

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CRISTIANE RICKLI BARBOSA

ACOMPANHAMENTO DE DOENTES RENAIIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE
ATRAVÉS DA MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA

PONTA GROSSA

2021

CRISTIANE RICKLI BARBOSA

**ACOMPANHAMENTO DE DOENTES RENAIIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE
ATRAVÉS DA MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA**

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

2021

B238 Barbosa, Cristiane Rickli
Acompanhamento de doentes renais crônicos em hemodiálise através da
monitoração não invasiva da pressão intracraniana / Cristiane Rickli Barbosa.
Ponta Grossa, 2021.
84 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 cerebral. 2. Hipertensão intracraniana. 3. Hipotensão. I.
Velloso, José Carlos Rebuglio. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia. III.T.

CDD: 616.12



Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Programa de
Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas



Associação Ampla entre a

Universidade Estadual do Centro-Oeste e a Universidade Estadual de Ponta Grossa

Ponta Grossa, 15 de março de 2021.

ATA DE EXAME DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS-ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÁRMACOS, MEDICAMENTOS E BIOCÊNCIAS APLICADAS À FARMÁCIA NÚMERO 04/2021 DA DOUTORANDA CRISTIANE RICKLI BARBOSA REALIZADA NO DIA 15 DE MARÇO DE 2021, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos quinze dias de março de dois mil e vinte e um, às 8h00min, via videoconferência, na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em sessão pública sob a presidência do Professor Doutor José Carlos Rebuglio Velloso reuniu-se a Banca Examinadora de exame de defesa de tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas da doutoranda Cristiane Rickli Barbosa, na linha de pesquisa: Avaliação Clínico Laboratorial de Processos Fisiopatológicos, constituída pelo Professor Doutor José Carlos Rebuglio Velloso (UEPG/PR) e demais Doutores (membros titulares): Julio Cesar Miné (UEPG/PR), Daniela Folquitto (CESCAGE/PR), Taisa Rocha Navasconi Berbert (CENTRO UNIVERSITÁRIO INTEGRADO/PR) e Thais Latansio de Oliveira (UNICESUMAR/PR). Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato 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: **“ACOMPANHAMENTO DE DOENTES RENAIIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE ATRAVÉS DA MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA”.**

Encerrada a defesa, a banca considerou **APROVADA** a tese, considerado como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. O aluno deverá entregar, no prazo de até 30 dias, a versão definitiva da tese de Doutorado, com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Observações (se necessário): Em reunião fechada de avaliação do trabalho, além da avaliação da candidata, os membros da Banca de avaliação, em função da situação da pandemia, concordaram com a validade do documento digitalizado da Ata e inserção das assinaturas digitalizadas dos membros em arquivo da mesma em pdf para envio ao PPGCF por meio do SEI-UEPG.

Alteração de título: sim ☐ não ☒ X

Pro – Reitora de Pesquisa e Pós-Graduação

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fármacos, medicamentos e biociências aplicadas à Farmácia – Fone (42)



Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Programa de
Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas



Associação Ampla entre a

Universidade Estadual do Centro-Oeste e a Universidade Estadual de Ponta Grossa

Novo título: _____

José Carlos Rebuglio Velloso 1 - (DECLIN - UEPG) Presidente

Julio Cesar Miné 2 - (DECLIN - UEPG) - Titular

Daniela Folquitto 3 - (CESCAGE) - Titular

Taísa Rocha Navasconi Berbert 4 - (CENTRO UNIVERSITÁRIO INTEGRADO
DE CAMPO MOURÃO) - Titular

Thaís Latansio de Oliveira 5 - (UNICESUMAR - PR) - Titular

Pró - Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fármacos, medicamentos e biotecnologias aplicadas à Farmácia - Fone (42)
3229-3337 - ppgc@uepg.br

Av. Carlos Cavalcante, 4746 - Ponta Grossa - Paraná - Brasil - CEP: 84030-900

AGRADECIMENTOS

Em especial, ao meu orientador Prof. Dr. José Carlos R. Velloso, por compartilhar seus conhecimentos, me apoiar, incentivar e me orientar em todos os momentos da pós-graduação.

Ao time da Brain4care®, essencial em todas as etapas desta pesquisa. Sou muito grata a vocês!

Ao Prof. Dr. Fábio André dos Santos, por dedicar parte do seu tempo, inclusive finais de semana e feriados, para me ajudar com a análise estatística. Muitíssimo obrigada!

À Dra. Adriana Menegat Schuinski, aos demais médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e recepcionistas do Centro de Terapia Renal Substitutiva e funcionários do setor de Tecnologia da Informação do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa.

À Lais Cosmoski, meu muito obrigada, sua ajuda foi fundamental.

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

Obrigada a minha família e amigos, e a todos aqueles que, de alguma forma me ajudaram no desenvolvimento deste trabalho.

A mente que se abre a uma nova ideia, jamais
voltará ao seu tamanho original.

(Albert Einstein)

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma das principais causas de mortalidade e morbidade, além de um crescente problema de saúde pública. A hemodiálise é o tratamento mais utilizado, contudo, tem sido associada a frequentes intercorrências durante as sessões, onde a forma mais grave é conhecida como síndrome do desequilíbrio da diálise (SDD) que tem como contribuinte o edema cerebral e o aumento da pressão intracraniana (PIC). Estudos anteriores sugerem que a DRC em estágio terminal e a hemodiálise impactem na complacência cerebral, entretanto, a literatura em torno deste assunto é escassa. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo realizar um acompanhamento de um grupo de pacientes com DRC (estágio terminal) em hemodiálise através da monitoração da PIC não invasiva antes e ao final das sessões, buscando compreender como este parâmetro se comporta no decorrer do tratamento dialítico, correlacionando os resultados obtidos com o perfil clínico e laboratorial dos pacientes. Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo, em que foram incluídos 42 pacientes com DRC em estágio terminal em tratamento por hemodiálise três vezes por semana, acompanhados por um período de 6 meses. Também foram incluídos 20 voluntários sem doença renal crônica conhecida, para compor o grupo controle. Foram obtidos dados clínicos e laboratoriais via prontuário médico eletrônico e fichas das sessões de diálise, além de monitorada a PIC de forma não invasiva pelo método Brain4care® antes e ao final das sessões de diálise. Os dados foram tratados através do programa estatístico SPSS 17.0®. Dentro do período de acompanhamento mencionado obteve-se um total de 4.881 monitorações de PIC. Observou-se uma redução dos parâmetros de PIC, *time to peak* (TTP) e Relação P2/P, pós-diálise, considerando os diferentes momentos (1ª, 2ª e 3ª sessão de diálise) e os diferentes meses de acompanhamento ($p < 0,01$, teste *t* de *student* pareado). A complacência cerebral mostrou-se mais alterada na 1ª sessão de hemodiálise da semana ($p < 0,05$, ANOVA para medidas repetidas). A hemodiálise foi capaz de melhorar a complacência cerebral dos voluntários independente do gênero e dos valores de Kt/V. Não foi observada correlação significativa entre pressão arterial média, frequência cardíaca e ganho de peso interdialítico e parâmetros TTP e relação P2/P1 ($p > 0,05$, correlação de *Person*). Houve uma correlação positiva significativa entre os níveis séricos de potássio e os parâmetros TTP e relação P2/P1 ($p < 0,05$, correlação de *Person*) e percebeu-se que a relação P2/P1 dos pacientes com DRC em hemodiálise é significativamente maior em comparação com o grupo controle. Conclui-se, a partir dos resultados apresentados que pacientes em hemodiálise apresentam uma pior complacência cerebral, comparando-os com indivíduos sem DRC conhecida; que há diferenças entre a PIC pré-diálise e pós-diálise, com valores mais alterados antes do tratamento hemodialítico; que o padrão de alterações se mantém ao longo dos meses e que uma pior complacência cerebral é observada na primeira sessão da semana.

Palavras-chave: Complacência cerebral. Hipertensão intracraniana. Hipotensão.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a major cause of mortality and morbidity, in addition to an increasing public health problem. Hemodialysis is the most used treatment, however, it has been associated with frequent complications during sessions, where the most severe form is known as dialysis disequilibrium syndrome (DDS), which contributes to cerebral edema and increased intracranial pressure (ICP). Previous studies suggest that end-stage CKD and hemodialysis impact cerebral compliance, however, the literature on this subject is scarce. In this context, this study aimed to monitor a group of patients with CKD (terminal stage) undergoing hemodialysis by monitoring non-invasive ICP before and at the end of the sessions, seeking to understand how this parameter behaves during the dialysis treatment, correlating the results obtained with the clinical and laboratory profile of the patients. This is a prospective longitudinal study, in which 42 patients with end-stage CKD undergoing hemodialysis treatment were included three times a week, followed up for a period of 6 months. Twenty volunteers with no known chronic kidney disease were also included to make up the control group. Clinical and laboratory data were obtained via electronic medical records and dialysis session files, in addition to non-invasively monitored ICP by the Brain4care® method before and at the end of dialysis sessions. The data were processed using the SPSS 17.0® statistical program. Within the follow-up period, a total of 4,881 PIC monitors were obtained. There was a reduction in the parameters of PIC, time to peak (TTP) and P2/P1 ratio, post-dialysis, considering the different moments (1st, 2nd and 3rd dialysis session) and the different months of follow-up ($p < 0.01$, paired *student t-test*). Cerebral compliance was more altered in the first hemodialysis session of the week ($p < 0.05$, ANOVA for repeated measures). Hemodialysis was able to improve the volunteers' brain compliance regardless of gender and Kt/V values. There was no significant correlation between mean arterial pressure, heart rate and interdialytic weight gain and TTP parameters and P2/P1 ratio ($p > 0.05$, *Person* correlation). There was a significant positive correlation between serum potassium levels and TTP parameters and P2/P1 ratio ($p < 0.05$, *Person* correlation) and it was noticed that the P2/ P1 ratio of patients with CKD on hemodialysis is significantly higher compared to the control group. It is concluded, based on the results presented, that patients on hemodialysis have a worse cerebral compliance, comparing them with individuals without known CKD; that there are differences between pre-dialysis and post-dialysis ICP, with more altered values before hemodialysis treatment; that the pattern of changes remains over the months and that worse brain compliance is seen in the first session of the week.

Keywords: Cerebral complacency. Intracranial hypertension. Hypotension.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Paciente em posição de <i>Trendelenburg</i>	18
Figura 2	– Curva de Langfitt	21
Figura 3	– Monitoramento da Pressão Intracraniana de forma não invasiva	22
Figura 4	– Padrão de curvas da pressão intracraniana	23
Figura 5	– Realização de uma medição de PIC pós-diálise através do método não invasivo Brain4care®	27
Figura 6	– Representação dos parâmetros de pressão intracraniana obtidos antes e após a hemodiálise nas diferentes sessões da semana, durante o período de acompanhamento	33
Figura 7	– Comparação entre os parâmetros de pressão intracraniana não invasiva obtidos antes e após a hemodiálise nas diferentes sessões de hemodiálise da semana.....	34
Figura 8	– Frequência de indivíduos com relação $P2/P1 \geq 1,0$ e $<1,0$ pré- e pós-diálise nas diferentes sessões da semana, durante o período de acompanhamento	35
Figura 9	– Curva de PIC pré-diálise evidenciando $P2 > P1$	36
Figura 10	– Curva de PIC pós-diálise evidenciando $P2 < P1$	37
Figura 11	– Curva de PIC pré-diálise evidenciando $P2 > P1$	38
Figura 12	– Curva de PIC pós diálise evidenciando $P2 > P1$	38
Figura 13	– Curva de PIC pré-diálise evidenciando $P2 < P1$	39
Figura 14	– Curva de PIC pós-diálise evidenciando $P2 > P1$	39
Figura 15	– Ganho de peso interdialítico nas diferentes sessões de hemodiálise da semana .	41
Figura 16	– Pressão arterial média nas diferentes sessões de hemodiálise da semana	42
Figura 17	– Comparação entre os parâmetros de PIC de pacientes com sessões de diálise com duração de 180, 210 e 240 minutos.....	43
Figura 18	– Parâmetros de PIC de acordo com o gênero, nos momentos pré- e pós diálise...	44
Figura 19	– Parâmetros de PIC pré- e pós diálise e o Kt/V	45
Figura 20	– Correlação entre os níveis de potássio e os parâmetros de PIC.....	46
Figura 21	– Comparação entre os grupos controle e hemodiálise quanto a relação $P2/P1$ e parâmetros laboratoriais	47

LISTA DE SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
COEP	Comitê de ética em pesquisa
DRC	Doença renal crônica
FC	Frequência cardíaca
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
GPID	Ganho de peso interdialítico
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IRA	Insuficiência renal aguda
LCR	Líquido cefalorraquidiano
PAM	Pressão arterial média
PIC	Pressão intracraniana
PTH	Paratormônio
SDD	Síndrome do desequilíbrio da diálise
SNC	Sistema nervoso central
T4	Tiroxina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
TSH	Hormônio tireoestimulante
TTP	Time to peak

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	JUSTIFICATIVA	13
3	REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1	DOENÇA RENAL CRÔNICA	14
3.2	HEMODIÁLISE	15
3.3	INTERCORRÊNCIAS RELACIONADAS À HEMODIÁLISE	17
3.3.1	Hipotensão	17
3.3.2	Síndrome do Desequilíbrio da Diálise	18
3.3.3	Outras Intercorrências	19
3.4	PRESSÃO INTRACRANIANA	20
3.4.1	Fundamento da Monitoração Não Invasiva Pelo Método Brain4care®	21
3.4.2	Pressão Intracraniana na Doença Renal Crônica em Estágio Terminal	23
4	OBJETIVOS	25
4.1	OBJETIVO GERAL	25
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
5	MATERIAIS E MÉTODOS	26
5.1	SELEÇÃO DE SUJEITOS	26
5.2	MONITORAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA	26
5.3	DADOS CLÍNICOS E EXAMES LABORATORIAIS	28
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
7	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	50
	APÊNDICE A – MÉDIA DOS PARÂMETROS TTP E RATIO	59
	ANEXO A – AUTORIZAÇÃO DO LOCAL DE PESQUISA	77
	ANEXO B – AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	80

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma das principais causas de mortalidade e morbidade, além de um crescente problema de saúde pública (PROVENZANO *et al.*, 2019), reconhecida como uma doença complexa que exige múltiplas abordagens no seu tratamento (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Atualmente, a hemodiálise é o tratamento dialítico mais utilizado (LIEW, 2018). O número total estimado de pacientes em diálise no Brasil no ano de 2018 foi de 133.464, além disso, o número absoluto de pacientes e as taxas de incidência e prevalência em diálise continuam a aumentar de forma constante (NEVES *et al.*, 2020).

Entretanto, a hemodiálise tem sido associada a frequentes intercorrências durante as sessões, como a hipotensão e câibras musculares, além de queixas pós-diálise de cefaleia, fadiga e incapacidade de concentração, o que pode prejudicar significativamente a qualidade de vida dos pacientes (DENHAERYNCK *et al.*, 2007). Sinais e sintomas leves como cefaleia, náuseas e câibras musculares são frequentemente atribuídos à depleção de volume devido à ultrafiltração excessiva, contudo, podem representar uma forma mais leve, porém não diagnosticada, da síndrome do desequilíbrio da diálise (SDD) (MISTRY, 2019).

Embora a hemodiálise seja utilizada há mais de meio século, o mecanismo exato da SDD ainda é mal compreendido (ZEPEDA-OROZCO; QUIGLEY, 2012) e se manifesta como sintomas neurológicos e sinais relacionados ao deslocamento de fluidos osmóticos (MISTRY, 2019). O edema cerebral e a pressão intracraniana (PIC) elevada são considerados fatores contribuintes para essa síndrome e são a base da intervenção terapêutica (ZEPEDA-OROZCO; QUIGLEY, 2012). As manifestações neurológicas progridem sequencialmente à medida que o edema cerebral piora e a PIC aumenta e se não prontamente reconhecido e gerenciado, pode levar ao coma e até a morte (DALIA; TUFFAHA, 2018).

A partir destas informações, sugere-se que a avaliação da PIC poderia auxiliar no diagnóstico precoce da SDD, contudo, os métodos mais utilizados atualmente para esta monitoração são altamente invasivos e trazem riscos aos pacientes, além de alto custo associado. No entanto, foi desenvolvido um método não invasivo que possibilita a monitoração da PIC de forma rápida e segura (CABELLA *et al.*, 2016) e que poderia ser bem aplicado na prática clínica como uma ferramenta de apoio a enfermeiros e nefrologistas de Centros de Terapia Renal Substitutiva (TRS).

Em um trabalho anterior, foi monitorada a PIC de pacientes com DRC em hemodiálise através deste método e foi possível identificar que os pacientes com DRC em estágio terminal

têm maiores riscos de sofrerem alterações em sua morfologia de onda da PIC e que a hemodiálise pode auxiliar no reestabelecimento da complacência cerebral. Porém, foi realizada apenas uma medição pré- e outra pós-diálise de cada paciente, não sendo possível relacionar a PIC dos voluntários com nenhuma intercorrência, nem explicar as causas destas alterações encontradas (BARBOSA, 2016), surgindo a necessidade de novos estudos baseando-se no acompanhamento dos indivíduos, visando compreender melhor o que leva as alterações na PIC dos pacientes com DRC e buscando monitorar pacientes que sofram intercorrências.

Com base neste contexto, este trabalho teve como objetivo observar como os parâmetros de PIC monitorados de forma não invasiva se apresentam durante a hemodiálise, por meio de um acompanhamento de voluntários com DRC em estágio terminal, relacionando os resultados obtidos com o perfil clínico e laboratorial dos pacientes.

2 JUSTIFICATIVA

Considerando que o número de pacientes em hemodiálise vem aumentando ao longo dos anos (CORESH; JAFAR, 2015) e que em 30% das sessões pode ocorrer algum tipo de complicação (CASTRO, 2001), é necessária a busca de novas práticas, com possível potencial preditivo, que visem a redução de intercorrências e que auxiliem no manejo destas complicações, colaborando para a melhora da qualidade de vida dos pacientes com DRC em estágio terminal.

Conforme exposto, observaram-se em um estudo anterior, alterações na PIC pré-diálise em parte dos voluntários monitorados em uma única sessão de hemodiálise (BARBOSA, 2016), tornando importante compreender as causas das alterações encontradas, visto que a elevação prolongada da PIC está correlacionada a resultados neurocognitivos ruins (STEINER; ANDREWS, 2006).

Além disso, apenas o fato de que o método padrão-ouro para avaliação da PIC ser altamente invasivo (CZOSNYKA; PICKARD, 2004), o que impossibilita avaliar a PIC de vários indivíduos em diferentes momentos, já justifica a realização deste estudo, considerando que a literatura disponível sobre os impactos da DRC e da hemodiálise na complacência cerebral é escassa.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica é definida pela presença de anormalidades da estrutura e/ou função dos rins presentes por mais de três meses (WILLIS; CHEUNG; SLIFER, 2013). A proteinúria (ou albuminúria) é o marcador de dano renal mais frequentemente utilizado e para avaliar a função renal, recorre-se a taxa de filtração glomerular (TFG) (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002). A duração (>3 meses) é necessária para distinguir doenças renais crônicas de agudas (WILLIS; CHEUNG; SLIFER, 2013).

Ressalta-se que além da proteinúria outros marcadores de dano renal podem ser utilizados, dentre eles: outras alterações urinárias como a hematúria glomerular, imagens ultrassonográficas anormais ou biópsias renais com alterações histopatológicas (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

A DRC é classificada em diferentes estágios, de acordo com o grau de função renal do paciente (ROMÃO JUNIOR, 2004; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002) e estão apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 – Estadiamento da doença renal crônica

Estágios da DRC	Taxa de filtração glomerular (mL/min/1,73m ²)	Proteinúria (ou outro marcador de dano renal)
1	≥ 90	Presente
2	60-89	Presente
3A	45-59	Presente ou ausente
3B	30-44	
4	15-29	Presente ou ausente
5	< 15	Presente ou ausente

Fonte: Adaptado de Bastos; Kirsztajn (2011).

A TFG é essencial para a prática clínica sendo o índice geral de função renal mais utilizado na saúde e na doença. A TFG é indispensável para identificar os sinais e sintomas e anormalidades laboratoriais que podem significar doença renal e é capaz de detectar, gerenciar e estimar o prognóstico da DRC (STEVENS *et al.*, 2006). Para sua mensuração utiliza-se uma equação que inclui um marcador de filtração endógena, como a creatinina (ELOOT *et al.*, 2015). Existem diferentes equações para avaliação da TFG, porém, com limitações (MUSSO *et al.*, 2016), pois os marcadores utilizados são influenciados por vários fatores como dieta,

massa muscular do indivíduo, entre outros. No entanto, a cistatina C e outras proteínas como a beta-2-Microglobulina e metabólitos recém-descobertos, podem ser utilizados (STEUBL; INKER, 2018). Segundo Steubl e Inker (2016) o uso de vários marcadores combinados em uma única equação parece ser a melhor conduta.

A TFG normal em adultos jovens é de aproximadamente 125 ml/min/1,73 m² e uma TFG <15 ml/min/1,73 m² caracteriza insuficiência renal (estágio 5 ou terminal da DRC) (WILLIS; CHEUNG; SLIFER, 2013).

Estabelecido o diagnóstico de DRC em estágio terminal (estágio 5), torna-se necessário o uso de terapêuticas substitutivas da função renal, como a diálise peritoneal e a hemodiálise, capazes de aliviar os sintomas da doença e preservar a vida, porém sem caráter curativo (PEREIRA; CAVALCANTE GUEDES, 2009).

3.2 HEMODIÁLISE

Desde que Scribner e colaboradores (1960) introduziram pela primeira vez a hemodiálise crônica em 1960 o número de pacientes em terapia renal substitutiva aumentou significativamente, chegando a 2,6 milhões a partir de 2010; este número tende a dobrar até 2030 (CORESH; JAFAR, 2015).

Os princípios técnicos da hemodiálise baseiam-se na filtração extracorpórea do sangue por uma máquina, na finalidade de remover resíduos metabólicos que se acumulam em pacientes com DRC em estágio terminal (CLARK; HAMBURGER; LYSAGHT, 1999).

A hemodiálise de manutenção normalmente é realizada três vezes por semana, com dois intervalos de um dia e um intervalo de dois dias (KJELLSTRAND *et al.*, 1978). Durante a sessão a máquina recebe o sangue do paciente por um acesso vascular (cateter ou fístula arteriovenosa) que depois é impulsionado por uma bomba até o filtro de diálise (dialisador). No dialisador o sangue é exposto à solução de diálise (dialisato) através de uma membrana semipermeável que retira o líquido e as toxinas em excesso e devolve o sangue dialisado para o paciente pelo acesso vascular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2021).

Para avaliar a qualidade da diálise é mensurado o Kt/V, que pode ser calculado de diversas maneiras (BREITSAMETER; FIGUEIREDO; KOCHHANN, 2012) e deve ser de no mínimo 1,2 por sessão de diálise para que a mesma tenha sido de boa qualidade. Estudos observacionais demonstraram uma relação entre Kt/V e mortalidade e morbidade. A sobrevivência dos pacientes aumentou quando o valor de Kt/V era maior que 1,0 (DEPNER *et al.*, 2004; HELD *et al.*, 1996; PARKER *et al.*, 1994).

O Kt/V pode ser calculado pela equação de Daugirdas, onde o -ln se refere ao logaritmo natural negativo, o R a ureia pré- e pós-diálise e UF representa a perda de peso em Kg (DAUGIRDAS; BLAKE; ING, 1996).

Equação de Daugirdas:

$$Kt/V = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) 0,55 \times UF/V$$

Na fórmula do Kt/V:

- K é a depuração de ureia do dialisador, multiplicada pelo tempo de tratamento
- t se refere a duração da sessão em horas
- V indica o volume de distribuição de ureia do paciente

O K depende do tamanho do dialisador, da taxa de fluxo de sangue e do fluxo do dialisato. O t normalmente fica entre 3 e 4 horas (180-240 min por sessão de diálise). O volume de distribuição de ureia do paciente (V) é em torno de 55% do seu peso corporal (DAUGIRDAS; BLAKE; ING, 1996) e pode ser mais precisamente estimado por meio de uma equação antropométrica, a qual leva em consideração: gênero, idade, altura e peso do indivíduo, por exemplo a equação de Watson (WATSON; WATSON; BATT, 1980).

Equação de Watson:

$$\text{Homens: } 2.447 - (0.09156 \times \text{Idade}) + (0.1074 \times \text{Altura}) + (0.3362 \times \text{Peso})$$

$$\text{Mulheres: } 0.1069 \times \text{Altura}) + (0.2466 \times \text{Peso}) - 2.097$$

Além da equação de Daugirdas (DAUGIRDAS; BLAKE; ING, 1996), outra forma de calcular o Kt/V é o método de Lowrie, de 1983 (LOWRIE; TEEHAN, 1983).

Equação de Lowrie:

$$Kt/V = \ln \text{ pré-ureia/pós-ureia}$$

Uma sessão de diálise de baixa qualidade ($Kt/V < 1,20$) pode ocorrer se o paciente não seguir adequadamente as recomendações do tratamento (como a restrição de fluidos, frequência regular de sessões de diálise e adesão de sessões de 240 min.) e devido às limitações de depuração da técnica de hemodiálise convencional. Em relação à frequência regular de sessões, foi constatado que não comparecer em apenas uma sessão de diálise está associado a um aumento de 25-30% no risco de óbito (DENHAERYNCK *et al.*, 2007). A eficiência da hemodiálise pode ser melhorada aumentando as taxas de fluxo do sangue (BORZOU *et al.*, 2009) e do dialisado (AZAR, 2009), bem como o tamanho do dialisador e a sua área de superfície (IKIZLER; SCHULMAN, 2005; KERR, 2011).

Segundo Himmelfarb e colaboradores (2020) as limitações atuais dos tratamentos para aliviar o sofrimento, morbidade e mortalidade dos pacientes com DRC em estágio terminal são vistas como inaceitáveis. Em 2016, a DRC causou 1,2 milhões de mortes em todo o mundo. Além disso, houve um aumento em 28,8% da mortalidade por DRC em relação a 2006, tornando esta doença a 11^a principal causa de morte (NAGHAVI *et al.*, 2017). Para Castro (2001) as elevadas taxas de mortalidade destes pacientes, podem estar relacionadas com as intercorrências, pois em 30% das sessões de hemodiálise pode ocorrer algum tipo de complicação.

3.3 INTERCORRÊNCIAS RELACIONADAS À HEMODIÁLISE

3.3.1 Hipotensão

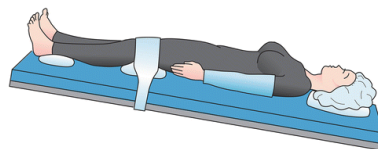
Dentre as intercorrências, a hipotensão é a mais frequente e está relacionada com a morbidade e mortalidade dos pacientes em hemodiálise (DAVENPORT, 2014; FLYTHE *et al.*, 2015; MC CAUSLAND *et al.*, 2019; SANDS *et al.*, 2014; SILVA; THOMÉ, 2009).

A fisiopatologia da hipotensão envolve a taxa de ultrafiltração, a queda da osmolaridade, a temperatura do dialisato, a biocompatibilidade da membrana de diálise, a introdução de endotoxinas na circulação e o uso de acetato como tampão. Essas situações podem causar a diminuição do volume intravascular, aumento da liberação de substâncias vasoconstritoras, bem como redução das vasoconstritoras, ativação do sistema complemento e liberação de citocinas, reduzindo o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, causando a queda da pressão arterial (CASTRO, 2001).

Para o tratamento da hipotensão, pode ser realizada a infusão de solução salina e agentes hipertônicos como cloreto de sódio a 20% ou 30%, glicose a 50%, manitol e albumina.

Além disso, o paciente pode ser colocado na posição de *Trendelenburg* (CASTRO, 2001) conforme demonstra a Figura 1.

Figura 1 – Paciente em posição de *Trendelenburg*



Fonte: Spruce (2017).

3.3.2 Síndrome do Desequilíbrio da Diálise

A síndrome do desequilíbrio da diálise (SDD) foi descrita pela primeira vez em 1962 (KENNEDY; LINTON; EATON, 1962). Inicialmente acreditava-se que esta síndrome ocorria apenas na primeira sessão de hemodiálise, em situações de insuficiência renal aguda (IRA), porém, a ocorrência da SDD em pacientes com DRC vem sendo reportado na literatura (BAGSHAW *et al.*, 2004; DALIA; TUFFAHA, 2018).

Kennedy e colaboradores (1962) observaram que parte dos pacientes apresentou piora do seu estado mental após a sessão de hemodiálise, apesar dos parâmetros laboratoriais terem melhorado. Os sintomas que foram relatados incluíam confusão mental, dor de cabeça e espasmos musculares ocasionais. Foi realizada a dosagem de ureia no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR) e observado que, após o tratamento de hemodiálise, havia um gradiente com a concentração de ureia no LCR sendo maior do que no sangue. Os autores concluíram que este gradiente de ureia fez com que a água se movesse para dentro do SNC e que o aumento da PIC foi responsável pelos sintomas descritos.

De acordo com Castro (2001), para prevenir a SDD em pacientes com níveis plasmáticos de ureia muito elevados, podem ser realizadas sessões de hemodiálise de curta duração e baixa eficiência, com diminuição do intervalo interdialítico, além da utilização de soluções hipertônicas como o manitol, que contribuem para diminuição do edema cerebral.

A compreensão da fisiopatologia da SDD tem evoluído ao longo dos anos e tornou-se evidente através de estudos a associação com edema cerebral e aumento da PIC (KRANE, 1989; LUND *et al.*, 2017) No Quadro 1 estão descritos os sintomas e sinais da SDD. Mistry (2019) alerta que sintomas frequentes de pacientes em diálise como cefaleia, náuseas e câibras musculares podem representar uma forma mais leve e não diagnosticada da SDD.

QUADRO 1 – Sintomas e sinais da síndrome do desequilíbrio da diálise

Sintomas	Sinais
Náuseas	Alterações no estado mental
Vômitos	Mioclonia negativa
Cefaleia	Convulsões
Tonturas	Coma
Cãibras musculares	Morte
Agitação	
Desorientação	
Confusão	
Tremores	
Distúrbios visuais	

Fonte: Adaptado de Mistry (2019).

3.3.3 Outras Intercorrências

As cãibras musculares são frequentes nos pacientes em hemodiálise e sua fisiopatologia não está totalmente esclarecida. Ocorrem preferencialmente na segunda metade da sessão e geralmente antecedem um quadro de hipotensão. Além disso, podem ocorrer quando o paciente já atingiu seu “peso seco” ou nos casos de altas taxas de ultrafiltração, quando houve um maior ganho de peso interdialítico (GPID) (CASTRO, 2001).

Além das cãibras, a cefaleia também acomete frequentemente pacientes que realizam hemodiálise (ANTONIAZZI *et al.*, 2002). Sua fisiopatologia pode estar relacionada com o tipo de dialisado utilizado, a alteração nos níveis de ureia no sangue, a hipotensão ou hipertensão arterial, eliminação de sódio, redução da osmolalidade sérica e baixos níveis de renina ou magnésio no plasma (GÖKSAN *et al.*, 2004; GOKSEL *et al.*, 2006).

Antoniazzi e colaboradores (2002) ao avaliarem 50 pacientes com DRC em estágio terminal apresentando cefaleia estritamente relacionada às sessões de hemodiálise, observaram que a dipirona, isolada ou em associação com outros analgésicos, foi a medicação mais utilizada para este fim (56% dos pacientes). Paralelo a isso, um estudo experimental, que monitorou a PIC de forma não invasiva frente a administração de 400uL de solução de dipirona diluída em salina 0,9% a Ratos Wistar, dose correspondente a 14,2mg/Kg de peso corpóreo para adultos, observou uma queda significativa nos valores dos parâmetros de PIC, sugerindo que a dipirona possa ser eficaz para o tratamento da hipertensão intracraniana (GOMIERO; GUERREIRO, 2013).

A rápida queda na pressão arterial ou ureia que acontece durante a hemodiálise pode causar náuseas e vômitos nos pacientes (ASGARI; SOLEIMANI, 2014). Um dos inconvenientes destas intercorrências é a desidratação do paciente, que interfere diretamente em um dos objetivos da hemodiálise, o de manter uma concentração adequada de eletrólitos séricos. Um estudo que incluiu 60 pacientes em hemodiálise demonstrou a ocorrência de náuseas em 28,3% dos indivíduos e vômitos em 11,7% (ASGARI *et al.*, 2016).

A dispneia é um sintoma comum de diversas condições crônicas cardiovasculares, respiratórias, musculoesqueléticas e neurológicas (HUTCHINSON *et al.*, 2018) e acomete com frequência pacientes com DRC em estágio terminal, devido principalmente ao excesso de volume de fluídos, apesar de sua origem ser multifatorial (SALERNO; PARRAGA; MCINTYRE, 2017).

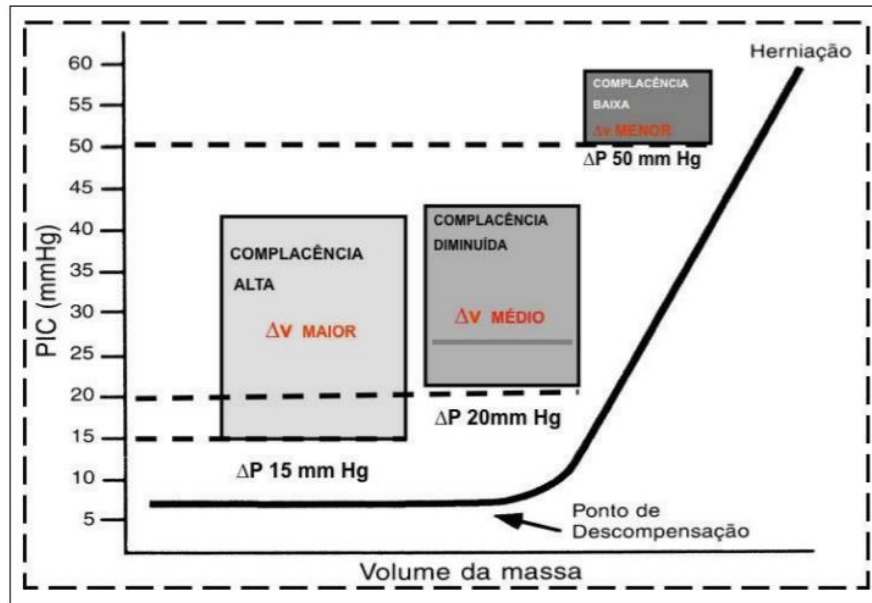
3.4 PRESSÃO INTRACRANIANA

A PIC refere-se à pressão dentro do crânio, influenciada pelo sangue e parênquima cerebral e pela dinâmica circulatória do LCR. Caso ocorra um aumento na proporção de um destes componentes (sangue, LCR ou parênquima) e os mecanismos de compensação sejam esgotados (alterações na dinâmica circulatória do LCR, do fluxo e do volume sanguíneo cerebral), a PIC aumenta, o que pode ocorrer em muitas doenças do SNC (CZOSNYKA; PICKARD, 2004; ELIXMANN *et al.*, 2012).

O método mais utilizado para monitorar a PIC é invasivo e baseia-se na inserção de um cateter no ventrículo cerebral (CZOSNYKA; PICKARD, 2004). A pressão intracraniana normal em adultos varia de 5 a 15 mmHg (RANGEL-CASTILLO; GOPINATH; ROBERTSON, 2008). Uma PIC na faixa de 20 a 30 mmHg é considerada ligeiramente aumentada. A PIC superior a 40 mmHg persistente é grave e fatal (YUH; DILLON, 2010).

A Figura 2 representa a curva de Langfitt (curva pressão X volume cerebral) que demonstra a diminuição da complacência cerebral à medida que o volume do conteúdo intracraniano aumenta. Ocorre a descompensação a partir do momento que se acabam os mecanismos compensatórios (LANGFITT *et al.*, 1964).

Figura 2 – Curva de Langfitt



Fonte: Paiva (2014).

A hipertensão intracraniana pode acontecer de forma aguda ou crônica em uma grande variedade de distúrbios neurológicos e doenças sistêmicas, incluindo tumores intracranianos, lesão cerebral traumática, acidente vascular cerebral hemorrágico e isquêmico, hidrocefalia, trombose do seio dural, fístula arteriovenosa dural e edema cerebral difuso, bem como na insuficiência hepática e na hipertensão intracraniana idiopática. Os sintomas incluem dor de cabeça, náuseas e vômitos, visão turva, e, em casos graves, alteração do nível de consciência e morte (YUH; DILLON, 2010).

Estabelecida a hipertensão intracraniana, os tratamentos incluem terapia hiperosmolar (manitol, solução salina hipertônica) com o objetivo de manter o paciente em euvolemia com hiperosmolaridade, uso de barbitúricos para diminuição do metabolismo cerebral, drenagem líquórica, entre outros (GIUGNO *et al.*, 2003; YUH; DILLON, 2010). Hirsch e colaboradores (2012) sugerem que a terapia com solução salina hipertônica com ou sem uso concomitante de manitol é segura e pode ser utilizada nos casos de hipertensão intracraniana de pacientes com DRC em estágio terminal, visto que historicamente, tem havido insegurança em tratar esses pacientes com terapia hiperosmolar.

3.4.1 Fundamento da Monitoração Não Invasiva Pelo Método Brain4care®

A doutrina Monro-Kellie afirma que o crânio não pode ser expandido após o encerramento das fontanelas. No entanto, o método Brain4care baseia-se justamente na

avaliação da expansão volumétrica do crânio que ocorre quando sua capacidade adaptativa é excedida (não complacência cerebral), devido ao aumento de um dos componentes cranianos (sangue, líquido cefalorraquidiano e parênquima). Neste sentido, foi comprovado que os crânios mesmo os dos adultos apresentam alterações volumétricas, como consequência de variações de pressão e a monitoração não invasiva da PIC baseia-se na avaliação destas pequenas alterações na estrutura óssea (MASCARENHAS *et al.*, 2012).

Figura 3 – Monitoramento da Pressão Intracraniana de forma não invasiva

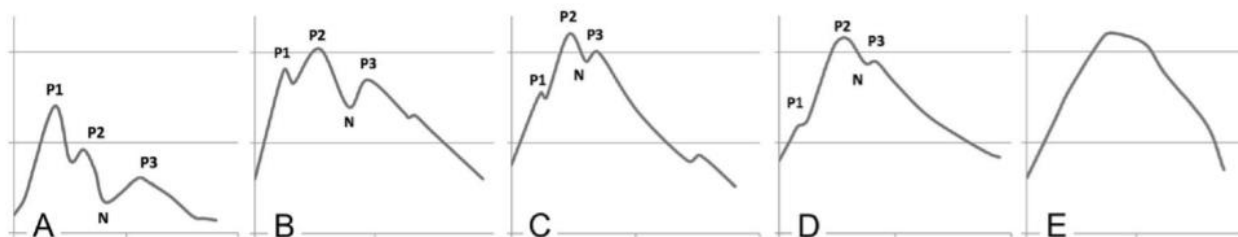


Fonte: Piovezan (2015).

Para a monitoração, um medidor de tensão (extensômetro mecânico) fixado em um sensor é mantido em contato com o couro cabeludo do paciente na região parietal lateral (Figura 3). O equipamento filtra, amplifica e digitaliza o sinal vindo do medidor de tensão e o envia a um computador (CABELLA *et al.*, 2016; FRIGIERI *et al.*, 2018a). Atualmente, este método não produz valores de pressão calibrados em milímetros de mercúrio, mas podem fornecer informações contínuas sobre a morfologia da onda de PIC, que podem ser utilizadas como uma ferramenta alternativa para avaliação da PIC (FRIGIERI *et al.*, 2018a).

A morfologia da onda de PIC que reflete a complacência cerebral é observada de forma semelhante à Figura 4, a curva obtida representa um traço modificado da pressão arterial e consiste em três picos. O primeiro pico P1, denominado percussão, resulta da pressão arterial sendo transmitida a partir do plexo coroide. O segundo pico P2 (onda de repercussão), varia a partir da complacência cerebral e o terceiro pico P3 (onda dicrótica), relaciona-se ao fechamento da válvula aórtica no coração. Assim, cérebros complacentes possuem os picos P1, P2 e P3 de forma decrescente (ADAMS; MCKINLAY; BELL, 2010; CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH, 1983), em contrapartida, à medida que a capacidade adaptativa craniana diminui a PIC aumenta, assim como a amplitude da forma de onda do pulso de PIC e o pico P2 apresenta-se superior aos picos P1 e P3 (AVEZAAT; VAN EIJNDHOVEN; WYPER, 1979).

Figura 4 – Padrão de curvas da pressão intracraniana



Fonte: Adaptado de Nucci *et al.* (2016).

Notas: A. Normal, B. Potencialmente patológica, C. Provavelmente patológica, D. Patológica, E. Patológica

Considerando os padrões demonstrados na Figura 4, percebe-se que os resultados são interpretados da seguinte forma: PIC normal se os picos P1, P2 e P3 apresentarem-se de forma decrescente (A); Potencialmente patológica se P2 for igual ou ultrapassar P1 ligeiramente (B); Provavelmente patológica se P2 ultrapassar P1 (C) e patológica nos casos em que P2 e P3 ultrapassam P1 ou se a forma da curva apresentar-se arredondada, não sendo possível distinguir os picos (D e E) (CARDOSO; ROWAN; GALBRAITH, 1983).

Segundo Kirkness e colaboradores (2000) a análise da morfologia da onda da PIC é um potencial meio de avaliação da capacidade adaptativa intracraniana que pode fornecer informações sobre a dinâmica intracraniana, refletindo a conformidade e/ou a regulação cerebrovascular, auxiliando na avaliação clínica do paciente. Além disso, a análise morfológica da onda de PIC pode refletir a mensuração da PIC por meio de métodos invasivos (NUCCI *et al.*, 2016).

O método Brain4care®, foi validado por meio da comparação com o método invasivo para mensuração da PIC (CABELLA *et al.*, 2016; FRIGIERI *et al.*, 2018a). Além disso, tem sido utilizado em diferentes situações, patológicas e não patológicas, como epilepsia (CARDIM *et al.*, 2016a), acidente vascular encefálico hemorrágico (CARDIM *et al.*, 2016b), hidrocefalia (BALLESTERO *et al.*, 2017), traumatismo craniano (FRIGIERI *et al.*, 2018a), em pilotos durante manobras de looping (BEZERRA *et al.*, 2018), em idosos (BUENO *et al.*, 2021) e em experimentos com infusão no espaço subaracnóideo espinhal de porcos (FRIGIERI *et al.*, 2018b).

3.4.2 Pressão Intracraniana na Doença Renal Crônica em Estágio Terminal

Estudos utilizando ultrassonografia doppler transcraniana avaliaram os efeitos da hemodiálise na hemodinâmica cerebral e concluíram que ocorre uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral após o procedimento (HATA *et al.*, 1994; SKINNER *et al.*, 2005). O fluxo

sanguíneo cerebral pode influenciar na PIC. Quando está elevado, desencadeia uma resposta do mecanismo de autorregulação da circulação cerebral que promove a vasodilatação, aumentando o volume sanguíneo cerebral, que conseqüentemente eleva a PIC. Entretanto, o fluxo sanguíneo cerebral também pode ser influenciado pela PIC. Quando a PIC se eleva a pressão de perfusão cerebral diminui, o que dificulta a circulação sanguínea e reduz o fluxo sanguíneo cerebral (REIVICH, 1964).

Um estudo avaliou a PIC de forma invasiva de cinco pacientes com insuficiência renal que apresentavam hemorragia intracraniana. Foi observada elevação da PIC devido ao edema cerebral grave, sendo estabelecido o diagnóstico de SDD em que apenas um paciente sobreviveu. Apesar do número limitado do N amostral, foi recomendada a redução da quantidade de fluído administrado aos pacientes e o aumento da frequência de hemodiálise para prevenir a SDD em casos agudos ou crônicos de insuficiência renal (LIN *et al.*, 2008).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Observar como os parâmetros de PIC não invasiva se apresentam durante a hemodiálise por meio de um acompanhamento de voluntários com DRC em estágio terminal, relacionando os resultados obtidos com o perfil clínico e laboratorial dos pacientes.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Estabelecer um perfil clínico e laboratorial dos pacientes, correlacionando-os aos dados de PIC;
- ii. Verificar se existe diferença de complacência cerebral entre 1^a, 2^a e 3^a sessão de hemodiálise da semana;
- iii. Avaliar se existem correlações entre as informações das monitorações de PIC com os dados das sessões de hemodiálise (pressão arterial média (PAM), ganho de peso interdialítico (GPID) e frequência cardíaca (FC));
- iv. Definir se existe relação da qualidade da diálise dos voluntários com a complacência cerebral;
- v. Detectar diferenças entre indivíduos em hemodiálise e um grupo de indivíduos sem doença renal conhecida (controle) quanto a morfologia de onda de PIC e exames laboratoriais.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Previamente, este trabalho recebeu autorização do Centro de TRS (ANEXO A) e parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (COEP-UEPG) via Plataforma Brasil em 24/11/2016 (Parecer número: 1.834.627) (ANEXO B).

5.1 SELEÇÃO DE SUJEITOS

Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo que acompanhou 42 pacientes com DRC em estágio 5 de um Centro de TRS que realizavam hemodiálise periodicamente, 3 vezes por semana com dois intervalos de um dia e um intervalo de dois dias, por um período de 6 meses. A duração da sessão de hemodiálise variou de 3 a 4 horas dependendo do voluntário e de sua situação clínica. Para viabilidade deste trabalho, parte dos indivíduos foram acompanhados entre janeiro e outubro de 2017 e os demais entre fevereiro e agosto de 2018. Os critérios de inclusão para estes voluntários foram: estar realizando hemodiálise três vezes por semana e apresentar idade igual ou superior a 18 anos.

Nesta pesquisa, também foram incluídos 20 indivíduos hígidos que foram identificados como grupo controle, cujos parâmetros de PIC e parâmetros laboratoriais foram comparados com o grupo hemodiálise (indivíduos com DRC em estágio terminal que realizam hemodiálise no Centro de TRS). Os critérios de inclusão para voluntários no grupo controle foram: ter idade igual ou superior a 18 anos e não apresentar doença renal conhecida, no entanto, não foram excluídos pacientes com comorbidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus, entre outras.

Foram excluídos voluntários em tratamento por diálise peritoneal.

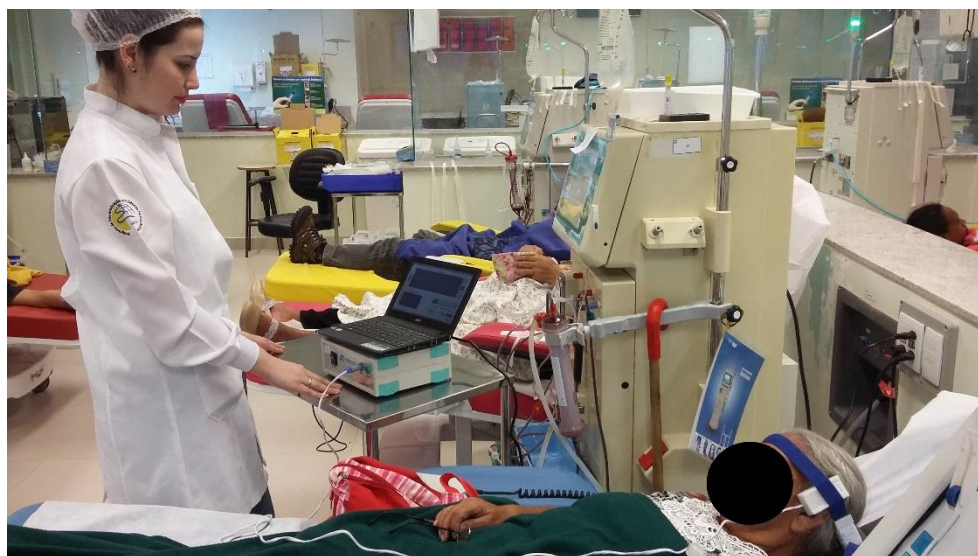
Todos os participantes foram esclarecidos sobre a pesquisa e puderam participar da mesma voluntariamente após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

5.2 MONITORAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA

Os equipamentos para monitoração não invasiva da PIC foram cedidos pela equipe do Professor Dr. Sérgio Mascarenhas e Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela da Brain4care®, os quais forneceram todo suporte técnico e científico necessário. As medições pré-diálise foram realizadas antes de o paciente iniciar a sessão de hemodiálise, o qual deveria direcionar-se a

uma sala reservada que dispunha de uma cadeira do mesmo modelo da utilizada durante a sessão e com o paciente sentado era monitorada a PIC por um período de até 3 minutos. O paciente deveria permanecer imóvel durante o momento da aquisição do sinal. Ao final da sessão de hemodiálise, o mesmo procedimento era realizado, agora com o paciente ligado a máquina de hemodiálise (Figura 5). Não foi viável, considerando a logística da clínica, realizar as medições pós-diálise após o paciente sair da máquina. A PIC do grupo controle foi avaliada sob as mesmas condições que o grupo hemodiálise, porém, uma única vez.

Figura 5 – Realização de uma medição de PIC pós-diálise através do método não invasivo Brain4care®



Fonte: A autora.

Finalizada cada monitoração, o software salvava os dados em arquivos que posteriormente eram encaminhados à Brain4care® para análise e emissão dos relatórios com os resultados dos parâmetros *time to peak* (TTP) e relação P2/P1. O TTP refere-se ao tempo do início da curva de PIC ao pico mais alto dentro daquela curva, seja esse pico P1 ou P2. A relação P2/P1, avalia a complacência cerebral e é definida pela relação entre a amplitude dos dois picos ($R = \text{AmpP2} / \text{AmpP1}$). O ideal é que o resultado desta relação seja sempre inferior a 1,00. Valores acima de 1,0 indicam anormalidade, ou seja, $P2 > P1$. Este método foi validado por meio da comparação com o método invasivo de monitoração da PIC (CABELLA *et al.*, 2016; FRIGIERI *et al.*, 2018a) e apresenta registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Registro número 81157910004).

5.3 DADOS CLÍNICOS E EXAMES LABORATORIAIS

Os dados clínicos como idade, causa da DRC, comorbidades e tempo em diálise, foram obtidos através de consulta ao prontuário médico eletrônico de cada paciente. As informações referentes a cada sessão de hemodiálise, como pressão arterial média (PAM) pré e pós-diálise, GPID e Kt/V foram obtidos a partir das fichas de cada sessão.

O GPID representa a quantidade de sal e líquidos ingeridos entre uma sessão e outra de diálise (FOUQUE *et al.*, 2007) e foi avaliado a partir da diferença de peso pré- e pós-diálise e expresso em % de peso ganho pelo paciente. O Kt/V foi calculado através da equação de Daugirdas (DAUGIRDAS; BLAKE; ING, 1996).

Em relação aos exames laboratoriais, foram coletados os resultados de exames disponíveis no prontuário médico eletrônico. A clínica em que este estudo foi realizado segue a programação proposta pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2014) e os pacientes realizam periodicamente os exames descritos no Quadro 2. Os resultados laboratoriais incluídos neste estudo foram os dos exames coletados mensalmente, com exceção da glicose, pois este parâmetro era mensurado apenas para pacientes diabéticos.

QUADRO 2 – Periodicidade da solicitação de exames laboratoriais para pacientes com DRC em estágio terminal em hemodiálise

Programação	Exames laboratoriais
Mensalmente	Hematócrito, hemoglobina, ureia pré e pós a diálise, sódio, potássio, cálcio, fósforo, transaminase glutâmica pirúvica (TGP), glicemia para pacientes diabéticos e creatinina durante o primeiro ano.
Trimestralmente	Hemograma completo, índice de saturação de transferrina, dosagem de ferritina, fosfatase alcalina, paratormônio (PTH), Proteínas totais e frações e hemoglobina glicosilada para diabéticos.
Semestralmente	Vitamina D e AntiHBs.
Anualmente	Colesterol total e frações, triglicérides, alumínio sérico, glicemia, hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4), dosagem de anticorpos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV).
Eventualmente	Hemocultura na suspeita de infecção da corrente sanguínea e teste do desferal na suspeita de intoxicação pelo alumínio.

Fonte: Brasil (2014).

Notas: DRC: doença renal crônica.

Para o grupo controle, os exames laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, transaminase glutâmica pirúvica (TGP), creatinina e ureia) foram realizados no Laboratório de Análises Moleculares e Bioquímicas, sala 21M da Universidade Estadual de Ponta Grossa seguindo Procedimento Operacional Padrão (POP), bem como as orientações dadas pelo fabricante nas bulas dos kits.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características clínicas foram apresentadas como média e desvio padrão para as variáveis contínuas e para as variáveis categóricas como frequência relativa (%). Para avaliação dos parâmetros da PIC não invasiva, TTP e relação P2/P1, inicialmente, foi realizada a média dos valores de cada um dos parâmetros mencionados das diferentes sessões (1ª, 2ª e 3ª) para cada mês de acompanhamento (APÊNDICE A). Após, foi analisada a distribuição dos dados, para isso foi utilizado os coeficientes de assimetria e curtose, que medem, respectivamente, o grau de desvio ou afastamento da simetria e do achatamento da distribuição (todos os coeficientes ficaram entre -2 e +2). Também foi utilizado o gráfico quantil-quantil (Q-Q plot) em que o eixo horizontal tem-se os valores observados e no eixo vertical os valores esperados, assim foi obtida uma boa aderência dos dados à distribuição normal (pontos próximos à reta de referência) Portanto, confirmou-se que os dados apresentavam uma distribuição dentro da normalidade. Para comparação entre os parâmetros obtidos pré-diálise "versus" pós-diálise foi utilizado o teste *t* de *student* para amostras pareadas. Os parâmetros (TTP e relação P2/P1) foram comparados nas diferentes sessões de hemodiálise (1ª, 2ª ou 3ª sessão da semana) através da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas com pós-teste de *Tukey*. Para avaliação dos parâmetros TTP e relação P2/P1 os pacientes também foram agrupados e comparados de acordo com a duração das sessões de diálise (180, 210 e 240 minutos) através da ANOVA para medidas repetidas e pós teste e *Tukey*. A frequência de indivíduos com relação $P2/P1 \geq 1,0$ ou $< 1,0$ pré- e pós-diálise nas diferentes sessões foi analisada com o teste de *McNemar* (frequências pareadas). Para avaliação do GPID e da PAM, os voluntários foram agrupados e comparados de acordo com a sessão de diálise (1ª, 2ª e 3ª) através da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas com pós-teste de *Tukey*. Quanto a PAM, para a comparação entre as sessões foi utilizado o teste *t* de *student* pareado. Para comparação dos parâmetros clínicos entre os gêneros feminino e masculino foi utilizado o teste *t* de *student*. O Kt/V, a PAM, o GPID e os exames laboratoriais foram correlacionados ao TTP e a relação

P2/P1 através da correlação de *Person*. O nível de significância foi pré-fixado em 5% ($\alpha = 0,05$).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o acompanhamento dos pacientes, pré- e pós-diálise por um período de 6 meses, obteve-se um total de 4.881 monitorações de PIC não invasiva para avaliação da complacência cerebral.

Os dados clínicos dos pacientes admitidos neste trabalho, como idade, gênero e causa da DRC estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 2).

TABELA 2 – Características clínicas dos pacientes do estudo*

Parâmetros clínicos	Valor
Idade – anos	55,8 ± 16,5
Idade ≥ 60 anos (%)	50,0
Gênero – %	
<i>Masculino</i>	54,8
<i>Feminino</i>	45,2
Causa da DRC – %	
<i>Indeterminada</i>	23,8
<i>Multifatorial</i>	11,9
<i>Nefropatia diabética</i>	11,9
<i>Glomerulonefrite crônica</i>	11,9
<i>Doença renal policística</i>	9,5
<i>Nefroesclerose hipertensiva</i>	4,8
<i>Outras</i>	26,2
Comorbidades – %	
<i>Hipertensão Arterial Sistêmica</i>	64,3
<i>Diabetes Mellitus</i>	21,4
Duração média da sessão de diálise (min.)	220,0 ± 23,9
Duração da sessão ≥240 min. (%)	52,4
Tempo médio de diálise (anos)	4,8 ± 4,8

Fonte: A autora.

Notas: *A população do estudo consistiu em 42 pacientes com DRC em hemodiálise.

DRC, doença renal crônica.

Valores de média ± desvio-padrão ou frequência relativa (%).

O envelhecimento progressivo da população nos países industrializados é acompanhado por um aumento da prevalência de doenças crônicas, incluindo doença renal crônica (DRC) (CORSONELLO *et al.*, 2016). Apesar da DRC acometer pacientes mais jovens em decorrência de distúrbios congênitos, glomerulonefrite e diabetes tipo I, a DRC é mais frequente em idosos (NITTA *et al.*, 2014).

Embora a média de idade apresentar-se inferior a 60 anos (Tabela 2), observou-se que metade dos pacientes admitidos neste estudo (50,0%) apresentava 60 anos ou mais. Em primeiro lugar, isso se deve à diminuição da função renal relacionada à idade devido a alterações glomerulares, tubulares e vasculares e, em segundo lugar, fato de que as doenças relacionadas à idade, como diabetes tipo II e aterosclerose frequentemente afete o rim (NITTA *et al.*, 2014). Além disso, devido a sua reserva funcional reduzida o rim envelhecido é mais suscetível a agentes nefrotóxicos e drogas (ABDEL-KADER; PALEVSKY, 2009).

De acordo com as informações disponíveis no prontuário médico eletrônico de cada indivíduo a maioria dos pacientes deste estudo tinham como causa indeterminada a DRC (Tabela 2). Estudos avaliando o perfil de pacientes renais crônicos em hemodiálise identificaram a nefroesclerose hipertensiva e a nefropatia diabética como as doenças base de maior representatividade, seguido da glomerulonefrite (ALMEIDA *et al.*, 2013; REMBOLD *et al.*, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2008).

Em relação às comorbidades os resultados deste trabalho (Tabela 2) foram semelhantes ao estudo de Ribeiro e colaboradores (2008), o qual constatou que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o Diabetes Mellitus foram as comorbidades de maior prevalência.

Grandes estudos observacionais demonstraram consistentemente uma redução na mortalidade por todas as causas com a realização das sessões de diálise de maior duração (≥ 240 min.) (FLYTHE; CURHAN; BRUNELLI, 2012; MARSHALL *et al.*, 2006; SARAN *et al.*, 2006; TENTORI *et al.*, 2012). Swaminathan e colaboradores (2017) concluíram que a sobrevivência em 2 anos é maior entre pacientes que realizam sessões de hemodiálise com duração de 240 minutos quando comparado a pacientes submetidos a sessões de hemodiálise com duração de 180 minutos. Além disso aumentar o tempo de tratamento para 240 minutos, pode diminuir a porcentagem de pacientes com Kt/V inferior a 1,20, com consequente aumento da sobrevida desses pacientes (KIMATA *et al.*, 2014).

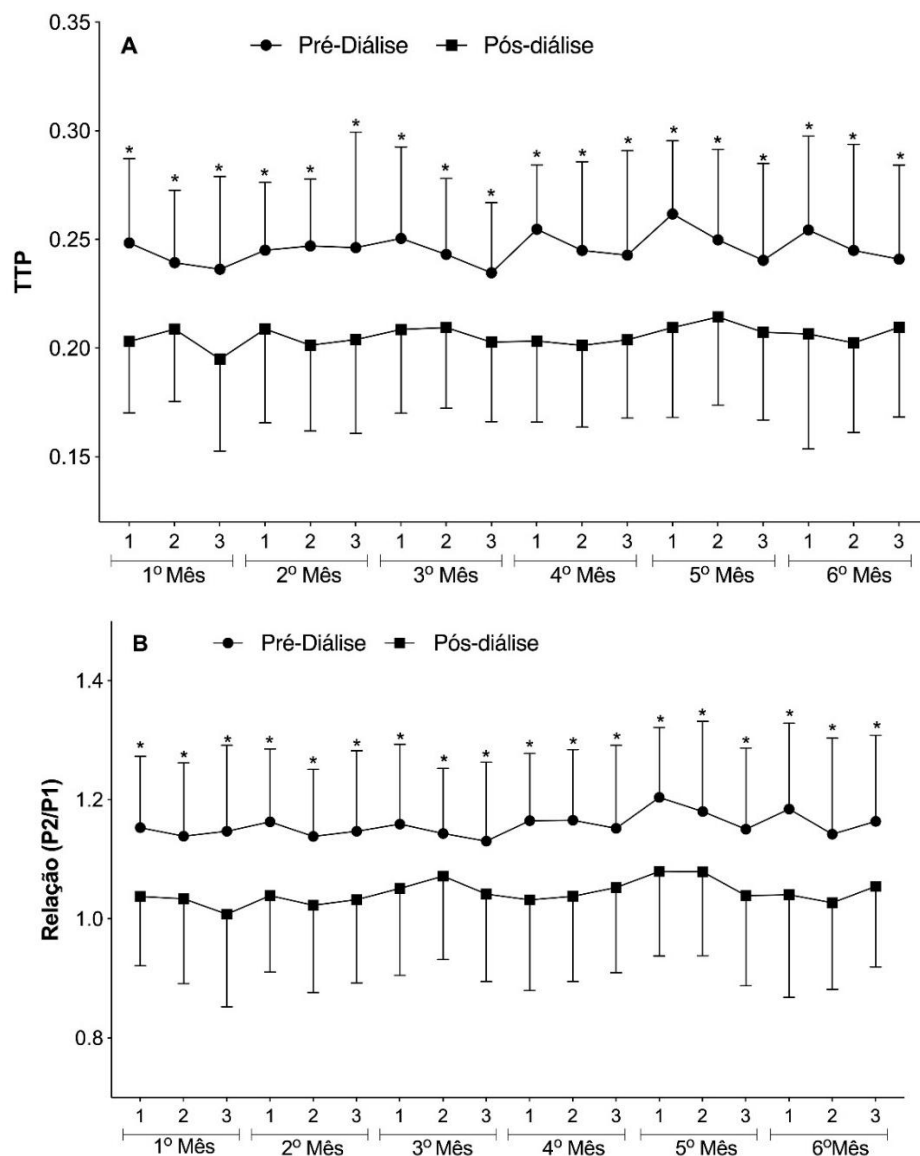
A realização de sessões mais curtas ocorre quase sempre devido à preferência do paciente, a depender de seu estado clínico, com autorização do médico nefrologista responsável (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2021). Rafi Ahmed e colaboradores (2018) ressaltam que os pacientes em hemodiálise precisam ser aconselhados em relação aos benefícios de uma sessão de diálise mais longa, como o aumento da sobrevida.

Em relação ao tempo dos pacientes em hemodiálise, um grande estudo avaliando a expectativa de vida em pacientes com DRC, publicado em 2012, concluiu que uma redução da função renal está associada a uma diminuição na expectativa de vida de homens e mulheres com DRC. Se considerarmos pacientes com idade superior a 65 anos e com uma TFG < 15

mL/min/1,73m², a expectativa de vida é inferior à 5 anos, independente do gênero (TURIN *et al.*, 2012).

Quanto a monitoração não invasiva da PIC, os dados dos parâmetros de PIC (TTP e relação P2/P1) obtidos a partir de 4.881 monitorações, entre momentos pré e pós-diálise estão representados na Figura 6.

Figura 6 – Representação dos parâmetros de pressão intracraniana obtidos antes e após a hemodiálise nas diferentes sessões da semana, durante o período de acompanhamento

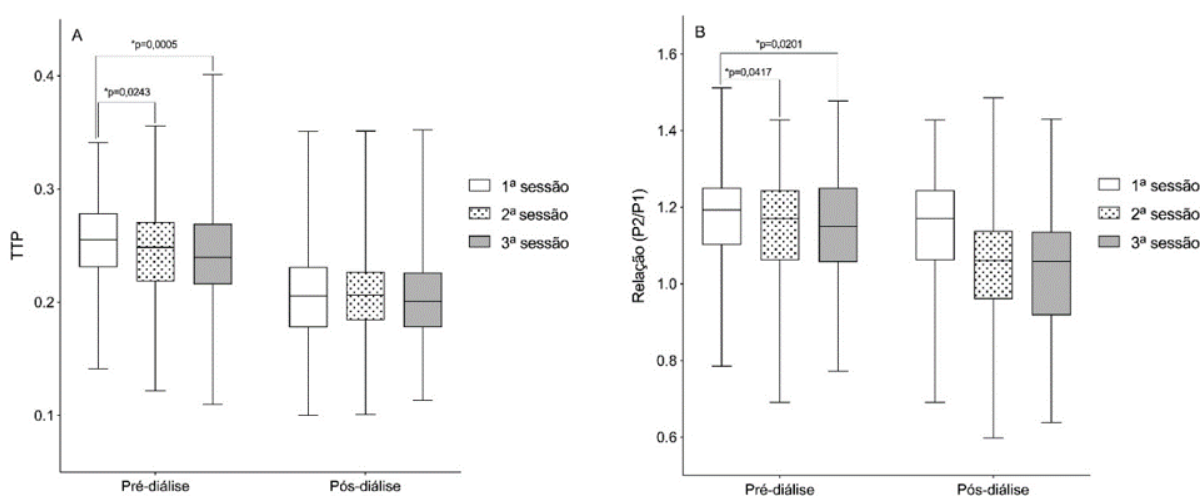


Fonte: A autora.

Notas: (A) TTP: *time to peak*; (B) Relação P2/P1. Diferenças significativas nos parâmetros obtidos no pré e pós-diálise (* $p < 0,01$, teste *t* de *student* pareado). Não foram observadas diferenças significativas considerando cada sessão nos diferentes meses de acompanhamento tanto para TTP como para Ratio ($p > 0,05$, ANOVA para medidas repetidas).

Na Figura 6 observa-se que ao comparar os parâmetros de PIC pré-diálise nas diferentes sessões (1ª, 2ª e 3ª) durante os 6 meses de acompanhamento não foram observadas diferenças estatísticas significativas. O mesmo resultado foi observado pós-diálise (Figura 6). No entanto, ao agrupar todos os parâmetros de PIC disponíveis dentro dos 6 meses de acompanhamento em 1ª, 2ª e 3ª sessão de diálise, observou diferença estatística significativa (Figura 7), indicando uma pior complacência cerebral na 1ª sessão da semana, o que pode ter ocorrido pelo fato do intervalo entre a 3ª e 1ª sessão da semana ser maior (dois dias de intervalo).

Figura 7 – Comparação entre os parâmetros de pressão intracraniana não invasiva obtidos antes e após a hemodiálise nas diferentes sessões de hemodiálise da semana

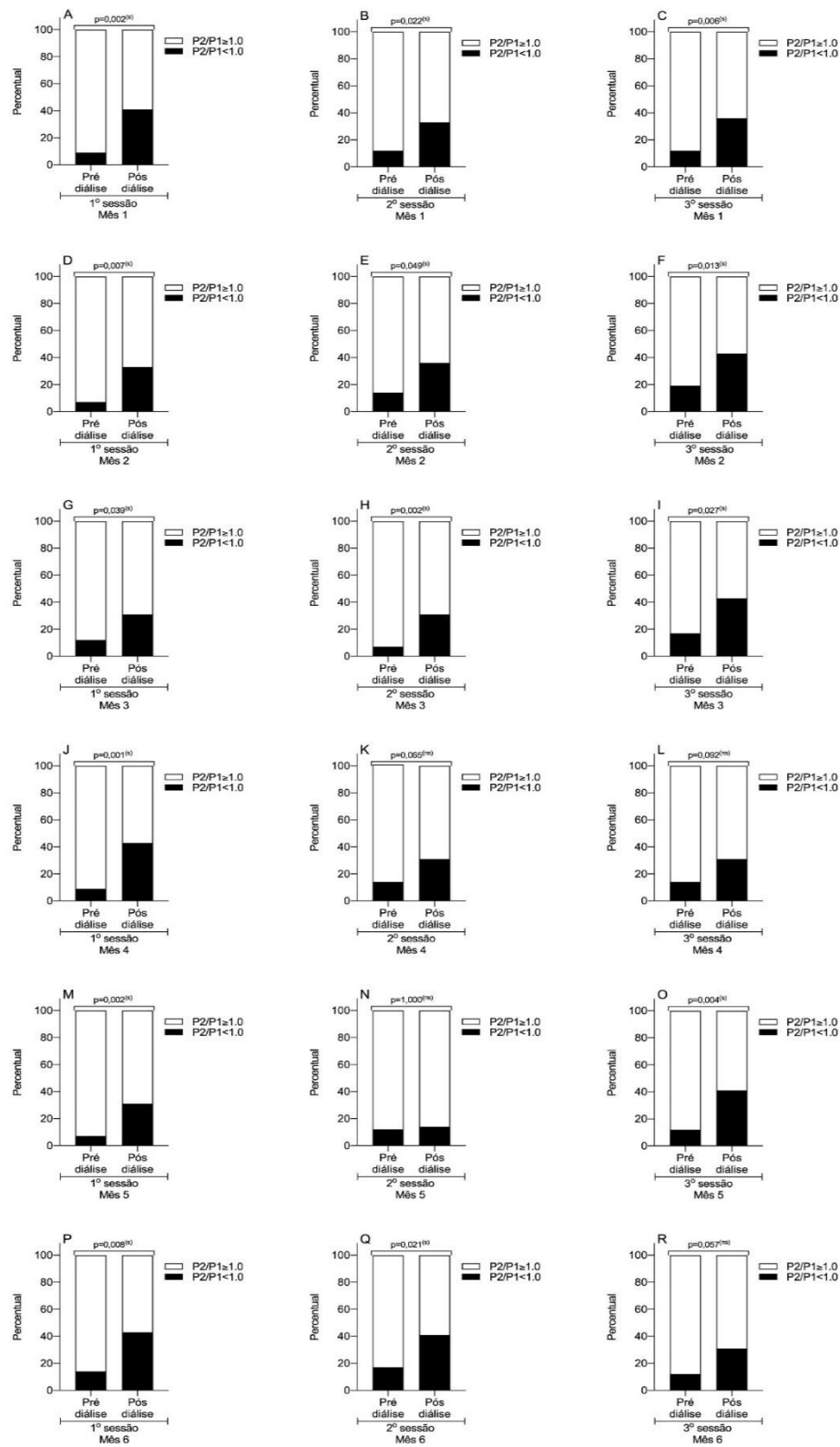


Fonte: A autora.

Notas: (A) TTP: *time to peak*; (B) Ratio: Relação P2/P1. Box-Plot (mediana e intervalo interquartílico) dos parâmetros de pressão intracraniana não invasiva obtidos antes e após a hemodiálise nas diferentes consultas da semana (1ª, 2ª e 3ª), durante os 6 meses de acompanhamento. Diferenças significativas nos parâmetros obtidos nas diferentes consultas na pré-diálise (* $p < 0.05$). Não foram observadas diferenças significativas considerando as diferentes consultas da semana na pós-diálise tanto para TTP como para Ratio ($p > 0.05$). ANOVA para medidas repetidas com pós-teste de Tukey.

Os gráficos a seguir (Figura 8) demonstram o percentual de indivíduos com relação $P2/P1 \geq 1,0$ e $< 1,0$ antes e após a hemodiálise nas diferentes sessões da semana (1ª, 2ª ou 3ª), durante os 6 meses de acompanhamento. A hemodiálise foi capaz de reestabelecer a complacência cerebral ($P2/P1 < 1,0$) na maioria dos casos, com exceção da 2ª e 3ª sessão do quarto mês, 2ª sessão do quinto mês e 3ª sessão do sexto mês. Vale ressaltar que a população deste estudo compreende pacientes que, além de apresentar uma grave doença crônica, apresentam diversas comorbidades, as quais também podem impactar na complacência cerebral.

Figura 8 – Frequência de indivíduos com relação $P2/P1 \geq 1,0$ e $<1,0$ pré- e pós-diálise nas diferentes sessões da semana, durante o período de acompanhamento*



Fonte: A autora.

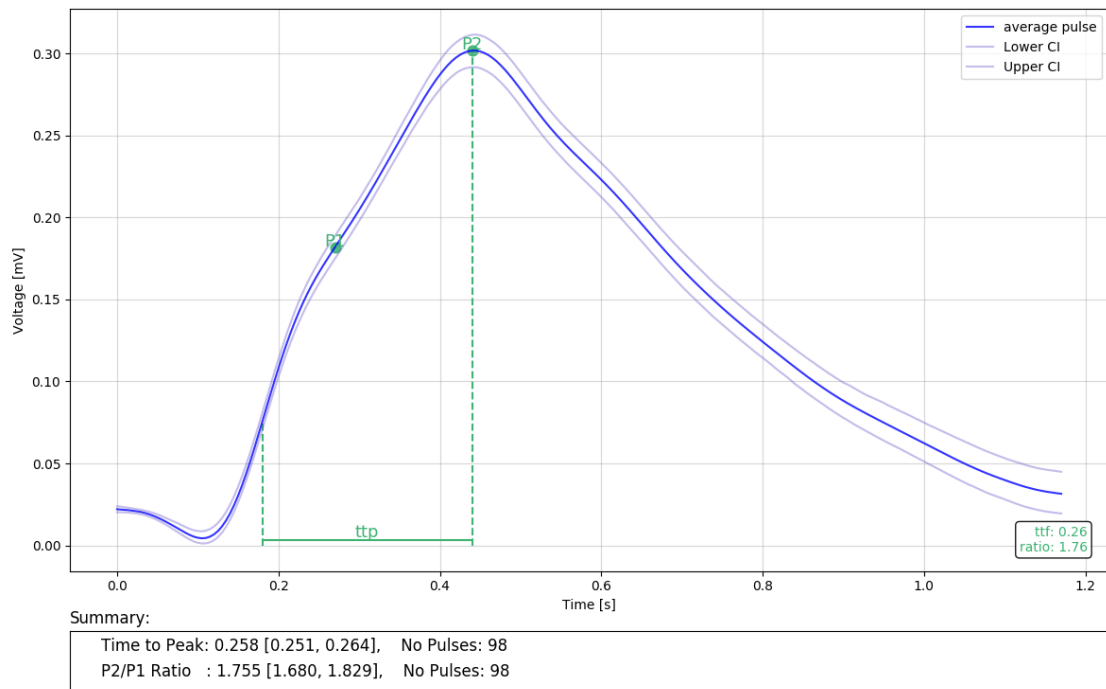
Notas: *A população do estudo consistiu em 42 pacientes em hemodiálise em que foram avaliadas 4.881 monitorações de pressão intracraniana. Os indivíduos foram acompanhados por um período de 6 meses. Valores de frequência relativa (%). Teste McNemar.

(ns) não significativo

(s) significativo

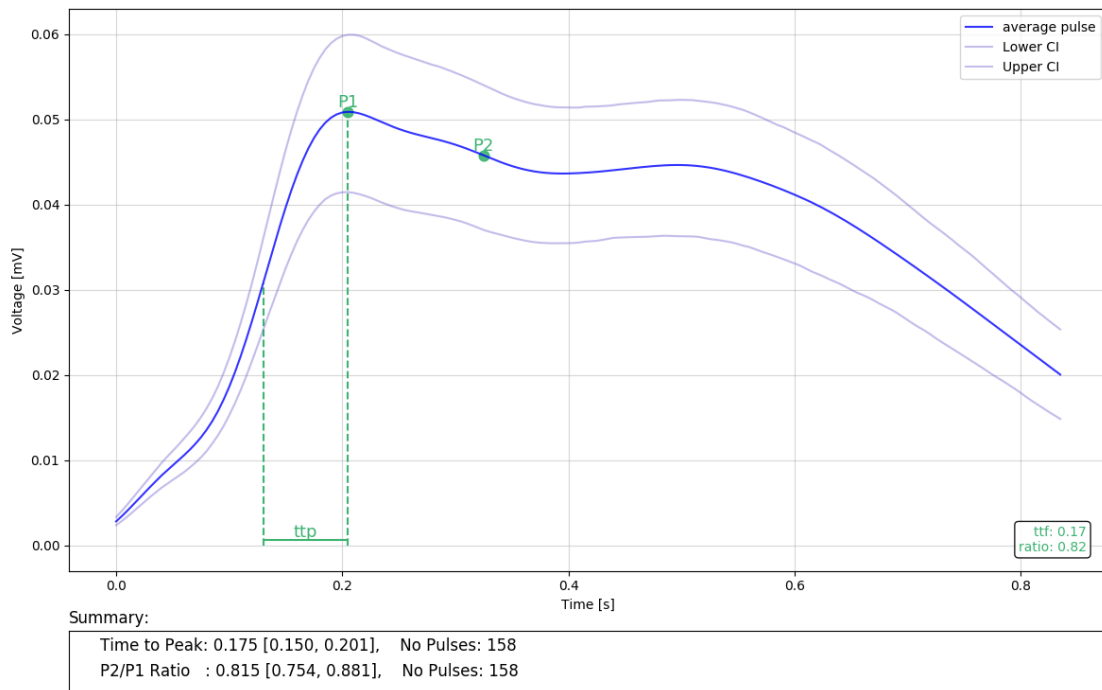
As Figuras 9-14 representam os padrões de curva de PIC encontrados nos pacientes deste estudo durante as sessões de hemodiálise. As Figuras 9 e 10 referem-se aos momentos pré e pós diálise respectivamente, de um paciente em determinada sessão. Este foi o perfil predominante neste estudo, onde a relação P2/P1 era $>1,0$ pré diálise (Figura 9) e $<1,0$ pós diálise (Figura 10). Os dados deste paciente foram publicados na forma de relato de caso e podem sugerir que a hemodiálise contribui para a melhora da complacência cerebral dos indivíduos com DRC em estágio terminal (RICKLI *et al.*, 2021).

Figura 9 – Curva de PIC pré-diálise evidenciando $P2 > P1$



Fonte: Elaborado por Brain4care® (RICKLI *et al.*, 2021).

Figura 10 – Curva de PIC pós-diálise evidenciando $P2 < P1$

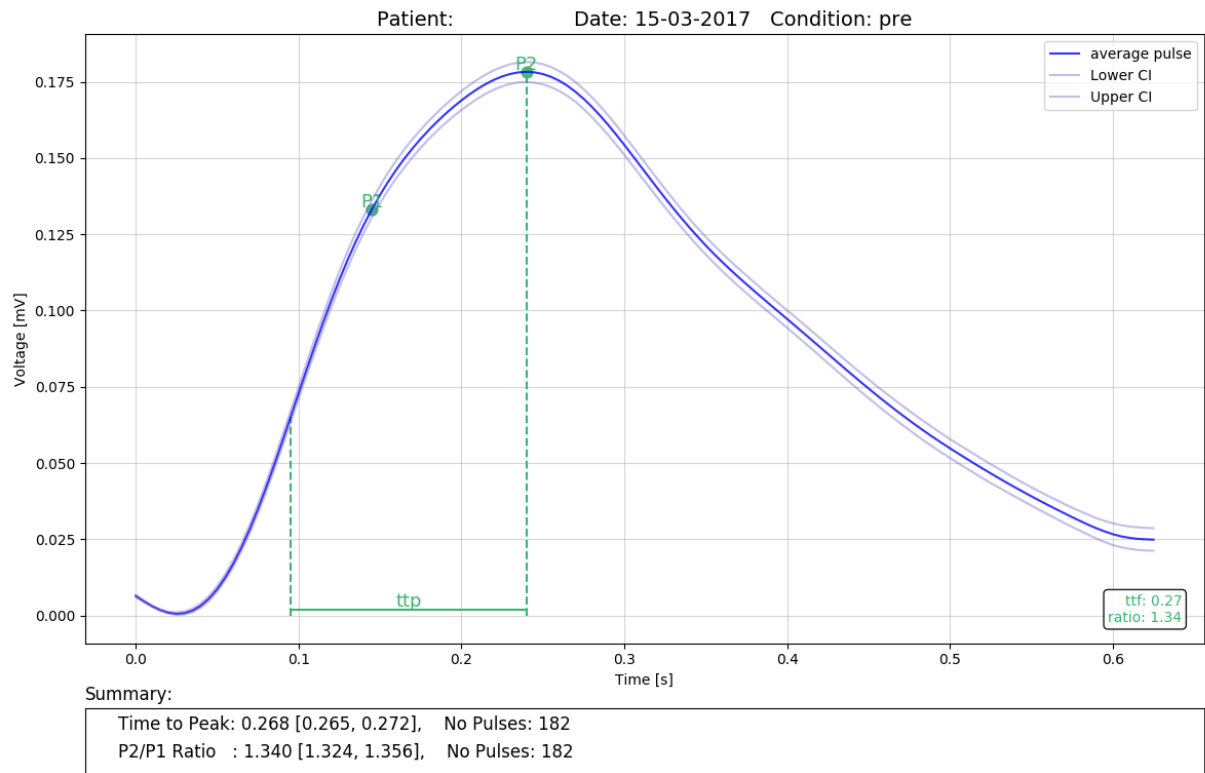


Fonte: Elaborado por Brain4care® (RICKLI *et al.*, 2021).

Em contrapartida, as Figuras 11 e 12 que também compreendem os momentos pré e pós diálise respectivamente de um paciente em uma sessão de hemodiálise, demonstram um caso onde a relação $P2/P1$ manteve-se $>1,0$ nos dois momentos de medição (pré e pós-diálise). Neste caso, sugere-se que outros fatores interferiram para que, apenas o tratamento hemodialítico, não fosse suficiente para reestabelecer a complacência cerebral do indivíduo. Cada paciente representa uma situação única e deve ser avaliado individualmente. Vale lembrar que a situação que mais se repetiu neste estudo foi a de um $P2 > P1$ pré-diálise com $P2 < P1$ pós-diálise.

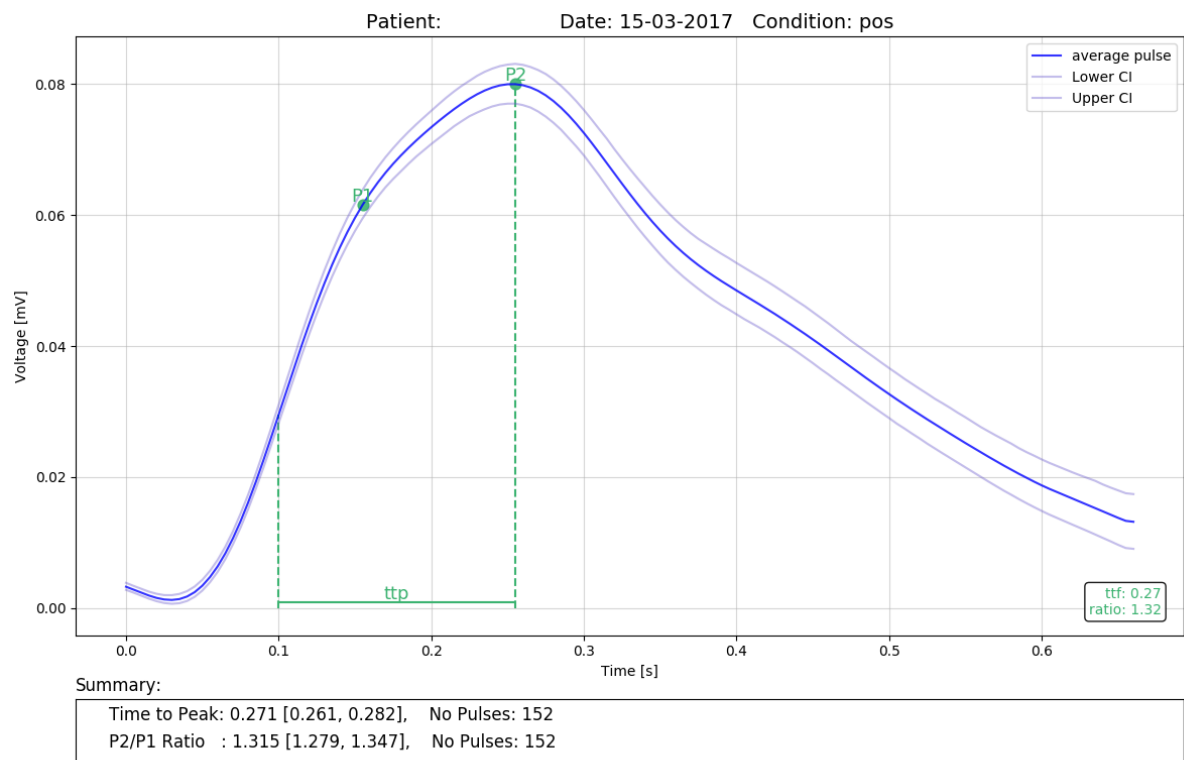
Ainda em relação às exceções, a última situação encontrada, e talvez a mais desafiadora, está demonstrada nas Figuras 13 e 14. Observa-se que nesta sessão de hemodiálise o paciente apresentou um padrão de curva de PIC pré-diálise normal evidenciada pela relação $P2/P1 < 1,0$ (Figura 13), contudo, no momento pós diálise (Figura 14) a relação $P2/P1$ apresentou-se $>1,0$. Sugere-se que isto possa ter acontecido por complicações durante a sessão de hemodiálise (intercorrências). Nenhum paciente deste estudo foi diagnosticado com SDD, que está diretamente relacionada a edema cerebral e aumento da PIC (KRANE, 1989; LUND *et al.*, 2017), no entanto, foi observada a presença de sintomas leves como cefaleia, câibras, náuseas e vômitos, os quais segundo Mistry (2019), podem representar uma forma leve, porém não diagnosticada, de SDD.

Figura 11 – Curva de PIC pré-diálise evidenciando $P2 > P1$



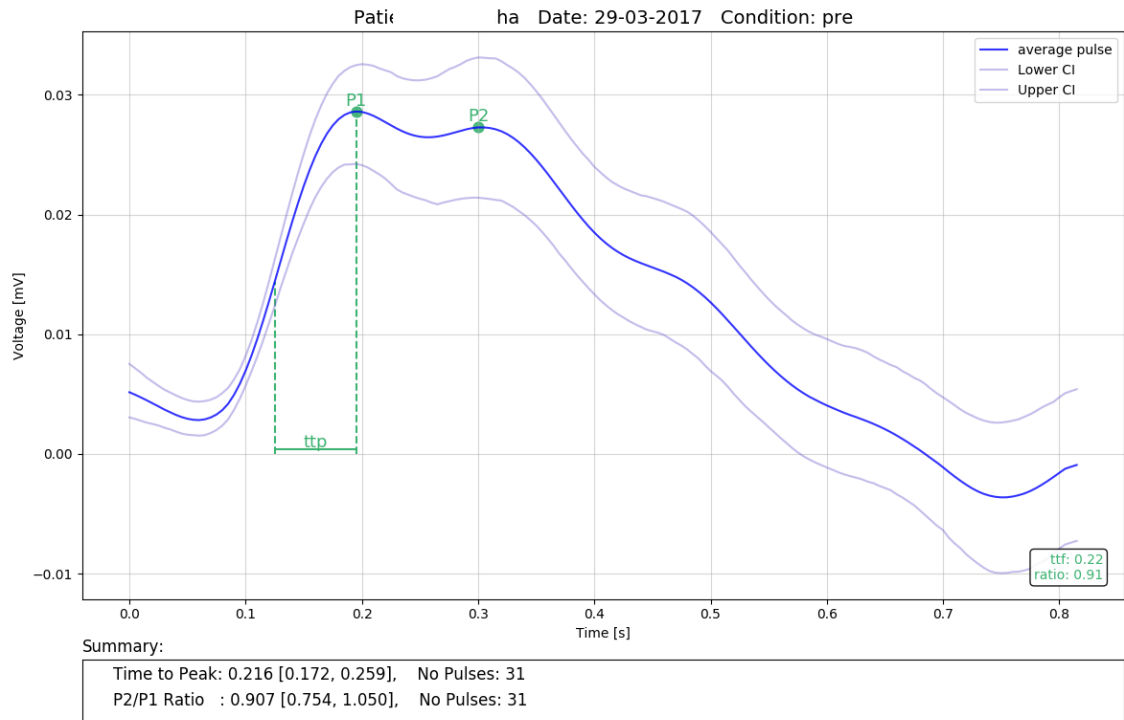
Fonte: Elaborado por Brain4care® (RICKLI *et al.*, 2021).

Figura 12 – Curva de PIC pós-diálise evidenciando $P2 > P1$



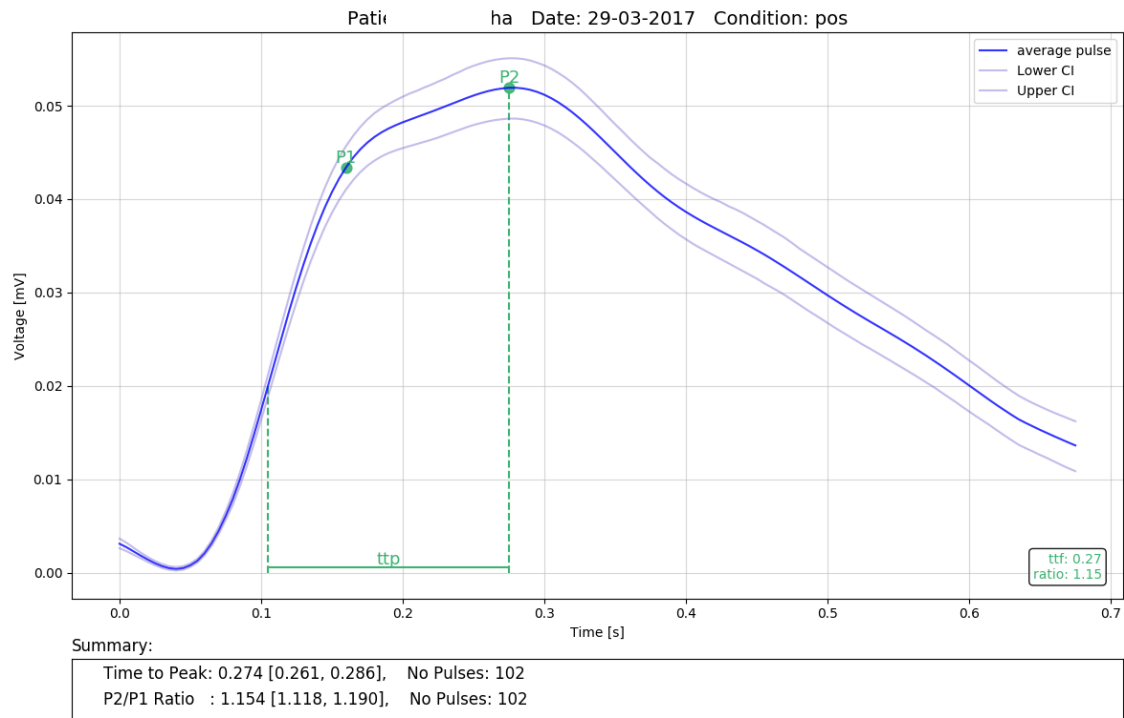
Fonte: Elaborado por Brain4care® (RICKLI *et al.*, 2021).

Figura 13 – Curva de PIC pré-diálise evidenciando $P2 < P1$



Fonte: Elaborado por Brain4care® (RICKLI *et al.*, 2021).

Figura 14 – Curva de PIC pós-diálise evidenciando $P2 > P1$



Fonte: Elaborado por Brain4care® (RICKLI *et al.*, 2021).

Os resultados apresentados neste trabalho confirmam o que se observou em um estudo anterior, no qual se avaliaram 60 voluntários e identificaram-se alterações nos parâmetros de PIC antes da sessão de hemodiálise em 17 indivíduos, sendo que destes, 12 apresentaram PIC normal pós-diálise, sugerindo que o tratamento em questão possa ser benéfico na normalização da PIC (BARBOSA, 2016), visto que, no presente estudo os parâmetros de PIC (TTP e relação P2/P1) dos pacientes reduziram significativamente em todos os meses acompanhados e nos diferentes momentos avaliados (1ª, 2ª e 3ª sessão) (Figura 6).

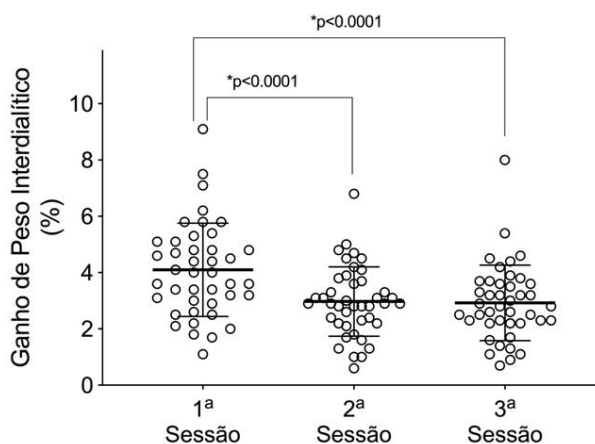
Em relação aos valores de TTP e relação P2/P1 se apresentarem mais alterados na 1ª sessão da semana (Figura 7), Foley e colaboradores (2011) alertaram para o fato de que mesmo os pacientes que participam de sessões regulares de hemodiálise apresentam maior risco de morte, ataques cardíacos e admissões hospitalares (infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, disritmia e acidente vascular cerebral) na sessão após a qual se dá um intervalo de dois dias (1ª sessão da semana) do que nas demais sessões do tratamento.

O GPID refere-se a quantidade de sal e líquidos ingeridos entre uma sessão e outra de diálise e é influenciado por diversos fatores. Recomenda-se que o GPID corresponda no máximo a 4,5% do “peso seco” (FOUQUE *et al.*, 2007). Recentemente observou-se um maior risco de mortalidade em pacientes com GPID $\geq 5,7\%$ e maior risco de hospitalização por sobrecarga de fluídos casos de GPID $\geq 4\%$ (WONG *et al.*, 2017).

Nesta pesquisa o GPID foi avaliado (Figura 15) e correlacionado aos parâmetros de PIC (TTP e relação P/P1), porém, não foi observada correlação significativa ($r=-0,2359$ e $p=0,1326$ para TTP pré-diálise e GPID, $r=0,1635$ e $p=0,3008$ para relação P2/P1 pré-diálise e GPID). Os resultados do GPID mostraram-se significativamente mais elevados na primeira sessão de hemodiálise ($p<0,0001$) (Figura 15), isto pode ter acontecido pelo fato de que entre a 3ª e a 1ª sessão da semana existe um intervalo maior, de dois dias. O maior intervalo de tempo pode resultar em maior acúmulo de líquidos no organismo, refletindo no GPID.

Um maior GPID está associado a complicações como o aumento da pressão arterial pré-diálise (KUIPERS *et al.*, 2013) e hipotensão intradialítica, devido à rápida remoção de fluídos durante a sessão de hemodiálise (LAI *et al.*, 2012), além de elevação das taxas de mortalidade (FLYTHE; CURHAN; BRUNELLI, 2013; SARKAR; KOTANKO; LEVIN, 2006). De acordo com Ipema e colaboradores (2016) é fundamental a realização de um aconselhamento individualizado aos pacientes em tratamento sobre a restrição de sal e líquidos, a fim de evitar complicações.

Figura 15 – Ganho de peso interdialítico nas diferentes sessões de hemodiálise da semana



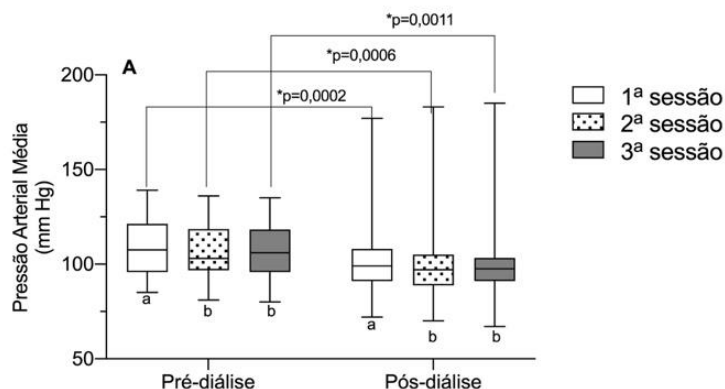
Fonte: A autora.

Notas: Foram observadas diferenças estatísticas significativas para o parâmetro ganho de peso interdialítico ao compará-lo com as diferentes sessões de hemodiálise da semana (1ª, 2ª e 3ª) ($p<0,05$, ANOVA para medidas repetidas e pós teste de Tukey).

Segundo Dimitri e colaboradores (2018) pode haver uma comunicação ou interação direta entre o coração e o cérebro, ao observar que quando a PIC se eleva, a FC também aumenta. Pautando-se nestas informações, foi avaliada a FC comparando os momentos pré- e pós-diálise, porém, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas (pré-diálise $p=0,1937$; pós-diálise $p=0,3214$).

A PAM influencia na PIC por alterar o fluxo sanguíneo cerebral (FSC). O FSC permanece constante dentro de uma faixa de variação da PAM de 50-160 mmHg. Quando o FSC aumenta, ocorre vasodilatação, aumentando o volume sanguíneo cerebral, que consequentemente eleva a PIC (REIVICH, 1964). Ao correlacionar os parâmetros de PIC (TTP e relação P2/P1) com a PAM pré- e pós-diálise, não se observou correlação significativa ($r=-0,0339$ e $p=0,8313$ para TTP e PAM pré-diálise, $r=0,2043$ e $p=0,1943$ para relação P2/P1 e PAM pré-diálise, $r=-0,0187$ e $p=0,9064$ para TTP e PAM pós-diálise, $r=-0,0079$ e $p=0,9603$ para relação P2/P1 e PAM pós-diálise), no entanto, foi possível observar que a PAM pré-diálise é maior que a PAM pós-diálise ($p<0,01$) e que ocorreu diferenças significativas entre as diferentes sessões nos momentos pré- e pós-diálise (letras diferentes) ($p<0,05$) (Figura 16).

Figura 16 – Pressão arterial média nas diferentes sessões de hemodiálise da semana



Fonte: A autora.

Notas: Foram observadas diferenças estatísticas significativas para o parâmetro pressão arterial média (PAM) ao compará-lo com as diferentes sessões de hemodiálise da semana (1ª, 2ª e 3ª).

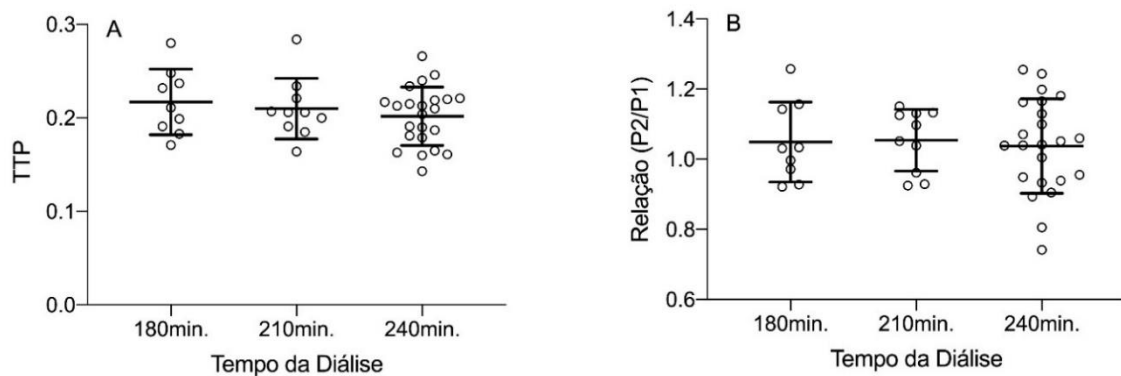
Letras diferentes, diferenças significativas entre as diferentes sessões nos momentos pré- e pós-diálise ($p < 0,05$, ANOVA para medidas repetidas e pós-teste de Tukey)

Após observar valores mais alterados dos parâmetros de PIC (TTP e relação P2/P1) (Figura 7), do GPID (Figura 15) e da PAM (Figura 16) na primeira sessão da semana, justamente após o maior intervalo entre as sessões de hemodiálise, sugere-se que os pacientes devam ser mais bem orientados em relação aos cuidados com a dieta neste período (baixa ingestão de sal e líquidos). Além disso, estes resultados levantam as seguintes indagações: não seria adequado rever os protocolos utilizados? Este intervalo de dois dias, de forma alguma poderia ser evitado, por meio da realização de sessões com apenas um dia de intervalo? Quais os impactos positivos esta mudança traria na qualidade de vida e na sobrevivência destes indivíduos?

De acordo com Kotanko e colaboradores (2016), a realização de hemodiálise diária contínua, seja diurna ou noturna, reduz de forma significativa a pressão arterial e o número de prescrições de medicamentos anti-hipertensivos, em comparação com sessões de hemodiálise realizadas três vezes por semana.

Os voluntários também foram agrupados de acordo com a duração da sessão de diálise (Figura 17), a fim de se avaliar possíveis reflexos negativos na complacência cerebral, de indivíduos que realizam sessões de diálise mais curtas (180 e 210 minutos). Entretanto, não foram observadas diferenças estatísticas significativas para os parâmetros TTP ($p = 0,4684$) e relação P2/P1 ($p = 0,9277$) ao compará-los com pacientes que realizaram sessões mais longas (240 minutos).

Figura 17 – Comparação entre os parâmetros de PIC de pacientes com sessões de diálise com duração de 180, 210 e 240 minutos



Fonte: A autora.

Notas: (A) TTP: *time to peak*; (B) Relação P2/P1.

Não foram observadas diferenças significativas considerando a duração da sessão tanto para TTP como para Relação P2/P1 ($p > 0,05$, ANOVA para medidas repetidas).

Os parâmetros clínicos (Tabela 3) e de pressão intracraniana (Figura 18) foram avaliados considerando o gênero dos voluntários (masculino e feminino) e os resultados demonstraram que independente do gênero, a hemodiálise diminuiu significativamente os valores dos parâmetros TTP e relação P2/P1. Com isso, fica mais evidente o efeito do tratamento *per se*, à medida que questões específicas dos gêneros masculino e feminino parecem não interferir no desfecho do procedimento.

TABELA 3 – Características da amostra incluída no estudo de acordo com o gênero

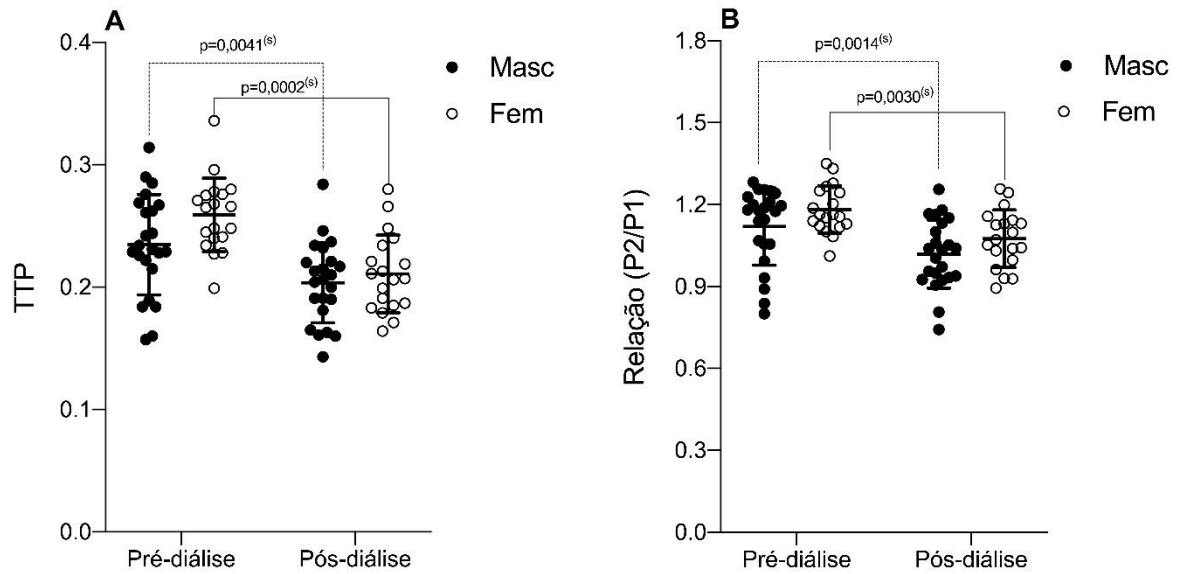
Parâmetros	Masculino (n=23)	Feminino (n=19)	*Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	59,5 ± 16,5	51,3 ± 16,1	0,1133 ^(ns)
Nº de Comorbidades	1,7 ± 1,0	0,7 ± 0,8	0,0012 ^(s)
Tempo de Diálise (anos)	3,6 ± 3,2	6,2 ± 6,1	0,4967 ^(ns)
Duração da sessão (min.)	228,3 ± 21,7	210,0 ± 24,5	0,0143 ^(s)
Nº de Medicamentos	7,7 ± 2,1	5,6 ± 1,8	0,0018 ^(s)
Kt/V	1,2 ± 0,2	1,5 ± 0,2	<0,0001 ^(s)

Notas: *teste *t student*

^(ns) não significativo

^(s) significativo

Figura 18 – Parâmetros de PIC de acordo com o gênero, nos momentos pré- e pós diálise



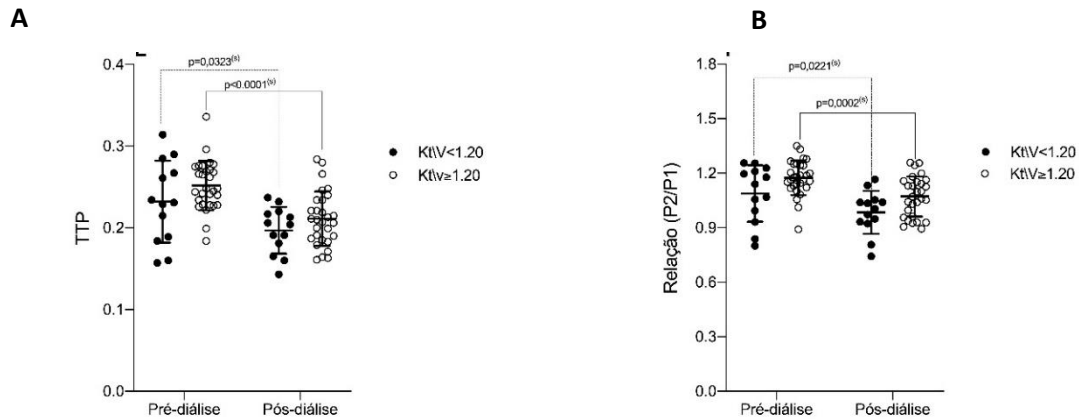
Fonte: A autora.

Notas: (A) TTP: *time to peak*; (B) Relação P2/P1.

Dot-Plot (mediana e intervalo interquartílico) dos parâmetros TTP e relação P2/P1 dos gêneros masculino e feminino nos momentos pré- e pós-diálise. Foram observadas diferenças significativas ($p < 0.05$) nos valores de TTP e relação P2/P1 pré- e pós-diálise independente do paciente ser do gênero masculino ou feminino. Teste *t* de *student* pareado.

Em relação ao Kt/V, foi sugerido que a hemodiálise de qualidade, ou seja, que apresente um Kt/V superior a 1,20, possa auxiliar na normalização da PIC (BARBOSA, 2016). Contudo, foi observado que independente de o paciente passar por hemodiálise considerada de qualidade ou não (previamente definidas em função do valor de Kt/V), o procedimento foi capaz de melhorar a complacência cerebral dos voluntários (Figura 19).

Figura 19 – Parâmetros de PIC pré- e pós diálise e o Kt/V



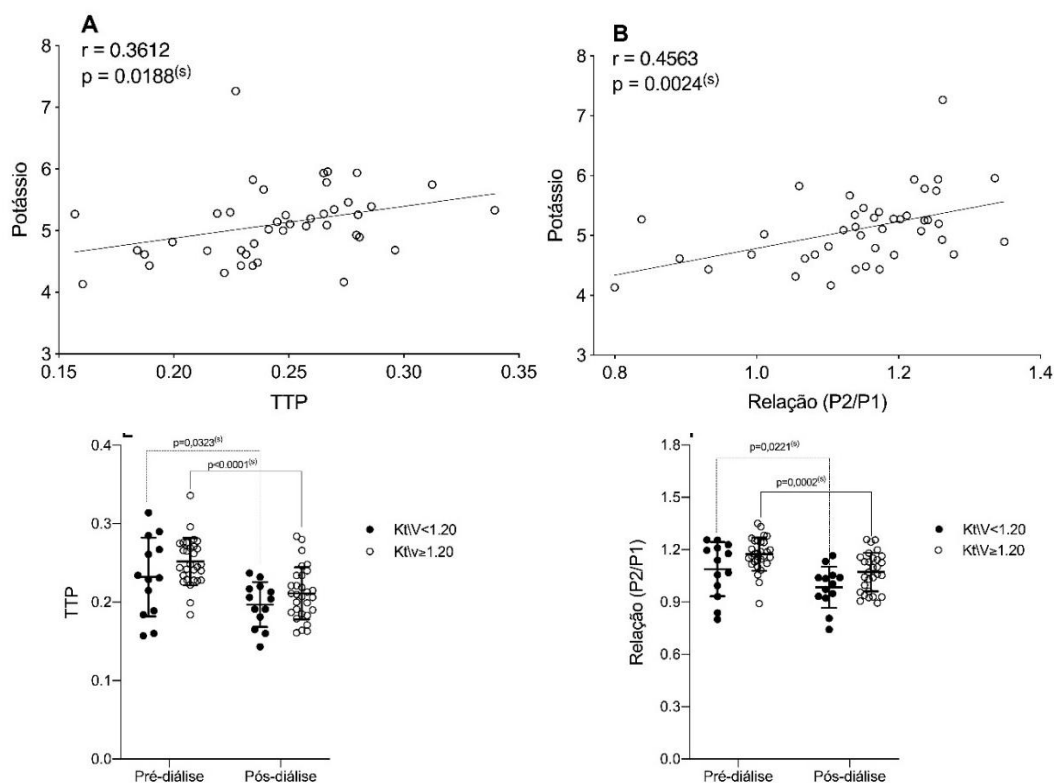
Fonte: A autora.

Notas: (A) TTP: *time to peak*; (B) Relação P2/P1.

Dot-Plot (mediana e intervalo interquartilico) dos parâmetros TTP e relação P2/P1 dos pacientes com Kt/V $\geq 1,20$ e $< 1,20$ nos momentos pré- e pós-diálise. Não foi observada correlação entre os parâmetros de PIC (TTP e relação P2/P1) e o índice que avalia a qualidade da diálise Kt/V. Foram observadas diferenças significativas ($p < 0,05$) nos valores de TTP e relação P2/P1 pré- e pós-diálise independente do paciente ter realizado uma diálise de boa qualidade (Kt/V $\geq 1,20$) ou não (Kt/V $< 1,20$). Teste *t* de *student* pareado.

Quanto ao perfil laboratorial dos voluntários, os parâmetros TTP e relação P2/P1 foram correlacionados com os resultados dos parâmetros bioquímicos e hematológicos dos pacientes e foi observada uma correlação positiva com o potássio sérico ($r=0,4563$ e $p=0,0024$ para relação P2/P1 e $r=0,3612$ e $p=0,0188$ para TTP) (Figura 20). Não foram observadas correlações significativas entre os resultados dos exames cálcio, creatinina, fósforo, alanina aminotransferase (TGP), ureia pré- e pós-diálise, hemoglobina e hematócrito com os parâmetros de PIC não invasiva.

Figura 20 – Correlação entre os níveis de potássio e os parâmetros de PIC*



Fonte: A autora.

Notas: A. Correlação positiva entre os níveis de potássio e os valores do parâmetro TTP (*time to peak*); ($p < 0,05$, correlação de *Person*). ^(s) significativo

B. Correlação positiva entre os níveis de potássio e os valores do parâmetro relação P2/P1; ($p < 0,05$, correlação de *Person*). ^(s) significativo

*A população do estudo consistiu em 42 pacientes em hemodiálise. Foram avaliados níveis de potássio obtidos em 6 meses de acompanhamento correlacionando os resultados com os parâmetros de PIC (TTP e Relação P2/P1).

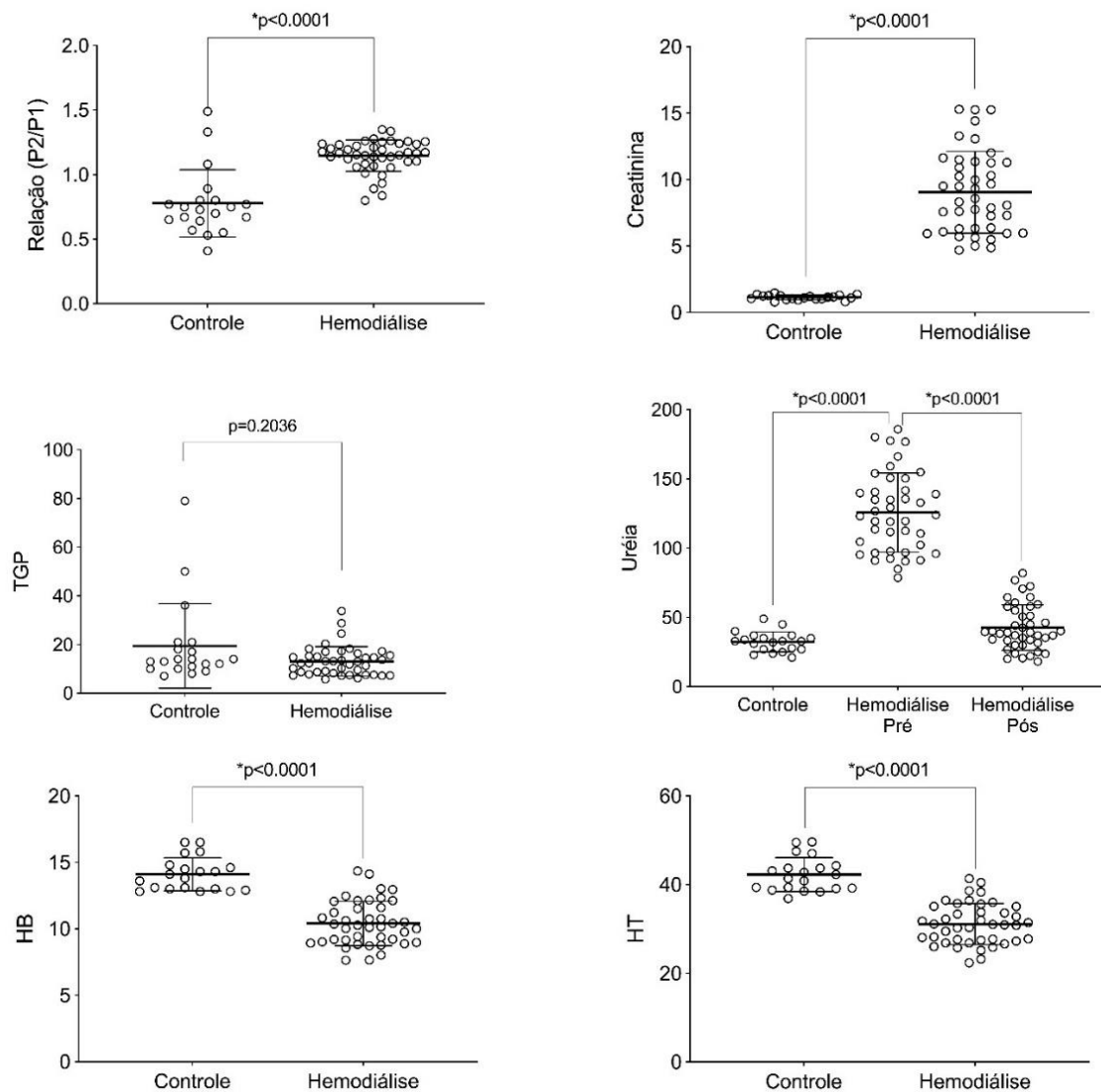
A hipercalemia é frequente nos pacientes com DRC (dialítica ou não dialítica) e pode ter várias causas como excreção renal inadequada, alta ingestão alimentar de potássio, acidose, resistência à insulina e o uso de medicamentos (INGELFINGER, 2015). O paciente com altos níveis de potássio pode apresentar alterações sensoriais como parestesias e paralisia flácida (CENEVIVA; VICENTE, 2008). A hipercalemia também tem sido relacionada a neuropatia periférica (ARNOLD *et al.*, 2018). Além disso, pode causar instabilidade na membrana dos miócitos do músculo cardíaco e resultar em arritmias cardíacas, bem como a morte súbita por parada cardíaca em diástole. A hemodiálise, que demonstrou melhorar a complacência cerebral dos pacientes com DRC em estágio terminal, é reconhecida como o método mais eficaz para adequar os níveis de potássio (CENEVIVA; VICENTE, 2008).

Por fim, comparou-se os dados da relação P2/P1 e parâmetros laboratoriais dos pacientes do estudo com os dados do grupo controle (Figura 21). Para avaliar se os dados dos indivíduos pertencentes ao grupo controle eram passíveis de comparação com os dados do

grupo hemodiálise foi verificado previamente idade e gênero. A média de idade foi de $57,25 \pm 13,62$ para o grupo controle e de $55,8 \pm 16,5$ para o grupo hemodiálise e em relação ao gênero, 40% dos pacientes do grupo controle eram do gênero feminino, frente a 45,2% do grupo hemodiálise. Com base nestes resultados, foi observado que os grupos poderiam ser comparados.

Foi possível perceber que a relação P2/P1 de DRC em estágio final foi significativamente maior que a de indivíduos sem doença renal conhecida. Também foi possível notar diferença estatística significativa para os parâmetros laboratoriais creatinina, ureia, hematócrito e hemoglobina ($p < 0.05$).

Figura 21 – Comparação entre os grupos controle e hemodiálise quanto a relação P2/P1 e parâmetros laboratoriais



Fonte: A autora.

Notas: Foram observadas diferenças significativas ($p < 0.05$) nos valores de relação P2/P1, hemoglobina (HB), creatinina, ureia e hematócrito (HT) entre os grupos avaliados (controle e hemodiálise). Não foi observada diferença estatística significativa para o parâmetro TGP ($p > 0.05$). Teste *t* de *student*.

Como esperado, os níveis de creatinina e ureia foram significativamente mais altos ($p<0.0001$) nos pacientes com DRC em estágio terminal ao compará-los com um grupo de indivíduos sem doença renal conhecida (Figura 21). Também foi observado que a ureia pós-diálise diminuiu significativamente em relação a ureia pré-diálise ($p<0.0001$), o que faz sentido à medida que os níveis séricos de ureia pré- e pós-diálise são utilizados para avaliar o Kt/V e o tratamento hemodialítico deve proporcionar ao paciente remoção adequada de solutos urêmicos (FERRABOLI *et al.*, 1998).

A anemia normocítica normocrômica é uma complicação comum da DRC (BONOMINI *et al.*, 2016) e ocorre principalmente devido à diminuição da produção de eritropoetina pelos rins, tornando o nível insuficiente para a produção adequada de hemácias. Também pode ser causada por deficiência nutricional, estresse oxidativo, inflamação, diminuição do tempo de vida dos glóbulos vermelhos devido a toxinas urêmicas e uso de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (STAUFFER; FAN, 2014).

A anemia contribui para sintomas como fadiga, dispnéia, redução da tolerância ao exercício, depressão e consequências cardiovasculares (KATAOKA *et al.*, 2015) e é considerada um importante fator de risco que contribui para a mortalidade destes pacientes (JUNG *et al.*, 2015). Um estudo publicado por nosso grupo de pesquisa, que avaliou parâmetros laboratoriais de pacientes com DRC em estágio terminal com e sem doença cardiovascular, demonstrou uma queda significativa ($p=0.0001$) da hemoglobina e hematócrito destes pacientes, ao compará-los com um grupo controle de indivíduos saudáveis (RICKLI *et al.*, 2019).

De acordo com Hayashi e colaboradores (2015) é importante que seja dada atenção a anemia de pacientes em hemodiálise no intuito de prevenir doenças cardiovasculares. Reconhecidamente, as doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito de pacientes com DRC em estágio terminal (KHATIWADA *et al.*, 2015). Para tratamento da anemia, frequentemente são utilizados agentes estimuladores da eritropoiese e terapia adjuvante de ferro (BONOMINI *et al.*, 2016).

7 CONCLUSÃO

Conclui-se a partir dos resultados apresentados, que há diferença entre a os parâmetros de PIC monitorados de forma não invasiva entre os momentos pré-diálise e pós-diálise dos pacientes com DRC em estágio terminal com predomínio de pior complacência cerebral no momento pré-diálise, além disso, este padrão de alterações se mantém ao longo dos meses. Uma pior complacência cerebral foi observada na primeira sessão de hemodiálise da semana, provavelmente devido ao maior intervalo de tempo entre a sessão anterior.

Constatou-se que independente de o paciente ter uma boa diálise, avaliada pelo Kt/V, a hemodiálise foi capaz de reestabelecer a complacência cerebral na maioria dos casos ($P2 < P1$). Ao correlacionar os exames laboratoriais dos pacientes em hemodiálise com os parâmetros de PIC foi possível observar uma correlação positiva significativa entre o potássio sérico e os parâmetros TTP e relação P2/P1. Não foi observada correlação entre PAM, GPID e FC dos voluntários em hemodiálise com a complacência cerebral.

Observou-se que a complacência cerebral de pacientes com DRC em estágio terminal, bem como os parâmetros laboratoriais, creatinina, ureia, hemoglobina e hematócrito são significativamente piores que a de indivíduos sem doença renal conhecida. As diferenças entre os grupos em relação aos parâmetros laboratoriais eram esperadas. Uma atenção deve ser dada aos parâmetros hematológicos, considerando que a anemia está relacionada às doenças cardiovasculares, principal causa de óbito destes pacientes. Já em relação à complacência cerebral, os resultados deste trabalho permitem sugerir que a complacência cerebral de pacientes com DRC em estágio terminal deve ser levada em consideração, na adequação da hemodiálise e ao avaliar complicações/intercorrências.

Desta forma, com os resultados obtidos neste estudo sugere-se que o método Brain4care® possa ser utilizado em centros de TRS e unidades de tratamento intensivo que realizem hemodiálise de indivíduos com insuficiência renal aguda e crônica, contribuindo na avaliação clínica destes pacientes e colaborando no manejo de eventuais intercorrências como a SDD.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-KADER, K.; PALEVSKY, P. M. Acute Kidney Injury in the Elderly. **Clinics in Geriatric Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 331-358, ago. 2009.
- ADAMS, J. P.; MCKINLAY, J.; BELL, D. Neurocritical Care: A Guide to Practical Management. **Journal of the Intensive Care Society**, [s. l.], v. 11, p. 215-215, 2010.
- ALMEIDA, M. I. C. *et al.* Perfil dos pacientes renais crônicos de um hospital público da Bahia. **Revista Enfermagem Contemporânea**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 157-168, dez. 2013.
- ANTONIAZZI, A. L. *et al.* Cefaléia relacionada à hemodiálise: Análise dos possíveis fatores desencadeantes e do tratamento empregado. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 60, n. 3, p. 614-618, set. 2002.
- ARNOLD, R. *et al.* Potassium control in chronic kidney disease: implications for neuromuscular function. **Internal Medicine Journal**, [s. l.], v. 49, n. 7, p. 817-825, set. 2018.
- ASGARI, M. R. *et al.* Incidence and severity of nausea and vomiting in a group of maintenance hemodialysis patients. **Journal of Renal Injury Prevention**, Bethesda, v. 6, n. 1, p. 49-55, set. 2016.
- ASGARI, M. R.; SOLEIMANI, M. **Intensive Care in ICU, CCU and Dialysis Wards**. 28 ed. Tehran: Boshra, 2014.
- AVEZAAT, C.; VAN EIJNDHOVEN, J.; WYPER, D. Cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationships. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 42, n. 8, p. 687-700, ago. 1979.
- AZAR, A. T. Increasing dialysate flow rate increases dialyzer urea clearance and dialysis efficiency: an in vivo study. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, Riyadh, v. 20, n. 6, p. 1023-1029, out. 2009.
- BAGSHAW, S. M. *et al.* Dialysis Disequilibrium Syndrome: Brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure – A case report. **BMC Nephrology**, [s. l.], v. 5, n. 9, p. 1-5, ago. 2004.
- BALLESTERO, M. F. M. *et al.* Prediction of intracranial hypertension through noninvasive intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. **Child's Nervous System**, Bethesda, v. 33, n. 9, p. 1517-1524, set. 2017.
- BARBOSA, C. R. **Avaliação laboratorial e monitoração não invasiva da pressão intracraniana em pacientes submetidos à hemodiálise**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2016.
- BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.
- 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. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 93-108, mar. 2011.

BEZERRA, T. A. R. *et al.* In-flight analysis of intracranial pressure in pilots undergoing variation in Gz. **Aeronautics and Aerospace Open Access Journal**, Budapest, v. 2, n. 3, p. 126-131, maio 2018.

BONOMINI, M. *et al.* New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 67, n. 1, p. 133-142, jan. 2016.

BORZOU, S. R. *et al.* The effect of increasing blood flow rate on dialysis adequacy in hemodialysis patients. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, Riyadh, v. 20, n. 4, p. 639-642, jul. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde**. Brasília, DF: MS, 2014.

BREITSAMETER, G.; FIGUEIREDO, A. E.; KOCHHANN, D. S. Cálculo de Kt/V em hemodiálise: comparação entre fórmulas. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 22-26, 2012.

BUENO, B. F. *et al.* Monitorização não invasiva da pressão intracraniana em idosos: um relato de morfologia de onda e complacência cerebral. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 6952-6960, 2021.

CABELLA, B. *et al.* Validation of a New Noninvasive Intracranial Pressure Monitoring Method by Direct Comparison with an Invasive Technique. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, [s. l.], v. 122, p. 93-96, 2016.

CARDIM, D. A. *et al.* Characterization of ICP behavior in an experimental model of hemorrhagic stroke in rats. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, [s. l.], v. 122, p. 121-124, 2016b.

CARDIM, D. A. *et al.* Characterization of intracranial pressure behavior in chronic epileptic animals: A preliminary study. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, [s. l.], v. 122, p. 329-333, 2016a.

CARDOSO, E. R.; ROWAN, J. O.; GALBRAITH, S. Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. **Journal of Neurosurgery**, [s. l.], v. 59, n. 5, p. 817-821, nov. 1983.

CASTRO, M. C. M. de. Atualização em diálise - complicações agudas em hemodiálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, 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**, Ribeirão Preto, v. 41, n. 3, p. 283-296, 2008.

CLARK, W. R.; HAMBURGER, R. J.; LYSAGHT, M. J. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. **Kidney International**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 2005-2015, dez. 1999.

CORESH, J.; JAFAR, T. H. Disparities in worldwide treatment of kidney failure. **The Lancet**, London, v. 385, n. 9981, p. 1926-1928, maio 2015.

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

CZOSNYKA, M.; PICKARD, J. D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 75, n. 6, p. 813-821, 2004.

DALIA, T.; TUFFAHA, A. M. Dialysis disequilibrium syndrome leading to sudden brain death in a chronic hemodialysis patient. **Hemodialysis International**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. E39-E44, jul. 2018.

DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Manual de Diálise**. 2. ed. [S. l.]: Medsi Editora Médica e Científica Ltda, 1996.

DAVENPORT, A. Balancing risks: blood pressure targets, intradialytic hypotension, and ischemic brain injury. **Seminars in Dialysis**, [s. l.], v. 27, p. 13-15, 2014.

DENHAERYNCK, K. *et al.* Prevalence and consequences of nonadherence to hemodialysis regimens. **American Journal of Critical Care**, Aliso Viejo, v. 16, n. 3, p. 222-236, maio 2007.

DEPNER, T. *et al.* Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study. **Kidney International**, [s. l.], v. 65, p. 1386-1394, 2004.

DIMITRI, G. M. *et al.* Simultaneous transients of intracranial pressure and heart rate in traumatic brain injury: Methods of analysis. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, [s. l.], v. 126, p. 147-151, 2018.

ELIXMANN, I. M. *et al.* Single pulse analysis of intracranial pressure for a hydrocephalus implant. **Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, [s. l.], v. 2012, p. 3939-3942, 2012.

ELOOT, S. *et al.* Removal of different classes of uremic toxins in APD vs CAPD: A randomized cross-over study. **Peritoneal Dialysis International**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 436-442, jul./ago. 2015.

FERRABOLI, R. *et al.* Tempo ideal pós-diálise para dosagem da uréia em diálise de alto fluxo e alta eficiência: importância do rebote da uréia no cálculo do Kt/V. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 282-285, 1998.

FLYTHE, J. E. *et al.* Association of Mortality Risk with Various Definitions of Intradialytic Hypotension. **Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 724-734, 2015.

FLYTHE, J. E.; CURHAN, G. C.; BRUNELLI, S. M. Disentangling the Ultrafiltration rate-mortality association: The respective roles of session length and weight gain. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.], v. 8, n. 7, p. 1151-1161, jul. 2013.

FLYTHER, J. E.; CURHAN, G. C.; BRUNELLI, S. M. Shorter length dialysis sessions are associated with increased mortality, independent of body weight. **Kidney International**, [s. l.], v. 83, n. 1, p. 104-113, set. 2012.

FOLEY, R. N. *et al.* Long Interdialytic Interval and Mortality among Patients Receiving Hemodialysis. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 365, p. 1099-1107, set. 2011.

FOUQUE, D. *et al.* EBPG guideline on nutrition. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [s. l.], v. 22, p. ii45-ii87, maio 2007.

FRIGIERI, G. *et al.* Analysis of a minimally invasive intracranial pressure signals during infusion at the subarachnoid spinal space of pigs. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, [s. l.], v. 126, p. 75-77, 2018b.

FRIGIERI, G. *et al.* Analysis of a non-invasive intracranial pressure monitoring method in patients with traumatic brain injury. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, [s. l.], v. 126, p. 107-110, 2018a.

GIUGNO, K. M. *et al.* Tratamento da hipertensão intracraniana. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 79, n. 4, p. 287-296, 2003.

GÖKSAN, B. *et al.* Haemodialysis-related headache. **Cephalalgia**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 284-287, 2004.

GOKSEL, B. K. *et al.* Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? **Headache**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 40-45, jan. 2006.

GOMIERO, L. A.; GUERREIRO, L. A. **Análise de ação da dipirona na pressão intracraniana de ratos detectada por método de monitoramento não invasivo**. 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) – Centro Universitário de Araraquara, Araraquara, 2013.

HATA, R. *et al.* Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial doppler ultrasonography. **Stroke**, Dallas, v. 25, p. 408-412, fev. 1994.

HAYASHI, T. *et al.* Anaemia and early phase cardiovascular events on haemodialysis. **Nephrology**, [s. l.], v. 20, n. S4, p. 1-6, dez. 2015.

HELD, P. J. *et al.* The dose of hemodialysis and patient mortality. **Kidney International**, [s. l.], v. 50, n. 2, p. 550-556, ago. 1996.

HIMMELFARB, J. *et al.* The current and future landscape of dialysis. **Nature Reviews Nephrology**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. 573-585, out. 2020.

HIRSCH, K. G. *et al.* Treatment of elevated intracranial pressure with hyperosmolar therapy in patients with renal failure. **Neurocritical Care**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 388-394, dez. 2012.

HUTCHINSON, A. *et al.* Living with breathlessness: A systematic literature review and qualitative synthesis. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 51, n. 2, p. 1-19, fev. 2018.

IKIZLER, T. A.; SCHULMAN, G. Hemodialysis: Techniques and prescription. **American**

Journal of Kidney Diseases, [s. l.], v. 46, n. 5, p. 976-981, out. 2005.

INGELFINGER, J. R. A New Era for the Treatment of Hyperkalemia? **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 372, n. 3, p. 275-277, jan. 2015.

IPEMA, K. J. R. *et al.* Causes and Consequences of Interdialytic weight gain. **Kidney and Blood Pressure Research**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 710-720, out. 2016.

JUNG, M. Y. *et al.* Optimal hemoglobin level for anemia treatment in a cohort of hemodialysis patients. **Kidney Research and Clinical Practice**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 20-27, mar. 2015.

JUNIOR, J. E. R. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 26, p. 1-3, 2004.

KATAOKA, H. *et al.* Relationship between anaemia management at haemodialysis initiation and patient prognosis. **Nephrology**, [s. l.], v. 20, n. S4, p. 14-21, dez. 2015.

KENNEDY, A. C.; LINTON, A. L.; EATON, J. C. Urea levels in cerebrospinal fluid after haemodialysis. **The Lancet**, London, v. 1, n. 7226, p. 410-411, fev. 1962.

KERR, P. G. International differences in hemodialysis delivery and their influence on outcomes. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 58, n. 3, p. 461-470, set. 2011.

KHATIWADA, S. *et al.* Thyroid dysfunction and dyslipidemia in chronic kidney disease patients. **BMC Endocrine Disorders**, [s. l.], v. 15, n. 65, p. 1-7, out. 2015.

KIMATA, N. *et al.* Gender, low Kt/V, and mortality in Japanese hemodialysis patients: Opportunities for improvement through modifiable practices. **Hemodialysis International**, Bethesda, v. 18, n. 3, p. 596-606, jul. 2014.

KIRKNESS, C. J. *et al.* Intracranial Pressure Waveform Analysis: Clinical and Research Implications. **Journal of Neuroscience Nursing**, Park Ridge, v. 32, n. 5, p. 271-277, 2000.

KJELLSTRAND, C. M. *et al.* Optimal dialysis frequency and duration: the “unphysiology hypothesis”. **Kidney International Supplement**, Bethesda, v. 8, p. S120-124, 1978.

KOTANKO, P. *et al.* FHN Trial Group. Effects of frequent hemodialysis on blood pressure: Results from the randomized frequent hemodialysis network trials. **Hemodialysis International**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 386-401, abr. 2016.

KRANE, N. K. Intracranial Pressure Measurement in a Patient Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 336-339, abr. 1989.

KUIPERS, J. *et al.* Variability of predialytic, intradialytic, and postdialytic blood pressures in the course of a week: A study of Dutch and US maintenance hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 779-788, out. 2013.

LAI, C. T. *et al.* Absolute interdialytic weight gain is more important than percent weight gain for intradialytic hypotension in heavy patients. **Nephrology**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 230-236, mar. 2012.

LANGFITT, T. W. *et al.* Transmission of Increased Intracranial Pressure. I. Within the Craniospinal Axis. **Journal of Neurosurgery**, [s. l.], v. 21, n. 11, p. 989-997, 1964.

LIEW, A. Perspectives in renal replacement therapy: Haemodialysis. **Nephrology**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 95-99, out. 2018.

LIN, C. M. *et al.* Intracranial pressure fluctuation during hemodialysis in renal failure patients with intracranial hemorrhage. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, [s. l.], v. 101, p. 141-144, 2008.

LOWRIE, E. G.; TEEHAN, B. P. Principles of prescribing dialysis therapy: implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study. **Kidney International Supplement**, Bethesda, v. 13, p. S113-S122, 1983.

LUND, A. *et al.* Increased Intracranial Pressure during Hemodialysis in a Patient with Anoxic Brain Injury. **Case Reports in Critical Care**, London, v. 2017, p. 1-4, mar. 2017.

MARSHALL, M. R. *et al.* Associations of hemodialysis dose and session length with mortality risk in Australian and New Zealand patients. **Kidney International**, [s. l.], v. 69, n. 7, p. 1229-1236, abr. 2006.

MASCARENHAS, S. *et al.* The new ICP minimally invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid. **Acta Neurochirurgica, Supplementum**, [s. l.], v. 114, p. 117-120, 2012.

MCCAUSLAND, F. R. *et al.* Hypertonic Mannitol for the Prevention of Intradialytic Hypotension: A Randomized Controlled Trial. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 74, n. 4, p. 483-490, out. 2019.

MISTRY, K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, Bethesda, v. 12, p. 69-77, abr. 2019.

MUSSO, C. G. *et al.* Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. **International Urology and Nephrology**, [s. l.], v. 48, n. 7, p. 1105-1110, jul. 2016.

NAGHAVI, M. *et al.* Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, London, v. 390, n. 10100, p. 1151-1210, set. 2017.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 39, p. S1-S266, 2002.

NEVES *et al.* Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 191-200, maio 2020.

NITTA, K. *et al.* Aging and chronic kidney disease. **Kidney and Blood Pressure Research**, [s. l.], v. 38, p. 109-120, 2014.

NUCCI, C. G. *et al.* Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. **Acta Neurochirurgica**, [s. l.], v. 158, n. 3, p. 581-588, mar. 2016.

PAIVA, W. S. **Considerações sobre o modelo experimental de hipertensão intracraniana e avaliação do sistema de microchip para monitoração de pressão epidural**. 2014. Tese (Livre Docência) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

PARKER, T. F. *et al.* Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 670-680, maio 1994.

PEREIRA, L. de P.; CAVALCANTE GUEDES, M. V. Hemodiálise: a percepção do portador renal crônico. **Cogitare Enfermagem**, Curitiba, v. 14, n. 4, p. 689-695, out./dez. 2009.

PIOVEZAN, S. Pesquisadores desenvolvem novos meios de medir pressão intracraniana. *In: G1*, [s. l.], 2015. Disponível em: <http://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2015/03/pesquisadores-desenvolvem-novos-meios-de-medir-pressao-intracraniana.html>. Acesso em: 25 fev. 2021.

PROVENZANO, M. *et al.* Temporal variation of Chronic Kidney Disease's epidemiology. **Giornale Italiano di Nefrologia**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 0-13, abr. 2019.

RAFI AHMED, A. *et al.* Hemodialysis Session Duration, Ultrafiltration Rate, Interdialytic Weight Gain and their Association with Albumin in Patients on Intermittent Hemodialysis in a Regional Dialysis Unit: A Cross-sectional Study. **Cureus**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. e3794, 2018.

RANGEL-CASTILLO, L.; GOPINATH, S.; ROBERTSON, C. S. Management of Intracranial Hypertension. **Neurologic Clinics**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 521-541, maio 2008.

REIVICH, M. Arterial Pco₂ and Cerebral Hemodynamics. **The American Journal of Physiology**, Rockville, v. 206, n. 1, p. 25-35, jan. 1964.

REMBOLD, S. M. *et al.* Perfil do doente renal crônico no ambulatório multidisciplinar de um hospital universitário. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 22, p. 501-504, 2010.

RIBEIRO, R. D. C. H. M. *et al.* Caracterização e etiologia da insuficiência renal crônica em unidade de nefrologia do interior do Estado de São Paulo. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 21, p. 207-211, 2008.

RICKLI, C. *et al.* Efeito da hemodiálise na complacência cerebral avaliada de forma não invasiva: relato de caso. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 10169-10177, jan. 2021.

RICKLI, C. *et al.* Serum Myeloperoxidase, C-reactive Protein and α 1-acid Glycoprotein: Insights about Cardiovascular Risk in End-stage Renal Disease. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, [s. l.], v. 128, n. 11, p. 731-736, maio 2019.

ROCHETTI BEZERRA, T. A. *et al.* In-flight analysis of intracranial pressure in pilots undergoing variation in Gz. **Aeronautics and Aerospace Open Access Journal**, Budapest, v. 2, n. 3, p. 126-131, maio 2018.

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

SALERNO, F. R.; PARRAGA, G.; MCINTYRE, C. W. Why Is Your Patient Still Short of Breath? Understanding the Complex Pathophysiology of Dyspnea in Chronic Kidney Disease. **Seminars in Dialysis**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 50-57, jan. 2017.

SANDS, J. J. *et al.* Intradialytic hypotension: Frequency, sources of variation and correlation with clinical outcome. **Hemodialysis International**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 415-422, abr. 2014.

SARAN, R. *et al.* Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: Associations with reduced mortality in the DOPPS. **Kidney International**, [s. l.], v. 69, n. 7, p. 1222-1228, abr. 2006.

SARKAR, S. R.; KOTANKO, P.; LEVIN, N. W. Interdialytic weight gain: Implications in hemodialysis patients. **Seminars in Dialysis**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 429-433, 2006.

SCRIBNER, B. H. *et al.* The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. **Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 719-726, abr. 1998.

SILVA, G. L. D.; THOMÉ, E. G. Complicações do procedimento hemodialítico em pacientes com insuficiência renal aguda: intervenções de enfermagem. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 30, n. 1, p. 33-39, 2009.

SKINNER, H. *et al.* Cerebral haemodynamics in patients with chronic renal failure: Effects of haemodialysis. **British Journal of Anaesthesia**, [s. l.], v. 94, n. 2, p. 203-205, fev. 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Hemodiálise**. SBN. [S. l.], 2021.
Disponível em: <https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/tratamentos/hemodialise/#:~:text=O%20tempo%20varia%20de%20acordo,semana%20ou%20at%C3%A9%20mesmo%20diariamente>. Acesso em: 10 abr. 2021.

SPRUCE, L. Preventing perioperative positioning and equipment injuries. **Surgical Patient Care**, [s. l.], p. 493-518, maio 2017.

STAUFFER, M. E.; FAN, T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 1, p. 2-5, jan. 2014.

STEINER, L. A.; ANDREWS, P. J. D. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. **British Journal of Anaesthesia**, [s. l.], v. 97, n. 1, p. 26-38, jul. 2006.

STEUBL, D.; INKER, LA. How best to estimate glomerular filtration rate? Novel filtration markers and their application. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 398-405, nov. 2018.

STEVENS, L. A. *et al.* Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 354, n. 23, p. 2473-2483, jun. 2006.

SWAMINATHAN, S. *et al.* Initial Session Duration and Mortality Among Incident Hemodialysis Patients. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 70, n. 1, p. 69-75, jul. 2017.

TENTORI, F. *et al.* Longer dialysis session length is associated with better intermediate

outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Nephrology Dialysis Transplantation**, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 4180-4188, nov. 2012.

TURIN, T. C. *et al.* Chronic kidney disease and life expectancy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 3182-3186, ago. 2012.

WATSON, P. E.; WATSON, I. D.; BATT, R. Total body water volumes for adults est from simple anthropometric measurements. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 27-39, 1980.

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

WONG, M. M. Y. *et al.* Interdialytic Weight Gain: Trends, Predictors, and Associated Outcomes in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 69, n. 3, p. 367-379, mar. 2017.

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

ZEPEDA-OROZCO, D.; QUIGLEY, R. Dialysis disequilibrium syndrome. **Pediatric Nephrology**, [s. l.], v. 27, n. 12, p. 2205-2211, dez. 2012.

APÊNDICE A – MÉDIA DOS PARÂMETROS TTP E RATIO

NUMERO	NOME	PRE_M_TTP_1_1	POS_M_TTP_1_1
1		0,21016638	0,162880078
2		0,297997637	0,177779839
3		0,309897985	0,264612502
4		0,223691455	0,232482039
5		0,261014332	0,211905093
6		0,286577145	0,173678709
7		0,307052063	0,196036592
8		0,19854239	0,17277028
9		0,286208631	0,257872662
10		0,141245463	0,152998218
11		0,229657846	0,213596003
12		0,252660356	0,174802152
13		0,272782124	0,174554387
14		0,290060066	0,206545294
15		0,235544397	0,222949189
16		0,190628636	0,201885474
17		0,274207485	0,189675719
18		0,229007011	0,214090977
19		0,300832241	0,238689927
20		0,177684263	0,235786825
21		0,298123836	0,185401159
22		0,300248615	0,199252694
23		0,238895136	0,178974976
24		0,195027656	0,159001505
25		0,28948081	0,236218718
26		0,260071809	0,175295007
27		0,251362534	0,194236256
28		0,2311054	0,213236845
29		0,220071102	0,207080026
30		0,259802216	0,160935761
31		0,25286482	0,196737485
32		0,256881522	0,268134726
33		0,249664717	0,186893397
34		0,250666018	0,193198088
35		0,251571212	0,243620818
36		0,202499597	0,190960199
37		0,208994588	0,28980102
38		0,231224445	0,222820276
39		0,277566856	0,15812785
40		0,265445229	0,229231248
41		0,210312612	0,194409743
42		0,255142188	0,168448949

PRE_M_TTP_1_2	POS_M_TTP_1_2	PRE_M_TTP_1_3	POS_M_TTP_1_3	PRE_M_TTP_1_4
0,239402695	0,264315559	0,234783548	0,223925374	0,274229329
0,293679162	0,171482308	0,272171262	0,164950228	0,249417052
0,284045117	0,286535607	0,259129075	0,279744698	0,246338932
0,202691996	0,239026014	0,280679512	0,202411055	0,207728449
0,235191893	0,25181666	0,147332253	0,25207688	0,200665693
0,206253494	0,131777795	0,245895819	0,180286464	0,219913128
0,247481276	0,221073583	0,180757175	0,172087595	0,246825626
0,233201252	0,170446265	0,224887421	0,175471117	0,293675598
0,262723126	0,171656405	0,20380128	0,232248719	0,273338359
0,185607706	0,134085162	0,194884432	0,132422038	0,248146593
0,202083922	0,223458302	0,259078259	0,147842457	0,220662897
0,236869359	0,191328783	0,29050345	0,206572675	0,29050345
0,191729094	0,228468883	0,229267615	0,229416082	0,248195544
0,236163661	0,218229369	0,29968101	0,228632131	0,267867221
0,245334046	0,257538466	0,273187167	0,226139249	0,257570167
0,225410804	0,152139433	0,228165231	0,146461017	0,258954379
0,226842822	0,235502716	0,313042754	0,224764892	0,219923807
0,283277691	0,211639399	0,254304282	0,199672573	0,271694504
0,231453199	0,200730813	0,23795467	0,216777984	0,282984589
0,208367594	0,205902479	0,167813429	0,166019734	0,167813429
0,289363493	0,23193325	0,264953515	0,145881559	0,264688407
0,219816888	0,164799114	0,294738329	0,180265284	0,271585786
0,279337759	0,127634931	0,273267814	0,189339692	0,269466084
0,245488668	0,208033826	0,237860453	0,199271918	0,217065957
0,288275225	0,224690404	0,322826957	0,218160042	0,278377804
0,260071809	0,175295007	0,236840176	0,191488199	0,288455921
0,217994698	0,145032429	0,228952145	0,184266352	0,281987382
0,244716287	0,205702535	0,196258373	0,225009081	0,245620695
0,221514515	0,211488184	0,222821934	0,183176113	0,260996077
0,255441515	0,211800979	0,325936837	0,210114105	0,227994451
0,263253535	0,19853198	0,341235022	0,205902448	0,272153399
0,316150112	0,236268545	0,273606002	0,23401395	0,281236337
0,294634683	0,261133849	0,295550954	0,263635543	0,248301191
0,281155573	0,199855468	0,261559137	0,28074084	0,304865529
0,20136031	0,233420648	0,213091789	0,2313273	0,250836455
0,260883663	0,189218237	0,253190602	0,232953537	0,276652712
0,237626144	0,251393976	0,265614776	0,225822524	0,231946064
0,25073813	0,142460064	0,20048095	0,150743058	0,200690148
0,258454452	0,200267812	0,251481765	0,23037615	0,246464846
0,264326803	0,330875986	0,24884949	0,299941238	0,27826117
0,24714229	0,212741238	0,259665368	0,223656967	0,268786218
0,218653893	0,238082304	0,252542103	0,245521841	0,285766611

POS_M_TTP_1_4	PRE_M_TTP_1_5	POS_M_TTP_1_5	PRE_M_TTP_1_6	POS_M_TTP_1_6
0,234289874	0,232057993	0,278809408	0,222348614	0,106265941
0,218243729	0,267500996	0,246606866	0,260371487	0,181710094
0,27135875	0,274240658	0,275395026	0,262460489	0,29469494
0,190512787	0,246805024	0,230282707	0,238387292	0,351008086
0,165743754	0,191063932	0,174694343	0,150764446	0,160793089
0,187053883	0,259315184	0,160458562	0,285731921	0,13728711
0,235448012	0,23827624	0,232405287	0,229243244	0,227577118
0,2287861	0,244663419	0,161475011	0,221870569	0,181951991
0,200195255	0,323587695	0,220320734	0,276531627	0,197560405
0,126886789	0,269468388	0,152913056	0,263082766	0,100242288
0,164441807	0,237103381	0,215654831	0,179226725	0,20050624
0,206572675	0,29050345	0,206572675	0,29050345	0,206572675
0,205530383	0,259978789	0,194185157	0,278751543	0,198435202
0,212917786	0,26162288	0,200593922	0,272344727	0,220558763
0,207874945	0,284979886	0,214521837	0,286347583	0,24558199
0,185354606	0,237512953	0,201718238	0,175450703	0,272382917
0,174114175	0,217568209	0,213377539	0,186089908	0,274211056
0,19018035	0,295721307	0,195891288	0,276109549	0,161966405
0,209475815	0,191982825	0,167430154	0,225831845	0,235275068
0,166019734	0,167813429	0,166019734	0,167813429	0,166019734
0,133856161	0,220029418	0,158345641	0,176931191	0,168772678
0,196125868	0,300322334	0,176160412	0,29787219	0,235185158
0,235544575	0,274124233	0,180536294	0,248814597	0,159136514
0,179309952	0,278663882	0,204986945	0,23127497	0,195484835
0,240247741	0,254923899	0,185659423	0,27686569	0,245317668
0,229957727	0,288455921	0,229957727	0,288455921	0,229957727
0,209398372	0,256433434	0,19857184	0,256433434	0,19857184
0,266619244	0,287388184	0,195763437	0,278374369	0,256833498
0,216670336	0,258452028	0,229862041	0,28509939	0,171425235
0,237625472	0,317599417	0,237303269	0,317599417	0,237303269
0,187055269	0,289033566	0,192853908	0,306900929	0,199680325
0,238972989	0,302368047	0,259429394	0,307414241	0,228337724
0,250412896	0,297763557	0,348966137	0,297763557	0,348966137
0,255183973	0,246583735	0,265469911	0,23353572	0,201650378
0,195342282	0,247589824	0,198652942	0,341209425	0,166963058
0,214797693	0,303844964	0,196532504	0,279498425	0,205682261
0,153775529	0,24367092	0,1740889	0,244200682	0,179326587
0,100427156	0,29252079	0,128489087	0,259265104	0,162367246
0,156407518	0,252027759	0,21230635	0,250848792	0,165996214
0,200027926	0,272491313	0,274264058	0,263864813	0,21590663
0,216310605	0,275757694	0,213840222	0,231783339	0,155548565
0,241698432	0,239877073	0,224959136	0,25927825	0,227085362

PRE_M_TTP_2_1	POS_M_TTP_2_1	PRE_M_TTP_2_2	POS_M_TTP_2_2	PRE_M_TTP_2_3
0,279365176	0,127831859	0,258561807	0,183500051	0,322877067
0,254125851	0,210840819	0,251034012	0,147520197	0,224142701
0,292890029	0,261709171	0,291577182	0,255447608	0,308161042
0,228755198	0,20853174	0,261947527	0,3067608	0,227855892
0,227811396	0,243321932	0,261266856	0,256924493	0,218685101
0,206584078	0,189033679	0,28314192	0,141284313	0,246772917
0,211877695	0,202477075	0,303331728	0,178611881	0,210382503
0,237021822	0,176821484	0,283634977	0,217826919	0,265251176
0,233751768	0,147634356	0,24534478	0,133972195	0,235662627
0,170699821	0,142934218	0,178454389	0,131013514	0,169760154
0,271142688	0,211871223	0,235417336	0,191192812	0,261220249
0,249029552	0,206551754	0,222745769	0,203812873	0,186882288
0,231127514	0,211923205	0,308041861	0,217327638	0,251296982
0,283844615	0,193074974	0,260094165	0,208963026	0,300773263
0,249371959	0,244579389	0,234157198	0,261630071	0,244759821
0,206334552	0,181036331	0,231525911	0,22705931	0,207434201
0,184323167	0,293827382	0,220854674	0,176249419	0,214422379
0,196730676	0,201755015	0,285246968	0,188208219	0,259982873
0,192464627	0,202669894	0,253670587	0,171726112	0,190531447
0,260951916	0,22422455	0,266242052	0,165906612	0,211631542
0,186962444	0,196298954	0,18516411	0,131990668	0,210507816
0,271443092	0,199889384	0,24916565	0,171456427	0,218515378
0,266631641	0,178030177	0,273029959	0,170484497	0,238346604
0,247581833	0,244496807	0,197700352	0,198997482	0,266108031
0,266137563	0,213860607	0,279189778	0,197170443	0,236662673
0,279467729	0,222137803	0,276947168	0,181947812	0,316573589
0,256599001	0,212928674	0,240012053	0,205211551	0,212373539
0,229053082	0,211760919	0,203264509	0,205735439	0,230488037
0,22027305	0,215801409	0,257060509	0,189504369	0,251426669
0,271017743	0,181395283	0,227658693	0,214165878	0,24654126
0,239490978	0,247211159	0,24767797	0,246151979	0,290114921
0,277881445	0,241305701	0,248557434	0,232997599	0,25880774
0,234598885	0,23677141	0,277886895	0,23620519	0,226751647
0,267440277	0,228348067	0,197364059	0,221730393	0,213874343
0,262313726	0,189981498	0,241095071	0,219988817	0,255095137
0,147212233	0,212630771	0,250250844	0,218062464	0,255007905
0,252692706	0,256658913	0,242529087	0,212490312	0,24529278
0,250984749	0,159092367	0,253145143	0,157257448	0,241495687
0,232489567	0,163855477	0,245382061	0,156530283	0,248550238
0,264737475	0,216633943	0,209425857	0,228697574	0,223823435
0,209127163	0,24072155	0,218665725	0,230761827	0,250069318
0,25153179	0,213888867	0,216280053	0,261510964	0,315608902

POS_M_TTP_2_3	PRE_M_TTP_2_4	POS_M_TTP_2_4	PRE_M_TTP_2_5	POS_M_TTP_2_5
0,192896407	0,209538663	0,162632923	0,280224707	0,230736558
0,214309557	0,289319818	0,19978965	0,262989145	0,258056054
0,276421367	0,263438823	0,303795711	0,286710853	0,288528767
0,209276243	0,321665664	0,233172739	0,212006631	0,173097143
0,163571625	0,171819744	0,18586626	0,151604351	0,181285944
0,149880383	0,243743171	0,210474715	0,204553814	0,163068746
0,217222458	0,241863755	0,181593849	0,243923123	0,229779798
0,155112767	0,265418292	0,162030053	0,259078407	0,178967068
0,189832953	0,275269538	0,195934498	0,290773931	0,185750626
0,168208609	0,211542035	0,139227431	0,121768284	0,21106871
0,220921499	0,245862337	0,249967445	0,228129103	0,245651301
0,219144863	0,186882288	0,219144863	0,186882288	0,219144863
0,211628918	0,176241388	0,189987283	0,265175364	0,22285654
0,230469275	0,306141513	0,182823939	0,248259747	0,221165912
0,198837245	0,228993219	0,206902457	0,285257769	0,176224449
0,160287081	0,223450603	0,171289994	0,204272961	0,150237793
0,180057609	0,209209735	0,204323892	0,188527565	0,225120044
0,205174053	0,226605653	0,196472485	0,238216712	0,219968677
0,168436928	0,18868884	0,169595921	0,241446218	0,185916257
0,214832993	0,261468846	0,197485898	0,261468846	0,197485898
0,227095825	0,22828341	0,201532668	0,229792421	0,255509631
0,199329405	0,302299975	0,206789843	0,262638557	0,148003604
0,162048976	0,258797324	0,246991453	0,272374696	0,199167169
0,198807389	0,177552273	0,20382908	0,185906435	0,188311413
0,172750412	0,193042282	0,135590869	0,275619791	0,212938872
0,211177117	0,305028077	0,217455323	0,305028077	0,217455323
0,208244372	0,195944498	0,217842842	0,289534701	0,240524721
0,247109707	0,30264257	0,215672944	0,266897743	0,198403847
0,193112716	0,285660671	0,208684808	0,233001514	0,231168923
0,19321763	0,259115999	0,219878606	0,315729994	0,233346532
0,224453293	0,298095951	0,184351085	0,255734794	0,185395162
0,271428398	0,286755735	0,232016234	0,304252648	0,284406053
0,351168513	0,216781637	0,283034062	0,216781637	0,283034062
0,225255636	0,247649903	0,237354823	0,254713094	0,295973534
0,202886176	0,287260243	0,187144645	0,260326343	0,237327546
0,217576999	0,217992748	0,204211808	0,273606576	0,208448166
0,251033352	0,226533222	0,152130654	0,271366805	0,190155923
0,191798538	0,205486849	0,10090891	0,248077853	0,10096011
0,194588305	0,264137488	0,173382386	0,272792704	0,229150422
0,251186061	0,258740107	0,24057627	0,251852665	0,277701695
0,235590246	0,263207148	0,181062685	0,282267554	0,218768409
0,222889774	0,261945501	0,240721372	0,304864461	0,201412744

PRE_M_TTP_2_6	POS_M_TTP_2_6	PRE_M_TTP_3_1	POS_M_TTP_3_1	PRE_M_TTP_3_2
0,235018698	0,107248491	0,180268613	0,141393757	0,255180569
0,200059794	0,273812122	0,204413811	0,197879919	0,400983188
0,286710853	0,288528767	0,236772127	0,264760342	0,28369238
0,243297698	0,188834107	0,261863995	0,171111074	0,109898346
0,148053184	0,200245711	0,25852834	0,223634307	0,186643853
0,209292735	0,187253547	0,328317426	0,113484275	0,244462866
0,301806182	0,189599356	0,181825273	0,130584214	0,235650909
0,262282678	0,192919058	0,238269255	0,270228149	0,215867866
0,257751354	0,22097517	0,232357023	0,151933769	0,239621989
0,132601238	0,190511457	0,136939989	0,13580024	0,199272237
0,247137486	0,148872477	0,256425102	0,190842911	0,212831629
0,186882288	0,219144863	0,22820821	0,189000716	0,257789593
0,265175364	0,22285654	0,237347375	0,182063932	0,221949367
0,248259747	0,221165912	0,250490994	0,200176169	0,271507794
0,287638371	0,203397766	0,330482532	0,242402206	0,246360893
0,211463373	0,158004522	0,208004287	0,193748366	0,190528819
0,170373014	0,206300953	0,243383966	0,219185988	0,222890804
0,237556053	0,177888959	0,197940125	0,195291281	0,237682263
0,26348062	0,209972442	0,159832233	0,195928359	0,256808293
0,261468846	0,197485898	0,260951916	0,22422455	0,176633597
0,213141872	0,160912206	0,221472396	0,130950799	0,24234443
0,262638557	0,148003604	0,309081588	0,210023595	0,331895589
0,272374696	0,199167169	0,22612616	0,189573668	0,252294458
0,147369393	0,183546576	0,199592504	0,129899029	0,261612092
0,275619791	0,212938872	0,24090349	0,211948202	0,289490556
0,305028077	0,217455323	0,233730497	0,192659343	0,233730497
0,289534701	0,240524721	0,238723105	0,180219612	0,224395992
0,192598326	0,204252848	0,222339591	0,239278732	0,163732497
0,270892455	0,177059051	0,229566651	0,154156961	0,224461351
0,315729994	0,233346532	0,163549668	0,150225789	0,234238294
0,274584272	0,252481846	0,252963776	0,27005954	0,35590831
0,304252648	0,284406053	0,281848427	0,282846993	0,214399523
0,216781637	0,283034062	0,200385108	0,203029541	0,335688037
0,201285626	0,214464262	0,267440277	0,228348067	0,228309214
0,166301818	0,228810336	0,276882895	0,218677371	0,287747542
0,27546825	0,196354467	0,269415794	0,190339531	0,290314356
0,271366805	0,190155923	0,274294117	0,253585036	0,215592922
0,248077853	0,10096011	0,297156155	0,202145029	0,319237653
0,263178152	0,192702283	0,187338821	0,145006836	0,230253998
0,252813772	0,24394654	0,265939292	0,190664986	0,273370122
0,255322544	0,148619661	0,235056734	0,225553761	0,276868184
0,35574623	0,185515459	0,197926426	0,154578778	0,192889897

POS_M_TTP_3_2	PRE_M_TTP_3_3	POS_M_TTP_3_3	PRE_M_TTP_3_4	POS_M_TTP_3_4
0,188103806	0,203525695	0,172796105	0,211402559	0,189511998
0,139076901	0,234327326	0,182087676	0,273216929	0,203251013
0,290757265	0,283406476	0,286348402	0,262975194	0,309168069
0,165819641	0,25753599	0,228408349	0,183543362	0,193212357
0,14950834	0,161144875	0,197837716	0,185351692	0,202374689
0,325507792	0,215004601	0,131769764	0,175399415	0,156653742
0,225373495	0,205848361	0,213847663	0,274797221	0,212774815
0,232938712	0,260256671	0,151711509	0,237469334	0,162438523
0,1874282	0,20791453	0,193389041	0,283618306	0,234989617
0,118283142	0,18258107	0,161787776	0,123231031	0,175101416
0,183398548	0,225470697	0,206283046	0,318935665	0,187248932
0,169288317	0,269728022	0,148976792	0,269728022	0,148976792
0,258200873	0,238001798	0,256481809	0,283955005	0,195812424
0,205663596	0,25864057	0,246149537	0,251592699	0,22650607
0,236087478	0,282045479	0,250019573	0,273778607	0,189284326
0,171862325	0,263437324	0,19315382	0,224152467	0,162990024
0,217911361	0,194882067	0,192821657	0,174058866	0,164155356
0,190766605	0,268719472	0,199573709	0,189490457	0,200969231
0,216883945	0,205899888	0,235421451	0,181273581	0,219718029
0,168275757	0,246412288	0,176306055	0,246412288	0,176306055
0,198149985	0,2211607	0,244623432	0,224623808	0,146395119
0,262552489	0,2619911	0,175756257	0,271146883	0,210663571
0,171597914	0,213107202	0,166936825	0,304374442	0,234944606
0,194837738	0,254630761	0,216439017	0,206343197	0,216072236
0,2468911	0,222338203	0,22030872	0,221228407	0,237939339
0,192659343	0,268508332	0,184548935	0,149437508	0,219204525
0,217891525	0,244966922	0,1861536	0,231321376	0,200966359
0,195659104	0,216813648	0,269410313	0,260172109	0,249091572
0,196883119	0,219662631	0,155173483	0,208064674	0,237376602
0,132193489	0,273572182	0,155979961	0,244489651	0,19710782
0,225215745	0,165473094	0,185756591	0,298194909	0,21098528
0,167189722	0,270557154	0,219252176	0,307764277	0,199256822
0,245208285	0,185485231	0,267341036	0,282682334	0,210762899
0,227712235	0,22811107	0,211487487	0,230530776	0,279481201
0,175825465	0,219407938	0,185347163	0,318142885	0,186248402
0,196541395	0,219526997	0,207274329	0,299598972	0,196345218
0,202580087	0,264042038	0,211384313	0,22960805	0,151826218
0,189284041	0,224181023	0,200904331	0,321637491	0,170323357
0,164985406	0,217621871	0,145672471	0,263129787	0,154490245
0,294260992	0,276559937	0,247758294	0,218745502	0,265245344
0,235724209	0,277837703	0,220006456	0,220442533	0,231840188
0,190312923	0,246218393	0,214270528	0,259199767	0,243179179

PRE_M_TTP_3_5	POS_M_TTP_3_5	PRE_M_TTP_3_6	POS_M_TTP_3_6
0,212696834	0,131268642	0,226657956	0,16793262
0,258394708	0,212861986	0,238034242	0,151726637
0,275491442	0,225640981	0,272082355	0,268226941
0,222112672	0,18999552	0,268658653	0,242762195
0,18012392	0,183299183	0,150217337	0,209817466
0,191783688	0,270826193	0,274782736	0,352289996
0,219285723	0,182754968	0,196228929	0,231817781
0,26316871	0,162641717	0,277739353	0,21402279
0,225178658	0,165473727	0,265836589	0,168539906
0,129751596	0,21664666	0,154299901	0,163720096
0,183388682	0,210945494	0,259371424	0,202958979
0,269728022	0,148976792	0,269728022	0,148976792
0,195627633	0,231168231	0,240696003	0,197145055
0,260756997	0,209734578	0,277091519	0,201938422
0,30100732	0,196190576	0,262288081	0,201007352
0,195195625	0,202847465	0,231811045	0,177958364
0,254438694	0,19126943	0,18999299	0,24018187
0,252377857	0,18518842	0,285228214	0,200145841
0,244069754	0,258777707	0,254330448	0,204815424
0,246412288	0,176306055	0,246412288	0,176306055
0,23378879	0,153750341	0,223222003	0,231266395
0,232897712	0,21311228	0,295371085	0,207730263
0,257476291	0,161396691	0,238608784	0,155715359
0,225196393	0,203004491	0,243384272	0,190543005
0,24099123	0,250126515	0,244300175	0,253546849
0,149437508	0,219204525	0,149437508	0,219204525
0,148276845	0,181934641	0,148276845	0,181934641
0,294945731	0,228759806	0,332772651	0,286090348
0,258817857	0,229302477	0,249161447	0,201133054
0,293257802	0,255846458	0,293257802	0,255846458
0,315060701	0,246873027	0,230315528	0,195259815
0,236950893	0,235566026	0,300281205	0,227416487
0,285585882	0,301372828	0,285585882	0,301372828
0,280917643	0,30683576	0,194232762	0,200998528
0,262563395	0,223237655	0,247944351	0,191572968
0,351720639	0,206165804	0,229332868	0,217105182
0,228654123	0,168665726	0,214376746	0,15585199
0,221651128	0,117517967	0,225035739	0,184467247
0,235260348	0,188831112	0,261294018	0,21680005
0,239648036	0,214338093	0,182473204	0,200832734
0,25307238	0,233660402	0,275014376	0,218410532
0,268358458	0,214263402	0,214993939	0,187191365

PRE_M_RATIO_1_1	POS_M_RATIO_1_1	PRE_M_RATIO_1_2	POS_M_RATIO_1_2
1,084254791	0,863029247	1,098469482	1,14937744
1,278152459	0,957974038	1,27700369	0,890664919
1,301299271	1,452851385	1,331266593	1,248694968
1,033314338	0,859103122	0,892374575	1,220930938
1,150232711	1,02986684	0,901133481	0,803421056
1,300084962	0,837015973	1,008401901	0,736994072
1,241380875	1,030256541	1,263545668	1,153477467
0,960299816	0,990161754	1,064102182	0,923348231
1,329625568	1,070191648	1,224027674	0,902819506
0,900504122	0,902253664	1,006261933	0,906993997
1,212493211	1,143682054	1,19516571	1,0653855
1,293281703	0,998633293	1,134495065	1,088315328
1,129858211	0,97210933	0,93417273	1,039846577
1,059498965	1,080207783	1,172517531	1,129441493
1,215676405	1,023169051	1,190736704	1,137203492
0,961438686	1,073806637	1,146249345	0,945678682
1,137686815	1,070756681	1,200108956	1,150856525
1,039152254	1,112859611	1,120555941	1,156943474
1,198047457	1,178627702	1,117597908	1,078056865
1,011489392	1,022333292	1,011810206	0,916304552
1,230538753	0,946786301	1,308605415	1,01045541
1,146718776	1,115882618	1,071359298	0,887362597
1,102190761	1,014268803	1,0767652	0,842456401
1,000443788	0,966449001	1,15454381	1,065387039
1,104243156	1,124315278	1,193346372	1,133118562
1,227087669	0,987314139	1,227087669	0,987314139
1,460740636	1,12130085	1,274758048	0,995475671
1,036877059	0,989412329	1,246679859	1,059084769
1,19911019	1,115433598	1,224244273	1,093513451
1,20611128	0,912118121	1,18745969	1,02718525
1,19187235	1,037965017	1,209187024	1,054742686
1,082194351	1,231045014	1,261795316	1,049290818
1,119398217	1,050759371	1,256638939	1,12472793
1,132501503	1,060179748	1,033267068	1,122868322
1,251139093	1,213529609	1,036968059	1,059658743
1,002784012	0,966310502	1,266564234	1,020371393
0,99006089	1,06391692	1,130441726	1,155973989
1,194412471	0,968079081	1,271462	0,803801662
1,268601843	0,858386245	1,511698931	0,990331438
1,238474441	1,16456116	1,206507175	1,360049719
1,123446702	1,072913472	1,239024649	1,010301897
1,288755946	0,925131103	1,160529008	1,147867724

PRE_M_RATIO_1_3	POS_M_RATIO_1_3	PRE_M_RATIO_1_4	POS_M_RATIO_1_4
1,06461422	1,206692588	1,19851839	1,044661745
1,129309863	0,905313058	1,153626114	1,102103853
1,221698351	1,321299199	1,157324433	1,221672904
1,460453933	1,070044526	0,909412976	0,815572511
0,902135871	0,958867487	0,981774954	0,924125256
1,255436321	0,737418136	1,095544096	0,852384252
0,845075702	0,946789938	1,288906669	1,254536015
1,039587483	0,916718129	1,250805143	0,95891792
0,998361593	1,050718926	1,230633953	1,063577372
1,033079878	0,914109701	1,067843756	0,931786485
1,232171083	0,888320034	1,040495612	0,996759234
1,375298398	1,190448118	1,375298398	1,190448118
1,193502242	1,100216758	1,171292516	1,106531473
1,173543053	1,131343605	0,994250483	1,177640911
1,203037472	1,214393882	1,220076099	1,0607676
1,169465338	0,749377312	1,136847622	0,807381133
1,184951871	1,120771025	1,129096515	0,951668496
1,147324297	1,112137114	1,247516035	1,078476013
1,19470532	1,136900005	1,329588324	1,071079601
0,813225025	0,90037027	0,813225025	0,90037027
1,382824303	0,747026811	1,174519504	0,634880683
1,352016532	1,021771382	1,109961227	1,002484757
1,17770286	0,899654664	1,165866782	1,163636574
1,115753896	1,040885506	1,020231104	0,933382546
1,182133913	1,062869062	1,168084167	0,971752953
1,070538438	1,0228113	1,20160549	1,083460904
1,165399655	1,053855512	1,316473749	1,266561645
1,037736542	1,162520747	1,145510465	1,130318933
1,226996789	0,920685065	1,242432652	1,168394447
1,279897037	1,096346486	1,107178765	1,172300744
1,194309913	1,061457899	1,17256236	0,990349906
1,229889348	1,163369973	1,231862887	1,135201478
1,249856883	1,252850488	1,178510566	1,130829729
1,194194578	1,082565634	1,244678381	1,273540155
0,957173612	1,108191269	1,084759709	1,064698043
1,240738424	1,244279847	1,198349986	1,151387411
1,215495055	1,07088105	1,14676803	0,873884252
1,058890018	0,846485075	1,121086733	0,673426698
1,165027211	1,126111828	1,250848688	0,872076363
1,086419181	1,345616715	1,270644758	0,966163304
1,235598683	1,123695262	1,280843571	0,944972482
1,224009518	1,117642543	1,297969326	1,219843216

PRE_M_RATIO_1_5	POS_M_RATIO_1_5	PRE_M_RATIO_1_6	POS_M_RATIO_1_6
1,086983799	1,207297393	1,112318406	0,851490441
1,334305339	1,021382246	1,186734024	0,922765253
1,302776687	1,33543529	1,321982965	1,409753149
1,218324063	0,977912594	1,189038937	1,255706777
0,984715678	0,987717775	0,785997675	0,778392514
1,193597849	0,954343673	1,299672823	0,835866402
1,273141438	1,183394341	1,150047115	1,057023121
1,209384942	0,893611545	1,087394491	0,926298499
1,307965141	1,151949517	1,257904019	0,993369632
1,104253527	0,95400424	1,105536361	0,717464482
1,210108374	1,069240634	0,984787957	1,190683372
1,375298398	1,190448118	1,375298398	1,190448118
1,23653632	0,902780533	1,213374557	0,989007545
1,14107256	1,116259039	1,06807643	1,10417654
1,202398369	1,14440385	1,204301881	1,162151967
1,170786165	0,999401096	0,959678308	1,10388777
1,072584465	1,040711739	0,990595217	1,08127979
1,274632723	1,161050639	1,318299377	0,752649633
0,983362839	0,96692542	1,214470723	1,310981527
0,813225025	0,90037027	0,813225025	0,90037027
1,146270767	0,764055212	0,986024834	0,990159777
1,215530595	0,94222437	1,291398786	1,034239332
1,297853996	1,026676241	1,102464069	0,841674642
1,173159661	1,107988788	1,095642387	1,113382966
1,06285603	1,045528423	1,151568452	1,122592851
1,20160549	1,083460904	1,20160549	1,083460904
1,318891908	1,299342513	1,318891908	1,299342513
1,28085296	1,056967823	1,304975628	1,250459087
1,157339418	1,204116769	1,377985286	0,962058206
1,248049991	1,080683109	1,248049991	1,080683109
1,29410413	1,073725061	1,234217307	1,10326169
1,327146207	1,21866752	1,300748307	1,086007283
1,465954582	1,420568364	1,465954582	1,420568364
1,166869637	1,256453282	1,266835065	1,100436983
1,123861919	1,063735046	1,234756711	0,865566254
1,302752935	1,051185923	1,25738032	1,169965977
1,256315914	0,963849959	1,202267579	0,881017608
1,308409293	0,79611058	1,255506695	0,868643688
1,12116833	1,08413981	1,17689678	0,890704047
1,255209805	1,343935873	1,352890945	1,052728103
1,193732495	1,119097939	1,075947384	0,81922539
1,147388603	1,189770982	1,205149111	1,137846296

PRE_M_RATIO_2_1	POS_M_RATIO_2_1	PRE_M_RATIO_2_2	POS_M_RATIO_2_2
1,089992565	0,737994524	1,123903634	1,041865104
1,16644046	1,07784048	1,193255287	0,805807227
1,346681692	1,228841643	1,215845802	1,13249684
1,2253875	0,960578405	0,907476911	1,353099463
0,880749832	1,090243179	1,116659037	0,911375437
1,073694504	0,791416429	1,203902541	0,681611014
1,159739446	1,11391546	1,350246882	1,023033782
1,131052518	0,957089933	1,259971688	0,778301767
1,135022817	0,724549617	1,149649968	0,886138734
0,891775219	0,826059448	1,014018589	0,90510037
1,269379904	0,920807911	1,373585684	1,060202722
1,10949582	1,021665811	1,0279337	1,13102621
1,103245383	1,157373515	0,988893476	1,072263496
1,172211843	1,094048785	1,20909343	1,063586298
1,190530875	1,143819323	1,204725822	1,180135284
1,156997314	1,027114363	1,176056623	0,985660771
0,985707209	1,456671768	1,139262125	0,998600081
1,140470532	1,026021734	1,298618364	1,090627676
1,04450864	1,138519787	1,13683217	0,870755772
0,847873723	0,780053615	0,972701892	0,869751762
1,050890896	0,938211745	0,90610718	0,681489419
1,076894397	1,120697446	1,11832898	0,856035652
1,290193846	0,999119453	1,247421607	1,023576272
1,141658828	1,141502826	1,021572778	1,117830633
1,102090973	1,013313442	1,195308166	1,014136758
1,22021003	1,187850416	1,089548246	1,038169423
1,29062148	1,104445346	1,291206558	1,322377507
1,018757372	1,101416526	1,12355342	1,147037669
1,196000285	1,003883215	1,190278935	0,964089299
1,306920913	0,985528861	0,988923012	1,109507213
1,121425248	1,179403335	1,119992642	1,120586038
1,198316929	1,111242945	0,951278888	1,091410092
1,173423462	1,03401551	1,261883794	1,07666715
1,17314913	1,0732916	1,069277754	1,057204962
1,216435358	1,034126756	1,180294768	1,006316968
0,857835873	0,982114701	1,288972669	1,139091168
1,131195432	1,101220604	1,15599394	1,111990593
1,171457166	0,881568284	1,154678071	0,889889307
1,142375461	0,840651815	1,148073553	0,897320038
1,354638789	1,124241501	1,100129339	1,154227716
1,130823706	1,140282833	1,083189642	1,161073539
1,347396299	1,038153788	1,063303118	1,14247945

PRE_M_RATIO_2_3	POS_M_RATIO_2_3	PRE_M_RATIO_2_4	POS_M_RATIO_2_4
1,191100131	1,042798208	1,130701989	0,937568244
1,244020973	0,953626534	1,175218526	1,063929284
1,252152624	1,244138799	1,302048908	1,233263453
1,161280315	0,990310403	1,406406725	1,075228346
0,945943663	0,898354763	0,97139534	0,922421957
1,140883803	0,810336113	1,147321903	0,771132358
1,090839166	1,182614753	1,250870122	1,026391592
1,307215418	0,926597292	1,15658302	0,892737451
1,082385483	0,906378388	1,152870844	1,043034671
0,929524389	0,942416399	0,949615992	0,91418942
1,142636591	1,110192741	1,251878885	1,202878932
1,015911237	1,216653494	1,015911237	1,216653494
1,124921974	1,065959091	0,96970187	1,041338253
1,207199422	1,160098423	1,285657705	1,057105511
1,061671656	1,064927465	1,048697607	1,073954711
1,039580003	0,828852253	1,089326791	0,792262037
1,123197319	0,900675064	1,056291164	1,03461608
1,152396707	1,139100732	1,219737363	1,102758722
1,082724898	0,962873863	0,92471158	0,973606961
1,017620192	1,090313009	1,196337641	1,17251032
0,932428518	0,935486413	1,200309504	0,805346201
1,07192145	1,087521908	1,32180571	1,093371965
1,199017456	0,930442437	1,282521412	1,219615758
1,101546387	1,025601079	0,992655121	1,020242163
1,016669651	1,012264537	1,17268655	0,888290778
1,200871349	1,145114809	1,199282534	1,147562008
1,019582578	1,345741276	1,048935573	1,219373351
1,203285017	1,188091342	1,312843363	1,154132333
1,302751959	1,088563423	1,324302116	1,107615249
1,164735134	1,053537057	1,139346054	1,060425788
1,304721951	1,000556908	1,194591092	1,016295938
1,265069704	1,239854416	1,175420935	1,090273972
1,12675917	1,486263574	1,176296061	1,131345902
1,071862259	1,209478831	1,14305297	1,110381545
1,156326394	1,034208898	1,24593497	0,960296704
1,188713689	1,192913388	1,118006401	1,124899491
1,195546276	1,078182144	1,170785592	0,855367387
1,297494783	0,959342525	0,957510872	0,598250005
1,244623036	1,030250958	1,29479727	0,950067557
1,051964691	1,114786188	1,238637431	1,184877236
1,167487909	1,140244831	1,283476085	1,027081154
1,418518295	1,272795057	1,258364395	1,277577868

PRE_M_RATIO_2_5	POS_M_RATIO_2_5	PRE_M_RATIO_2_6	POS_M_RATIO_2_6
1,17994808	1,058450725	0,997307983	0,759229401
1,108093941	1,196502028	1,057492914	1,061196844
1,314168743	1,311205444	1,314168743	1,311205444
1,019303952	0,87942155	1,222652689	0,96176442
0,785901758	1,002666934	0,794224813	0,75306906
1,023604624	0,733929706	1,024460559	0,982096204
1,361068123	1,090433228	1,182661943	0,950177755
1,22977663	1,009338488	1,247881825	0,914330997
1,288547339	1,081284044	1,201658464	1,045287463
0,807533302	1,041944898	0,69062078	0,953753085
1,020449419	1,2660373	1,051811343	0,963363007
1,015911237	1,216653494	1,015911237	1,216653494
1,253960073	1,084862568	1,253960073	1,084862568
0,994473137	1,217466456	0,994473137	1,217466456
1,428536257	1,004870202	1,351295773	1,071266857
1,011664115	0,764863464	1,048032893	0,867323367
1,014109985	1,013483296	0,888859827	1,046843322
0,971374844	1,116037636	1,014582395	0,85393205
1,21138367	1,020156723	1,191549032	1,172459635
1,196337641	1,17251032	1,196337641	1,17251032
1,199579626	1,002496926	1,153180485	0,928623425
1,170590105	0,814288735	1,170590105	0,814288735
1,368204307	1,181095969	1,368204307	1,181095969
0,984113511	0,969535636	0,847414853	0,987799538
1,172044814	1,120713607	1,172044814	1,120713607
1,199282534	1,147562008	1,199282534	1,147562008
1,424161403	1,053796849	1,424161403	1,053796849
1,251849725	1,155694021	1,025138264	1,134599194
1,185904158	1,232128406	1,26964069	0,904978571
1,3383327	1,123369848	1,3383327	1,123369848
1,2083001	1,030478055	1,195540747	1,126019432
1,349471958	1,201941986	1,349471958	1,201941986
1,176296061	1,131345902	1,176296061	1,131345902
1,291242681	1,312335671	1,047692855	1,162041315
1,197225493	1,124293481	0,945862676	1,152734863
1,316501589	1,087637936	1,247423293	1,105394496
1,15487132	1,027614136	1,15487132	1,027614136
1,231117502	0,711808741	1,231117502	0,711808741
1,235566836	1,138417804	1,286847709	1,000020285
1,294808263	1,228352787	1,280450712	1,082890423
1,252937744	1,131979167	1,156143346	0,741183005
1,32634958	1,10810821	1,187862879	0,926641367

PRE_M_RATIO_3_1	POS_M_RATIO_3_1	PRE_M_RATIO_3_2	POS_M_RATIO_3_2
1,043331263	0,863238223	1,106266845	0,925995533
1,131708339	1,025989682	1,231119628	0,730920024
1,176569865	1,296737665	1,303458942	1,351195861
1,164101379	0,639074803	0,891952664	0,893298671
1,034705998	1,100532138	0,99559477	0,916095205
1,39804333	0,73554457	1,102494173	1,00470978
0,910096782	0,78405116	1,327939759	1,260202776
1,076558508	1,122981589	1,088661449	0,866303507
1,140378627	0,868706118	1,264865154	1,12984331
0,91051418	0,918259781	1,009649398	0,826460743
1,465035646	1,104334717	1,219731605	0,93543727
1,213107439	1,066910379	1,302577813	0,984013889
1,181770823	1,00631952	1,01662046	1,243799559
1,152737745	1,107631992	1,251559948	1,120605336
1,254198717	1,087255861	1,192297076	1,127821588
1,037987164	1,014089933	0,869128367	0,885217094
1,471561436	1,243448262	1,158986422	1,059013796
1,044034572	1,089342834	1,044722875	1,061562645
0,913402899	1,143053686	1,25520923	1,047711989
0,847873723	0,780053615	0,952821487	0,943132401
1,077977082	0,789777776	0,962258236	0,938630558
1,172645296	1,14116892	1,207521149	1,20457544
1,183780394	1,005813852	1,137077328	0,978625758
1,119016967	0,837970333	1,315881089	1,069489362
1,050690848	1,051653181	1,053521259	1,126365213
1,143135579	1,077486285	1,143135579	1,077486285
1,255618946	1,011457078	1,269020334	1,195791805
1,086561369	1,251873696	0,921316135	1,04726255
1,143643201	0,901618678	1,112281721	1,07374396
0,982912687	0,884903403	1,190194812	0,895172078
1,369856783	1,265868085	1,280662667	1,12575573
1,282453453	1,116403966	1,118867701	0,915695451
1,120690794	1,01045633	1,236613721	1,157537191
1,17314913	1,0732916	1,058239244	1,163418436
1,097753885	0,975294606	1,253108072	0,880674702
1,382057245	1,016214151	1,191934717	1,123106465
1,186410128	1,083268513	0,962941615	0,91270067
1,158554598	1,151719505	1,274453088	0,81842545
1,056820959	0,819830386	1,271383573	0,900782552
1,37077228	0,95148248	1,421410123	1,233004801
1,155470944	1,140116476	1,210898866	1,187992137
1,040726276	0,765343066	0,991957465	1,01913733

PRE_M_RATIO_3_3	POS_M_RATIO_3_3	PRE_M_RATIO_3_4	POS_M_RATIO_3_4
1,033878439	1,075370579	1,149944142	1,016278666
1,181651873	0,862091632	1,246077282	1,088884006
1,365294464	1,235673007	1,303761124	1,374710692
1,340990024	1,199299214	1,13880131	1,042696224
0,951127694	0,860199169	1,030128198	1,102757414
1,071673375	0,858358615	0,979379708	0,811989908
1,038281569	1,181519757	1,365013114	1,160702687
1,115228535	0,879861535	1,182700095	0,939463202
1,056620498	1,030570225	1,169872999	1,076898793
0,944628197	0,946222759	0,845014143	0,972420691
1,127083126	1,304233644	1,31707347	1,018160273
1,477553532	0,831664633	1,477553532	0,831664633
1,176989613	1,274178405	1,27314159	1,068093801
1,192508085	1,234830869	1,160280307	1,137399309
1,193194869	1,262109813	1,20029723	1,037366866
0,988651069	1,011537883	1,107366479	0,861600017
1,014868859	1,032805458	0,926946047	0,907990551
1,145038408	1,147644369	0,976945917	1,148144142
1,024422229	1,152328777	1,003348045	1,106643881
1,104768922	0,883348328	1,104768922	0,883348328
1,094950134	0,921958211	1,115511503	0,715664043
1,077969505	0,998695302	1,186899938	1,051880638
1,127772014	0,931111977	1,267763429	1,119351376
1,262325775	1,111139997	0,935314803	1,080488745
1,011790156	1,011080967	1,068268058	1,12312785
1,231908143	1,034323727	0,85174205	1,176310332
1,386799406	0,988098002	1,167090691	1,138897593
0,992661067	1,282312079	1,232005387	1,281236981
1,177048266	0,827124314	1,103564076	1,154332744
1,119185205	0,913111647	1,108175698	1,068227147
0,875297765	1,014892853	1,21063433	1,107948502
1,159778159	0,987818331	1,322020294	0,938625897
0,966829894	1,138703009	1,215513689	1,182021207
1,049839205	1,071353045	1,076526756	1,298355125
1,135554826	0,963646093	1,291677744	0,964181864
0,998387895	1,175614947	1,238372145	1,091144185
1,070631852	0,915942377	1,207218542	0,845750935
1,151711135	0,803168957	1,382195581	0,869984979
1,133094364	0,856537712	1,200890615	0,872353189
1,331154873	1,214391321	1,113975779	1,124103461
1,295222769	1,136217592	1,016463139	1,131725798
1,291973595	1,189056464	1,118026115	1,282803229

PRE_M_RATIO_3_5	POS_M_RATIO_3_5	PRE_M_RATIO_3_6	POS_M_RATIO_3_6
1,166430051	0,896664417	1,219672965	0,828988457
1,216268308	0,961230979	1,267926768	0,801990002
1,271376427	1,167789275	1,314329943	1,369552086
1,065608636	0,978654895	1,32279425	1,235829244
0,963435144	0,798083321	0,772259711	0,878774495
1,120024926	1,10568017	1,252093714	1,251414805
1,176657324	0,917208363	1,123097687	1,078253627
1,205746699	0,918218664	1,267522578	1,142528679
1,18794397	0,931952904	1,160525977	0,905315914
0,891227112	0,957491668	0,979534112	0,959764735
1,055845321	1,176395162	1,270891765	1,06668299
1,477553532	0,831664633	1,477553532	0,831664633
1,103147043	1,133124496	1,031900016	1,068232419
1,213323539	1,103316633	1,232059176	1,146905342
1,251568134	1,058992198	1,233849171	1,082069665
0,924054103	0,851814853	1,101872352	0,931689183
1,187932159	1,027257492	1,031484559	1,01174246
1,088075198	1,046459706	1,24273567	0,892192252
1,175526948	1,255902516	1,258024685	1,131039893
1,104768922	0,883348328	1,104768922	0,883348328
1,118924814	0,79564346	0,978878879	1,033499897
1,019991821	1,008567783	1,285872097	1,190801294
1,353115967	0,92294776	1,124433684	0,896474631
1,171037043	0,993301172	1,300468486	1,006914183
1,062313752	1,072398279	1,075126358	1,103340184
0,85174205	1,176310332	0,85174205	1,176310332
0,866577641	1,114624488	0,866577641	1,114624488
1,171079179	1,198932372	1,330163345	1,273116449
1,135807797	1,093063023	1,156310248	1,093435
1,227076634	1,231472081	1,227076634	1,231472081
1,231807418	1,110452892	1,058414508	1,068969601
1,043355491	1,15900843	1,360559862	1,099128831
1,282170724	1,128960191	1,282170724	1,128960191
1,37439885	1,430653254	1,121186531	1,076610396
1,26527207	1,097715045	1,289369697	1,075742436
1,365537335	1,170809547	1,09191402	1,253302914
1,118366389	0,953695723	1,187455524	0,890569276
1,043222764	0,716919393	1,128225576	0,893070104
1,130891551	0,782158805	1,248727273	1,050583566
1,092939276	1,097059915	1,04402493	0,987995762
1,254390746	1,136533005	1,106016419	1,106319815
1,287400668	1,24262257	1,089192884	1,044403493

ANEXO A – AUTORIZAÇÃO DO LOCAL DE PESQUISA

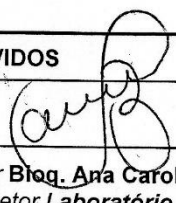
	DOCUMENTO DE GESTÃO	Revisão	02
		Data	05/11/2015
	DG - 490	Página	01 de 01

Carta de Aprovação de Projeto de Pesquisa no Setor

Ponta Grossa, 03 de Novembro de 2016.

O (s) Setor (es) "**Terapia Renal Substitutiva e Laboratório Santa Casa**" da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa avaliou (avaliaram) seu Projeto em Pesquisa intitulado "**Acompanhamento de Doentes Renais Crônicos em Hemodiálise através da Monitoração não Invasiva da Pressão Intracraniana**" e informa (m) que permitirá (ão) seu desenvolvimento após aprovação da Comissão de Avaliação em Pesquisa - COAP. Lembramos que a realização será permitida após a apresentação do documento referente à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa ao qual o seu projeto será submetido.

Atenciosamente,

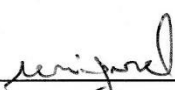
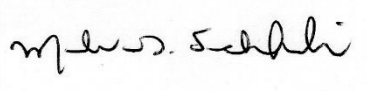
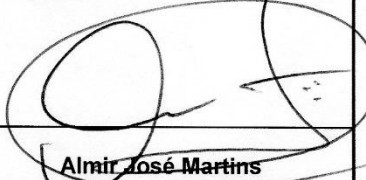
APROVAÇÃO SETORES ENVOLVIDOS	
 Aprovador Dra. Adriana de Fátima M. Schuinski Setor Terapia Renal Substitutiva	 Aprovador Blog. Ana Carolina Vargas Zagonel Setor Laboratório Santa Casa
Aprovador Setor	Aprovador Setor

 SANTA CASA DE PONTA GROSSA	DOCUMENTO DE GESTÃO	<i>Revisão</i>	003
		<i>Data</i>	05/11/2015
	DG - 481	<i>Página</i>	01 de 01
Carta de Aceite de Projeto de Pesquisa			

Ponta Grossa, 03 de Novembro de 2016.

Prezado pesquisador (a) **Prof. Cristiane Rickli Barbosa**, após avaliação do seu projeto em pesquisa intitulado por **“Acompanhamento de doentes Renais Crônicos em Hemodiálise através da monitoração não invasiva da Pressão Intracraniana”** 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,

		
Dr. Miguel Henrique Schuinski Diretor Técnico CRM 11856	Dr. Marcelo Derbli Schafranski Presidente da Comissão de Avaliação em Pesquisa - COAP CRM 17192	Almir José Martins 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 DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ACOMPANHAMENTO DE DOENTES RENAIIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE ATRAVÉS DA MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA

Pesquisador: Cristiane Rickli Barbosa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62246516.7.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.834.627

Apresentação do Projeto:

ACOMPANHAMENTO DE DOENTES RENAIIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE ATRAVÉS DA MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Realizar um acompanhamento através da monitoração da PIC de pacientes com DRC em estágio terminal antes e ao final da sessão de hemodiálise através de um método não invasivo, relacionando os resultados com o perfil clínico e laboratorial dos pacientes.

Objetivo Secundário:

- i. Observar possíveis intercorrências durante o processo dialítico, como a hipotensão e a síndrome do desequilíbrio da diálise;
- ii. Acompanhar os pacientes em todas as sessões de hemodiálise por um período de 12 meses, mesmo que ocorram intercorrências e os pacientes sejam hospitalizados;
- iii. Relacionar os resultados da PIC com os exames laboratoriais e a clínica dos pacientes;
- iv. Avaliar a qualidade da diálise dos voluntários através do Kt/V e relacioná-

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.

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: 1.834.627

la à PIC;

v. Obter informações suficientes para indicação da aplicação de um novo método não invasivo para monitoração da PIC em pacientes que realizam

hemodiálise; vi. Avaliar o risco cardiovascular dos pacientes através da dosagem de marcadores específicos como a homocisteína, relacionando com os níveis das vitaminas envolvidas;

vii. Realizar a dosagem do hormônio irisina, comparando seus níveis antes e após uma sessão de hemodiálise

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não haverá riscos aos pacientes, pois o método para aferição da pressão intracraniana não é invasivo e é realizado rapidamente (3-5 minutos), além da coleta de sangue ser realizada na própria rotina, como é feito mensalmente, pelos funcionários instruídos para tal atividade.

Benefícios:

A realização da monitoração da pressão intracraniana, junto à análise laboratorial, pode consistir em um dado importante na predição das intercorrências, como exemplo a hipotensão, frequente nesses pacientes. Consistindo em uma ferramenta de auxílio na conduta de médicos nefrologistas e enfermeiros e possivelmente melhorando a qualidade de vida dos pacientes que realizam hemodiálise.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sabendo-se que a DCV é a principal causa de morte dos pacientes com DRC (PERES et al., 2010; KHATIWADA et al., 2015), pretende-se contribuir

no manejo da DCV através do estudo dos marcadores envolvidos nesta condição, apontando sugestões que possam diminuir o risco cardiovascular

dos pacientes, seja através de suplementação vitamínica ou hormonal, no caso da irisina.

Espera-se também, compreender melhor o que leva a alterar a PIC dos pacientes com DRC e observar o comportamento da PIC quando ocorrem

intercorrências nas sessões, com a finalidade de avaliar se é possível utilizar os dados da PIC como uma ferramenta preditiva de intercorrências,

podendo assim evitá-las, reduzindo custos com hospitalizações e por fim, trazendo grandes

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvararanas, Bloco M, Sala 100.

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: 1.834.627

benefícios à vida de pacientes que dependem da hemodiálise para sobreviver.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em anexo e de acordo com as normas 466

Recomendações:

Solicita-se que ao final do projeto de pesquisa seja enviado o relatório final via on-line pela plataforma brasil por notificação para o Coep para evitar pendências

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

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_DO_PROJETO_829023.pdf	22/11/2016 13:29:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Cristiane_Rickli_Barbosa.pdf	22/11/2016 13:28:29	Cristiane Rickli Barbosa	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_amostras_Cristiane.pdf	22/11/2016 13:28:03	Cristiane Rickli Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	22/11/2016 13:26:57	Cristiane Rickli Barbosa	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoCristiane.pdf	22/11/2016 13:12:25	Cristiane Rickli Barbosa	Aceito
Outros	Autorizacao_Hospital.pdf	22/11/2016 00:48:28	Cristiane Rickli Barbosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_Lais.pdf	22/11/2016 00:44:40	Cristiane Rickli Barbosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_Prof_Jose_Carlos.pdf	22/11/2016 00:42:25	Cristiane Rickli Barbosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_Prof_Danielle.pdf	22/11/2016 00:41:21	Cristiane Rickli Barbosa	Aceito

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748, UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.
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: 1.834.627

Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_Cristiane.pdf	22/11/2016 00:40:51	Cristiane Rickli Barbosa	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	22/11/2016 00:39:57	Cristiane Rickli Barbosa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PONTA GROSSA, 24 de Novembro de 2016

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

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br