, v. 1, n. 2, p. 58-64, 2016.
- GOLDBERG, M. F.; GOLDBERG, M. F.; CEREJO, R.; TAYAL, A. H. Cerebrovascular Disease in COVID-19. **AJNR Am J Neuroradiol**. v. 41, n. 7, p. 1170-1172, 2020.
- GOTO, S.; OHSHIMA, T.; YAMAMOTO, T.; SHIMATO, S.; NISHIZAWA, T.; KATO, K. Successful steroid treatment of coma induced by severe spontaneous intracranial hypotension. **Nagoya J Med Sci.**, v. 78, n. 2, p. 229-236, 2016.
- HAMED, S. A. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. **Expert Rev Clin Pharmacol**, v. 12, n. 1, p. 61-90, 2019.
- HAMRAHIAN, S. M.; FALKNER, B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. **Adv Exp Med Biol**, v. 956, p. 307-325, 2017.
- HANNERZ, J.; ERICSON, K. The relationship between idiopathic intracranial hypertension and obesity. **Headache**, v. 49, n. 2, p. 178-184, 2009.
- HARARY, M.; DOLMANS, R.G.F.; GORMLEY, W.B. Intracranial Pressure Monitoring-Review and Avenues for Development. **Sensors (Basel)**, v. 18, n. 2, p. 465, 2018.
- HARPER, S. J.; BATES, D. O. Endothelial permeability in uremia. **Kidney international. Supplement**, v. 84, p. S41-S44, 2003.
- HAYREH, S. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. **Progress in retinal and eye research**, v. 50, p. 108-144, 2016.
- HOZ, S. S.; PINILLA-MONSALVE, G. D.; PADILLA-ZAMBRANO, H. S.; RUBIANO, A. M.; MOSCOTE-SALAZAR, L. R. Langfitt Curve: Importance in the Management of Patients with Neurotrauma. **Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care**, vol. 5, n. 2, 2018.
- INFORMEDHEALTH.ORG [INTERNET]. Chronic kidney disease: When is the best time to start dialysis? **Cologne: Institute for quality and efficiency in health care (IQWiG)**; 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK492982/>. Acesso em 06 de janeiro de 2023.
- INGELFINGER, J. R. A New Era for the Treatment of Hyperkalemia? **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 3, p. 275-277, 2015.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA . **Censo Brasileiro de 2010**. Paraná: IBGE, 2012.
- JABBARI, B.; VAZIRI, N. D. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. **Hemodial Int.**, v. 22, n. 2, p. 150-160, 2018.

JOAQUIM, M. A. S.; PATRIOTA, G. C.; BIANCO, A. M. Hemodinâmica da curva de Langfitt. **Arq Bras Neurocir**, v. 29, n.2, p. 53-57, 2010.

JUNQUEIRA LC & CARNEIRO J. **Histologia básica, texto e atlas**. Rio de Janeiro. 12ª edição, 2013.

KAHRIMAN, A.; ZHU, S. Migraine and Tension-Type Headache. **Semin Neurol.**, v. 38, n. 6, p. 608 – 618, 2018.

KALANTAR-ZADEH, K.; JAFAR T. H.; NITSCH, D.; NEUEN, B. L.; PERKOVIC, V. Chronic kidney disease. **Lancet**, v. 398, n. 10302, p. 786-802, 2021.

KALYVAS, A.; NEROMYLIOTIS, E.; KOUTSARNAKIS, C.; KOMAITIS, S.; DROSOS, E.; SKANDALAKIS, G. P.; PANTAZI, M.; GOBIN, Y. P.; STRANJALIS, G.; PATSALIDES, A. A systematic review of surgical treatments of idiopathic intracranial hypertension (IIH). **Neurosurg Rev**. v. 44, n. 2, p. 773-792, 2021.

KERNAN, K. F.; CARCILLO, J. A. Hyperferritinemia and inflammation. **International Immunology**, v. 29, n. 9, p. 401-409, 2017.

KIRSZTAJN, G.M.; SUASSUNA, J.H.; BASTOS, M.G. Dividing stage 3 of chronic kidney disease (CKD): 3A and 3B. **Kidney Int**, v. 76, n. 4, p. 462-464, 2009.

KO, G. J.; KALANTAR-ZADEH, K. How important is dietary management in chronic kidney disease progression? A role for low protein diets. **Korean J Intern Med.**, v. 36, n. 4, p. 795-806, 2021.

KONG, X.; WEN, J. Q.; QI, R. F.; LUO, S.; ZHONG, J. H.; CHEN, H. J.; JI, G. J.; LU, G. M.; ZHANG, L. J. Diffuse interstitial brain edema in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis: a tract-based spatial statistics study. **Medicine**, v. 93, n. 28, e313, 2014.

KRISHNAN, A.; KIERNAN, M. Neurological complications of chronic kidney disease. **Nat Rev Neurol**, v. 5, p. 542–551, 2009.

LAKSHMAN, S. G.; RAVIKUMAR, P.; KAR, G.; DAS, D.; BHATTACHARJEE, K.; BHATTACHARJEE, P. A Comparative Study of Neurological Complications in Chronic Kidney Disease with Special Reference to its Stages and Haemodialysis Status. **J Clin Diagn Res.**, v. 10, n. 12, OC01-4, 2016.

LETRA, L.; SENA, C. Cerebrovascular Disease: Consequences of Obesity-Induced Endothelial Dysfunction. **Adv Neurobiol**, v. 19, p. 163-189, 2017.

LEVEY, A. S.; BECKER, C.; INKER, L. A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. **JAMA**, v. 313, n. 8, 837–846, 2015.

LEVEY, A. S., ECKARDT, K. U., TSUKAMOTO, Y., LEVIN, A., CORESH, J., ROSSERT, J., DE ZEEUW, D., HOSTETTER, T. H., LAMEIRE, N., EKNOYAN, G. Definition and

classification of chronic kidney disease: A position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney Int.**, v. 67, n. 6, p. 2089-2100, 2005.

LEVEY, A.S.; STEVENS, L. A.; SCHMID, C. H.; ZHANG, Y. L.; CASTRO, A. F. 3<sup>rd</sup>;  
FELDMAN, H. I.; KUSEK, J. W.; EGGERS, P.; VAN LENTE, F.; GREENE, T.; CORESH, J.  
CKD-EPI (CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION). A new  
equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v. 150, n. 9, p. 604-612,  
2009.

LIABEUF, S.; LAVILLE, M. Drug prescription in patients with chronic kidney disease: a true  
challenge. **Nephrol Dial Transplant**, v. 36, n. 3, p. 385-386, 2021.

LIN, C. M.; LIN, J. W.; TSAI, J. T.; KO, C. P.; HUNG, K. S.; HUNG, C. C.; SU, Y. K.; WEI,  
L.; CHIU, W. T.; LEE, L. M. Intracranial pressure fluctuation during hemodialysis in renal  
failure patients with intracranial hemorrhage. **Acta Neurochirurgica Supplementum**, v. 101,  
p. 141-144, 2008.

LIN, M. Y.; LIN, M. Y.; CHIU, Y. W.; LEE, C. H.; YU, H. Y.; CHEN, H. C.; WU, M. T.;  
HWANG, S. J. Factors associated with CKD in the elderly and nonelderly population. **Clin J  
Am Soc Nephrol** v. 8, n. 1, p. 33-40, 2013.

LYERLY, M. J.; CHOW, D. Neuroimaging Considerations in Patients with Chronic Kidney  
Disease. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 30, n. 9, 105930, 2021.

MACDOUGALL, I. A. *et al.* Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a  
“Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney  
International**, v. 89, n. 1, p. 28-39, 2016.

MARINHO, A. W. G. B.; PENHA, A. P.; SILVA, M. T.; GALVÃO, T. F. Prevalência de  
doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde  
Coletiva**. v. 25, n. 3, p. 379-388, 2017.

MARINHO, R.; SOUSA, M.; MACHADO, F.; FONSECA, S.; GUEDES L. Cerebrospinal  
fluid cutaneous fistula after neuraxial anesthesia: an effective treatment approach. **Scand J  
Pain**, v. 18, n. 4, p. 739-741, 2018.

MASCARENHAS, S.; VILELA, G. H. F. **Non-invasive intracranial pressure system**.  
Estados Unidos. patente US 2013/0085400 A1. 2013.

MASCARENHAS, S.; VILELA, G. H.; CARLOTTI, C.; DAMIANO, L. E.; SELUQUE, W.;  
COLLI, B.; TANAKA, K.; WANG, C. C.; NONAKA, K. O. The new ICP minimally  
invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid. **Acta Neurochirurgica  
Supplementum**. v. 114, p. 117-120, 2012.

MAYORAL, L. P. C.; HERNÁNDEZ-HUERTA, M. T.; MAYORAL-ANDRADE, G.;  
MAYORAL, E. P. C.; ZENTENO, E.; MARTÍNEZ-CRUZ, R.; RUÍZ, H. M.; CRUZ, M. M.;  
SANTIAGO, A. D. P.; PÉREZ-CAMPOS, E. **TSH Levels in Subclinical Hypothyroidism  
in the 97.5th Percentile of the Population**. **Int J Endocrinol.**, v. 2020, 2020.

MERCADAL, L.; METZGER, M.; CASADEVALL, N.; HAYMANN, J. P.; KARRAS, A.;

BOFFA, J. J.; FLAMANT, M.; VRTOVSNIK, F.; STENGEL, B.; FROISSART, M.; NEPHROTEST STUDY GROUP. Timing and determinants of erythropoietin deficiency in chronic kidney disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 7, n. 1, p. 35-42, 2012.

MOLLAN, S. P.; ALI, F.; HASSAN-SMITH, G.; BOTFIELD, H.; FRIEDMAN, D. I.; SINCLAIR, A. J. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v. 87, n. 9, p. 982-992, 2016.

MÜLLER, S. J.; HENKES, E.; GOUNIS, M. J.; FELBER, S.; GANSLANDT, O.; HENKES, H. Non-Invasive Intracranial Pressure Monitoring. **J Clin Med.**, v. 12, n. 6, p. 2209, 2023.

NAG, S.; MANIAS, J. L.; STEWART, D. J. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema. **Acta Neuropathol**. v. 118, n. 2, p. 197-217, 2009.

NERBASS, F. B.; LIMA, H. N.; VIEIRA NETO, O. M.; SESSO, R.; LUGON, J. R. The new Brazilian Dialysis Census. **Braz. J. Nephrol**, v. 45, n. 2, 2022.

NUCCI, C. G. DE BONIS, P.; MANGIOLA, A.; SANTINI, P.; SCIANDRONE, M.; RISI, A.; ANILE, C. Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. **Acta Neurochirurgica**, v. 158, n. 3, p. 581-588, 2016.

NUGENT, R. A.; FATHIMA, S. F.; FEIGL, A. B.; CHYUNG, D. The burden of chronic kidney disease on developing nations: a 21st century challenge in global health. **Nephron Clin Pract**. v. 118, n. 3, p. 269-277, 2011.

OATRIDGE, A.; BARNARD, M. L.; PURI, B. K.; TAYLOR-ROBINSON, S. D.; HAJNAL, J. V.; SAEED, N.; BYDDER, G. M. Changes in brain size with treatment in patients with hyper- or hypothyroidism. **AJNR Am J Neuroradiol**. v. 23, n. 9, p. 1539-1544, 2002.

OCAMOTO, G. N.; RUSSO, T. L.; MENDES ZAMBETTA, R.; FRIGIERI, G.; HAYASHI, C. Y.; BRASIL, S.; RABELO, N. N.; SPAVIERI JÚNIOR, D. L. Intracranial Compliance Concepts and Assessment: A Scoping Review. **Front Neurol**. v. 25; n. 12, p. 756112, 2021.

ONODERA, H.; OSHIO, K.; UCHIDA, M.; TANAKA, Y.; HASHIMOTO T. Analysis of intracranial pressure pulse waveform and brain capillary morphology in type 2 diabetes mellitus rats. **Brain Res.**, v. 1460, p. 73-77, 2012.

PARIKH, S. V.; ALMAANI, S.; BRODSKY, S.; ROVIN, B. H. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. **Am J Kidney Dis.**, v. 76, n. 2, p. 265-281, 2020.

PÉPIN, M. *et al.* CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target). Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: specificities of clinical assessment. **Nephrol Dial Transplant**, v. 37, n. 2, ii23-ii32, 2021.

PETERSEN, L. G.; OGOH, S. Gravity, intracranial pressure, and cerebral autoregulation. **Physiol Rep**. v. 7, n. 6: e14039, 2019.

PINHO, N. A.; SILVA, G. V.; PIERIN, A. M. G. Prevalência e fatores associados à doença renal crônica em pacientes internados em um hospital universitário na cidade de São Paulo,

SP, Brasil. **J Bras Nefrol**, v. 37, n. 1, p. 91-97, 2015.

PRAXEDES, J. N. Diretrizes sobre Hipertensão Arterial e uso de anti-hipertensivos na Doença Renal Crônica. **J Bras Nefrol**, v. 26, n. 3, p. 44-46, 2004.

RABOEL, P. H. BARTEK, J., JR; ANDRESEN, M.; BELLANDER, B. M.; ROMNER, B. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods - A Review. **Critical Care Research and Practice**. v. 2012, p. 1-14, 2012.

RADHAKRISHNAN, S.; SURENDRAN, D.; BARATHI, D.; BAMMIGATTI, C. Spontaneous intracranial hypotension associated with pachymeningeal enhancement in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE): an extremely rare presenting feature. **BMJ case reports**, v. 12, n. 2, e227780, 2019.

RAVERA, M.; RE, M.; DEFERRARI, L.; VETTORETTI, S.; DEFERRARI, G. Importance of Blood Pressure Control in Chronic Kidney Disease. **J Am Soc Nephrol**, v. 17, p. 98–103, 2006.

RIBEIRO, R. D. C. H. M.; OLIVEIRA, G. A. S. A.; RIBEIRO, D. F.; BERTOLIN, D. C.; CESARINO, C. B.; LIMA, L. C. E. Q.; OLIVEIRA, S. M. Caracterização e etiologia da insuficiência renal crônica em unidade de nefrologia do interior do Estado de São Paulo. **Acta Paulista de Enfermagem**, v.21, p. 207–211, 2008.

RICKLI, C.; COSMOSKI, L. D.; DOS SANTOS, F. A.; FRIGIERI, G. H.; RABELO, N. N.; SCHUINSKI, A. M.; MASCARENHAS, S.; VELLOSA, J. C. R. Use of non-invasive intracranial pressure pulse waveform to monitor patients with End-Stage Renal Disease (ESRD). **PLoS One**, v.16, n. 7, e0240570, 2021.

RICKLI, C.; KALVA, D. C.; FRIGIERI, G. H.; SCHUINSKI, A. F. M.; MASCARENHAS, S.; VELLOSA, J. C. R. Relationship between dialysis quality and brain compliance in patients with end-stage renal disease (ESRD): a cross-sectional study. **São Paulo Med J.**, v. 140, n. 3, p. 398-405, 2022.

RIZZO, M. A.; FREDIANI, F.; GRANATA, A.; RAVASI, B.; CUSI, D.; GALLIENI, M. Neurological complications of hemodialysis: state of the art. **J Nephrol.**, v. 25, n. 2, p. 170-182, 2012.

ROJAS, S. S. O.; ORDINOLA, A. A. M.; VEIGA, V. C. Uso de uma nova tecnologia de monitoramento de complacência intracraniana no manejo de pacientes críticos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. Suplemento 1, S135, 2021.

ROMAGNANI, P.; REMUZZI, G.; GLASSOCK, R.; LEVIN, A.; JAGER, K. J.; TONELLI, M.; MASSY, Z.; WANNER, C.; ANDERS, H. J. Chronic kidney disease. **Nat Rev Dis Primers**, v. 3, 2017.

ROMÃO JR, J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia.**, v. 26, p. 1-3. 2004.

SAGOO, M. K.; GNUDI, L. Diabetic nephropathy: Is there a role for oxidative stress?. **Free radical biology & medicine**, v. 116, p. 50–63, 2018.

SCHEPPACH, J.B.; RAFF, U.; TONCAR, S.; RITTER, C.; KLINK, T.; STÖRK, S.; WANNER, C.; SCHLIEPER, G.; SARITAS, T.; REINARTZ, S. D.; FLOEGE, J.; JANKA, R.; UDER, M.; SCHMIEDER, R. E.; ECKARDT, K. U.; SCHNEIDER, M. P. Blood Pressure Pattern and Target Organ Damage in Patients With Chronic Kidney Disease. **Hypertension**, v. 72, n. 4, p. 929-936, 2018.

SELBY, N. M.; TAAL, M. W. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 22, n. 1, p. 3–15, 2020.

SHABAN, A.; LEIRA, E. C. Neurological Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Curr Neurol Neurosci Rep.**, v. 19, n. 12, p. 97, 2019.

SIEMENS, T.A.; RIELLA, M.C.; MORAES, T.P.; RIELLA, C.V. APOL1 risk variants and kidney disease: what we know so far. **J Bras Nefrol**, v. 40, n. 4, p. 388-402, 2018.

SIEVERS, L.K.; ECKARDT, K.U. Molecular Mechanisms of Kidney Injury and Repair in Arterial Hypertension. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 9, 2019.

STEFANITS, H., REINPRECHT, A., KLEIN, K. U., MASHOUR, G. A. & ENGELHARD, K. **Intracranial Pressure**. In: Oxford Textbook of Neuroscience and Anaesthesiology. United Kingdom: Oxford University Press., 2019.

SUBRAMANIAM, S.; FLETCHER, W. A. Obesity and Weight Loss in Idiopathic Intracranial Hypertension: A Narrative Review. **J Neuro ophthalmol.**, v. 37, n. 2, p. 197-205, 2017.

THOMAS, M.C.; BROWNLEE, M.; SUSZTAK, K.; SHARMA, K.; JANDELEIT-DAHM, K. A.; ZOUNGAS, S.; ROSSING, P.; GROOP, P. H.; COOPER, M. E. Diabetic kidney disease. **Nat Rev Dis Primers**, v. 1, n. 15018 2015.

THURTELL, M. J. Idiopathic Intracranial Hypertension. **Continuum**, v. 25, n. 5, p. 1289-1309, 2019.

UCHIDA, L.; TANAKA, T.; SAITO, H.; SUGAHARA, M.; WAKASHIMA, T.; FUKUI, K.; NANGAKU, M. Effects of a prolyl hydroxylase inhibitor on kidney and cardiovascular complications in a rat model of chronic kidney disease. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 318, n. 2, p. F388–F401, 2020.

VANELLI, C. P.; DE PAULA, R. B.; COSTA, M. B.; BASTOS, M. G.; MIRANDA, L. S. P.; COLUGNATI, F. A. B. Doença renal crônica: suscetibilidade em uma amostra representativa de base populacional. **Rev Saude Publica**, v. 52, n. 68, 2018.

VARELA, A. M.; PECOITS FILHO, R. F. S. Interações Entre a Doença Cardiovascular e a Doença Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. 28, n. 3, p. 22-28, 2006.

VON ELM, E.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M.; POCOCK, S. J.; GÖTZSCHE, P. C.; VANDENBROUCKE, J. P. STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting



observational studies. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 335, n. 7624, p. 806–808, 2007.

WATANABE, R. Hyperkalemia in chronic kidney disease. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 66, n. 1, s31-s36, 2020.

WEBSTER, A. C.; NAGLER, E. V.; MORTON, R. L.; MASSON, P. Chronic Kidney Disease. **Lancet (London, England)**, v. 389, p. 1238–1252, 2017.

WILLIS, K.; CHEUNG, M.; SLIFER, S. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Evaluation & Management of CKD. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 1–150, 2013.

WU, J.W.; WANG, Y. F.; HSEU, S. S.; CHEN, S. T.; CHEN, Y. L.; WU, Y. T.; CHEN, S. P.; LIRNG, J. F.; WANG, S. J. Brain volume changes in spontaneous intracranial hypotension: Revisiting the Monro-Kellie doctrine. **Cephalalgia**, v. 41, n. 1, p. 58-68, 2021.

YUH, E. L.; DILLON, W. P. Intracranial hypotension and intracranial hypertension. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 20, n. 4, p. 597–617, 2010.

ZHANG, R.; WANG, S.; ZHANG, M.; CUI, L. Hyponatremia in patients with chronic kidney disease. **Hemodial Int.**, v. 21, n. 1, p. 3-10, 2017.

ZWANG, N.; NIGWEKAR, S.; STEELE D. **Hemodialysis complications**. In: Magee C, Tucker J, Singh A, editors. Core concepts in dialysis and continuous therapies. Boston: Springer, p. 39-51, 2016.

**APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**



*Universidade Estadual de Ponta Grossa*

*Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação*

COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

Av.: Gen. Carlos Cavalcanti, 4748 CEP: 84030-900 Bloco M, Sala 12

Campus Uvaranas Ponta Grossa Fone: (42) 3220.3108 e-mail: [seccoep@uegp.br](mailto:seccoep@uegp.br)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Prezado (a) senhor (a),

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa denominada **“MONITORIZAÇÃO DOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA: APLICAÇÃO DE SENSOR niICP BrainCare® E AVALIAÇÃO LABORATORIAL”**, que está sob a responsabilidade da bióloga e doutoranda Mariana Schechtel Koch e do orientador Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso.

O objetivo desta pesquisa é realizar a monitorização, de forma não agressiva, da pressão intracraniana (PIC), por um período aproximado de 10 minutos e preenchimento de um questionário. A finalidade da pesquisa é relacionar a PIC com a doença renal crônica.

A monitorização será realizada através de sensor não agressivo, que será posicionado lateralmente a cabeça, de forma indolor.

Na pesquisa o (a) senhor (a) irá informar os seus dados pessoais, características clínicas e hábitos comportamentais, através de um questionário. Após o preenchimento desse questionário, o (a) senhor (a) ficará sentado (a) de forma confortável e será colocado na lateral da cabeça, por meio de um acessório de fixação, o aparelho que irá monitorar a sua a pressão intracraniana. Também serão consultados os dados dos seus exames laboratoriais de rotina, sem necessidade da realização de exames adicionais.

Ocasionalmente, poderá ocorrer algum desconforto durante a monitorização da PIC. Caso isso ocorra, a monitorização será interrompida imediatamente, sem que essa ofereça danos e prejuízos.

Quanto ao questionário, as perguntas não o (a) ferem fisicamente ou psicologicamente. Será respeitada a sua privacidade, sendo que seu nome, ou outro dado de identificação, serão sempre mantidos em sigilo.

Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo se

recusar a participar ou também desistir a qualquer momento, sem necessitar justificativa.

Informamos que o (a) senhor (a) não pagará nem será remunerado por sua participação. Garantimos, no entanto, que se por ventura, houver despesas comprovadamente decorrentes desta pesquisa, as mesmas serão ressarcidas pelo pesquisador responsável.

Em caso de alguma dúvida ou reclamação, poderá entrar em contato com a secretaria da Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa, situada à Avenida Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, bloco M, sala 12, campus universitário, CEP: 84030-900, Ponta Grossa-PR pelo telefone (042) 3220-3108 ou através da pesquisadora Mariana Schechtel Koch, telefone (042) 99949-6207, e-mail: [mari\\_koch92@hotmail.com](mailto:mari_koch92@hotmail.com).

**Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada, entregue a você.**

Ponta Grossa, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021.

Assinatura da pesquisadora \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Nome por extenso do sujeito de pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Voluntário (a)

**APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO APLICADO AOS PACIENTES COM DOENÇA  
RENAL CRÔNICA DO HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA, PONTA  
GROSSA – PR**



**QUESTIONÁRIO APLICADO AOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA DO HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA, PONTA GROSSA – PR**

**Pesquisadora responsável:** Doutoranda Mariana Schechtel Koch.

**Orientador:** Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso.

Sexo:  Feminino  Masculino

Idade: \_\_\_\_\_ anos      Altura: \_\_\_\_\_ m      Peso: \_\_\_\_\_ Kg      IMC: \_\_\_\_\_

Pressão arterial (no dia da avaliação da PIC): \_\_\_\_\_x\_\_\_\_\_ mmHg

Estágio da DRC:  1  2  3  4  5

Doença de base:  Diabetes  Hipertensão arterial  Glomerulonefrite  
 Outra (qual: \_\_\_\_\_)

Tempo de diagnóstico da DRC:

0-3 meses     3-6 meses     6-12 meses     12-18 meses     18-24 meses  
 2-3 anos     3-4 anos     4-5 anos     >5 anos

Tempo de acompanhamento da doença pelo ambulatório de Nefrologia:

0-3 meses     3-6 meses     6-12 meses     12-18 meses     18-24 meses  
 2-3 anos     3-4 anos     4-5 anos     >5 anos

Outras doenças (comorbidades)? Quanto tempo desde o diagnóstico inicial? Faz tratamento?

Quais medicamentos (“remédios”) utiliza? Com que frequência? Há quanto tempo?

Tem alguma doença neurológica?

Não       Sim (Qual? \_\_\_\_\_)

Faz acompanhamento nutricional?

Não       Sim

Pratica exercício físico?

Nunca     Raramente     Às vezes     Repetidamente     Sempre

Ingere bebidas alcoólicas?

Nunca     Raramente     Às vezes     Repetidamente     Sempre

Qualidade do sono: dorme bem?

Nunca     Raramente     Às vezes     Repetidamente     Sempre

Come *fast food*, embutidos, salgadinhos (“cheetos”, etc), doces, refrigerantes?

Nunca     Raramente     Às vezes     Repetidamente     Sempre

Tem dor de cabeça? Tipo: \_\_\_\_\_

Nunca     Raramente     Às vezes     Repetidamente     Sempre

Apresenta algum sintoma concomitante à dor de cabeça? Assinale mais que uma alternativa, se for necessário.

Dor pulsátil

Dor que acomete apenas um lado da cabeça

Sintomas visuais

Náusea

Vômitos

Fotofobia

Fonofobia

Outros: \_\_\_\_\_

Qual a intensidade da sua dor, na maioria das vezes?

Leve     Moderada     Intensa

Tem enxaqueca? Se sim, há quanto tempo?

Não     Sim (\_\_\_\_\_)

Trata a enxaqueca? Se sim, como?

Não     Sim (\_\_\_\_\_)

Faz uso de anticoncepcional? Se sim, qual?

Não  Sim (\_\_\_\_\_)

Usava outro anticoncepcional antes do atual? Por quanto tempo usou? Há quanto tempo parou?

Não  Sim (Usei por \_\_\_\_\_)  
(Parei há \_\_\_\_\_)

Já fez alguma cirurgia? Se sim, qual?

Não  Sim (\_\_\_\_\_)

Há quanto tempo fez a cirurgia?

\_\_\_\_\_ anos \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ semanas

Faz tratamento após cirurgia? Se sim, qual?

Não  Sim (\_\_\_\_\_)

Tem alguma alteração hepática? Se sim, há quanto tempo?

Não  Sim (\_\_\_\_\_)

Com relação ao item anterior, faz tratamento? Se sim, qual?

Não  Sim (\_\_\_\_\_)

Tem algum sintoma gastrointestinal? Se sim, qual?

Não  Sim (\_\_\_\_\_)



:

**APÊNDICE C – VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES  
LABORATORIAIS DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE  
TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA DO HOSPITAL SANTA  
CASA DE MISERICÓRDIA, PONTA GROSSA-PR**

**Valores de referência dos exames**  
**laboratoriais**

**Creatinina**

Adultos: 0,4 a 1,4 mg/dL

**Potássio**

3,50 a 5,00 mmol/L

**Ureia**

15 a 40 mg/dL

**Hemoglobina**

12,00 a 16,00 g/dL

**Triglicerídeos**

10 a 19 anos: Inferior a 90 mg/dL

Adultos acima de 20 anos: Desejável: Inferior a 150 mg/dL Limítrofe: 150 a 200 mg/dL

Alto: 200 a 499 mg/dL

Muito alto: Superior a 500 mg/dL

**T4 – Tiroxina livre**

0,54 a 1,24 ng/dL

**Sódio**

135,0 a 148,0 mmol/L

**Proteinúria**

Inferior a 140 mg/24h

**TSH – Hormônio tireoestimulante**

Adultos: 0,38 5,33  $\mu$ UI/mL

**Hemoglobina glicada**

Normal: Inferior a 5,7%

Pré-diabetes: 5,7 a 6,4%

Diabetes: Superior ou igual a 6,5%

**Fósforo**

Adultos: 2,5 a 4,8 mg/dL

**Glicose de jejum**

65 a 99 mg/dL

**Colesterol total (CT)**

Adultos

Desejável: Inferior a 200 mg/dL

Limite: 200 a 239 mg/dL

Elevado: Superior a 240 mg/dL

**Colesterol HDL**

Adultos

Desejável: Acima de 60 mg/dL Baixo: Inferior a 40 mg/dL

**Colesterol LDL**

Ótimo: Inferior a 100 mg/dL Desejável: 100 a 129 mg/dL

Limítrofe: 130 a 159 mg/dL

Alto: 160 a 189 mg/dL

Muito alto: superior a 190 mg/dL

**Cálcio total**

Adultos: 8,8 a 11,0 mg/dL

**Urina**

Leucócitos: até 10.000/mL

Eritrócitos: até 5.000/mL

**Ácido úrico**

Adultos masculino: 2,5 a 7,0 mg/dL

Adultos feminino: 1,5 a 6,0 mg/dL

**Paratormônio – Molécula intacta (PTH)**

12 a 88 pg/mL

**Ferritina**

Homens: 23,9 a 336,2 ng/mL

Mulheres: 11,0 a 306,8 ng/mL

**Transferrina**

203,0 a 362,0 mg/dL

**Vitamina D – 25 Hidróxi**

Até 60 anos: Superior a 20,0 ng/mL

Grupos de risco: Superior a 30,0 e inferior a 60,0 ng/mL

**Transaminase Oxalacética (TgO/Ast)**

Inferior a 40 U/L

**Transaminase Pirúvica (TgP/ALT)**

Adultos: 5 a 38 U/L

**Plaquetas**150.000 a 450.000  $\mu$ /L**Gama glutamil transferase (GGT)**

Adultos


Masculino: Inferior a 55 U/L Feminino: Inferior a 38 U/L

**Fosfatase alcalina**

27 a 100 U/L

\* Os valores de referência foram consultados nos laudos dos exames dos pacientes.


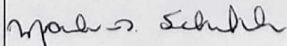
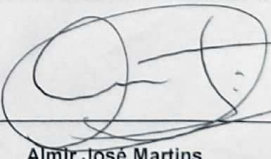
**ANEXO A – AUTORIZAÇÃO DO LOCAL DE PESQUISA**

 <b>SANTA CASA</b> <small>DE PONTA GROSSA</small>	<b>DOCUMENTO DE GESTÃO</b>	<i>Revisão</i>	05
		<i>Data</i>	18/03/2019
	<b>DG - 481</b>	<i>Página</i>	01 de 01
<b>Carta de Aceite de Projeto de Pesquisa</b>			

Ponta Grossa, 22 de Fevereiro de 2019.

Prezado pesquisador (a) **PROF. DR. JOSÉ CARLOS REBUGLIO VELLOSA** após avaliação do seu projeto em pesquisa intitulado por **“MONITORIZAÇÃO DOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA: APLICAÇÃO DE SENSOR NILCP BRAINCARE® E AVALIAÇÃO LABORATORIAL”** Informamos que esta comissão aceita o seu desenvolvimento na Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa, sendo que o início do mesmo será permitido após a apresentação do documento referente á aprovação do comitê de ética em pesquisa a qual seu projeto foi submetido.

Atenciosamente,

		
<b>Dr. Rogério Santos Clemente</b> Diretor Técnico CRM 12841	<b>Dr. Marcelo Derbli Schafranski</b> Presidente da Comissão de Avaliação em Pesquisa - COAP CRM 17192	<b>Almir José Martins</b> Coordenador do Núcleo de Ensino e Pesquisa - SCMPG

**ANEXO B - AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
PONTA GROSSA - UEPG



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** MONITORIZAÇÃO DOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA: APLICAÇÃO DE SENSOR niICP BrainCare® E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

**Pesquisador:** JOSÉ CARLOS REBUGLIO VELLOSA

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 15778619.4.0000.0105

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Ponta Grossa

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.039.453

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa:

MONITORIZAÇÃO DOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA: APLICAÇÃO DE SENSOR niICP BrainCare® E AVALIAÇÃO LABORATORIAL. Será realizada a monitorização da pressão intracraniana, com o objetivo de relacionar esse resultado com o estado clínico do paciente. Serão incluídos pacientes portadores de doença renal crônica. Essa monitorização será realizada no hospital Santa Casa de Misericórdia, na cidade de Ponta Grossa - Paraná. Espera-se que haja correlação entre a pressão intracraniana e a doença renal crônica.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Acompanhar pacientes com doença renal crônica nos estágios 1 a 5 através da monitoração da PIC, comparando os resultados entre os grupos dos diferentes estágios e controle; relacionando com o perfil clínico e laboratorial dos pacientes.

Objetivo Secundário:

1) Verificar se ocorrem variações na PIC de pacientes com DRC nos diferentes estágios de evolução da doença; 2) Comparar os valores da relação

P2/P1 da PIC entre os estágios da doença renal e grupo controle, e avaliar em qual deles há

**Endereço:** Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvararanas, Bloco M, Sala 116-B

**Bairro:** Uvaranas **CEP:** 84.030-900

**UF:** PR **Município:** PONTA GROSSA

**Telefone:** (42)3220-3108

**E-mail:** coep@uepg.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 4.039.453

alterações na PIC; 3) Acompanhar os pacientes quanto à evolução da doença e realizar a verificação da PIC três vezes em momentos distintos (no retorno das consultas); 4) Estabelecer um perfil laboratorial dos pacientes estudados e relacioná-los com a condição clínica dos pacientes, incluindo os valores da PIC; 5) Estabelecer as causas (doença de base) da doença renal estabelecida em cada paciente, bem como tempo de acompanhamento e tratamento das mesmas, por meio de questionário e avaliação do prontuário médico; 6) Fazer um levantamento sobre qualidade de vida, hábitos alimentares, exercícios, uso de medicamentos, entorpecentes, tabagismo e etilismo entre os pacientes, por meio de questionário a ser desenvolvido e avaliação do prontuário médico

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os pacientes não estarão expostos a qualquer risco, pois o método é não invasivo e o tempo da aferição é rápido (cerca de 3 a 5 minutos).

**Benefícios:**

A monitorização não invasiva é uma ferramenta que irá auxiliar na conduta de médicos nefrologistas e possivelmente melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A doença renal crônica (DRC) é definida pela lesão do parênquima renal e/ou diminuição de suas funções, e é classificada em 5 estágios (onde o estágio 1 é o início da doença e o estágio 5 é caracterizado por falência renal). A DRC é uma doença considerada problema de saúde pública e suas principais causas são a hipertensão arterial e a diabetes. No Brasil, aproximadamente 100 mil pacientes realizam tratamento dialítico e, no mundo, a estimativa é que para cada paciente em diálise, existem de 20 a 30 pacientes em outros estágios. Num estudo recente, foi monitorada a pressão intracraniana (PIC), através de um método não invasivo, de pacientes no estágio 5 em hemodiálise, pré e pós-diálise. Dos 60 voluntários, 17 apresentaram alterações na PIC antes da hemodiálise. Ainda não se sabe o que leva ao aumento da PIC em pacientes renais, porém sabe-se que

**Endereço:** Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvararanas, Bloco M, Sala 116-B  
**Bairro:** Uvaranas **CEP:** 84.030-900  
**UF:** PR **Município:** PONTA GROSSA  
**Telefone:** (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 4.039.453

esta alteração pode estar relacionada ao desenvolvimento da síndrome do desequilíbrio da diálise (SDD), que pode ser fatal. Este trabalho tem como objetivo avaliar a PIC de pacientes renais dos 5 estágios (que não estejam realizando tratamento dialítico), para trazer informações que elucidem a relação da alteração da PIC e a doença renal. Estes resultados podem interferir e colaborar na conduta dos médicos no tratamento dos pacientes, proporcionando uma maior qualidade de vida para os mesmos.

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

Em anexo e de acordo com as normas 466/2012 e 510/2016

**Recomendações:**

Enviar o relatório final ao término do projeto por Notificação via Plataforma Brasil para evitar pendências.

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

Aprovado a solicitação da emenda perfeitamente justificada pela inclusão de nova integrante na equipe de pesquisa, que irá auxiliar e desenvolver um projeto de Iniciação Científica.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1557597_E2.pdf	20/05/2020 15:15:42		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Mariana_atualizado.docx	10/07/2019 15:20:37	MARIANA SCHECHTEL KOCH	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AceiteSC_atualizado.pdf	10/07/2019 15:16:25	MARIANA SCHECHTEL KOCH	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto_PB.pdf	11/06/2019 10:16:35	MARIANA SCHECHTEL KOCH	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TRC_JoseVelloso.pdf	11/06/2019 10:15:11	MARIANA SCHECHTEL KOCH	Aceito

**Endereço:** Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvararanas, Bloco M, Sala 116-B  
**Bairro:** Uvararanas **CEP:** 84.030-900  
**UF:** PR **Município:** PONTA GROSSA  
**Telefone:** (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 4.039.453

Declaração de Pesquisadores	TRC_MarianaKoch.pdf	11/06/2019 10:14:53	MARIANA SCHECHTEL KOCH	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCR_Cristiane.pdf	11/06/2019 10:14:31	MARIANA SCHECHTEL KOCH	Aceito
Cronograma	Cronograma_Mariana.docx	27/05/2019 13:54:20	MARIANA SCHECHTEL KOCH	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mariana.docx	09/05/2019 14:53:31	MARIANA SCHECHTEL KOCH	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PONTA GROSSA, 20 de Maio de 2020

---

**Assinado por:**  
**ULISSES COELHO**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvararanas, Bloco M, Sala 116-B  
**Bairro:** Uvaranas **CEP:** 84.030-900  
**UF:** PR **Município:** PONTA GROSSA  
**Telefone:** (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br