



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

ANA MARIA VAVRUK

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOPOTASSEMIA E MORTALIDADE EM
PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL CONTÍNUA**

**MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
PUCPR**

CURITIBA

2009



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO – 2007/2009

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOPOTASSEMIA E MORTALIDADE EM
PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL CONTÍNUA**

ANA MARIA VAVRUK

CURITIBA

2009

ANA MARIA VAVRUK

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOPOTASSEMIA E MORTALIDADE EM
PACIENTES EM DIÁLISE PERITONEAL CONTÍNUA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Miguel Carlos Riella
Co-orientadora: Dr^a Cristina Martins

CURITIBA

2009

Dados da Catalogação na Publicação Pontifícia
Universidade Católica do Paraná Sistema Integrado de
Bibliotecas – SIBI/PUCPR Biblioteca Central

V391a
2009 Vavruk, Ana Maria
Associação entre hipopotassemia e mortalidade em pacientes em diálise peritoneal contínua = Association between hypokalemia and mortality in patients continuous peritoneal dialysis / Ana Maria Vavruk ; orientador, Miguel Carlos Riella ; co-orientadora, Cristina Martins. -- 2009.
33 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2009
Inclui bibliografias
Texto em português e inglês

1. Insuficiência renal crônica. 2. Diálise peritoneal ambulatorial contínua.
3. Hipopotassemia. 4. Saúde pública. I. Riella, Miguel Carlos. II. Martins, Cristina, 1963-. III. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título. V. Título: Association between hypokalemia and mortality in patients continuous peritoneal dialysis.

CDD 20. ed. – 616.614

SUMÁRIO

1 Introdução	5
2 Objetivos	13
3 <i>Association Between Hypokalemia and Mortality in Patients on Continuous Peritoneal Dialysis</i>	14
4 Considerações finais	30
Referências	32

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina), constituindo hoje, um importante problema a nível clínico e de saúde pública (1).

Em 2002, a National Kidney Foundation publicou diretrizes de atendimento clínico para a insuficiência renal crônica com base na taxa de filtração glomerular (TFG) a fim de normatizar os conceitos de evolução dessa patologia e orientar as medidas terapêuticas em cada estágio (ver tabela abaixo) (2). Na DRC, com a perda progressiva da capacidade excretória renal, ou seja, com a redução da filtração glomerular, uma variedade de solutos tóxicos, sobretudo provenientes do metabolismo de proteínas e aminoácidos, acumula-se no soro ou plasma. Os mais importantes quantitativamente são a uréia e a creatinina. Na prática, estima-se a filtração glomerular calculando-se o *clearance* ou depuração de creatinina (3).

Estágios da insuficiência renal

Estágio	Descrição	Taxa de filtração glomerular (TFG) em ml/min
0	Risco de doença renal, HAS, diabetes, história familiar de DRC	90 ou acima
1	Afecções renais (por exemplo, proteína na urina) com TFG normal	90 ou acima
2	Afecções renais com leve redução na TFG	60 a 89
3	Redução moderada da TFG	30 a 59
4	Redução grave da TFG	15 a 29
5	Falência renal	Menos de 15

No estágio 0 encontram-se pessoas que apresentam risco para doença renal, como aquelas com hipertensão arterial, diabetes melito ou com história familiar de

DRC. Nesse estágio observam-se alterações urinárias, como proteinúria, ou ainda alterações em exames de imagem, como cistos renais, mas não há diminuição da função renal. Enfermidades sistêmicas, infecções urinárias de repetição, nefrolitíase, uropatias, idade inferior a 5 anos e superior a 60 anos e gravidez também são considerados fatores de risco intermediários para DRC (2, 4).

No estágio 1 estão aqueles indivíduos cuja filtração glomerular, ou seja, a função renal, ainda está preservada, mas já se observa o indício de dano renal, como microalbuminúria no paciente diabético e o diagnóstico pelo ultra-som de doença policística renal (4).

Nos estágios subseqüentes já se observa uma queda progressiva da filtração glomerular e, no último estágio (estágio 5), o paciente deve ser encaminhado a uma terapia de substituição da função renal (4).

No Brasil, nos últimos oito anos, a prevalência de pacientes mantidos em programa de diálise crônica aumentou de maneira significativa. O crescimento mais marcante foi o estimado para o ano de 2008, 18,3%. Em 2008 o número estimado de pacientes mantidos em terapia de substituição renal foi de 87044, sendo 89,4% em hemodiálise (HD) e 10,6% em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD: *continuous ambulatory peritoneal dialysis*) e automatizada (APD: *automated peritoneal dialysis*) (1).

A HD é um processo de filtração do sangue que remove o excesso de líquidos e metabólitos. A HD utiliza um rim artificial (hemodialisador) para depurar o sangue. O programa de HD pode ser realizado de várias maneiras. A mais comum é a que ocorre em uma unidade de diálise e é executada por uma equipe especializada. Em média, cada sessão de HD convencional tem duração de 4 horas, três vezes por semana. Com base nas necessidades de cada paciente, são selecionados o tipo do

hemodialisador, a composição do dialisato (líquido de diálise), a taxa de fluxo de sangue do hemodialisador e o tempo de duração da diálise (5).

A diálise peritoneal (DP) é um método dialítico que usa a membrana peritoneal como um filtro semipermeável. A DP remove solutos acumulados no sangue, como a uréia, a creatinina, o potássio, o fosfato e a água, para o dialisato infundido na cavidade peritoneal. O líquido de diálise é composto de glicose, que tem a finalidade de aumentar a osmolalidade da solução e resultar na remoção de líquido. O excesso de líquido do corpo passa do espaço vascular para dentro da cavidade peritoneal para equilibrar a osmolalidade da solução. As toxinas e o excesso de líquido são então drenados do corpo através do cateter peritoneal, e são descartados (5). Para os pacientes adultos, as soluções de CAPD estão disponíveis em volumes de 1,5; 2,0; 2,25; 2,5 ou 3,0 litros, dependendo do fabricante. Elas não contêm potássio e os níveis de sódio são estabelecidos em aproximadamente 132-134 mM. As apresentações das bolsas de glicose podem ser de 1,5%, 2,5% e 4,25%. Na CAPD o paciente realiza trocas manuais três a cinco vezes ao dia, enquanto na APD o paciente é conectado à máquina à noite e as trocas são realizadas automaticamente, por meio de uma cicladora, enquanto o paciente dorme (6).

Na CAPD existe a presença contínua de dialisato na cavidade peritoneal. São feitas interrupções (20 a 30 minutos) somente para drenagem e instilação de dialisato novo (5). A APD é tradicionalmente dividida em diálise peritoneal com ciclagem contínua (DPCC) e diálise peritoneal intermitente noturna (DPIN). Na DPCC, o paciente carrega a solução de DP na cavidade abdominal durante o dia, mas não realiza trocas e não está conectado ao equipo de transferência. Na hora de deitar o paciente se conecta à cicladora, que drena e enche novamente a cavidade

abdominal com a solução três ou quatro vezes durante a noite. Pela manhã, o paciente, com o último volume ainda na cavidade abdominal, se desconecta da cicladora e fica livre para realizar suas atividades diárias. Na DPIN, o líquido é totalmente drenado ao término do período da cicladora e, assim, o abdômen fica “seco” durante o dia todo (6). O método DPI não tem sido utilizado atualmente como escolha para a diálise crônica, pois é agressivo e pouco eficiente a longo prazo (5). NA APD as soluções têm volumes que variam de 3 a 6 litros e dependem de bombas hidráulicas (6).

Tanto na HD quanto na DP, o plasma urêmico do paciente é colocado em contato com um dialisato, separados apenas por uma membrana permeável (artificial na HD e a própria membrana do peritônio na DP) por meio da qual por difusão, ultrafiltração e osmose ocorrem as passagens dos solutos e da água acumulada. A eficiência da diálise pode ser avaliada mediante o cálculo do Kt/V de uréia da sessão de diálise (3). O Kt/V é um índice conveniente para integrar eficiência de diálise (*clearance* K, ml/min), duração do tratamento (t, minutos) e tamanho do paciente (V, volume de distribuição de uréia em ml) (5). Considera-se uma sessão de HD de boa eficiência quando o Kt/V é de no mínimo 1,2. Para DP, a diálise é considerada eficiente quando o Kt/V de uréia semanal é no mínimo 1,7. O Kt/V inclui diálise e função renal residual, se houver (urina maior que 100mL/dia) (2).

A DP é um método dialítico cada vez mais utilizado como tratamento para o estágio final da insuficiência renal crônica. Diferente da hemodiálise, a DP é um tratamento contínuo, e pode diminuir o risco de complicações hemodinâmicas, como a hiperpotassemia (7, 8).

A concentração plasmática de potássio aumenta apenas na fase terminal da insuficiência renal crônica. Isto implica que, à medida que cai o ritmo de filtração

glomerular, a fração do potássio filtrado aumenta (9). A homeostase do potássio é realizada predominantemente através da regulação da excreção renal (10). Sua presença se faz sentir em vários processos metabólicos da célula (9), como por exemplo, a manutenção do tamanho celular, crescimento e divisão da célula, síntese protéica e de DNA, controle do pH intracelular, manutenção da excitabilidade e contratilidade de células musculares, inclusive cardíacas (11). O potássio é o cátion intracelular mais abundante, é essencial para a vida do organismo (10). Porém, ao contrário, a manutenção do balanço do potássio pode ser um desafio especial para pacientes em DP. De fato, níveis séricos baixos de potássio tem sido relatados (12, 13). Sterns *et al* (13) mostraram prevalência de hipopotassemia em 36% nos pacientes em DP. A hipopotassemia pode ser facilitada pelo uso de diuréticos, presença de diarreia, vômitos ou outras perdas gastrintestinais excessivas, como fístulas e drenos. A ingestão de potássio na dieta pode variar significativamente entre indivíduos e em diferentes dias para uma mesma pessoa (14).

A remoção diária de potássio pelo dialisato é de aproximadamente 30-40mmol (15). Essa perda pode ser excessiva para alguns indivíduos e levar à hipocalemia grave. Pelo dialisato também ocorrem perdas de proteínas, as quais variam de 5 a 10g/dia, das quais 50% são representadas pela albumina. Essas perdas constituem, provavelmente, a principal causa dos níveis séricos mais baixos de albumina encontrados na diálise peritoneal, comparada aos pacientes em hemodiálise (6). A ingestão deficiente de proteínas e de alimentos ricos em potássio, bem como o estado nutricional deficiente e as condições comórbidas coexistentes podem contribuir para o problema (5, 12, 13, 16). A avaliação do estado nutricional tem o objetivo de identificar indivíduos desnutridos ou em risco. Ela deve identificar todos os fatores que influenciam o desenvolvimento e progressão das

anormalidades nutricionais. Uma ferramenta através da qual o estado nutricional pode ser classificado de maneira sistemática é a Avaliação Subjetiva Global (SGA). A SGA abrange a história e os parâmetros físicos e sintomáticos do paciente, como as alterações de peso, os hábitos alimentares, a presença de distúrbios gastrointestinais e as mudanças na capacidade funcional (5). Um outro método para avaliação do estado nutricional é o Índice de Quetelet ou Índice de Massa Corporal (IMC). Na população em geral é conhecido que o aumento do IMC pode levar ao desenvolvimento de diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia, doença cardíaca, entre outros. No entanto, alguns estudos sugerem que pacientes em fase não dialítica ou dialítica apresentem menor mortalidade com IMCs mais elevados (17-19).

Em relação à membrana peritoneal, episódios de peritonite podem trazer algumas mudanças em sua permeabilidade, como por exemplo, um balanço nitrogenado negativo e redução da albumina sérica pelo fato de ocorrer aumento das perdas de proteína e aminoácidos. Portanto, pacientes com o estado nutricional comprometido podem estar mais suscetíveis à peritonite, apresentando um curso mais grave à infecção(5). Em relação a quantidade de glicose absorvida através da cavidade peritoneal, podem ocorrer variações entre pacientes devido a diferenças na permeabilidade da membrana (5). Os pacientes podem ser classificados em uma das quatro categorias a seguir: transportadores de capacidade alta, média alta, média baixa e baixa (6). Os pacientes que são alto transportadores de solutos de baixo peso molecular (definidos pelo teste do equilíbrio peritoneal – PET) absorvem a glicose mais rapidamente que os baixos transportadores (5). A absorção constante de glicose é acompanhada pelo aumento dos níveis sanguíneos de insulina. Em consequência, ocorre movimento constante de potássio para dentro das células (16,

20-22). No entanto, talvez pelo equilíbrio sérico temporário do potássio, pode ser difícil a detecção do déficit deste eletrólito. Com isso, muitos profissionais da saúde que trabalham com pacientes em DP podem não suspeitar do problema (9).

A hipopotassemia é definida como a concentração de potássio sérico menor que 3,5 mEq/L (23). Quando ocorre déficit pequeno, o paciente pode estar assintomático ou apresentar sintomas leves. Nesse caso, os principais sintomas da hipopotassemia são a fraqueza generalizada, a fadiga muscular, a apatia, mal estar, náuseas, vômitos e, em alguns casos, distensão abdominal. Porém, em situações de diminuição maior nas concentrações de potássio sérico, como aquelas inferiores a 3,0 mEq/L, podem ocorrer sintomas como contrações e paralisias musculares. O indivíduo pode apresentar arritmias cardíacas, especialmente aqueles com história de cardiopatia (24, 25). Esses pacientes costumam receber diuréticos e uma dieta pobre em sal, o que aumenta a propensão para um déficit de potássio (9). Quando o potássio sérico cai abaixo de 2,5 mEq/L, as manifestações clínicas podem progredir para fraqueza muscular grave, íleo paralítico, paralisia respiratória e arritmias atriais e ventriculares (23). Portanto, o paciente com hipocalemia grave apresenta risco de morte súbita devido a parada respiratória ou cardíaca (24, 26).

Um estudo avaliou que o risco relativo de morte aumentou com o aumento da idade, em pacientes diabete melito insulino dependentes, com baixas concentrações de albumina sérica e estado nutricional (avaliado por meio da SGA e percentual de massa magra) (27).

As taxas de mortalidade cardiovascular nos pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) são perturbadoras. Por exemplo, pacientes com 30 anos de idade que estão em tratamento de diálise apresentam taxas de mortalidade cardiovascular dos indivíduos com 80 anos de idade na população geral. É provável

que a doença cardiovascular e a doença renal acelerem reciprocamente suas evoluções. O aumento do ventrículo esquerdo e a rigidez da árvore vascular são aspectos característicos da DRET (28). Como o íon potássio (K^+) participa diretamente do processo de repolarização dos cardiócitos, as primeiras alterações a aparecer no eletrocardiograma são associadas à onda T, que se torna progressivamente achatada. Com hipopotassemia mais graves, o segmento ST pode estar deprimido. A hiperpolarização celular leva ainda a uma alteração das velocidades de condução do impulso cardíaco, o que predispõe o paciente a arritmias graves, tais como taquicardias supraventriculares e ventriculares, que podem evoluir para fibrilação ventricular e assistolia (29).

2 OBJETIVOS

Objetivo Geral

- * Verificar a frequência de hipopotassemia em todos os pacientes ativos em programa de diálise peritoneal contínua associando as alterações eletrocardiográficas com sobrevida.

Objetivos específicos

- * Avaliar a frequência de hipopotassemia nos pacientes em DP;
- * Avaliar a presença de sintomas clínicos comuns em pacientes em diálise peritoneal e associá-los à hipopotassemia;
- * Analisar os hábitos alimentares dos pacientes em DP;
- * Verificar a presença de alterações eletrocardiográficas em pacientes em DP;
- * Verificar o impacto da hipopotassemia na sobrevida dos pacientes em DP.

3 Association Between Hypokalemia and Mortality in Patients on Continuous Peritoneal Dialysis

Ana Maria Vavruk, RD^{1,2}; Cristina Martins, RD, PhD²; Marcelo Mazza Nascimento, MD, PhD²; Shirley Yumi Hayashi, MD, PhD²; Miguel Carlos Riella, MD, PhD^{1,2}

¹Center for Health and Biological Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR); ²Renal, Diabetes and Hypertension (RDH) Research Center - Pró-Renal Foundation Brazil

Corresponding author:

Cristina Martins, R.D., PhD

Rua Gen. Aristides Athayde Jr, 208

CEP: 80730-370 – Curitiba – Paraná – Brasil

Phone: 55 - 41 3013-5322 / FAX: 55 - 41 568-1098

e-mail: crismar@onda.com.br

Abstract

Objective: To verify the prevalence of hypokalemia and its association with survival, nutrition status, clinical symptoms and electrocardiogram signals in a cohort of peritoneal dialysis (PD) patients.

Design: This was a prospective longitudinal study. Serum potassium was analyzed for hypokalemia, which was defined as average of six measurements of $K^+ < 3.5$ mEq/L. Other available biochemical tests were also collected. SGA and BMI were used mainly to assess the nutrition status. A questionnaire was applied to identify the most common symptoms and signals associated to hypokalemia. An electrocardiogram was performed. Demographic data and dialysis characteristics were collected.

Setting: Chronic Peritoneal Dialysis Program of the Pro-Renal Foundation Brazil.

Patients: patients older than 18 yrs with at least three months on PD treatment.

Main outcome measure: the impact of hypokalemia on mortality of PD patients.

Results: hypokalemia was present in 15 out of 110 patients (13.6%). Survival was lower in the hypokalemic group ($p = 0.002$). Hypokalemia was associated with SGA and with serum albumin and urea. There was no association between hypokalemia and BMI or other demographic variables. There was no association between classical symptoms and the presence of hypokalemia. Also, there was no significant association between hypokalemia and the electrocardiogram findings.

Conclusion: the present study found that low levels of serum potassium were associated to lower survival in PD patients and it seems to be related to malnutrition. Hypokalemia was not associated with clinical symptoms or electrocardiogram signals.

Keywords: hypokalemia; potassium; peritoneal dialysis; malnutrition; mortality

Running title: Association between hypokalemia and mortality in patients on continuous peritoneal dialysis

Introduction

Peritoneal dialysis (PD) is a dialysis method that has been widely used to treat the end stage of chronic renal disease. Unlike hemodialysis, PD is a continuous treatment that may reduce the risk of hemodynamic complications, such as hyperkalemia (1, 2). On the other hand, the maintenance of potassium balance may become a significant challenge for PD patients. In fact, low serum potassium levels have been found in over 20% of the patients (3-6).

The amount of potassium removed daily by the dialysate is approximately 30-40 mmol. In vulnerable individuals, potassium loss may lead to severe hypokalemia. Low protein intake and a potassium-deficient diet, as well as a poor nutritional status and the concomitant comorbid conditions, may aggravate the problem. The daily intake of potassium may vary significantly among individuals and from day to day for the same person. Also, hypokalemia may be favored by the use of diuretics, the presence of diarrhea, vomiting or other gastrointestinal losses, such as fistulas and drains.

The glucose absorption from dialysate is followed by an elevation in blood insulin levels. Consequently, there is a continuous flow of potassium into the cells (7-10). Different glucose concentrations in the dialysate and the time of dwell may produce fluctuations in serum potassium levels during different periods of the day. Therefore, the deficit in serum potassium may be difficult to detect. And the health professionals might not be aware of the problem. However, it is not clear each symptoms and signals are specific for hypokalemia in PD patients.

Hypokalemia is defined as serum potassium concentration lower than 3.5mEq/L (11). When the deficit is mild, the patient may be asymptomatic or have

mild symptoms. In this case, the main symptoms of hypokalemia might be weakness, muscle fatigue, apathy, discomfort, nausea, vomiting and, in some cases, abdominal distension. Nevertheless, in cases of greater reduction of serum potassium concentrations, e.g. lower than 3.0mEq/L, symptoms such as muscle contractions and paralyses may occur. Individuals may have cardiac arrhythmias, particularly those with history of heart disease. When the serum potassium level is below 2.5mEq/L, the clinical manifestations may progress to severe muscle weakness, paralytic ileus, respiratory paralysis, and atrial and ventricular arrhythmias (11). Consequently, patients with severe hypokalemia are at increased risk of sudden death due to respiratory or cardiac arrest.

The present study aimed to assess the prevalence of hypokalemia and its association with mortality, nutrition status, clinical, laboratory and electrocardiographic variables in PD patients.

Methods

The clinical protocol was approved by the Committee of Ethics of the Catholic Pontifical University of Paraná, Brazil. All participants provided a written informed consent prior to the study.

The patients were enrolled in the chronic PD program at Pro-Renal Foundation Brazil, in Curitiba, Paraná, Brazil. Each patient was followed for six months. The study included all patients on the peritoneal dialysis program, both in CAPD (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*) and in APD (*automated peritoneal dialysis*). The inclusion criteria were: outpatients over the age of 18 yr, receiving dialysis treatment for more than three months.

The following data were collected from patient's record: age, gender, primary disease, dialysis prescription, volume and concentration of dialysis bags, number of dialysis changes, urinary volume, laboratory tests routinely performed in the Foundation, and medications taken. The serum variables collected were: potassium, phosphorus, calcium, urea, creatinine and albumin. These data were recorded in the beginning of the study and on a monthly basis, throughout the six-month study period. Then, was performed the average of these measurements. When available, the most recent results of other variables were recorded, such as episodes of peritonitis, dialysis adequacy (Kt/V) and the peritoneal membrane characteristic (assessed by PET test). According to the routine of the Pro-Renal Foundation, these tests are performed every six months. However, the PET test was not performed in several patients due to technical difficulties or their absence during the study period. The Kt/V results weren't available only for 37 patients. The main reasons were the inaccurate sample of residual urine collected or the patients' failure to attend the appointment for the test.

At the beginning of the study, the participants were asked (once) by researchers about the history or complaint of clinical symptoms suggestive of hypokalemia, such as cramps, vomiting, muscle pain, difficulty of breathing, mental confusion and hypotension. Regarding to food intake, the patients were asked about number of daily meals, from one to six. The patients were asked about their physical activity habits. Regular physical activity was considered as the habit of performing exercises three or more times per week. In addition, the patients were asked about the drugs taken and the frequency of use. The use of the following medications was questioned: antihypertensive, calcium antagonists, angiotensin II receptor antagonist,

ECA inhibitors, α -2 agonist of central action, β -blocker, direct-acting vasodilator, anti-arrhythmic drugs, loop diuretic, potassium-sparing diuretic, iron sacharate, folic acid, erythropoietin, multivitamin supplement and potassium chloride. The composition of this multivitamin complex is vitamin C (100mg), folic acid (1 mg), B1 vitamin (1,5mg), B2 vitamin (1,7mg), B6 vitamin (10mg), B12 vitamin (6mcg), biotina (0,15mg), nocotinamida (20mg), pantotenato de calcium (5mg). This prescription is recommended when the patient needs to treat deficiencies of B and C vitamins as well as for the treatment of anaemia for folic acid and vitamin B12 deficiency. At the same time of the questionnaire application, weight and height were recorded, and the body mass index (BMI) was calculated. BMI was not available for six patients because they were on wheelchair, and weight and height were not accurate. At this time, researchers also performed the Subjective Global Assessment (SGA). SGA was not performed in six patients because they were unable to inform accurately their history data.

In the following months, an electrocardiogram was performed. Abnormal electrocardiographic findings suggestive of hypokalemia were the presence of: ST infrared signals, alteration of ventricular repolarization, and T wave inversion. Electrocardiogram was performed in a sample of 85 patients, because some died during the study period, were referred to another center or were transferred to hemodialysis.

At the end of the study, the data from the beginning of PD treatment and death, when it was the case, were collected.

Statistical Analysis

The study findings were expressed in frequencies and percentages, or in means, minimum and maximum values and standard deviations. In order to perform

the comparison among groups, defined by dichotomous variables in relation to the probability of having hypokalemia, Fisher's exact test was used. *Odds ratio* values and 95% confidence intervals were estimated for the same evaluation. A logistic regression model was adjusted for the joint evaluation of the association of variables with or without hypokalemia. It considered the explicative variables that showed a value of $p < 0.05$ in univariate analysis, and which had at least one case of patient with hypokalemia that fit into the two variable classifications. For the evaluation of the association of hypokalemia with the survival curve, a Cox Regression model was adjusted, which included the variables that showed a value of $p < 0.05$ in univariate analysis (Log-rank test). The results were expressed by Kaplan-Meier curves. $p < 0.05$ values indicated statistical significance. The data were analyzed by SPSS version.11 program.

Results

One hundred and ten patients were enrolled in the present study. Of these, 46.4% ($n = 51$) were males. Regarding to the PD treatment, 60% ($n=66$) of the individuals were receiving CAPD treatment, and the others, APD therapy. The age range varied from 22 to 91 years (median 62).

Diabetic nephropathy (40.9%) was the predominant etiology of the chronic kidney disease, followed by hypertensive nephrosclerosis (26.4%). In the remaining patients, approximately 28% had other causes. In 6.4%, the etiology was not established.

Serum potassium values varied from 2.75 to 6.17mEq/L (4.35 ± 0.75). Hypokalemia was observed in 13.6% ($n=15$). Significant associations of hypokalemia

with SGA ($p<0.05$, OR 4.1), with serum albumin ($p<0.05$, OR 5.3) and with serum urea ($p<0.01$) were found (Table 1).

Of the 110 individuals studied, 46.37% ($n=51$) died. Deaths due to infectious causes and cardiovascular disease had the same distribution (43.14%, $n=22$), followed by neoplasias (1.96%, $n=1$). The causes of the other deaths were unknown (11.76%, $n=6$). It was found that 80% ($n=12$) of the hypokalemic patients died, half of which because of cardiovascular disease. The causes of the other deaths of hypokalemic patients were infection (25%, $n=3$) and unknown (25%, $n=3$).

There was a significant association between death and low serum potassium ($p=0.002$). SGA was also significantly associated with death ($p<0.01$). Based on the SGA, being classified as malnourished was associated to a worse survival curve $p=0.02$; HR: 3.5 with IC95%: 1.6 – 7.6). There was also a significant association between death and low serum albumin ($p<0.05$). Significant inverse association was found between death and physical activity ($p=0.003$). Regular physical activity (three or more times per week) was found to be a protective factor for survival ($p=0.029$; HR: 2.3 with IC95%: 1.1 – 4.9). In relation of use of drugs, were observed that distribution calcium antagonists ($n=23$), angiotensin II receptor antagonist ($n=12$), ECA inhibitors ($n=59$), α -2 agonist of central action ($n=6$), β -blocker ($n=20$), direct-acting vasodilator ($n=1$), anti-arrhythmic drugs ($n=3$), loop diuretic ($n=69$), potassium-sparing diuretics ($n=2$), ferrous sulphate ($n=43$), folic acid ($n=2$), erythropoietin ($n=79$), multivitamin supplements ($n=79$), potassium chloride ($n=3$), insulin ($n=42$). An interesting result was that the use of multivitamin supplements increased survival ($p<0.05$). The opposite occurred with the use of potassium-sparing diuretic ($p<0.05$). None individual enrolled in this study was taking multivitamin supplements and potassium-sparing diuretic concomitantly. However, the use of multivitamin

supplement was not associated to hypokalemia. On the opposite, patients who were taking antihypertensive drugs, such as calcium antagonists and/or potassium-sparing diuretics, were significantly less affected by hypokalemia ($p < 0.05$). The use of the other drugs (angiotensin II receptor antagonist, ECA inhibitors, α -2 agonist of central action, β -blocker, direct-acting vasodilator, anti-arrhythmic drugs, loop diuretic, ferrous sulphate, folic acid, erythropoietin, and potassium chloride) was also not associated with hypokalemia.

No significant association was found between serum potassium and age, gender, BMI, physical activity, occurrence of symptoms, diabetes or insulin therapy, type of dialysis, urinary volume, PET test and Kt/V results, episodes of peritonitis, number of meals in a day, or serum creatinine, phosphorus and calcium levels. Also, no significant association was found between death and the same variables.

Electrocardiogram abnormalities in hypokalemic patients occurred in 5.1%, when assessed by the infra ST variable ($p = 0.683$, OR 0.6), 4.9% by means of alteration of ventricular repolarization ($p = 0.344$, OR 0.4) and 10.5% when T wave inversion was analyzed ($p = 0.612$, OR 1.8). However, no association was found between hypokalemia and the electrocardiogram findings. And there was no significant difference between death and the infra ST variables, alteration of ventricular repolarization and T wave inversion.

For the evaluation of the association of hypokalemia with the survival curve, the following variables were included: physical activity (yes or no), SGA (well-nourished or malnourished), serum albumin (≥ 3.5 g/dL or < 3.5 g/dL), multivitamin supplement use (yes or no) and potassium-sparing diuretic use (yes or no). The model was also adjusted for the variables sex and age (< 60 or ≥ 60 years). The

results no demonstrated impact of hypokalemia on patient survival for the other variables included in the model.

Discussion

In the present study, hypokalemia was found in 13.6% of 110 PD patients. Similar findings were observed in other studies. Kim *et al* (6) showed low serum potassium levels in 10.3% (n=7) of the subjects. Szeto *et al* (3) found hypokalemia in 20.3% (n=54). And the hypokalemia prevalence was 23.6% in the study of Chuang *et al* (5). Oreopoulos *et al* (8) also reported hypokalemia in patients on PD. In that study, the sample was divided into group 1, n=20, with serum potassium >3mmol/L (variation of 3.1-5.4mmol/L), and group 2, n=5, with serum potassium ≤3 mmol/L (variation of 2.5-3.0mmol/L). From 152 patients examined, 25 had history of hypokalemia.

In our population, there was no significant difference between death causes. Because of the higher percentages, they were divided into infectious and cardiovascular. Similar results were found by Szeto *et al* (3), which included cardiovascular disease (14.8%) and peritonitis (14.8%), besides general causes with lower percentages. In our study, the analysis of survival with and without hypokalemia showed that the hypokalemic patients had larger mortality rates. It was also found by Szeto *et al*. Similarly, they found that 80% (n=12) of hypokalemic patients died, half of them due to cardiovascular disease. Therefore, it seems that a simple biochemical test, such as serum potassium, may be a great indicator of cardiovascular death risk.

Hypokalemia seems to be directly associated to nutrition status depletion. Like our results, Szeto *et al* (3) found significant association between SGA and hypokalemia. And the low levels of serum albumin in hypokalemic patients, found in our and other studies (3, 5, 6), corroborate with this hypothesis. The serum albumin levels lower than 3.5mg/dL were associated to lower survival. Low albumin levels, disregarding the etiology, reflect protein visceral depletion and poor nutrition status. Another variable associated to hypokalemia and that may reflect protein intake (and, indirectly, potassium intake) is the serum urea. It is well recognized that serum urea is directly related to protein intake. Unlike our results, Kim *et al* (6) and Chuang *et al* (5) found that serum potassium levels were positively associated to serum creatinine levels. And it is well known that serum creatinine is related to body muscle mass. Therefore, hypokalemia seems to indicate deficiency in food intake and/or low body visceral and muscle protein reserves. In a practical point of view, serum potassium levels may be an early marker of nutrition deterioration in PD patients.

Unlike our results, one study found that hypokalemic patients were significantly older and had high prevalence of diabetes mellitus, as well as lower BMI (6). Studies have shown that higher BMI was associated to lower mortality in CKD patients (12, 13). Kwan *et al* (12) divided patients into subgroups: with BMI <25 and $\geq 25\text{kg/m}^2$. We have also used that same cutoff for the BMI in our study. However, no association with mortality was found. But, in univariate analysis, we found that patients who performed regular physical activity had higher survival rates. And the results were confirmed by multivariate analysis. Therefore, it seems that body composition, more than body weight, might be related to the findings.

Another difference from other study was related to the dialysis method. Gao *et al*, in an 18-month study, found that those individuals treated with APD had lower

serum potassium levels than those treated with CAPD (14). Also, unlike other studies (3, 5), our results did not found relationship between hypokalemia and serum phosphorus, serum calcium, dialysis adequacy, urine volume, or peritonitis episodes.

As far as we know, no other study has examined the association of electrocardiogram findings with hypokalemia in PD patients. In hemodialysis patients, Nakamura *et al* (15) did not found association between serum potassium levels and the electrocardiogram findings. In hemodialysis, serum potassium levels are prone to be high. In PD, serum potassium levels are usually normal, and may be found lower in some patients. In PD patients, higher than normal serum potassium levels may be associated to dialysis inadequacy. However, for both dialysis methods, serum potassium levels may not influence significant alterations in the electrocardiogram findings.

In our opinion, the major limitation of this study was the time frame of follow up. A longer evaluation seems appropriate to generate more valuable data. Another limitation was the impossibility to evaluate the body composition using methods such as DEXA in all patients. It could have enriched our analysis.

In conclusion, our study found that hypokalemia occurred in about 13% of the PD patients studied. Hypokalemia was associated to greater mortality and malnutrition seems to be the major related problem. Therefore, serum potassium levels can be used to detect malnutrition and death risk. The study also showed that patients may not have clear symptoms and signal of hypokalemia. Therefore, the routine monitoring of serum potassium levels in PD patients seems essential.

Acknowledgments

We wish to thank Pro-Renal Foundation Brazil for enabling us to access their premises to conduct our research and all those who contributed, both directly and indirectly, to this study.

References

1. Rostand MD and Stephen G: Profound hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis: Arch Intern Med, 1983, pp 377-378
2. Newman LN: The law of unintended consequences in action: increase in incidence of hypokalemia with improved adequacy of dialysis: Perit Dial Int, 1999
3. Szeto C-C, Chow K-M, Kwan BC-H, et al.: Hypokalemia in chinese peritoneal dialysis patients: prevalence and prognostic implication. Am J Kidney Dis 46: 128-135, 2005
4. Sterns R: Potassium supplementation via the dialysate in continuous ambulatory peritoneal dialysis: Am J Kidney Dis, 1985, pp 173-176
5. Chuang Y-W, Kuo-Hsiung, Yu T-M, Cheng C-H and Chen C-H: Hypokalaemia: an independent risk factor of enterobacteriaceae peritonitis in CAPD patients. Nephrol Dial Transplant 24: 1603-1608, 2009
6. Kim H-W, Chang JH, Park SY, et al.: Factors associated with hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Electrolyte & Blood Pressure: E&BP 5: 102-103, 2007
7. Musso CG: Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease. part II: patients on dialysis (stage 5). Int Urol Nephrol 36: 469-472, 2004
8. Oreopoulos G: Prevalence and pathogenesis of hypokalemia in patients on chronic peritoneal dialysis: one center's experience and review of the literature. Int Urol Nephrol 35: 429-434, 2003
9. Teitelbaum I and Burkart J: Peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 42: 43-51, 2003
10. Lin S-H and Lin Y-F: Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. Am J Kidney Dis 37: 620-623, 2001
11. Groszek B: The refeeding syndrome: an approach to understanding its complications and preventing its occurrence. ASPEN News 3: 462-472, 2001
12. Kwan BC, Murtaugh MA and Beddhu S: Associations of body size with metabolic syndrome and mortality in moderate chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2: 992-998, 2007
13. Kovesdy CP, Anderson JE and Kalantar-Zadeh K: Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. Am J Kidney Dis 49: 581-591, 2007
14. Gao H, Lew SQ and Bosch JP: Biochemical parameters, nutritional status and efficiency of dialysis in CAPD and CCPD patients. Am J Nephrol 19: 7-12, 1999
15. Nakamura S, Uzu T, Inenaga T and Kimura G: Prediction of coronary artery disease and cardiac events using electrocardiographic changes during hemodialysis. Am J Kidney Dis 36: 592-599, 2000

Table 1. Association of hypokalemia with Subjective Global Assessment (SGA) and biochemical variables.

Variable		Classification	With Hypokalemia n (%)	Without Hypokalemia n (%)	<i>P-value</i> *	HR (IC95%)
SGA		Mild/moderate malnourished	9 (22%)	32 (78%)	0.031	4.1 (1.2 – 4.5)
		Nourished	4 (6.3%)	59 (93.7%)		
Serum albumin (g/dL)		<3.5	13 (20.3%)	51 (79.7%)	0.023	5.3 (1.1– 5.1)
		≥3.5	2 (4,5%)	42 (95.5%)		
Serum urea (m/dL)		<100	15 (22.7%)	51 (77.3%)	<0.001	-
		≥100	0 (0%)	44 (100%)		
Serum creatinine (mg/dL)		<7.0	9 (19.1%)	38 (80.9%)	0.172	2.2 (0.7 – 6.7)
		≥7.0	6 (9.7%)	56 (90.3%)		
Serum phosphorus (mg/dL)		<3.5	2 (16.7%)	10 (83.3%)	0.667	1.3 (0.3 – 6.6)
		≥3,5	13 (13.3%)	85 (86,7%)		
Serum calcium (mg/dl)		<8.4	3.0 (20%)	12 (80%)	0.428	1.7 (0.4 – 7.0)
		≥8.4	12 (12.6%)	83 (87.4%)		

*value of p based on Fisher's exact test.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante os últimos dois anos, este trabalho buscou o entendimento para um dos fatores de risco mais comuns presentes nos pacientes que realizam DP, a hipopotassemia.

Pacientes em DP necessitam de elevada ingestão de alimentos fonte de potássio, visto que as diálises são diárias e propiciam uma retirada elevada do mineral. Também os indivíduos em DP necessitam de um maior aporte protéico, pois ocorrem grandes perdas pelo dialisato. Estes indivíduos ainda podem apresentar inapetência alimentar devido a alta concentração de glicose das bolsas. Além destes fatores, são muitos os desafios envolvidos no tratamento de um paciente renal crônico, o que nos motivou ao conhecimento sobre a observação do indivíduo como um todo.

Esta pesquisa apresentou alguns pontos gratificantes e enriquecedores, os quais contribuíram no processo de amadurecimento científico: o trabalho em equipe, a redação do projeto, os primeiros resultados, as dificuldades encontradas. A interdisciplinariedade permitiu ainda mais o desenvolvimento da visão interativa que envolve a pesquisa científica.

Encontramos em nosso estudo que pacientes com baixos níveis de albumina e desnutridos, de acordo com o SGA, apresentaram elevada frequência de hipopotassemia e mortalidade. Outro resultado observado em nossa pesquisa foi de que a hipopotassemia está ligada a uma menor sobrevida nos pacientes em DP, fator este que merece especial atenção. Portanto, o monitoramento dos níveis de potássio sérico deve ser regular e a associação da hipopotassemia pode ser feita com uma dieta rica no mineral.

Desta forma, acreditamos que este trabalho foi apenas o início de uma ampla discussão na área e que será de grande valia para investigações futuras.

Referências

1. Sesso R, Lopes A, Thomé F, Bevilacqua J, Junior J and Lugon J: Relatório do Censo Brasileiro de Diálise. JBN 30 (4): 233-238, 2008
2. NKF: Guidelines for Peritoneal Dialysis, 2000
3. Cuppari L: Guias de Medicina Unifesp/Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 2005
4. Silva SMCSd and Mura JDAP: Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia. São Paulo, 2007
5. Riella MC and Martins C: Nutrição e o Rim. Rio de Janeiro, Guanabara, 2001
6. Daugirdas JT, Blake PG and Ing TS: Manual de Diálise. Rio de Janeiro, 2007
7. Rostand MD and Stephen G: Profound hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis: Arch Intern Med, 1983, pp 377-378
8. Newman LN: The law of unintended consequences in action: increase in incidence of hypokalemia with improved adequacy of dialysis: Perit Dial Int, 1999
9. Riella MC: Metabolismo do Potássio, in Riella MC (ed): Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, pp 129-142
10. Lederer E, Erbeck K and Ouseph R: Hypokalemia, <http://emedicine.medscape.com>, Mar 2007
11. Cruz J and Barros RT: Atualidades em Nefrologia. São Paulo, 1996
12. Szeto C-C, Chow K-M, Kwan BC-H, et al.: Hypokalemia in chinese peritoneal dialysis patients: prevalence and prognostic implication. Am J Kidney Dis 46: 128-135, 2005

13. Sterns R: Potassium supplementation via the dialysate in continuous ambulatory peritoneal dialysis: Am J Kidney Dis, 1985, pp 173-176
14. Constanzo LS: Fisiologia. Rio de Janeiro, Guanabara, 1999, pp 225-226
15. Musso C and Oreopoulos D: Potassium Metabolism in Chronic Renal Failure: 3^o Congress of Nephrology in Internet, 2003
16. Oreopoulos G: Prevalence and pathogenesis of hypokalemia in patients on chronic peritoneal dialysis: one center's experience and review of the literature. Int Urol Nephrol 35: 429-434, 2003
17. Kwan BC, Murtaugh MA and Beddhu S: Associations of body size with metabolic syndrome and mortality in moderate chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2: 992-998, 2007
18. Kovesdy CP, Anderson JE and Kalantar-Zadeh K: Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. Am J Kidney Dis 49: 581-591, 2007
19. Kramer H, Tuttle KR, Leehey D, et al.: Obesity management in adults with CKD. Am J Kidney Dis 53: 151-165, 2009
20. Musso CG: Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease. part II: patients on dialysis (stage 5). Int Urol Nephrol 36: 469-472, 2004
21. Teitelbaum I and Burkart J: Peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 42: 43-51, 2003
22. Lin S-H and Lin Y-F: Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. Am J Kidney Dis 37: 620-623, 2001
23. Groszek B: The refeeding syndrome: an approach to understanding its complications and preventing its occurrence. ASPEN News 3: 462-472, 2001

24. Merck S, Sharp D and Berkow R: Manual Merck de Informação Médica - Saúde para a Família: Hipocalemia. USA, Roca, 2004
25. Oliveira JED: Ciências Nutricionais. São Paulo, Sarvier, 1998
26. Virga GG: Symptoms in hemodialysis patients and their relationship with biochemical and demographic parameters. Int J Artif Organs 21: 788-793, 1998
27. Churchill D, Taylor D and Keshaviah P: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) peritoneal dialysis study group. J Am Soc Nephrol 7: 198-207, 1996
28. Kopple JD and Massry SG: Cuidados Nutricionais das Doenças Renais. Rio de Janeiro, 2006
29. Zatz R: Fisiopatologia Renal. São Paulo, 2000
30. Chuang Y-W, Kuo-Hsiung, Yu T-M, Cheng C-H and Chen C-H: Hypokalaemia: an independent risk factor of enterobacteriaceae peritonitis in CAPD patients. Nephrol Dial Transplant 24: 1603-1608, 2009
31. Kim H-W, Chang JH, Park SY, et al.: Factors associated with hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Electrolyte & Blood Pressure: E&BP 5: 102-103, 2007
32. Gao H, Lew SQ and Bosch JP: Biochemical parameters, nutritional status and efficiency of dialysis in CAPD and CCPD patients. Am J Nephrol 19: 7-12, 1999
33. Nakamura S, Uzu T, Inenaga T and Kimura G: Prediction of coronary artery disease and cardiac events using electrocardiographic changes during hemodialysis. Am J Kidney Dis 36: 592-599, 2000