Claudio Luders

Avaliação do transporte e cinética de
solutos em pacientes submetidos à
hemodiálise diária de alto fluxo, alta
eficiência e curta duração

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. João Egidio Romão Junior

São Paulo
2005

“Aos meus Pais, Germano e Alzira, por todas as
oportunidades que me ofereceram”.

Agradecimentos

Ao Doutor Manoel Carlos Martins de Castro, pela amizade, pela orientação na execução deste trabalho e, principalmente, pelo inovador espírito científico que propiciou a implantação do programa de Hemodiálise Diária no Hospital das Clínicas da FMUSP, sem o qual, este trabalho não seria possível.

Ao Professor Doutor João Egidio Romão Junior, pelo incentivo constante, conhecimento profundo da ciência da diálise e confiança neste trabalho.

Ao Professor Doutor Hugo Abensur, pelas discussões e correções sempre oportunas.

Ao Doutor Rui Toledo de Barros, pela grande dedicação com que conduz todo o programa de pós-graduação da nefrologia.

Ao corpo de enfermagem da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas pela ajuda imprescindível na execução deste trabalho.

Às secretárias Maria Cristina Alves de Assumpção, Célia Aparecida S. R. Celan e Eliana Maria Gonçalves pela paciência.

Aos pacientes da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da FMUSP, pela coragem e exemplo que nos motivam diariamente.

Sumário

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 A síndrome urêmica.....	01
1.2 História e adequação em hemodiálise convencional e diária.....	12
1.2.1 <i>Hemodiálise convencional – três vezes por semana</i>	12
1.2.2 <i>Hemodiálise diária</i>	31
1.2.3 <i>Adequação da hemodiálise diária</i>	40
2. OBJETIVOS.....	51
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	53
3.1 Pacientes.....	53
3.2 Métodos.....	57
3.2.1 <i>Protocolo de estudo – quantificação direta da diálise</i>	57
3.2.2 <i>Cinética e extração de moléculas médias (β_2-microglobulina)</i> ...	60
3.3 Modelo matemático.....	62
3.4 Análise bioquímica.....	72
3.5 Análise estatística.....	72
4. RESULTADOS.....	74
4.1 Análise da extração semanal de solutos.....	75
4.2 Quantificação da dose de diálise pelo modelo de cinética de uréia e pela DDQ.....	78
4.3 Avaliação do rebote pós-diálise da uréia e análise da aplicabilidade dos modelos matemáticos utilizados para prever o Kt/V de equilíbrio (eKt/V) a partir do Kt/V de “single-pool” (spKt/V).....	87

4.4	Avaliação da influência de diferentes ritmos de ultrafiltração na eficiência dialítica e no seqüestro e rebote de uréia.....	91
4.5	Cinética e extração de moléculas médias (β_2 -microglobulina).....	97
5	DISCUSSÃO.....	100
5.1	Análise da extração semanal de solutos.....	104
5.2	Quantificação da dose de diálise pelo modelo de cinética de uréia e pela DDQ.....	108
5.2.1	<i>Medidas da dose por sessão de diálise</i>	108
5.2.2	<i>Medidas da dose semanal de diálise</i>	111
5.3	Avaliação do rebote pós-diálise de uréia e análise da aplicabilidade dos modelos matemáticos utilizados para prever o Kt/V de Equilíbrio (eKt/V).....	113
5.4	Avaliação da influência de diferentes ritmos de ultrafiltração na eficiência dialítica e no seqüestro de uréia.....	117
5.5	Extração de moléculas médias (β_2 -microglobulina).....	122
6	SUMÁRIO DAS OBSERVAÇÕES.....	127
7	CONCLUSÕES.....	131
8	ANEXO.....	133
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	135

Resumo

Luders C. Avaliação do transporte e cinética de solutos em pacientes submetidos à hemodiálise diária de alto fluxo, alta eficiência e curta duração [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 153 p.

Os recentes esforços para melhorar a sobrevida dos pacientes em diálise e o aparente resultado negativo do HEMO Study, criaram um interesse crescente nos regimes alternativos de hemodiálise. A HD Diária inclui uma série de esquemas que variam desde programas de HD curta, até programas domiciliares noturnos longos. A melhor maneira de se quantificar a dose de diálise nos regimes de HD Diária, não está estabelecida. O modelo conceitual do standard Kt/V (stdKt/V) foi criado para permitir a comparação entre esquemas distintos de HD. O objetivo principal deste trabalho é comparar a remoção semanal de diferentes solutos entre a HD Diária e a HD Convencional 3 vezes por semana, e estabelecer qual modelo de quantificação da dose de diálise melhor traduz o ganho de eficiência da HD Diária. Através da quantificação direta da diálise (DDQ) medimos as massas semanais removidas de uréia, creatinina, fósforo, ácido úrico e β_2 -microglobulina e comparamos a eficiência da HD Diária e Convencional. Dezesesseis pacientes em HD Diária de alto fluxo, alta eficiência e curta duração (seis vezes por semana, 90 minutos por sessão, fluxo de sangue de 350 mL/min, fluxo de dialisado de 800 mL/min, capilar de polissulfona – Fresenius HF 80), foram estudados por DDQ, em 3 sessões consecutivas na mesma semana. Dez pacientes em HD Convencional (três vezes por semana, 4 horas por sessão, fluxo de sangue de 300 mL/min, fluxo de

dialisado de 500 mL/min, capilar de polissulfona Bellco, BSL 632), foram estudados por DDQ, em 4 sessões do meio da semana, em semanas consecutivas. Durante as mesmas sessões de HD medimos a dose da diálise com o stdKt/V de Gotch e com 3 modelos de cinética de uréia distintos: single-pool, double-pool e o eKt/V de Daugirdas-Schneditz. Coletamos, ainda, amostras de sangue com 10, 20, 30 e 45 minutos após o final da sessão de HD, para determinarmos o rebote pós-diálise de uréia, o dpKt/V e avaliarmos os diferentes modelos matemáticos utilizados para prever o eKt/V à partir do spKt/V , quando utilizados em programa de HD Diária de curta duração. Os resultados são a média de 3 e 4 medidas para cada paciente em HD Diária ou Convencional, respectivamente. A HD Diária propiciou aumento na extração semanal de todos os solutos analisados: 37% de aumento para a uréia, 67% para o fósforo, 48% para a creatinina, 56% para o ácido úrico e 75% de aumento para a β_2 -microglobulina, quando comparado com a HD Convencional. As doses semanais de diálise para a HD Diária e HD Convencional diferem de acordo com o modelo de adequação utilizado. O spKt/V semanal foi 15% maior na HD Diária do que na HD Convencional. O medida do dpKt/V foi semelhante nos dois regimes de HD. Quando utilizamos o eKt/V a dose semanal da HD Diária foi 14% menor. Apenas o stdKt/V de Gotch estimou de maneira acurada o ganho de eficiência da HD Diária, quando comparado com o ganho observado na massa semanal extraída de uréia (33% versus 37%, respectivamente). Todos os modelos matemáticos utilizados para prever o eKt/V , à partir do spKt/V , superestimaram o rebote de uréia nos pacientes em HD Diária, e assim, subestimaram substancialmente o eKt/V . Concluimos que a HD Diária de alto fluxo, alta eficiência e curta duração aumenta a remoção de solutos de amplo espectro de pesos moleculares, apesar do menor número de horas semanais de diálise. Este ganho de eficiência dialítica não foi demonstrado pelo modelo clássico de cinética de uréia. Apenas o stdKt/V de Gotch estimou de maneira precisa a dose semanal da HD Diária.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica, Diálise, Hemodiálise Diária.

Summary

Luders C. Solutes transport and kinetics assessment in patients submitted to a high flux, high efficiency and short length daily hemodialysis [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2005. 153 p.

The recent efforts to improve dialysis outcome and the apparently negative results of the HEMO Study have created a great interest on alternative hemodialysis regimens. Daily Hemodialysis includes a large variety of schedules, from short in center, usually 2 hours, to long home nocturnal 8 hours treatment. The optimal method to quantify Daily HD dose has not been established definitively. In order to allow comparison between different dialysis regimens, the standard Kt/V (std Kt/V) conceptual approach was developed. The main objective of this study is to compare the weekly removed mass of different molecular weight solutes with Daily HD versus Conventional thrice-weekly HD, and to establish which dialysis dose model better translate the efficiency gain of the Daily HD regimen. By Direct Dialysis Quantification (DDQ) we measure the removed mass of urea, phosphate, creatinine, uric acid and β_2 -microglobulin and compared Daily HD and Conventional HD efficiency. Sixteen patients on high flux, high efficiency and short length Daily HD (six times a week, 90 min per session, blood flow rate of 350 ml/min, dialysate flow rate of 800ml/min, polysulphone dialyser – Fresenius HF 80) were studied by DDQ, on 3 consecutive sessions in the same week and 10 patients on Conventional HD (three times a week, 4 hs per session, blood flow rate 300 ml/min, dialysate flow rate 500ml/min,

polysulphone dialyser – Belco BSL 632), were studied by DDQ, on 4 midweek subsequent sessions. In the same sessions we measured the dialysis dose with the Gotch's stdKt/V and with 3 different urea kinetic models: single-pool, double-pool and Daugirdas-Schneditz equilibrated Kt/V. We also collected blood samples at 10, 20, 30 and 45 minutes after the treatments, to determine post-dialysis urea rebound, dpKt/V and to evaluate the different mathematical models for predicting eKt/V from spKt/V, when used in a short daily HD program. Results are the mean of 3 and 4 procedures for each one of the Daily HD and Conventional HD patients, respectively. Daily HD lead to a greater weekly mass extraction of all analyzed solutes: 37% greater to urea, 67% to phosphate, 48% to creatinine, 56% to uric acid and 75% to β_2 -microglobulin, when compared to Conventional HD. The weekly Daily and Conventional HD doses differed according to the adequacy model used. Weekly spKt/V was 15% greater in Daily HD than in Conventional HD. The dpKt/V has the same value in both HD regimens. When the Daugirdas-Schneditz eKt/V was used, the weekly Daily HD dose was 14% smaller. Only the Gotch's stdKt/V, accurately, estimated the Daily HD efficiency gain, when compared to the gain observed in the weekly removed urea mass (33% versus 37%, respectively). All the mathematical models used to predict eKt/V from spKt/V, overestimated the urea rebound in the Daily HD patients and substantially underestimated the eKt/V. In conclusion, our results show that high flux, high efficiency and short length Daily HD enhance the removal of wide molecular weight spectrum solutes, despite the slightly shorter weekly dialysis duration. The greater dialysis dose can not be achieved by the traditional urea kinetic modeling. Only Gotch's stdKt/V precisely estimated the weekly Daily HD dose.

Keywords: Chronic Renal Disease, Dialysis, Daily Hemodialysis, stdKt/V.

1. Introdução

1.1 A Síndrome Urêmica

As distintas manifestações clínicas decorrentes da perda progressiva da função renal e da conseqüente deterioração de diversas funções bioquímicas, biológicas e fisiológicas, são denominadas de síndrome urêmica^{1,2}. Foi descrita inicialmente por Prevost e Dumas em 1821. Os autores observaram que animais nefrectomizados passavam a apresentar elevação da uréia plasmática e sintomas que mimetizavam as nefrites crônicas em seres humanos³. O espectro de sintomas e sinais da síndrome urêmica são, em grande parte, determinados pela retenção de diferentes solutos que seriam normalmente eliminados na urina por um rim saudável. As substâncias acumuladas no sangue e tecidos ao longo do desenvolvimento da insuficiência renal são denominadas de solutos urêmicos. Quando estes solutos, cuja toxicidade é concentração dependente, interferem em processos bioquímicos e/ou fisiológicos específicos, contribuindo para o complexo quadro da síndrome urêmica, passamos a denominá-los de toxinas urêmicas. Atualmente, apenas um pequeno número de solutos urêmicos preenche integralmente esta definição de toxina urêmica (H₂O, fósforo, potássio, ácido oxálico, β_2 -microglobulina e paratohormônio)^{4,5}. Entretanto, se considerarmos os solutos retidos na

uremia, sem toxicidade comprovada, ao menos 90 componentes orgânicos já foram descritos⁶. A esta lista deve-se, ainda, acrescentar componentes inorgânicos como a água, potássio, fósforo, sódio, hidrogênio e elementos traços⁷.

As alterações clínicas observadas na síndrome urêmica são variadas e envolvem diversos órgãos e sistemas lembrando, muitas vezes, quadro de intoxicação exógena^{8,9}. Esta semelhança já foi observada há mais de um século. No livro *“Traite de Medicine et de Thérapeutique”* de 1898, o Professor Chauffard, no capítulo endereçado à fisiopatologia da uremia, cita: ***“De todas as questões levantadas sobre o tema uremia, nenhuma é mais complexa ou apresenta maior controvérsia que a questão de sua patogênese. Ficou evidente, desde os primeiros trabalhos neste assunto, que se trata de um estado de intoxicação, no entanto, a natureza desta intoxicação, suas origens e seus mecanismos permanecem não elucidados... Uremia resulta de envenenamento complexo, ao qual contribuem, de maneira variável, todos os venenos normalmente adquiridos ou resultantes de processo fisiológicos do organismo”***¹⁰.

Em condições normais o glomérulo permite a filtração de moléculas com peso molecular até ± 58.000 Da. Não é apenas a perda da filtração glomerular, com a conseqüente retenção de solutos, que desencadeia a síndrome urêmica. A uremia está associada também a distúrbios na função tubular e endócrina dos rins, a alterações de volume e composição eletrolítica dos fluidos corporais e a deficiência ou excesso de vários

hormônios. O rim tem papel importante no metabolismo de diversos hormônios, sendo a participação renal fundamental no clearance metabólico dos seguintes hormônios: Insulina 33%, Glucagon 30%, Calcitonina 64%, Vasopressina 66%, FSH 78%, LH 94%, PTH 1-84 31%¹¹. O rim é responsável, ainda, por fração significativa do clearance metabólico de diversos polipeptídios e proteínas de diferentes pesos moleculares. Após a filtração glomerular estas substâncias são reabsorvidas pelos túbulos proximais e hidrolisadas. Nos pacientes com disfunção renal observa-se correlação direta e significativa entre as concentrações séricas destes polipeptídios e da creatinina¹². Quando em programa de hemodiálise, o nível sérico pré-tratamento de diferentes proteínas de baixo peso molecular encontra-se de três a 40 vezes mais elevado do que na população normal¹². Vinte e duas substâncias, classificadas como proteínas de baixo peso molecular (1.000-50.000 Da), foram identificadas exercendo significativa toxicidade clínica nos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC)¹³.

A remoção dos diferentes solutos retidos na uremia está, intimamente, associada à melhora na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com IRC, sendo este, portanto, objetivo primário das terapias de substituição renal. A classificação, atualmente mais aceita, proposta pelo European Uremic Toxin Work Group (EUTox), divide os solutos urêmicos de acordo com as características físico-químicas que influenciam sua remoção pela diálise⁴. Os diferentes solutos são classificados em: a) moléculas pequenas solúveis em água (peso molecular < 500 Da), onde a uréia representa a molécula padrão do grupo; b) moléculas médias (peso molecular 500-60.000

Da), com a β_2 -microglobulina como protótipo do grupo; c) moléculas com forte ligação protéica, incorporando moléculas pequenas ou médias, onde o p-cresol é o protótipo. Dos 90 solutos retidos na IRC revisados recentemente pela EUTox, 68 tinham peso molecular < 500 Da; 22 eram moléculas médias, sendo que 12 destas, apresentavam peso molecular superior a 12.000 Da; 25 eram moléculas com forte ligação protéica apresentando, na sua grande maioria, peso molecular inferior que 500 Da. Atualmente, segundo Boure, mais 15 elementos aguardam para serem incluídos nesta relação².

A sobrevida alcançada pelo paciente em programa de hemodiálise e/ou diálise peritoneal constitui-se em forte evidência que algumas das mais importantes toxinas urêmicas são removidas pelos dois métodos de diálise. Entretanto, a presença de uma série de sintomas residuais e a elevada mortalidade dos pacientes em diálise indicam que componentes tóxicos continuam acumulando-se, ou são removidos de maneira inadequada, pelos diferentes métodos dialíticos existentes. Além disso, algumas das funções renais perdidas com a progressão da IRC não podem ser substituídas pela diálise. Distúrbios no metabolismo intermediário pela perda do metabolismo das células tubulares, deficiência na síntese de hormônios produzidos pelos rins, redução no catabolismo de peptídeos, citocinas, fatores de crescimento, estão envolvidos na sintomatologia da síndrome urêmica e não podem ser tratados pelos métodos convencionais de diálise.

De todos os solutos retidos na IRC, a uréia é, sem dúvida, aquela conhecida há mais tempo. A presença de níveis elevados de uréia, em

pacientes com degeneração da função renal, fez supor inicialmente ser a uréia a principal toxina da síndrome urêmica. No entanto, a teoria da toxicidade da uréia foi precocemente posta em dúvida. Em 1836, Richard Bright, já descrevia pacientes com elevação significativa da uréia plasmática sem nenhum sintoma de uremia¹⁴.

Apesar de tentativas anteriores, foi Kolff, em 1943, quem estabeleceu o primeiro tratamento efetivo da uremia pela diálise. A Sra S., 29 anos, com hipertensão arterial maligna, foi mantida viva por 51 dias, submeteu-se a 12 sessões de hemodiálise, falecendo de uremia por falta de aceso vascular¹⁵. Este artigo traz uma interpretação fascinante quando analisa o procedimento: ***“We are fully aware that urea is at the utmost only partly co-responsible for the clinical symptoms of uremia, but nevertheless we chose it as a measure for the results of the dialyses. Smaller molecules will dialyze more rapidly and bigger ones less so”***. O autor definiu um conceito válido até hoje, o de utilizar a uréia como marcador genérico dos solutos de baixo peso molecular para quantificar a dose de diálise. Se a uréia podia ou não exercer efeito biológico ou bioquímico adverso é, como se viu, uma disputa antiga. No estudo clássico de Johnson *et al*¹⁶, que adicionou uréia ao banho de diálise de pacientes com IRC ao longo de meses, somente concentrações de uréia mantidas cronicamente acima dos valores habitualmente encontrados nos pacientes em HD, determinaram piora clínica discreta (vômitos, fraqueza e discreta tendência a sangramentos). Até recentemente, a uréia sempre foi considerada como soluto praticamente inerte¹⁷. Entretanto, mesmo nas concentrações

encontradas freqüentemente nos pacientes em HD alguns efeitos tóxicos foram descritos nos últimos anos. A uréia inibe o cotransportador NaK2Cl em hemácias humanas, diminui a afinidade das hemácias por oxigênio por ligar-se ao 2,3 DPG e inibe em macrófagos a atividade da óxido nítrico sintetase indutível (iNOS), contribuindo para a proliferação de macrófagos observada nas lesões ateroscleróticas. A aterosclerose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade dos pacientes com IRC e sua elevada incidência não pode ser totalmente explicada, apenas, pelos fatores de risco habituais^{1,18}. A uréia ainda pode ser convertida não enzimaticamente em isocianato, contribuindo para a síndrome urêmica pela carbamilação de aminoácidos e proteínas, modificando sua estrutura, forma e função. A carbamilação pode afetar a atividade molecular de enzimas, hormônios, receptores e transporte de proteínas^{5,19}.

Desde o desenvolvimento dos modelos de cinética de uréia e de seu reconhecimento como ferramenta fundamental na adequação da diálise, a uréia passa a ser considerada como o soluto marcador da retenção e da adequação da diálise. É com certeza, um dos poucos solutos onde os índices de remoção (URR, Kt/V) estão claramente correlacionados com morbidade e mortalidade nos pacientes em diálise^{20,21}. É, no entanto, paradoxal que um soluto de baixa toxicidade nas concentrações habitualmente encontradas na uremia, seja o principal marcador da eficiência dialítica. Recentemente, dois estudos prospectivos e randomizados (HEMO-study, ADEMEX-study) não conseguiram demonstrar redução na mortalidade com diferentes níveis de depuração de uréia

$(Kt/V)^{22,23}$. Este fato sugere que a adequação da diálise baseada apenas no clearance de moléculas de baixo peso (uréia) tenha atingido seu limite. A uréia apresenta outra limitação como marcador da eficiência dialítica. Sua remoção nem sempre se correlaciona com a remoção de outros solutos urêmicos. Este fato é relevante para componentes com grande ligação protéica, moléculas médias e mesmo para solutos de baixo peso como guanidinas e fósforo, substâncias com toxicidade muito superior a da uréia. Todas substâncias com K_c (coeficiente de transferência intercompartimental de massa) menor que o da uréia terão durante a sessão de HD, cinética distinta àquela da uréia.

Diversos solutos retidos, com a perda da função renal, apresentam toxicidade associada às manifestações específicas da síndrome urêmica. A creatinina é utilizada na prática clínica como marcador da função renal em pacientes com IRC na fase pré-dialítica, pertence ao grupo das guanidinas e apresenta poucos efeitos tóxicos diretos. No entanto, esta molécula é percussora da metilguanidina que possui relevantes efeitos neurotóxicos. As guanidinas, moléculas originadas do metabolismo de proteínas e aminoácidos, acumulam-se na insuficiência renal, apresentando níveis de 10-100 vezes mais elevados que em pacientes normais. Os diferentes componentes guanidínicos (creatinina, metilguanidina, ADMA, ácido guanidilsuccínico, ácido guanidinopropiônico, etc.) suprimem a resposta das células natural “killer” à interleucina-2, inibem a produção de superóxido pelos neutrófilos, induzem crises convulsivas em animais, estão associados a alterações da função plaquetária, menor sobrevida das hemácias. Ao

reduzirem a síntese de óxido nítrico, via inibição competitiva da eNOS pela ADMA (asymmetric dimetilarginina), contribuem para a gênese da disfunção endotelial e exacerbação da hipertensão arterial presentes nestes pacientes²⁴. Os compostos guanidínicos determinam, ainda, o estado de hiperexcitabilidade do sistema nervoso central de pacientes urêmicos por antagonismo competitivo com os receptores GABA (ácido gama aminobutírico)²⁵. Diversos polióis (álcoois polihídricos) são retidos na uremia pela perda da excreção e metabolização renal, destes o mioinositol é o mais importante. Acumula-se no tecido nervoso (nervos da cauda equina) de pacientes com IRC, diminui a velocidade de condução nervosa, inibe a proliferação de culturas de células de Schwann, sendo, provavelmente, um dos responsáveis pela neuropatia periférica observada na uremia^{5,25}. As poliaminas: espermina, putrecina e cadaverina, também apresentam concentrações elevadas e estão relacionadas com a inibição da eritropoiese, anorexia, náuseas, ataxia e convulsões dos pacientes com IRC. As purinas: ácido úrico, xantina, hipoxantina e guanosina, são retidos na uremia e diminuem a produção de calcitriol estando, ainda, associadas à anorexia e perda de peso²⁵. Fenóis e *p*-cresol são sintetizados a partir da fenilalanina e da tirosina por bactérias intestinais, são absorvidos pela mucosa intestinal e acumulam-se na IRC por aumento de produção intestinal e perda da filtração glomerular. São moléculas de baixo peso molecular com intensa ligação protéica. Estão envolvidos na depressão imune por reduzirem a produção de radicais livres por fagócitos^{26,27}. Indóis, como o indoxil sulfato, são produzidos pela flora intestinal na degradação do triptofano. Inibe a ligação

protéica de drogas ácidas com aumento de sua fração livre, bloqueia a deionização da tetra-iodotiroxina (t_4) com a conseqüente redução de T_3 e está associado à progressão da IRC por induzir esclerose glomerular²⁸.

Uma série de substâncias, com peso molecular entre 2000-6000 Da, formadas a partir da reação não enzimática da glicose com a porção amino livre de proteínas, leva através da reação de Maillard à produção dos produtos de Amadori. Estes componentes são então convertidos em AGEs (*“advanced glycosylation end products”*) através de desidratação e rearranjo químico. A concentração sérica de AGEs encontra-se aumentada em pacientes com IRC em programa de HD ou CAPD. Esta concentração supera inclusive a de pacientes com diabetes e não depende do estado glicêmico do paciente. AGEs têm ação pró-inflamatória ao induzirem a liberação de interleucina-6, TNF e interferon de monócitos. Induzem disfunção endotelial por inativar o óxido nítrico (NO) contribuindo, assim, para o aumento da aterogênese freqüentemente observada nesta população^{1,24}. AGEs modificam a estrutura da β_2 -microglobulina, participando do processo de formação da amiloidose associada à diálise^{1,5}. O paratormônio (PTH), reconhecido há muito tempo como uma das principais toxinas urêmicas, apresenta níveis elevados na IRC fundamentalmente pelo aumento da secreção glandular. O excesso de PTH eleva os níveis de cálcio intracelular, resultando em disfunção de inúmeros sistemas (alterações na mineralização óssea, na resposta pancreática à insulina, na eritropoiese, na resposta imune, na função cardíaca e hepática). Além disso, o PTH em níveis elevados desencadeia neuropatia periférica, ativação de fibroblastos e

prurido²⁹. Nos últimos anos, o papel do fósforo na síndrome urêmica tem assumido grande destaque. Existe clara evidência que o excesso de fósforo, ao acumular-se no tecidos, aumenta o risco de morte cardiovascular nos pacientes submetidos à diálise²⁹. Níveis elevados de fósforo associam-se com prurido, hiperparatireoidismo. A secreção de hormônio da paratireóide sofre ação direta do fósforo e indireta via redução do nível de cálcio e calcitriol pela hiperfosfatemia. A ação do fósforo ainda se faz presente na redução da atividade da espermina N1-acetiltransferase, enzima responsável pela degradação das poliaminas²⁵. Diversos fatores contribuem para o balanço de fósforo nos pacientes em diálise determinando sua concentração plasmática. A entrada de fósforo no organismo se dá pela dieta, pelo catabolismo protéico e pela reabsorção óssea mediada pelo PTH. O fósforo é retirado dos pacientes com IRC através da diálise e pela função renal residual. O uso de quelantes de fósforo e os métodos habituais de diálise não impedem a tendência a balanço positivo deste elemento³⁰. O fósforo é uma molécula pequena, predominantemente intracelular, solúvel em água e que apresenta cinética de remoção ao longo da diálise muito particular. O clearance celular (Kc) durante a HD é muito inferior ao da uréia, o que implica em intenso rebote pós-diálise³¹. A remoção de fósforo é eficiente apenas nas duas primeiras horas da diálise. Esgotando-se o compartimento vascular e intersticial, a taxa de remoção fica dependente da transferência lenta do compartimento intracelular³². Alguns modelos de cinética de fósforo descrevem quatro “pools” durante sessão de hemodiálise³³. Novas estratégias de diálise, como diálise diária e diálises

lentas e longas três ou mais vezes por semana, aumentam a remoção de fósforo, permitindo, inclusive, a suspensão de quelantes³⁴.

Podemos citar outros solutos com atividade biológica na síndrome urêmica: a homocisteína associada a fenômenos trombóticos e a proliferação da musculatura lisa vascular; a leptina que pode estar associada à inapetência observada na IRC; a GIP I (*“granulocyte inhibition protein I”*) que inibe várias funções dos polimorfonucleares; a GIP II que reduz a captação de glicose por granulócitos; as citocinas pró-inflamatórias, presentes em concentrações plasmáticas mais elevadas com a perda da função renal, e que afetam a condição nutricional dos pacientes em diálise, induzem hipoalbuminemia e aterosclerose; a presença de cadeias leves de imunoglobulinas livres no plasma inibe a quimiotaxia; e a captação de glicose pelos neutrófilos, contribuindo para o maior risco de infecções bacterianas nos pacientes urêmicos^{1,35,36}.

Em resumo, numerosas substâncias identificadas ou não identificadas, acumulam-se com a perda progressiva da função renal. Desencadeiam uma série de alterações bioquímicas e fisiológicas que se manifestam em sintomas e sinais constituintes da síndrome urêmica. Os diferentes tratamentos dialíticos existentes corrigem parcialmente estas manifestações, possibilitando a redução significativa da morbidade e mortalidade dos pacientes com insuficiência renal crônica. No entanto, a presença de sintomas residuais, as limitações dietéticas e a persistente elevada mortalidade desta população deixam claro os limites hoje atingidos pelas terapias de substituição renal.

1.2 História e Adequação em Hemodiálise Convencional e Diária

Hemodiálise Convencional – Três vezes por semana

Atualmente, ao redor de um milhão de pessoas no mundo encontram-se em programa de diálise. Só nos Estados Unidos, mais de 300.000 pessoas são submetidas a alguma forma de terapia de substituição renal. No Brasil, aproximadamente 65.000 pessoas estão atualmente em programa de hemodiálise. Esta população cresce a taxas de 6-8% ao ano no Brasil, propiciando que no período de 1994 a 2000, o número de pacientes em programa de hemodiálise dobrasse, passando de 20.000 para mais de 40.000 pacientes³⁷.

Em 1971, DePalma definia como adequado o tratamento dialítico que permitisse com que todos os sinais e sintomas da síndrome urêmica fossem erradicados, proporcionando assim, a reabilitação completa do paciente³⁸. Obviamente, nenhum esquema dialítico permite que se contemple, inclusive hoje, esta definição. A adequação envolve, desta maneira, diferentes intervenções e não apenas a oferta de dose ideal de diálise. A dose adequada de diálise é condição necessária para se atingir os objetivos a seguir, mas com certeza não é suficiente. A adequação da diálise deve incluir controle da pressão arterial e da homeostase de volume, manutenção do equilíbrio ácido-base, correção dos níveis de cálcio, fósforo, PTH, manutenção da homeostase óssea, controle dos níveis de glicose e

colesterol, correção da anemia, adequação dietética, controle da qualidade da água, prevenção de complicações tardias como a amiloidose e sobretudo, possibilitar a reabilitação social do paciente³⁹. Houve um período na história da hemodiálise onde adequação significava, unicamente, prolongar a vida. Em Seattle 1960, Doutor Belding Scribner estabeleceu o primeiro tratamento crônico de diálise contornando a grande dificuldade técnica da época, o acesso vascular⁴⁰. Até esta época, apenas pacientes com insuficiência renal aguda eram tratados com diálise. Com o desenvolvimento do shunt arteriovenoso de Teflon foi possível realizarem-se sessões repetidas de hemodiálise, iniciando neste momento o tratamento da insuficiência renal crônica. Em artigo de 1960, Scribner descreve a evolução dos primeiros dois pacientes submetidos à hemodiálise por 8 e 10 semanas seguidas⁴⁰. O primeiro shunt, instalado no Senhor Clyde Shields, funcionou durante 8 meses. Os dois primeiros pacientes que iniciaram tratamento dialítico para insuficiência renal crônica permaneceram em programa de hemodiálise por 8 e 11 anos consecutivos⁴¹. Inicialmente as sessões de hemodiálise duravam de 24-60 horas e eram realizadas semanalmente. Ficou claro, em pouco tempo, que a dose adequada de diálise não poderia ser oferecida com uma sessão por semana, como descreve o próprio Scribner. ***“During March and April, C.S. felt well most of the time between dialyses and even on the last day before the next dialysis. Toward the end of April, however, one to two days before his weekly dialysis, he began to feel weak and vomited, especially in the early morning. This change may be related to the progressive loss of his own***

renal function as reflected in a drop in his creatinine clearance from 4.0 to 0.7 mL/min. A program of shorter dialysis twice a week will now be instituted to try to improve the situation".⁴⁰. No Brasil as primeiras diálises foram realizadas pelo Dr Tito Ribeiro de Almeida em 1949. Seu "rim artificial" utilizava como membrana semipermeável o mesmo celofane. No entanto, a membrana permanecia fixa e o banho circulava ao seu redor⁴². O início do tratamento dialítico, para pacientes com insuficiência renal crônica no Brasil, ocorre em 1962 com o retorno do Dr. Emil Sabbaga de seu treinamento pós-graduado na Harvard University⁴².

Em 1966, The Seattle Artificial Kidney Center, uma das primeiras unidades de diálise nos Estados Unidos, publicou o relato do acompanhamento dos primeiros 22 pacientes tratados com hemodiálise por aproximadamente dois anos. Segundo seu protocolo de tratamento, iniciava-se diálise apenas quando as manifestações da uremia tornavam-se incapacitantes para os pacientes com IRC. A média de creatinina, no início do tratamento dialítico, situava-se ao redor de 20 mg/dL, com valores entre 15-31 mg/dL e com clearance médio de 3,3 ml/min. Após uma semana de adaptação com diálises de 6-8 horas em dias alternados, os pacientes iniciavam o programa regular de diálise, com sessões duas a três vezes por semana, perfazendo total de 24-40 horas semanais de diálise⁴³. O estabelecimento da dose de diálise nos diferentes centros foi, inicialmente, empírica e ao longo dos anos 70 a prescrição padrão da diálise passou a ser constituída de duas a três sessões semanais com duração média de 6 a 8 horas. Em pouco tempo notou-se que com duas sessões de diálise por

semana os pacientes apresentavam, freqüentemente, complicações graves. Os trabalhos de Teschan *et al*^{44,45}, foram pioneiros em relacionar a dose inadequada de diálise com a evolução desfavorável e incapacitante observada nos pacientes em hemodiálise àquela época. ***“Our observations in chronic dialysis patients made us believe that twice a week dialysis was inadequate if residual function was 2mL/min or lower...So we still think that we still under dialyze our patients”***⁴⁵. Em poucos anos o esquema de diálise três vezes por semana passou a ser considerado padrão, sendo utilizado até hoje. É interessante observarmos que toda vez que a freqüência de tratamentos foi aumentada descreveu-se significante melhora no bem estar dos pacientes em diálise. Em 1959, antes do início dos programas de hemodiálise para pacientes com IRC, já havia sido descrita a redução de mortalidade nos pacientes com insuficiência renal aguda, com o que o autor chamou de “hemodiálise diária profilática”⁴⁶. Ao longo da década de 70 diversos trabalhos demonstraram a melhora de sintomas relacionados à uremia com o aumento da dose de diálise⁴⁷⁻⁴⁹. No entanto, nesta época desconhecia-se a dose adequada de diálise, e muito menos, como medi-la e ofertá-la em termos de freqüência, eficiência e duração das sessões. A definição subjetiva do Doutor DePalma, apesar de correta, traz consigo o risco do diagnóstico tardio da subdiálise. O Dr. Frank A. Gotch fez o seguinte pronunciamento na abertura da Conferência em Adequação de Diálise, Monterey, Califórnia 1974. ***“Although this is a Conference on the Adequacy of Dialysis, our goal is not to define adequacy of dialysis. I am certain this is not possible at the present***

time and that we could never obtain a consensus”⁵⁰. A partir desta conferência, evidenciou-se a necessidade de uma definição mais objetiva de adequação em diálise baseada em parâmetros laboratoriais mensuráveis. Propõem-se um estudo prospectivo e randomizado que avalie a influência da remoção de solutos de baixo peso molecular e de moléculas médias na evolução clínica e sobrevida dos pacientes em hemodiálise⁵¹. Com o apoio do National Institute of Health inicia-se nos Estados Unidos, em 1976, o National Cooperative Dialysis Study (NCDS). O estudo foi desenhado para avaliar a influência de dois parâmetros de tratamento no desfecho clínico dos pacientes em hemodiálise⁵². A concentração média de uréia durante um ciclo de diálise ($TAC_{uréia}$) foi utilizada como marcador da remoção de soluto genérico de baixo peso molecular e o tempo de tratamento como medida da remoção de moléculas médias. Quatro grupos experimentais foram criados com as duas distintas combinações de cada variável independente ($TAC_{uréia}$ alto e baixo e tempo de tratamento curto e longo): Grupo I, que representa a diálise padrão na época, com $TAC_{uréia}$ baixo (100 mg/dL) e tempo longo (4,5-5,0 h); Grupo II, com diálise longa e $TAC_{uréia}$ alto (200 mg/dL); Grupo III, com diálise curta (2,5-3,5 h) e com $TAC_{uréia}$ baixo; e o Grupo IV, com diálise curta e $TAC_{uréia}$ alto. A concentração de uréia desejada foi obtida pela manipulação do clearance do dialisador dentro do tempo de tratamento proposto, variando-se a área de superfície do dialisador, o fluxo de sangue, banho e direção dos fluxos. Todos os pacientes do estudo foram mantidos com três diálises por semana e utilizaram apenas membranas de celulose (Cuprofan[®] ou celulose regenerada). Um dos aspectos fundamentais do

estudo foi o rigoroso controle da ingestão protéica. A prescrição dietética incluía de 0,8 a 1,4 g/Kg/dia de proteínas⁵³. O estudo foi interrompido em março de 1980, pelo Patient Safety Committee, em função da elevada morbidade constatada em um dos grupos. Os resultados do NCDS foram inicialmente publicados em 1981, com 151 pacientes seguidos por aproximadamente um ano²⁰. Ao longo do estudo a manutenção dos níveis de TAC_{uréia}, conforme estabelecida previamente no protocolo, foi atingida adequadamente. Apenas, nos 2 grupos com TAC_{uréia} elevado os valores ficaram discretamente abaixo do estipulado. Os desfechos analisados foram à saída do estudo por razões médicas ou óbito e a freqüência de internações. Em análise separada, publicada posteriormente, os pacientes randomizados foram classificados como sucesso ou falência terapêutica de duas maneiras. Trinta e oito pacientes dos 160 ou morreram ou saíram do estudo por razões médicas e foram classificados como falência terapêutica tipo 1. Cinquenta e quatro pacientes que saíram por razões médicas ou foram internados antes de 24 semanas de seguimento foram classificados como falência terapêutica tipo 2. A saída do protocolo experimental por razões médicas foi significativamente maior nos grupos com elevado TAC_{uréia} (II e IV), sendo esta associação independente do tempo de diálise. A freqüência de hospitalização foi, da mesma forma, significantemente maior nos grupos com TAC_{uréia} elevado. Os dados também sugerem que ocorreu aumento na freqüência de internações com a redução no tempo de diálise. A proporção de pacientes que permaneceram sem hospitalização foi semelhante nos grupos I e III. Comparando-se os grupos II e IV, ocorreu

aumento nas hospitalizações com o menor tempo de diálise. ($p < 0,001$). Estes dados evidenciam o maior risco para os grupos com $TAC_{uréia}$ elevado, e que neste subgrupo o tempo de diálise também foi determinante do resultado. A análise posterior, feita de acordo com o risco de falências tipo 1 e 2, mostra aumento na probabilidade de falências terapêuticas nos grupos de $TAC_{uréia}$ elevado (II e IV), quando comparadas com grupos $TAC_{uréia}$ baixo (I e III), 52% vs 13% de falências tipo 2, para pacientes com $nPCR \geq 0,8$ g/kg/dia. Entretanto, a probabilidade de falências para todos os pacientes, independentemente do nível de uréia, foi extremamente maior (75%), quando a ingestão protéica foi inadequada ($nPCR < 0,8$ g/kg/dia)^{17,54}. Durante o estudo apenas três pacientes morreram, dois no grupo I e um no grupo IV. Contudo, 13 mortes adicionais ocorreram nos 12 meses que se seguiram ao retorno dos pacientes às diálises anteriores. Dez destas mortes foram de pacientes dos grupos II e IV, $TAC_{uréia}$ elevado, sugerindo que os efeitos deletérios da subdiálise poderiam ser prolongados. Um aspecto intrigante dos resultados NCDS foi a aparente incongruência da análise das falências terapêuticas, onde os dois principais determinantes do risco de falências foram os níveis de uréia plasmática e a taxa de catabolismo protéico ($nPCR$). Quanto maior a ingestão protéica ($nPCR$), menor o risco. No entanto, maior será o nível de uréia, o que implica em risco mais elevado de falência. A resposta deste problema encontrava-se no próprio desenho do estudo. O NCDS não controlou a ingestão protéica como uma variável independente. Quanto maior a ingestão maior deveria ser a eficiência da diálise, uma vez que dever-se-ia manter $TAC_{uréia}$ nos limites

preestabelecidos. O nível de uréia passou a refletir, desta maneira, a eficiência da diálise com os grupos de $TAC_{uréia}$ elevado, apresentando, na realidade, baixa eficiência dialítica¹⁷.

Em 1985, Gotch e Sargent fazem uma reanálise dos dados do NCDS, intitulada de análise mecanística, e lançam o conceito de Kt/V ⁵⁵. O mecanismo pelo qual a diálise controlava os níveis de uréia no paciente poderia ser quantificado a partir do clearance total de uréia, ou seja, o produto do clearance do dialisador (K , ml/min) com o tempo de diálise (t , min). Este parâmetro poderia então ser generalizado, permitindo comparações entre indivíduos, pela normalização com o volume de distribuição da uréia (V , ml). O resultado Kt/V , corresponde a um número adimensional que representa o clearance fracional da água corporal total. Para a análise de falências neste trabalho, os pacientes foram divididos em 10 grupos de 16 pacientes em função de Kt/V crescentes, sendo calculada para cada grupo a frequência de falências terapêuticas ($F1$ e $F2$). Observou-se um claro aumento nas falências para Kt/V de 0,4 a 0,8 (57% de falências), o qual caía abruptamente (13% de falências) com $Kt/V \geq 0,9$. Entre estes dois limites de Kt/V não houve relação significativa entre morbidade e Kt/V . Assim, conclui-se que níveis de $Kt/V < 0,8$ fornecem uma diálise inadequada com elevado risco de falência, independentemente do nível de nPCR ou uréia. Esta releitura do NCDS confirma a inter-relação entre Kt/V e nPCR, uma vez que o desenho do estudo obrigava Kt/V a crescer linearmente com nPCR para manter o $TAC_{uréia}$ constante em cada grupo⁵⁵.

Em 1993, os dados editados do NCDS foram novamente reanalisados. Keshavian encontrou uma relação contínua, através de uma função exponencial, entre falências e spKt/V . Esta análise mostra uma redução contínua na probabilidade de falências com o aumento progressivo do Kt/V , mesmo para paciente com Kt/V superior a 1,0⁵⁶. De acordo com a análise mecanística de Gotch, a relação de falências e Kt/V era descontínua e aumentos de Kt/V para valores superiores a 1,0 teriam pequeno impacto clínico. Apesar do NCDS ter sido um estudo prospectivo e randomizado e de ter introduzido o conceito de Kt/V , amplamente aceito na nefrologia, suas conclusões são limitadas⁵⁷. Os resultados demonstram claramente como não dialisar um paciente, isto é, definem uma dose de diálise abaixo da qual a frequência de falências passa a ser inaceitável. No entanto, o estudo não define a dose ótima de diálise, acima da qual não se obtém nenhum benefício. O NCDS apresenta, ainda, outros problemas de validade interna: número pequeno de pacientes, tempo curto de seguimento, tipo de membrana utilizada, e talvez o mais grave e nem sempre apontado, a baixíssima dose média de diálise nos grupo com $\text{TAC}_{\text{uréia}}$ elevado. Como apontado por Blake ***“The two high BUN groups received, on average, a Kt/V of only 0,45 per treatment with a URR of 0,30. The latter dose, in particular, represents a level of hemodialysis that would never be administered in normal clinical practice, either then or now”***⁵⁷. O NCDS apresenta limitações de generalização, validade externa, uma vez que o estudo excluiu pacientes com mais de 70 anos, diabéticos, cardiopatas, hipertensos não controlados, coronariopatas, e portadores de doenças

sistêmicas. Provavelmente, nem 20% da atual população de pacientes em diálise seria elegível para este estudo. Apesar de todas estas limitações, o NCDS foi por mais de 20 anos o único ensaio clínico prospectivo, randomizado, norteando a adequação da diálise na prática clínica. Uma vez estabelecida a dose mínima de diálise, faltava definir a dose ideal. Inúmeras evidências observacionais, algumas incluindo mais de 45.000 pacientes, demonstraram que maiores doses de diálise estavam associadas a menor mortalidade.^{21, 58-61}. No entanto, como em todo estudo observacional, fatores ou vieses de confusão e/ou seleção poderiam estar determinando a associação entre Kt/V e sobrevida. Associação mostra apenas uma tendência e não estabelece diretamente uma relação de causa e efeito. Em uma situação hipotética, onde apenas os pacientes em melhores condições clínicas atingissem os maiores Kt/V (pacientes em melhor estado geral toleram maior fluxo de sangue, apresentam menor frequência de hipotensões), a menor mortalidade poderia estar sendo determinada, principalmente, pela primeira condição e não pelo maior Kt/V. Em 1993, a Renal Physician's Association Clinical Practice Guideline on Adequacy of Hemodialysis, nos Estados Unidos, conclui que o NCDS não poderia mais determinar, sozinho, a dose mínima adequada para hemodiálise. Com base em estudos retrospectivos e não controlados que sugeriam melhor sobrevida com doses crescentes de diálise, a RPA passa a recomendar Kt/V de pelo menos de 1,2^{39,62}. Em 1997, e posteriormente em 2000, a National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI) Hemodialysis Adequacy Work Group, nos Estados Unidos, revisa a literatura disponível

após a publicação da RPA, mantendo a recomendação de dose mínima de diálise em Kt/V de single-pool de 1,2^{63,64}. Uma vez que, em até 50% das diálises⁶⁵, a dose de diálise recebida nem sempre corresponde àquela prescrita, o DOQI 2000 recomenda prescrever-se Kt/V de 1,3 com o intuito de garantir a dose mínima a cada sessão. Nesta diretriz enfatiza-se o fato de a literatura médica definir, claramente, qual a dose mínima de diálise, mas não sugerir a dose ideal⁶⁴. Uma série recente de estudos observacionais investigou a relação entre dose de diálise, medida como kt/V de uréia ou taxa de redução da uréia (URR), e mortalidade. No Japão, com dados do Patient Registration Committee of the The Japanese Society for Dialysis, abrangendo mais de 53.000 pacientes em HD, observou-se um decaimento progressivo do risco relativo de mortalidade com o aumento do spKt/V até valores de spKt/V de 1,8⁶⁶. Port et al, analisando os dados de 74.000 pacientes nos USA, observou redução na mortalidade de 19% para mulheres e de 10% para homens, com o aumento da dose de diálise de URR de 65-70% (spKt/V $\cong$ 1.3) para URR 70-75% (spKt/V $\cong$ 1.5)⁶⁷. Os resultados preliminares do estudo DOPPS mostram melhora progressiva da mortalidade até atingir-se spKt/V de 1,6⁶⁸. Embora na última década tenha-se reduzido drasticamente a subdiálise nos EUA, a mortalidade dos pacientes em hemodiálise, neste país, permaneceu sempre acima daquela observada em outras nações desenvolvidas. O spKt/V médio por diálise, nos EUA, passou de 1,10 em 1992 para 1,49 em 2001. Desde 1995, apesar do aumento contínuo do spKt/V médio, não se observou redução de mortalidade para esta população, mesmo quando ajustada para idade,

diabetes e outras co-morbidades^{69,70}. Estes resultados não são, desta forma, condizentes com a esperada redução de mortalidade apontada pelos diferentes estudos observacionais. Publicações recentes mostrando melhora da sobrevida com a utilização de membranas de alto fluxo, e as reduzidíssimas taxas de mortalidade em esquemas de hemodiálise prolongadas, como em Tassin na França, levantaram novamente questões sobre a importância do clearance de moléculas médias, sobre a importância da duração da diálise, e sobre o efeito de maiores doses de diálise na sobrevida destes pacientes^{71,72}. Com intuito de responder algumas destas questões, o NIH nos EUA patrocinou um novo ensaio clínico multicêntrico, prospectivo e randomizado, denominado de HEMO Study²². O estudo iniciou-se em março de 1995, com 15 centros participantes e seguimento por um período de 6,5 anos. Da mesma maneira que no NCDS, os pacientes no HEMO Study foram randomizados em um desenho 2 x 2, com base em clearance e fluxo. Constituíram-se quatro grupos. Um grupo com clearance de moléculas pequenas padrão, eKt/V alvo de 1,05, correspondente a $spKt/V$ de 1,2 e URR de 65%. Um grupo com clearance de moléculas pequenas elevado, eKt/V alvo de 1,45, correspondente a $spKt/V$ de 1,65 e de URR de 75%. Um grupo com membranas de baixo fluxo, definido pelo clearance de β_2 -microglobulina menor que 10 mL/min, e um último grupo de membranas de alto fluxo, com clearance de β_2 -microglobulina maior que 20 mL/min. Foram elegíveis para o estudo pacientes em programa de três hemodíalises por semana por mais de três meses, entre 18 e 80 anos. Os pacientes deveriam atingir o Kt/V prescrito em até 4,5 horas; assim, foram excluídos

pacientes muito pesados. Outros critérios de exclusão incluíam clearance residual renal elevado, albumina sérica menor que 2,6 g/dL, insuficiência cardíaca congestiva severa e angina instável. O “*end-point*” primário foi mortalidade e como “*end-points*” secundários foram avaliadas todas as internações não relacionadas ao acesso vascular, internações por infecção ou por doença cardiovascular, e a queda persistente de 15% da albumina sérica. Ao todo foram randomizados 1846 pacientes. Estimou-se, desta forma, que o estudo teria um poder de detecção de 84% para a redução de mortalidade de 25% em cada intervenção. Os paciente apresentavam idade média de 58 anos, peso médio de 69 kg, 56% eram mulheres, 62% de negros, 45% de diabéticos e 80% com doença cardiovascular. Tempo médio em diálise antes da randomização foi de 3,7 anos. Ocorreu separação adequada entre os diferentes grupos ao longo do estudo. O eKt/V médio ($\pm$ DP) durante o seguimento foi de $1,16 \pm 0,08$ para o grupo com dose padrão e foi de $1,53 \pm 0,09$ para o grupo com dose elevada. Em 93% das medidas, o eKt/V, do grupo dose padrão foi menor que 1,25, sendo maior que 1,35 em 92% das medidas no grupo com dose elevada. O grupo com eKt/V de 1,45 recebeu em média 30 minutos a mais de diálise. O clearance de β_2 -microglobulina durante o seguimento foi de $30,4 \pm 11,4$ mL/min no grupo com membrana de alto fluxo e $3,4 \pm 7,2$ mL/min no grupo de baixo fluxo. Ocorreram 871 mortes no período de seguimento, com 0,166 mortes por paciente/ano. O estudo confirmou os esperados impactos da idade, diabetes, raça, sexo, co-morbididades e nível sérico de albumina na mortalidade. Entretanto, não foi possível rejeitar a hipótese nula, ou seja,

doses maiores de diálise não têm nenhum efeito na sobrevida. Não existiu diferença de mortalidade para os grupos clearance alto ou padrão e fluxo alto ou baixo. O risco relativo de mortalidade para o grupo com clearance alto foi de 0,96 (intervalo de confiança de 0,84 a 1,10, $p=0,53$) e para alto fluxo foi de 0,92 (intervalo de confiança de 0,81 a 1,05, $p=0,23$). Da mesma forma não houve diferença entre os grupos para os “*end-points*” secundários. Com estes resultados concluiu-se que para pacientes em programa de hemodiálise três vezes por semana, com duração entre 2,5 a 4,5 horas, nem a dose elevada de diálise nem o uso de membranas de alto fluxo reduziram a mortalidade ou as taxas de internação de maneira significativa. Desta forma, a recomendação vigente para adequação de diálise propondo spKt/V mínimo de 1,2 está correta. Na análise de subgrupos, o risco relativo de morte entre as mulheres com dose elevada foi 19% menor do que no subgrupo com dose padrão ($p = 0,02$). No grupo de fluxo elevado, a análise do subgrupo com mais de 3,7 anos em diálise antes da randomização, mostrou redução de mortalidade de 32% para os pacientes com membrana de alto fluxo ($p = 0,001$). O estudo ainda sugere uma possível redução de mortalidade e/ou hospitalizações de causa cardíaca no grupo com alto fluxo. Ao analisar os resultados dos subgrupos os autores fazem a seguinte ressalva: ***“However, the risk of false positive results from multiple subgroup analyses must be considered, and the results of such analyses should be interpreted cautiously”***²². Existe plausibilidade biológica nestes resultados? A associação de membranas de alto fluxo com menor mortalidade nos pacientes há mais tempo em diálise

parece plausível. A toxicidade de moléculas maiores pode expressar-se após vários anos, a exemplo do que ocorre com a amiloidose relacionada à diálise. A interpretação dos resultados que mostram menor mortalidade em mulheres com maior dose de diálise é extremamente mais complexa, uma vez que existe forte associação entre sexo e peso corporal. Diversos estudos observacionais já demonstraram menor mortalidade, independentemente da dose de diálise, para pacientes com maiores índice de massa corpórea⁵⁸. Em estudo observacional recente, Port *et al* demonstraram melhor sobrevida em mulheres com maiores doses de diálise. Este benefício mantém-se presente, inclusive, quando a dose é elevada de URR 70-75% para valores superiores a 75%⁶⁷. A reanálise de subgrupos do HEMO Study, publicada em 2004, também sugere que doses maiores de diálise podem ser benéficas para mulheres, sendo este benefício independente do peso corporal. Os autores afirmam que estes resultados são sugestivos e não uma prova da relação entre mortalidade, dose de diálise e sexo. No entanto, como dados observacionais identificaram interações semelhantes, devemos considerar modificações na recomendação da dose ideal de diálise em função do sexo⁷³.

Apesar da disseminação do princípio que doses maiores de diálise estavam associadas a melhores resultados, as conclusões do HEMO Study não são de todo surpreendentes. Vários estudos observacionais demonstraram que as curvas de risco relativo de mortalidade em função da dose de diálise, avaliada por Kt/V ou URR, apresentavam tendência a atingir um platô para valores de spKt/V acima de 1,3-1,4⁷⁴. Alguns estudos

mostram, inclusive, tendência de aumento de mortalidade para valores de spKt/V acima de 1,6 (reverse J-shaped-curve)⁷⁵. Em estudos observacionais a dispersão ao redor da média dos valores de Kt/V é muito maior do que aquela encontrada em ensaios clínicos. Desta forma, um número maior de pacientes encontrar-se-á recebendo doses menores de diálise para uma mesma média nos estudos observacionais. Uma vez que os efeitos deletérios de doses baixas de diálise podem ser profundos, como demonstrado no NCDS para $\text{Kt/V} < 0,8$, os valores de Kt/V médios sugeridos em estudos observacionais deverão ser maiores que aqueles realmente necessários. Deslocando-se a curva para a direita, com uma média maior, reduz-se a frequência de pacientes com valores extremamente baixos de Kt/V e minimiza-se sua influência negativa na curva de sobrevida. Gotch, em editorial do American Journal of Kidney Diseases, analisa a utilização da média da dose de diálise em estudos observacionais e suas relações com mortalidade, e descreve o que ficou conhecido como “a falácia da média”⁷⁴. Uma vez que as doses de diálise médias de estudos observacionais e do HEMO study não são comparáveis, a incongruência encontrada da relação de sobrevida em função de Kt/V fica de certa forma explicada⁷⁶. No entanto, a principal razão pela qual a maior dose de diálise não beneficiou os pacientes, no HEMO Study, está na própria maneira como esta dose é medida. Entende-se uremia como um estado de intoxicação crônica causado pelo acúmulo de solutos dialisáveis. Assim, a severidade da uremia correlaciona-se com os níveis destas toxinas no corpo. Estudos farmacológicos mostram que a relação da concentração de determinada

toxina com seu efeito tóxico não é linear. Em estudos com animais, utilizando-se uma toxina letal, observamos uma relação sigmoidal. Existe um limiar tóxico, a partir do qual os animais começam a morrer, e um limiar letal, acima do qual todos os animais morrem. Uma vez que o objetivo final da diálise é remover toxinas, e que a síndrome urêmica é desencadeada pelo acúmulo destas mesmas toxinas, o controle do nível de toxinas, ou de um marcador deste nível, seriam os objetivos lógicos para o sucesso da diálise. O grande problema na prática clínica é que não existe este marcador. Para a uréia, que é pouco tóxica, os níveis não se correlacionam bem com mortalidade. Os resultados dependem mais do porque a concentração sérica de uréia sobe ou desce. Se subir por dose reduzida de diálise, o resultado é inadequado, mas se subir por aumento de ingestão protéica os desfechos melhoram. Assim, desde o NCDS, o enfoque da adequação da diálise muda de concentração de uréia para clearance de uréia (Kt/V). No entanto, mesmo para diálises contínuas, o clearance não se correlaciona linearmente com o nível de determinado soluto ou toxina. A relação entre concentração sérica de creatinina e clearance renal é exemplo desta relação não linear. A substituição do nível de toxina por clearance foi a melhor alternativa para medir-se a dose de diálise, mas esta solução não é perfeita. À medida que a concentração de um soluto cai durante a diálise, sua taxa de remoção também cai. No entanto, o clearance não se altera e mantém relação linear com o tempo⁷⁷. O decaimento do nível de determinado soluto ao longo da diálise é exponencial, assim sua remoção também decai exponencialmente. Por mais que se prolongue a diálise, o nível da toxina nunca atingirá o zero,

mas sua remoção passara a ser desprezível apesar do incremento do clearance não se alterar. Durante a sessão de diálise o clearance é função da razão entre a concentração de soluto que aparece no dialisato e a concentração plasmática do soluto em questão. Esta razão permanece constante, mesmo com rápida remoção de solutos observada durante a diálise, e a conseqüente redução do seu nível plasmático. Exemplificando, dobrar Kt/V não resulta em dobrar a quantidade removida de um soluto e pode adicionar uma parcela muito pequena, na quantidade total extraída, no caso de solutos que apresentam difusibilidade baixa (K_c baixo). Um dos problemas de utilizar-se a uréia como marcador da eficiência da diálise é que por ser muito difusível ($K_c=700-800$ mL/min), a uréia não traduz o comportamento dos demais solutos. Como o nível de toxinas é o determinante final da síndrome urêmica, deveria ser também o determinante da eficácia da diálise. Ao adicionar-se a esta relação não linear a intermitência dos tratamentos, onde entre as secções nenhum soluto é removido, acentua-se a ineficiência do incremento da dose de diálise medida como clearance de uréia. No caso do HEMO Study, onde a dose maior de diálise é 33% superior à menor, a diferença de remoção de uréia entre os dois tratamentos não chega a 15%. Esta é a mesma diferença do nível pré-diálise de BUN. O grupo com dose menor tem BUN 12,5% superior ao grupo com dose elevada. Esta relação só tem valor porque a geração de uréia (nPCR) nos dois grupos é semelhante, mas exemplifica como a concentração de determinado soluto ou toxina se correlaciona melhor com extração do que com clearance (Kt/V). Para solutos com K_c menor que a

uréia este ganho é ainda menor. Concluindo, o fato de o grupo com dose elevada de diálise ter um aumento na extração de diferentes toxinas urêmicas menor que 15%, explica porque não foi possível demonstrar redução de 20% na mortalidade entre os grupos. Este fato explica também a tendência a um platô observado na curva de mortalidade por dose de diálise. Esta pequena diferença na extração de solutos entre os dois grupos do HEMO Study é um argumento importante da necessidade do estudo de regimes de diálise com maior frequência, onde a ineficiência da diálise intermitente se expressa de maneira muito menos intensa⁵⁷.

Os avanços na tecnologia da diálise melhoraram os dialisadores e suas membranas, mas não a resistência à difusão no paciente. Mesmo para a uréia, a resistência à remoção é facilmente demonstrável pelo aparecimento de múltiplos gradientes de concentração no paciente durante uma sessão de hemodiálise⁷⁸. O desequilíbrio entre compartimentos, gerado pela hemodiálise, fica evidente quando observamos a abrupta elevação da concentração de uréia ao final da diálise, fenômeno conhecido como “rebote da uréia”. O aumento da frequência tende a reduzir este desequilíbrio e permite uma remoção mais eficiente de solutos e toxinas. Desta forma, diminui-se a concentração e a amplitude de oscilação de diferentes solutos tóxicos, com provável melhor evolução do paciente^{79,80}. Uma série de benefícios tem sido reportada na literatura para os pacientes que iniciaram programa de hemodiálise diária. Os trabalhos descrevem melhor controle pressórico, com redução de drogas hipotensoras em mais de 50%; melhora da tolerância à ultrafiltração; melhora de diversos parâmetros nutricionais

como albumina, pré-albumina, peso, creatinina; melhora do apetite e da ingestão protéica e calórica; melhora da anemia com menores doses de eritropoetina; maior remoção de fósforo e β_2 -microglobulina com melhor controle da homeostase óssea; reversão de hipertrofia ventricular esquerda; melhora de diversos aspectos relacionados ao sono; redução de internações; redução da atividade simpática periférica; e, principalmente, melhora da qualidade de vida destes pacientes. Diversos sintomas comuns aos pacientes em diálise melhoram ou desaparecem. Os pacientes relatam menor fadiga, anorexia, prurido, insônia, sede; referem melhora de sua condição física e mental; e apresentam redução de sintomas relacionados à diálise como câimbras, cefaléia e indisposição⁸¹. ***“Time will show that once patients are exposure to this form of therapy, they will never wish to return to conventional hemodialysis”*** – Robert M. Lindsay⁷⁶.

1.2.2 Hemodiálise Diária

Habitualmente define-se como hemodiálise diária programas com cinco ou mais sessões por semana. Existe grande variação de esquemas, desde diálises curtas com 1,5 a 2,5 horas em centros de diálise, até esquemas com sessões de oito a 10 horas realizadas em casa. Nos últimos 35 anos, diferentes autores insatisfeitos com os resultados obtidos com a prática rotineira de três sessões de hemodiálise por semana experimentaram aumentar a frequência semanal de tratamentos.

O primeiro estudo de hemodiálise diária foi realizada por John R.

DePalma em 1968, em Los Angeles, Califórnia. O autor relata a evolução de sete pacientes que iniciaram diálises mais freqüentes por inadaptação ao esquema vigente. O programa de hemodiálise consistia em sessões de quatro a cinco horas, cinco vezes por semana. Em artigo publicado em 1969, DePalma justifica da seguinte maneira o aumento da freqüência de diálises na semana: ***“Within the past decade, maintenance dialysis, has progressed from once a week 20 to 24 hour continuous dialysis to a twice a week schedule of 10 to 16 hours, in a effort to curtail progressive neuropathy. With the introduction of dialysis in the home, treatment was increased to three times weekly for about 8 hours per dialysis. The total number of hours of dialysis per week at home was similar to the less frequent dialytic treatment, but the pre-dialysis BUN and serum creatinine values were generally lower with three times weekly dialysis than with twice weekly, and the patients were able to eat more liberal diet in protein and sodium. This experience indicated that more frequent dialysis of the same total time per week was more effective clinically”***⁸². O programa durou três anos e foi suspenso por problemas decorrentes da freqüente quebra das máquinas de diálise. DePalma observou melhora expressiva na tolerância à diálise, no controle da pressão arterial, no hematócrito, na nutrição, na sobrevida do shunt e no bem estar dos pacientes⁸².

Em 1975, surge nova tentativa de implantação de hemodiálise diária no Brooklin Hospital, New York. Um total de 10 pacientes foram tratados por período de dois meses a 7,5 anos com diálises de duas horas, cinco vezes

por semana. Os seis primeiros pacientes que iniciaram o programa relataram melhora significativa no bem estar. Os pacientes evoluíram com ganho de peso, aumento da creatinina e não ocorreram internações nos 6 primeiros meses. Enquanto no grupo controle foram registradas 1,4 transfusões, 0,5 internações e 0,24 falências de fístulas por paciente ano; o grupo em diálise diária não apresentou nenhuma destas complicações. Além disso, manifestações como pleurite, pericardite, sangramento gastrointestinal, edema pulmonar e sepsis foram exclusivas ao grupo controle. O programa encerra-se por falta de financiamento⁸³.

A tentativa subsequente ocorre em 1979, em Bolonha na Itália. Bonomini *et al*⁸⁴ descrevem a evolução de 6 pacientes em diálise de 3-4 horas, cinco vezes por semana, acompanhados de 6-12 meses. O autor observa a regressão de diversas queixas subjetivas como prurido, insônia e pernas inquietas. Ocorre elevação do hematócrito de 16% para 23% com redução de 10 vezes no número de transfusões, e melhora do controle pressórico e da neuropatia periférica. Uma série de pequenos estudos aparece na literatura de 1989 até 1997. No entanto, os relatos mais expressivos de programas de hemodiálise diária, que persistem ativos até os dias atuais, iniciam-se em 1983 com Buoncristiani na Itália, Uldall e Pierratos no Canadá em 1994, Ting na Califórnia em 1996, Traeger em Lyon, França, e Kooistra na Holanda em 1997⁸⁵. Até 2001, a experiência relatada de programas de hemodiálise diária abrangia 13 centros de diálise em diversos países, envolvendo aproximadamente 200 pacientes. Neste mesmo ano, apenas nos Estados Unidos, 10 centros de diálise já haviam iniciado ou

estavam implantando programas de hemodiálise diária⁸⁶. No Brasil, a experiência pioneira com hemodiálise diária é do Dr Jocenir Lugon em Niterói, Rio de Janeiro. O autor acompanhou prospectivamente cinco pacientes do sexo masculino por dois anos. O programa de hemodiálise diária consistia em seis sessões de hemodiálise por semana com duas horas de duração. Utilizaram-se máquinas tipo tanque, com banho de bicarbonato, sem controle de ultrafiltração e com capilares de baixo fluxo. Observou-se acentuada melhora de complicações durante a sessão diálise (hipotensão, hipertensão, câimbras e cefaléia); elevação do hematócrito de $22,7 \pm 3,1\%$ para até $29,7 \pm 4,6\%$ sem o uso de eritropoetina humana recombinante; redução do nível pré-diálise de uréia e creatinina; elevação significativa da albumina e do bicarbonato séricos; ganho de peso médio de $1,9 \pm 0,6$ kg ao final de dois anos; melhor controle pressórico com redução de hipotensores; aumento do nível de cálcio sérico com redução significativa do fósforo sérico e do produto cálcio x fósforo em todos os semestres analisados e melhora do escore de diversos parâmetros relacionados à qualidade de vida⁸⁷. Estes mesmos pacientes foram submetidos à biópsia óssea no início e no final do período de seguimento. Ao iniciarem diálise diária; três pacientes apresentavam doença de baixa remodelação; um paciente apresentava doença óssea mista com impregnação por alumínio em 55% das trabéculas; e um paciente apresentava osteíte fibrosa leve. Após dois anos, apenas um paciente com diabetes permanecia com doença óssea adinâmica. O paciente com doença mista havia evoluído para osteíte fibrosa leve sem sinais de deposição significativa de alumínio e o paciente com osteíte no

início do programa não foi rebiopsiado⁸⁸.

Desde o início da hemodiálise diária, mesmo com as doses de diálise reduzidas empregadas por sessão àquela época (Kt/V de 0,2 a 0,3), um amplo espectro de benefícios clínicos foi, sistematicamente, relatado. As principais limitações dos diferentes estudos envolvendo programas de hemodiálise diária são o pequeno número de pacientes analisados e a sua alocação não aleatória, com evidente viés de seleção. No entanto, a consistência dos benefícios descrita é sempre impressionante. Lackson e Diaz-Buxo, em revisão sobre hemodiálise para o American Journal of Kidney Disease em 2001, comentam: ***“Having considered these caveats, the authors are still impressed by the outcomes that were reviewed”***⁸⁹.

As vantagens relatadas envolvem diferentes aspectos relacionados à adequação da diálise e não apenas à dose oferecida. Observa-se melhora da nutrição com aumento da ingestão protéica, elevação da albumina sérica, ganho de peso e aumento do nível sérico de aminoácidos essenciais e não essenciais^{84,89}. Em um estudo de hemodiálise diária noturna, onde a perda de aminoácidos é significativa, mostrou-se balanço positivo não significativo de nitrogênio, afastando a possibilidade de perda líquida deste elemento⁹⁰. Os pacientes apresentam correção da anemia e elevação dos níveis de hemoglobina. Esta resposta favorável da hemodiálise diária foi observada precocemente, inclusive, no período onde não se utilizava eritropoetina. Bonomini *et al*⁸⁴ descrevem elevação do hematócrito de 16% para 23,8%, apesar da redução do uso de transfusões em 6 pacientes que iniciaram diálise diária. Atualmente, com o uso regular de eritropoetina, estas

alterações não são tão expressivas. No entanto, observa-se redução de 30-50% na dose requerida deste hormônio⁸⁶. A **Tabela 1** resume algumas alterações relacionadas à nutrição e anemia em diferentes trabalhos.

Tabela 1 – Alterações observadas após troca de HDC para HDD

Referência	Modalidade	Pacientes (n)	Albumina (g/dL)	Δ Peso (kg)	Ingestão (g/kg/dia)	Hb(mg/dL) Ht (%)
Buoncristiani ⁹¹	HDD	50	3,9 → 4,4*	4,5*	ND	8,1 → 13,8*
Traeger ⁹²	HDD	15	3,9 → 4,3*	4,2*	1,1 → 1,4*	12 → 12,2
Woods ⁹³	HDD	72	3,9 → 4,3*	0,85	ND	28 → 31%*
Kooistra ⁹⁴	HDD	11	4,3 → 4,4	3,2*	0,87→1,25*#	33 → 33%
Ting† ⁹⁵	HDD	21	3,8 → 3,8	0	0,71 → 0,83*	11,5→11,2
Lugon ⁸⁷	HDD	5	4,1 → 4,3*	2,3*	ND	23 → 29%*
Alloati ⁹⁶	HDDN	18	ND	2,3*	ND	10,8→11,8*
Pierratos ⁹⁷	HDDN	48	4,1 → 4,1	2,5*	ND	10,7→11,8*

Pacientes com nPCR < 1,0 em HDC (Hemodiálise Convencional). † Pacientes analisados 4 semanas após iniciar programa de HDD . * p < 0,05, HDDN (Hemodiálise Diária Noturna), ND não divulgado

Acidose metabólica ocorre freqüentemente nos pacientes em programa de diálise, sendo um dos fatores associados à desnutrição. Após conversão para hemodiálise diária a concentração sérica de bicarbonato, nos programas de diálise curta, apresenta comportamento variável, podendo permanecer inalterada ou aumentar significativamente^{87,94,95}. Nas hemodíálises noturnas longas observa-se, freqüentemente, normalização nos níveis de bicarbonato sérico pré-diálise em relação ao valor de 22,0 mEq/L, proposta pelo NKF/DOQI⁹⁸. Não ocorreram alterações significativas

nos níveis séricos pré-hemodiálise de potássio após conversão para diálise diária, apesar da maior liberdade dietética^{93,94}. Em relação à concentração de cálcio sérico, nos programas de diálise diária curta ou longa não se observou alterações significativas^{87,94-97}. Hiperfosfatemia sempre foi um problema significativo e persistente na população dialítica. As recentes associações descritas entre hiperfosfatemia e risco de mortalidade nesta população reforçam a importância de seu adequado controle. A literatura é controversa em relação ao controle dos níveis de fósforo com a hemodiálise diária curta^{87,94,95,99-101}. Em alguns trabalhos esta modalidade de diálise não induz melhor controle do nível de fósforo quando comparado à hemodiálise convencional, enquanto em outros, reduz significativamente a fosfatemia. Para a hemodiálise noturna longa, o aumento da extração de fósforo ao longo da semana possibilita normalização dos níveis de fósforo sérico, mesmo com a suspensão de quelantes. Em mais de 50% dos pacientes são adicionados sais de fosfato ao banho de diálise, com intuito de evitar hipofosfatemia^{96,97}. Poucos estudos relatam a evolução do paratormônio nesta população, no entanto, não parece haver alterações significativas, exceto em hemodiálise noturna com cálcio elevado no dialisato, onde ocorre diminuição deste hormônio⁹⁷. A **Tabela 2** resume algumas alterações relacionadas ao metabolismo do Cálcio, Fósforo e PTH.

Tabela 2 – Alterações observadas após troca de HDC para HDD

Referência	Modalidade	Pacientes (n)	Fósforo (mg/dL)	Cálcio (kg)	Bicarbonato (mEq/L)	PTHi (pg/mL)
Buon cristiani ¹⁰⁰	HDD	12	5,9→5,6	9,1→9,4	23→25	ND
Traeger ¹⁰¹	HDD	8	7,1→5,6*	ND	22→24	ND
Chan ⁹⁹	HDD	22	6,2→4,3*	9,2→8,8	ND	211→151
Kooistra ⁹⁴	HDD	11	5,7→4,9	10→10,5	20,6→ 23,1*	Inalterado
Ting ⁹⁵ †	HDD	21	5,5→5,5	9,8→9,8	21,8 → 22,5	217→225
Lugon ⁸⁷	HDD	5	7,2 → 6,0*	9,4→9,4	15,5 → 20*	ND
Alloati ⁹⁶	HDDN	18	5,6→4,4*	ND	ND	ND
Pierratos ⁹⁷	HDDN	48	6,5→4,0*	9,9→9,6	23→24,4	580→228*

HDC (Hemodiálise Convencional), HDD (Hemodiálise Diária Curta), HDDN (Hemodiálise Diária Noturna), * p < 0,05, ND não divulgado † Pacientes analisados 4 semanas após iniciar programa de HDD

O excelente controle da pressão arterial alcançado após a conversão para hemodiálise diária é, sem dúvida, uma das principais vantagens desta modalidade de diálise. Vários autores relatam redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica com o aumento da frequência de diálises^{86,93-97,100-102}. Esta redução da pressão arterial é observada mesmo com a redução da dose de hipotensores entre 30-60%^{86,88,97}. No trabalho retrospectivo de Woods *et al*⁹³, com 72 pacientes, 75% destes encontravam-se normotensos sem uso de drogas. Outros benefícios frequentemente descritos: regressão de hipertrofia ventricular^{92,102,103}, melhora da pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas e normalização do descenso noturno da pressão arterial¹⁰², redução da hiperatividade simpática periférica¹⁰⁴ e dos níveis de catecolaminas circulantes¹⁰⁵, melhora da função

contrátil cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva¹⁰⁶, diminuição da resistência vascular periférica e restauração da vasodilatação dependente do endotélio quando avaliada pela reatividade à hiperemia¹⁰⁵. Distúrbios do sono são freqüentes na população dialítica e já foi demonstrada redução da freqüência de hipopnéia/apnéia com hemodiálise noturna¹⁰⁷. A hipoxemia noturna induz o aumento da atividade simpática, que por sua vez pode ser fator de risco para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda. A correção da apnéia do sono representa, portanto, uma importante estratégia terapêutica potencial para redução da elevada mortalidade cardiovascular encontrada nestes pacientes. Observa-se ainda com a hemodiálise diária: redução dos níveis séricos de β_2 -microglobulina^{92,108}, de AGEs, furosina, pentosidina¹⁰⁹ e da homocisteína¹¹⁰. Nos diferentes estudos observou-se redução na freqüência e na duração das internações hospitalares entre 30% e 90%^{86,89}.

Ao analisarmos mortalidade, devemos sempre considerar o pequeno número de pacientes envolvidos e o possível viés de seleção presente nos diferentes trabalhos. Desta forma, uma conclusão definitiva é prematura. Tendo-se em mente uma mortalidade anual de 20%, para os pacientes em hemodiálise convencional nos Estados Unidos, notamos que os valores relatados para os programas de hemodiálise diária apontam para reduções muito significativas desta mortalidade. Mesmo quando realizaram seleção negativa dos pacientes, em função do elevado número de co-morbidades, Ting *et al*¹¹¹ observaram taxas de mortalidade menores que as relatadas na população geral em hemodiálise convencional nos Estados Unidos. A

Tabela 3 resume os dados existentes de mortalidade em HDD.

Tabela 3 - Taxa de mortalidade anual em HDD

	Modalidade	Ano	Pacientes	Mortalidade Anual (%)
Manohar ⁸³	HDD	1981	10	3,25%
Woods ⁹³	HDD	1999	72	3,5%
Pierratos ⁹⁷	HDDN	2004	87	4,0%
Ting ¹¹¹ #	HDD	2003	42	11,0%

Pacientes com $4 \pm 1,7$ co-morbidades maiores

Um aspecto sempre presente e muito gratificante nos diversos relatos é a significativa melhora da qualidade de vida após a troca para hemodiálise diária. Avaliada por diferentes instrumentos (SF-36, KDQOL, CHEQ, Beck's Depression Index) os escores de qualidade de vida mostram consistente melhora tanto na hemodiálise diária curta, quanto na noturna longa^{89,97}.

O entusiasmo presente em todos os grupos que realizam hemodiálise diária parece, em grande parte, justificável pelo exposto anteriormente. Na expressão de Thomas A. Depner¹¹²: ***“Selection of patients most certainly affects outcome in most of the studies, but accumulating evidence suggest something more”***

1.2.3 Adequação da Hemodiálise Diária

Quando aumentamos a freqüência de diálises na semana induzimos alterações na cinética dos diversos solutos. Tem sido demonstrada a

redução do pico de concentração, da concentração média, e a menor amplitude de flutuação na concentração de diferentes solutos^{79,80}. Todas estas alterações são decorrentes do aumento da eficiência dialítica nos distintos programas de hemodiálise diária, e são observadas mesmo quando o Kt/V semanal não se altera. A dose semanal de diálise, em programas com maior frequência, não se resume à simples soma dos Kt/Vs diários. Este resultado subestima, em muito, a dose semanal real oferecida com a hemodiálise diária. Como então demonstrar este ganho de eficiência dialítica nesta modalidade terapêutica? Os diferentes modelos para quantificar a dose de diálise (URR, spKt/V, dpKt/V e eKt/V) foram desenvolvidos para programas de três diálises por semana. Assumem uma série de premissas, nem sempre verdadeiras, para facilitar sua tradução matemática. Assim, a uréia deve se distribuir em um único compartimento de volume igual à água corporal total do paciente e deve se equilibrar instantaneamente neste compartimento. Mesmo as expressões matemáticas que melhor traduzem a efetividade da sessão de hemodiálise (“*double-pool*” Kt/V, Kt/V equilibrado), deslocando o foco da eficiência da diálise para o paciente e não para o dialisador, não conseguem demonstrar o ganho de eficiência dialítica com o aumento da frequência^{17,112}. Nenhum destes índices explica, desta forma, a melhora clínica observada nos pacientes em programa de hemodiálise diária. A inépcia dos padrões atuais em comparar doses semanais de diálises de frequências distintas é há muito tempo conhecida. Basta analisarmos o Kt/V semanal preconizado para o CAPD e para a hemodiálise convencional três vezes por semana. As mais recentes diretrizes sugerem

como dose mínima semanal valores para hemodiálise praticamente duas vezes maiores que para o CAPD ^{64,113}. Quando atingidas estas doses inúmeras comparações entre hemodiálise e diálise peritoneal demonstram semelhantes índices de mortalidade e qualidade de vida, tendo, portanto, a mesma “eficiência dialítica” ^{114,115}.

Do exposto, fica evidente que as expressões atuais de dose de diálise não explicam porque um método dialítico contínuo precisa da metade da dose semanal para se obter os mesmos resultados que a hemodiálise convencional. Gotch propôs novo modelo de cinética, que transforma o clearance intermitente de uréia em clearance contínuo, tornando-se teoricamente equivalente à soma dos clearances intermitentes. Desta forma, torna possível comparações entre diálises de frequências e durações distintas¹¹⁶. Define-se um nível de uréia a ser mantido, a média da uréia pré-diálise da semana; o clearance contínuo necessário para manter a uréia neste valor, para um nível determinado de PCR, é então calculado. O modelo matemático teórico de Kt/V standard (stdKt/V) requer uma condição de equilíbrio com clearance contínuo, onde a geração de soluto é igual a sua remoção. Desta forma, o nível de uréia é mantido constante ao longo da semana, no valor previamente determinado. Pela lei do balanço de massas, a variação na massa total de um soluto ao longo do tempo pode ser expressa pela seguinte relação matemática.

$$V(dC/dt)=G-K*C$$

Onde, V é o volume de distribuição do soluto, G é sua taxa de geração,

K é o clearance do soluto e C sua concentração.

Numa condição de equilíbrio onde a variação da concentração do soluto no tempo é zero, $dC/dt=0$

$$G = K \cdot C$$

Assim, o que é gerado deve ser removido para manter a massa total constante. Rearranjando

$$K = G / C$$

ou

$$\text{stdKt}/V = G / C_0$$

O stdKt/V de uréia é calculado usando-se a taxa de geração de uréia (função linear do PCR) e a concentração de uréia média pré-diálise (C_0). Este conceito sugere que terapias que mantenham a mesma concentração média de uréia pré-diálise, para uma dada geração, são equivalentes na dose oferecida¹⁷. Este modelo, apesar de teórico, permite a reconciliação das doses recomendadas de CAPD e hemodiálise convencional três vezes por semana. O stdKt/V semanal preconizado para o CAPD é 2,0, e o stdKt/V semanal atingido pela hemodiálise convencional com eKt/V de 1,1 por sessão também é 2,0¹¹⁷. Recentemente, outros modelos foram propostos, juntamente com equações simplificadas para o cálculo de stdKt/V ^{112,118}. Todas estas simulações são teóricas e aguardam validação na prática clínica. Do ponto de vista exclusivo de cinética de solutos, o modelo do stdKt/V deve ser confrontado com a quantificação direta da diálise que é considerada o padrão ouro para a mensuração da dose de diálise. A quantificação direta da diálise (DDQ) foi proposta em 1982 por Malchesky e

colaboradores^{119,120}. Consiste na coleta de todo volume do dialisato e na dosagem direta da massa extraída de determinado soluto. Permite a medida correta do volume de distribuição, da geração e do clearance corporal total de diferentes solutos. Este método sofre menos interferências que as medidas de clearance de determinado soluto avaliadas pelo modelo clássico de cinética. O resultado final da diálise é avaliado diretamente pela massa extraída no dialisado. Neste caso, fenômenos como recirculação do aceso, rebote e compartimentalização, que induzem um falso aumento na eficiência da diálise quando avaliada através de dosagens plasmáticas, terão seu efeito real, isto é, redução da extração de solutos, demonstrado pela DDQ¹²¹. A DDQ ainda elimina erros associados a variações no fluxo sanguíneo, no tempo de diálise e no clearance do dialisador secundário à coagulação. Apesar de conceitualmente simples, a quantificação direta da diálise é pouco utilizada na prática clínica diária por ser muito trabalhosa. É, no entanto, muito dependente da precisão na dosagem da concentração do soluto no efluente. Como o resultado da concentração será multiplicado pelo volume total de dialisado, existe a possibilidade de amplificação significativa deste erro. A literatura apresenta dois trabalhos onde foi realizada a DDQ em programa de hemodiálise diária curta e noturna domiciliar^{95,108}. Raj *et al*¹⁰⁸ compararam as massas semanais extraídas de uréia, creatinina e β_2 -microglobulina em hemodiálise convencional e diária. O enfoque principal do trabalho é, no entanto, descrever a cinética da β_2 -microglobulina em diálise diária noturna, não sendo possível comparar o modelo do stdKt/V com os resultados da DDQ. Os resultados da massa semanal extraída para uréia,

creatinina, fósforo e β_2 -microglobulina nas duas modalidades de hemodiálise estão na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Remoção Semanal em HDC e HDD Noturna

	HDC (n=30)	HDD Noturna (n=60)	p
Uréia/Semana (g)	92,2 $\pm$ 43,8	110,4 $\pm$ 52,6	0,41
Creatinina/Semana (g)	6,3 $\pm$ 4,1	8,5 $\pm$ 5,2	0,31
β_2 -micro/Semana (mg)	127 $\pm$ 49	585 $\pm$ 309	<0,001
PO4 / Semana (g) ³⁴	2,2 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 1,7	<0,01

n = número de medidas total em 10 pacientes

Observamos aumento de quatro vezes na extração semanal de β_2 -microglobulina e aumento de duas vezes na extração de fósforo, no entanto, o aumento na extração de uréia foi apenas 20% superior e não atingiu significância estatística. É importante observar que ocorreu redução de 40% na concentração de uréia pré-diálise com o programa de HD Noturna, fator este, que justifica o pequeno aumento na extração de uréia nesta modalidade dialítica, em comparação com a extração da HD Convencional. Simulações feitas por Gotch, com os dados de hemodiálise diária noturna descritos por Pierratos, mostram um aumento de duas vezes no stdKt/V quando comparado com resultados da hemodiálise convencional (stdKt/V HDD Noturna 4,3 vs stdKt/V 2,3 HD Convencional)^{122,123}. O trabalho de Williams *et al*⁹⁵, utilizando coleta parcial do dialisato, não observou aumento na extração de uréia, creatinina e fósforo ao comparar HD Diária (2 horas, 6 vezes/semana) e HD Convencional (4 horas, 3 vezes/semana), apesar de

ocorrer aumento da dose de diálise quando avaliada pelo spKt/V (Duagirdas) e pelo stdKt/V (Gotch) na HD Diária.

A comparação da dose de diálise, em programa de hemodiálise diária curta e noturna longa, foi realizada pelo modelo do stdKt/V em dois estudos. Através de simulação matemática, Golfarb *et al*¹²⁴ reportam aumento do stdKt/V de uréia (36%), creatinina (31%), vitamina B₁₂ (26%) e β_2 -microglobulina (6%) com programa de hemodiálise diária de duas horas, seis vezes por semana, quando comparado com hemodiálise convencional. Quando a dose de diálise foi avaliada pela soma dos Kt/Vs diários, observaram aumento de 15% no spKt/V semanal e diminuição de 2% no eKt/V semanal da HD Diária, quando comparada com as doses HD Convencional. Os autores concluem que o modelo matemático utilizado reforça a dificuldade de medir e comparar as dose de diálise durante regimes de freqüências diferentes. A simples soma de Kt/Vs diários não expressa a real superioridade da dose obtida com a hemodiálise diária¹²⁴. Suri e Lindsay *et al*¹²⁵, em estudo clínico prospectivo, não randomizado e controlado, compararam as doses de diálise em três regimes de HD: hemodiálise diária curta (2 h/sessão, 5-6 vezes/semana, n=11), hemodiálise noturna longa (6-8 h/sessão, seis vezes/semana, n=12) e hemodiálise convencional (3-4 h/sessão, três vezes/semana, n=22). Os autores relatam aumento da dose semanal de diálise com os regimes diários em relação à HD Convencional (controle), quando determinadas pelos stdKt/V, spKt/V e eKt/V semanal. No entanto, a porcentagem de aumento na dose semanal variou conforme o modelo utilizado. O stdKt/V dos pacientes em diálise

noturna é 92% superior ao grupo controle. Já o ganho (Δ Kt/V) do spKt/V e do eKt/V semanais, na hemodiálise noturna, quando comparados com o controle foram de 67% e 79%, respectivamente. Estes valores são inferiores ao ganho observado com o stdKt/V ($p < 0,05$). Na hemodiálise diária curta ocorre aumento de 27% do stdKt/V em relação à hemodiálise convencional, o que é significativamente maior que os 18% de aumento observados com o eKt/V semanal. O cálculo de eKt/V neste estudo foi realizado utilizando-se a equação de Daugirdas-Schneditz, e não pela dosagem da uréia de equilíbrio. A magnitude do rebote de uréia, em sessão de hemodiálise diária curta, foi avaliada dosando-se a uréia 60 minutos após a sessão de diálise, em um único estudo. Demonstrou-se que a equação de Daugirdas-Schneditz superestima o rebote de uréia, reduzindo excessivamente os valores do eKt/V¹¹⁸. Do exposto, fica evidente que os métodos para avaliar e comparar a dose de diálise em esquemas com freqüências distintas, ainda não estão definidos. Os modelos atualmente propostos aguardam validação clínica. A quantificação direta da diálise constitui-se na maneira mais precisa e direta de avaliar a dose de diálise oferecida. Como o resultado é expresso em massa removida, ele permite a comparação direta entre modalidades distintas de diálise e entre esquemas com diferentes freqüências e durações. Desta forma, a confirmação da maior eficiência dos programas de hemodiálise diária e a acurácia dos modelos propostos na avaliação da dose de diálise ofertada deverão ser confirmados por esta metodologia.

Na análise da cinética de solutos durante a sessão de hemodiálise diária é fundamental avaliar a influência do ritmo de ultrafiltração na extração

e rebote dos diferentes solutos. Os diversos regimes de hemodiálise diária, por permitirem uma maior liberdade dietética e por propiciarem melhora do apetite, muitas vezes propiciam maior ganho de peso semanal do paciente. Este fato foi demonstrado por Traeger *et al*¹²⁶, onde, apesar do ganho interdialítico menor, o ganho semanal passou de 9,4 kg para 10,8 kg. Fato semelhante foi observado por Vos *et al*, onde os pacientes reduziram a ultrafiltração por sessão de $2,4 \pm 1,0$ L para $1,4 \pm 0,6$ L, mas o ganho semanal passou de 7,2 Kg para 9,8 kg⁹⁴. No programa de HD Diária do Hospital das Clínicas da FMUSP reduzimos, também, o número de horas semanais de diálise (9 vs 12 horas). Desta forma, as taxas de ultrafiltração por sessão de hemodiálise precisaram ser aumentadas. A ultrafiltração exerce dois efeitos antagônicos na remoção de solutos. Aumenta a extração ao aumentar o clearance convectivo e reduzir o volume de distribuição (V); e reduz a extração ao aumentar o seqüestro de solutos em compartimentos periféricos, em função de vasoconstrição induzida pela contração volêmica¹²⁷. A compartimentalização de solutos, em territórios com menor perfusão, aumenta o rebote pós-diálise da uréia. O fenômeno do rebote da uréia induz erro na quantificação da diálise, quando realizada através de dosagens plasmáticas. Apesar da DDQ sofrer influência da compartimentalização, reduzindo a massa extraída, este fenômeno não induz erro na avaliação da dose. Desta forma, a DDQ é instrumento fundamental para se avaliar a influência real da ultrafiltração na extração de diferentes solutos durante a hemodiálise.

Em resumo, ao longo dos últimos anos ficou evidente que adequação

em diálise não envolve apenas a dose de diálise ofertada. Outras intervenções são, também, fundamentais para a redução da morbidade e mortalidade observada nestes pacientes. O tratamento deve propiciar controle adequado da pressão arterial, corrigir a acidose, a anemia, prevenir a doença óssea, melhorar a nutrição, permitir controle adequado dos níveis de cálcio e fósforo, e, provavelmente, reverter o estado de inflamação crônica observada com frequência na população dialítica. No entanto, a dose de diálise é elemento fundamental para atingirmos os objetivos acima. Uma das contribuições mais importantes do NCDS foi o conceito que a dose de diálise poderia e deveria ser quantificada. Na ausência de uma única substância responsável pela síndrome urêmica, escolhe-se um marcador substituto da remoção de solutos. As distintas manifestações da síndrome urêmica são o resultado do acúmulo de diferentes toxinas que agem, provavelmente, sinergicamente e cuja toxicidade é concentração dependente. Por sua vez, a concentração plasmática é o resultado final da interação das taxas de geração e remoção próprias para cada soluto ou toxina. Apesar das inúmeras limitações a uréia é o marcador substituto mais utilizado para quantificar a dose de diálise. Este soluto é um ótimo marcador da performance do dialisador, mas a uréia é um marcador ineficaz da remoção dos diferentes solutos tóxicos que apresentam menor difusão tecidual. Quando analisamos a geração das diversas toxinas, novamente observamos a ausência de correlação com a geração da uréia. Como a uréia tem geração e remoção distintas de outros solutos tóxicos, seu nível plasmático não guarda correlação com estes solutos. É, provavelmente, em

função do exposto que observamos melhor correlação da sobrevida dos pacientes em hemodiálise com o clearance de uréia (Kt/V) do que com sua concentração. Como diferentes estudos demonstraram que o clearance obtido pelo modelo de cinética de uréia prediz sobrevida, o Kt/V de uréia é hoje o melhor índice disponível para a quantificação da diálise¹²⁸. O HEMO Study demonstrou que a dose mínima de diálise, para esquema de três sessões por semana, está muito próxima da dose ideal. Como permanecem muito elevadas as taxas de morbidade e mortalidade nesta população, e como o aumento da dose de diálise (HEMO Study), não mudou estes resultados, estudos de esquemas de diálise mais intensivos se impõem. Enquanto aguardamos estudos randomizados que avaliem a sobrevida dos pacientes nestes novos protocolos, a avaliação dos modelos de cinética e da dose ofertada de diálise para solutos de diferentes pesos moleculares, e não apenas para a uréia, é fundamental para segurança destes procedimentos.

2 Objetivos

O presente estudo tem por objetivo avaliar o comportamento das principais variáveis relacionados à adequação da dose de diálise em pacientes mantidos em programa de hemodiálise diária de alto fluxo, alta eficiência e curta duração. Desta forma o estudo pretende:

2.1 Comparar a remoção semanal de solutos de diversos pesos moleculares entre a hemodiálise diária de alto fluxo, alta eficiência e curta duração, e a hemodiálise de alto fluxo e alta eficiência, realizada três vezes por semana com sessões entre 3 e 4 horas de duração (hemodiálise convencional).

2.2 Comparar as diferentes medidas da dose de diálise determinadas pelo modelo clássico de cinética de uréia ($spKt/V$, $dpKt/V$, eKt/V e $stdKt/V$), com os resultados obtidos pela quantificação direta da diálise, objetivando definir o melhor índice para mensurar a dose de diálise em programa de hemodiálise diária.

2.3 Avaliar a magnitude do rebote de uréia e determinar a acurácia dos principais modelos matemáticos existentes para prever o rebote de uréia, quando aplicados à hemodiálise diária de alto fluxo, alta

eficiência e curta duração.

2.4 Avaliar a influência de diferentes ritmos de ultrafiltração na eficiência dialítica e no seqüestro e rebote de diferentes solutos em hemodiálise diária.

3 Pacientes e Métodos

3.1 Pacientes

Foram estudados 16 pacientes com insuficiência renal crônica em programa regular de hemodiálise diária. Este grupo passa a ser intitulado grupo de estudo. O tratamento dialítico constava de sessões de hemodiálise com 90 minutos de duração, realizadas seis vezes por semana. Todos os pacientes eram acompanhados na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

O protocolo de pesquisa foi aprovado na comissão de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 071/02. O projeto e suas possíveis complicações foram explicados aos pacientes previamente à assinatura do termo de consentimento informado, com o qual concordavam em participar do estudo.

Para serem incluídos no protocolo os pacientes deveriam estar em programa de hemodiálise diária há pelo menos três meses, terem idade entre 18 e 65 anos e aceitarem assinar termo de consentimento pós-informado. Foram excluídos pacientes portadores de neoplasias, cirurgia recente, hospitalizados, em vigência de infecções, com sorologias positivas para Hepatite B ou C e com recirculação no acesso vascular superior a 20%.

O acesso vascular utilizado foi fístula artério-venosa nativa em 15 pacientes e apenas um paciente utilizou cateter venoso central (Permcath®).

A **Tabela 5** descreve os dados demográficos dos pacientes. Seis pacientes (37,5%) eram do sexo masculino e 10 (62,5%) do sexo feminino. Dez eram brancos e seis negros. A idade média foi de $33,3 \pm 13,8$ anos ($X \pm DP$), variando entre 18 e 65 anos. O tempo médio em diálise no momento da realização do estudo foi de $32,3 \pm 13,7$ meses, variando entre 6 e 61 meses. Apresentavam peso corporal total de $61,3 \pm 16,5$ kg, variando entre 37 e 94 kg, com Índice de Massa Corpórea (IMC) médio de $22,8 \pm 4,5$ kg/m².

Como etiologias da insuficiência renal crônica observamos: cinco pacientes com glomeruloesclerose segmentar e focal, três pacientes com nefrite intersticial crônica, dois pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa, dois pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, dois paciente com nefroesclerose hipertensiva, um paciente com doença renal policística e um paciente com nefropatia diabética. Apenas quatro pacientes utilizavam medicações hipotensoras. Todos apresentavam controle adequado da pressão arterial no momento da realização do estudo. Os hipotensores não foram suspensos previamente à realização do experimento.

Os pacientes do grupo de estudo foram comparados com grupo controle histórico; 10 pacientes em programa de hemodiálise convencional três vezes por semana. Estes pacientes participaram de protocolo de pesquisa da Dra. Rosiani Ferraboli, para obtenção do título de doutor, pela

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 2001¹²⁹. A

Tabela 6 descreve as características demográficas dos pacientes do grupo controle.

Tabela 5

Características Demográficas dos Pacientes em Hemodiálise Diária

Pac.	Id.	S.	Cor	Etiologia IRC	Peso Seco (Kg)	Altura	SC	IMC	T. em HD (m)	Hipotensores
1	26	M	B	GESF	77	1,77	1,94	24,6	24	-
2	44	M	B	DRP	76	1,80	1,95	23,5	18	-
3	18	M	B	GESF	42,6	1,53	1,36	18,2	28	-
4	20	F	N	GESF	37	1,50	1,26	16,4	25	-
5	25	M	B	LES	66	1,74	1,79	21,8	40	Minoxidil 10mg Propranolol 160 mg
6	29	F	B	GESF	45	1,51	1,37	19,7	29	-
7	36	F	N	LES	64,5	1,61	1,68	24,9	47	-
8	21	F	B	GNMP	51	1,56	1,48	20,9	48	-
9	23	F	N	HAS	54	1,65	1,58	19,8	28	Amlodipina 10 mg Atensina 0,15 mg
10	41	F	N	HAS	72,4	1,69	1,83	25,3	40	Amlodipina 10 mg
11	48	F	B	NIC	58,4	1,48	1,52	26,7	44	-
12	21	F	N	GESF	40,5	1,53	1,33	17,3	61	-
13	40	M	B	GNMP	71	1,78	1,88	22,4	6	-
14	65	M	B	NIC	94	1,78	2,12	29,7	25	Amlodipina 5 mg
15	24	F	B	NIC	50	1,56	1,47	20,5	20	-
16	52	F	N	DM	81	1,56	1,81	33,3	34	-
X	33,3				61,3	1,62	1,65	22,8	32,3	
DP	13,8				16,5	0,15	0,26	4,5	13,7	

GNC = glomerulonefrite crônica; GESF = glomeruloesclerose segmentar e focal; NIC = nefrite intersticial crônica; DM = nefropatia diabética; LES = nefrite lúpica; HAS = nefroesclerose hipertensiva; DRP = doença renal policística, IgA = Nefropatia por IgA, GNMP = Glomerulonefrite membranoproliferativa.

Tabela 6

Características Demográficas dos Pacientes do Grupo Controle

Pac.	Id.	S.	Cor	Etiologia IRC	Peso Seco (kg)	Altura (m)	SC (m ²)	IMC (kg/m ²)	T. em HD (m)	Hipotensores
1	25	M	B	DRP	47,5	1,54	1,43	20,03	64	----
2	30	M	B	GNM	50,1	1,60	1,50	19,57	182	Minoxidil 10 mg Atenol 100 mg
3	30	M	B	GNC	76,0	1,74	1,91	25,10	41	----
4	28	F	N	GEF	87,7	1,70	1,99	30,35	36	----
5	53	M	A	DM	76,4	1,67	1,85	27,39	74	----
6	40	F	B	GNC	59,8	1,55	1,58	24,89	79	----
7	33	M	B	LES	81,4	1,72	1,95	27,51	43	Propranolol 160 mg Nifedipina 60 mg
8	48	M	B	HAS	75,0	1,71	1,87	25,65	28	Propranolol 160 mg Nifedipina 20 mg
9	23	M	B	GNC	49,8	1,57	1,48	20,20	77	----
10	40	M	B	GNC	74,1	1,72	1,87	25,05	43	----
X	35	-	-	-	67,8	1,65	1,74	24,6	66,7	-
DP	9,9	-	-	-	14,6	0,08	0,22	3,6	44,5	-

GNC = glomerulonefrite crônica; GESF = glomeruloesclerose focal; GNM = glomerulonefrite membranosa, DM = nefropatia diabética; LES = nefrite lúpica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DRP = doença renal policística.

Realizamos uma única medida com o modelo do Standard Kt/V proposto por Gotch¹¹⁶, em 36 pacientes, atualmente no programa de Hemodiálise Convencional do Hospital das Clínicas da FMUSP. Estes pacientes foram pareados em função da idade, peso, sexo e tempo de diálise em relação aos pacientes do programa de Hemodiálise Diária.

3.2 Métodos

3.2.1 Protocolo de Estudo – Quantificação Direta da Diálise

As sessões de hemodiálise são realizadas em máquina de proporção, com controle volumétrico da ultrafiltração, marca Fresenius, modelo 4008 S (Fresenius Medical Care – Alemanha). Todos os pacientes foram estudados durante sessão de hemodiálise realizada em uma única máquina. A quantificação direta da diálise requer a coleta e mensuração de todo volume de dialisado. Desta forma, para a coleta do efluente, desviou-se a mangueira de drenagem do dialisado para frasco graduado de quatro litros. A aferição do frasco foi realizada com balão volumétrico de alta precisão com dois litros de capacidade. O volume de dialisado coletado nos frascos foi transferido para reservatório com capacidade de 100 litros. Ao final da sessão de hemodiálise o volume total de dialisado era homogeneizado, e coletavam-se amostras do banho em triplicata. Foram analisadas em duas amostras as concentrações de Uréia, Creatinina, Fósforo, Ácido Úrico e β_2 -microglobulina. A terceira amostra de banho foi congelada a -70° Centígrados. Previamente a cada sessão de diálise o reservatório foi lavado com hipoclorito de sódio a 1% e enxaguado diversas vezes. Este último procedimento visava reduzir acentuadamente a população bacteriana do reservatório, a fim de evitar a degradação da uréia por bactérias produtoras de urease. A prescrição padrão do programa de hemodiálise diária consiste em: fluxo de sangue de 350 mL/min; fluxo de banho de 800 mL/min; duração

de 90 minutos; frequência de seis sessões por semana. Todos pacientes utilizam, exclusivamente, capilar de alto fluxo e alta eficiência, com membrana de polissulfona (Fresenius HF 80). Este capilar apresenta superfície de $1,8 \text{ m}^2$, coeficiente de ultrafiltração (Kuf) de 60 ml/mmHg/hora e coeficiente de transferência de massa de uréia (KoA) de 945 ml/min. Os dialisadores não foram reutilizados durante o período do experimento. A solução padrão de diálise após diluição continha Sódio 140 mEq/L; Potássio de 1,0 mEq/L; Cálcio de 3,5 mEq/L; Cloro de 108 mEq/L e Bicarbonato de 35 mEq/L. A heparinização foi realizada com dose única de 5000 UI de heparina, no início da sessão de diálise. Foram realizadas três sessões de hemodiálise consecutivas para cada paciente, numa mesma semana. O estudo iniciava-se na segunda sessão de diálise da semana (terça-feira) e encerra-se na quarta sessão (quinta-feira).

O mesmo protocolo de estudo foi seguido na quantificação direta da diálise no grupo controle (hemodiálise convencional três vezes por semana). Variou-se, como era esperado, a frequência semanal das diálises, a duração das sessões (de três a quatro horas), os fluxos de sangue (250-350 mL/min) e dialisado (500-800 mL/min), de modo a reproduzir uma sessão padrão de hemodiálise convencional. Cada paciente do grupo controle foi estudado em quatro sessões de hemodiálise, sempre realizadas no meio da semana¹²⁹. Utilizou-se capilar de alto fluxo, alta eficiência com membrana de polissulfona com $1,8 \text{ m}^2$ de superfície (Bellco, BSL 632). Este capilar apresenta Kuf de 56 ml/mm Hg/hora, KoA de 900ml/min.

Nos pacientes em hemodiálise diária analisamos a influência de

diferentes ritmos de ultrafiltração na massa extraída de diferentes solutos e no seqüestro e rebote da uréia. Desta forma, o volume ultrafiltrado variava de uma sessão para outra. Assim, no primeiro dia de estudo a ultrafiltração visava à obtenção do peso seco do paciente (protocolo 1); no segundo dia a hemodiálise foi programada para obter-se ultrafiltração zero (protocolo 2); e no último dia prescrevia-se um volume de ultrafiltração 50% superior ao primeiro dia (protocolo 3). A taxa de ultrafiltração no último dia poderia ser reduzida durante a sessão de hemodiálise, caso o paciente apresentasse sinais e/ou sintomas relacionados à contração volêmica excessiva (hipotensão, câimbras, náuseas, mal estar, alterações visuais). Na eventualidade de alguma das intercorrências relatadas acima, era administrado ao paciente Solução Fisiológica a 0,9%, até a resolução do sinal e/ou sintoma.

Os pacientes foram pesados e tinham sua pressão arterial aferida com aparelho automático no início e ao término de cada sessão. A pressão arterial durante o procedimento foi verificada a intervalos de 5-15 minutos ou conforme necessidade.

Diversas amostras de sangue foram coletadas em triplicata, conforme o esquema a seguir:

- Ao início da sessão de hemodiálise: Coleta de sangue diretamente da agulha de punção arterial. Foram dosadas as concentrações séricas de Uréia (C_1), Creatinina, Ácido Úrico, Fósforo, β_2 -microglobulina e Proteínas.

- Na metade da sessão de hemodiálise: Coleta de amostra de sangue simultânea da linha arterial e venosa. Após esta coleta reduz-se o fluxo de sangue para 50-100 mL/min, interrompe-se o fluxo de dialisato e após 30-45 segundos coleta-se nova amostra da linha arterial para o cálculo da recirculação de sangue do acesso. Em todas as amostras foi dosada a concentração sérica da uréia. Sendo C_{art} = concentração arterial, C_{ven} = concentração venosa e C_{per} = concentração periférica.
- Ao final da sessão de hemodiálise: Coleta de amostra de sangue da linha arterial após diminuição do fluxo de sangue e suspensão do fluxo de dialisato por 30-45 segundos (*“slow flow sampling technique”*), conforme recomendado pelo DOQI 2000⁶⁴. Foram dosadas as concentrações séricas de Uréia (C_2), Creatinina, Ácido Úrico, Fósforo, β_2 -microglobulina.
- Após 10, 20, 30 e 45 minutos do término da diálise: Coleta de amostra de sangue para dosagem de Uréia ($C_{10,20,30,45}$).

3.2.2 Cinética e extração de moléculas médias (β_2 -microglobulina)

A avaliação da eficiência na remoção de moléculas médias pela hemodiálise diária de alto fluxo, alta eficiência e curta duração será realizada por 2 estudos utilizando-se a β_2 -microglobulina como substância padrão deste grupo de solutos.

3.2.2.1 Através da quantificação direta da diálise serão avaliadas a cinética e a massa semanal extraída de β_2 -microglobulina. Como o grupo controle não realizou dosagem da extração de β_2 -microglobulina em diálise convencional três vezes por semana, os resultados encontrados serão comparados com dados de literatura.

3.2.2.2 Através de estudo prospectivo, não randomizado com auto controle será analisada a evolução do nível sérico de β_2 -microglobulina após a conversão para hemodiálise diária. Os valores referentes ao período em Hemodiálise Convencional correspondem à média de todas as dosagens de β_2 -microglobulina realizadas nos dois anos anteriores à conversão para Hemodiálise Diária. Após iniciar o programa de Hemodiálise Diária foram analisadas as dosagens de nível sérico de β_2 -microglobulina, com 6, 12, 24, 36 e 48 meses de seguimento. O comportamento do nível sérico de β_2 -microglobulina nos pacientes em hemodiálise diária foi comparado, ainda, com grupo controle pareado que permaneceu em diálise convencional.

3.3 Modelo Matemático

- **Massa extraída de Uréia, Creatinina, Ácido Úrico, Fósforo e β_2 -microglobulina (mg/sessão).**

Avaliada através da Quantificação Direta da Diálise

$$\text{MES} = S_D * V_D$$

onde,

MES = Massa extraída de soluto por sessão (mg)

S_D = Concentração do soluto no dialisado (mg/mL)

V_D = Volume do dialisado (mL)

- **Massa semanal extraída de Uréia, Creatinina, Ácido Úrico, Fósforo e β_2 -microglobulina (mg/semana).**

Hemodiálise Diária	Hemodiálise Convencional
$\text{MES}_{\text{sem}} = 6 * \overline{\text{MES}}$	$\text{MES}_{\text{sem}} = 3 * \overline{\text{MES}}$

onde,

$\overline{\text{MES}}$ = Média da massa extraída no dialisado do soluto analisado (média de três sessões na Hemodiálise Diária e média de quatro sessões na Hemodiálise Convencional).

- **Medida da Dose de Diálise**

A dose de diálise foi avaliada utilizando-se as seguintes equações:

Single-pool Kt/V (spKt/V): Equação logarítmica de Daugirdas de segunda geração¹³⁰.

$$\text{spKt/V} = -\ln (R - 0,008 * t) + (4 - 3,5 * R) * \text{UF/P}$$

onde,

ln = Logaritmo natural

R = Concentração de uréia final (C₂) dividida pela concentração de uréia inicial (C₁)

t = Tempo da sessão em horas

UF = Volume ultrafiltrado em litros

P = Peso pós-diálise em quilogramas

Double-pool Kt/V (dpKt/V): Equação logarítmica de Daugirdas de segunda geração¹³⁰, utilizando-se uréia de 30 minutos pós-diálise.

$$\text{dpKt/V} = -\ln (R - 0,008 * t) + (4 - 3,5 * R) * \text{UF/P}$$

onde,

ln = Logaritmo natural

R = Concentração de uréia final (C₃₀) dividida pela concentração de uréia inicial (C₁)

t = Tempo da sessão em horas

UF = Volume ultrafiltrado em litros

P = Peso pós-diálise em quilogramas

Kt/V equilibrado (eKt/V): Equação de Daugirdas-Schneditz que estima o eKt/V à partir do spKt/V¹³¹.

$$\mathbf{eKt/V = spKt/V - \{(0,6 * spKt/V) / t\} + 0,03}$$

onde,

spKt/V = single-pool Kt/V

t = Tempo em horas

Kt/V medido pela Quantificação Direta da Diálise (DDQKt/V): Para obter-se DDQKt/V utiliza-se K_d (clearance de uréia pelo lado do dialisado), calculado com a concentração de uréia no dialisado; fluxo de dialisado e a concentração de uréia na água plasmática no meio da diálise. O volume de distribuição de uréia (V) foi medido por bioimpedância elétrica, assumindo que V é igual à água corporal total. Utilizou-se uma medida independente da água corporal total (bioimpedância) com a finalidade de evitar-se o acoplamento de erros de medida, uma vez que, tanto K como V, quando avaliados pela Quantificação Direta da Diálise dependem da massa extraída no dialisado^{129,132}. A medida de tempo (t) foi previamente fixada em 90 minutos. A C_{pwmeio} foi medida diretamente através de amostra colhida no meio da diálise pela (*“slow flow sampling technique”*), e foi estimada pela média logarítmica da uréia pré e pós-diálise, conforme sugerido em trabalhos recentes de DDQ¹³³.

$$\mathbf{K_d = U_D * Q_D / C_{pw\ meio}}$$

$$\mathbf{DDQ\ Kt/V = K_D * t / V}$$

$$C_{pw \text{ meio}} = (C_{pw \text{ pré}} - C_{pw \text{ pós}}) \div [\ln(C_{pw \text{ pré}} - C_{pw \text{ pós}})]$$

onde,

U_D = Concentração de uréia no dialisado em mg/dL

Q_D = Fluxo de dialisado em ml/minuto

$C_{pw \text{ meio}}$, $C_{pw \text{ pré}}$ e $C_{pw \text{ pós}}$ = Concentração de uréia na água plasmática na metade, no início e no final da diálise em mg/dL.

K_D = Clearance de uréia calculado pelo lado do dialisado em mL/min

Standard Kt/V (stdKt/V): Proposto por Gotch, este modelo de cinética transforma o clearance intermitente de uréia em clearance contínuo. Desta forma, torna-se teoricamente equivalente à soma dos clearances intermitentes¹¹⁶.

$$\text{stdKt/V} = N * 1440 * [0,184(PCRn - 0,17)] / Co \text{ semanal}$$

onde,

N = Número de diálises por semana

PCRn = Taxa de catabolismo protéico normalizada em g/kg/dia

Co = Uréia média pré-diálise na semana em g/L, convertida para BUN (Blood Urea Nitrogen). Utilizamos a uréia pré-diálise da quarta-feira como referência da uréia média da semana. $BUN = Uréia/2,14$. Os cálculos que envolvem PCRn utilizam BUN no lugar de uréia por imposição da fórmula de Borah¹³⁴.

A mesma fórmula pode ser escrita substituindo-se nPCR por geração

(G), como foi sugerido por Leypoldt¹¹⁸. Esta troca permite utilizar-se uréia em mg/dL

$$\text{stdKt/V} = \{N*(t+\theta)*G\} / (V*Co)$$

onde,

G = Geração de uréia em g/minuto

t = Tempo de tratamento em minutos

V = Volume de distribuição de uréia em litros

θ = Intervalo interdialítico em minutos. A soma $t+\theta$ em Hemodiálise Diária é igual a 1440, assim como que na fórmula proposta por Gotch

- **Concentração de uréia na água plasmática (mg/dL)**

Concentração de uréia na água plasmática corrigida pela concentração de proteínas¹³².

$$C_{PW} = C / (1 - 0,0107 * C_{Proteína})$$

onde,

C_{PW} = Concentração de uréia na água plasmática em mg/dL

C = Concentração de uréia em mg/dL

$C_{proteína}$ = Concentração de proteína total no plasma em g/dL

- **Taxa de catabolismo protéico normalizada (PCRn)**

Calculada a partir da fórmula de Borah em g/kg/dia¹³⁴.

$$\text{PCRn} = \{(\text{G}_u + 1,7) / 0,154\} / \text{Peso}$$

$$\text{G}_u = (\text{U}_3 * \text{V}_3 - \text{U}_2 * \text{V}_2) / \text{Tempo}$$

simplificando

$$\text{G}_u = \Delta \text{C} * \text{V} / \text{Tempo}$$

onde,

G_u = Geração de uréia em g/dia, quando utilizado na fórmula de Borah deve ser expresso em BUN, para tanto, basta dividir o resultado do numerador por 2,14

Peso = Peso pós-diálise em kg

$\text{U}_3 * \text{V}_3$ = Massa de uréia pré-diálise (massa de uréia na diálise seguinte)

$\text{U}_2 * \text{V}_2$ = Massa de uréia pós-diálise (massa de uréia ao sair da diálise anterior)

$\Delta \text{C} = \text{U}_3 - \text{U}_2$ (concentração de uréia₃ – uréia₂)

$\text{V} = \text{P} * 0,58$

Tempo = Em dias

- **Volume de distribuição de uréia por bioimpedância elétrica**

A bioimpedância elétrica foi realizada com aparelho RJL BIA – 101Q (RJL Systems - USA), e a água corporal total calculada com o software “Fluids” (RJL Systems – USA).

- **Volume de distribuição de uréia por DDQ (L)**

Determinação do volume de distribuição de uréia pela quantificação direta da diálise, de acordo com fórmula proposta por Sternby *et al*, considerando rebote de uréia, volume ultrafiltrado, geração e clearance renal durante a diálise¹³⁵.

$$\mathbf{VDU = (U_D * V_D - \Delta V * C_{1pw} - RG) / C_{1pw} - C_{30pw}}$$

onde,

U_D = Concentração de uréia no dialisato (g/L)

V_D = Volume do dialisato incluindo UF (L)

C_{1pw} = Concentração de uréia pré-diálise corrigida para concentração na água plasmática (g/L)

C_{30pw} = Concentração de uréia com 30 minutos pós-diálise corrigida para concentração na água plasmática (g/L)

ΔV = Variação de volume durante a diálise em litros

RG = Quantidade total de uréia gerada durante a diálise menos a quantidade removida pelo clearance renal. Em função do tempo curto da sessão de hemodiálise diária, foi considerado o clearance renal = zero.

Esta fórmula pode ser rearranjada substituindo o volume ultrafiltrado pela variação de peso pré e pós-diálise em kg e supondo clearance renal igual a zero.

$$\mathbf{VDU = \frac{V_D * U_D - (P_1 - P_2) * C_{1pw} - G_u * t}{(C_{1pw} - C_{30pw})}}$$

onde,

P_1 = Peso no início da sessão de diálise em kg

P_2 = Peso ao final da sessão de diálise em kg

$G_u \cdot t$ = Massa de uréia gerada durante sessão de diálise em gramas

- **Porcentagem de rebote de uréia com 30 e 45 minutos (%)**

$$RB_{30/45} = 100 * [(C_{30 \text{ ou } 45} - C_2) / C_2]$$

onde,

C_2 = Concentração sérica de uréia no final da diálise (mg/dL)

C_{30} = Concentração sérica de uréia 30 minutos após o final da diálise

C_{45} = Concentração sérica de uréia 45 minutos após o final da diálise

- **Equações para determinar eKt/V à partir de $spKt/V$**

Determinação da acurácia das equações Daugirdas-Schenditz, Tattersall, Leypoldt e HEMO Study na determinação do Kt/V equilibrado (eKt/V) à partir do $spKt/V$.

Daugirdas- Schneditz⁽¹³¹⁾:

$$eKt/V = spKt/V - \{(0,6 * spKt/V) / T\} + 0,03$$

Tattersall⁽¹³⁶⁾:

$$eKt/V = spKt/V * \{t / (t+35)\}$$

HEMO Study⁽¹³⁷⁾:

$$eKt/V = spKt/V - (0,39 * spKt/V) / T$$

Leypoldt⁽¹¹⁸⁾:

$$eKt/V = 0,924 * spKt/V - (0,395 * spKt/V) / T + 0,056$$

onde,

T = Tempo em horas; t = Tempo em minutos

- **Recirculação no acesso vascular (%)**

Calculada no meio da sessão de diálise com sangue periférico coletado pela “slow flow sampling technique”.

$$R (\%) = 100 * [(C_p - C_a) / (C_p - C_v)]$$

onde,

C_p = Concentração sérica de uréia periférica (mg/dL)

C_a = Concentração sérica de uréia na linha arterial (mg/dL)

C_v = Concentração sérica de uréia na linha venosa (mg/dL)

As amostras de C_a e C_v devem ser coletadas simultaneamente.

- **Quantificação do desequilíbrio intercompartimental – Clearance Time**

A avaliação do desequilíbrio intercompartimental, induzida por diferentes ritmos de ultrafiltração, foi realizada com modelo proposto por Tattersall *et al*, denominado “*patient clearance time*” (tp)¹³⁶. O t_p corresponde ao tempo que separa as curvas de decaimento logarítmico da uréia de “single” e “double” pool. O valor de tp é específico para cada paciente e soluto, e independe da intensidade e duração da diálise. O valor habitual de tp para uréia é de 35 minutos. Recentemente utilizando os dados do HEMO Study foi recalculado para 30 minutos¹³⁷.

$$tp \text{ (min)} = t * \{ \ln (C_{30}/C_2) / \ln (C_1/C_{30}) \}$$

onde,

t = Tempo de diálise em minutos

ln = Logaritmo natural

- **Índice de remoção de solutos (SRI %)**

O índice de remoção de solutos proposto por Keshaviah e Star, representa a porcentagem da massa total de soluto presente antes da diálise que foi removida durante a sessão de diálise¹³⁸.

$$SRI \text{ (\%)} = 100 * (MES / C_1 * V_s)$$

onde,

MES = Massa extraída do soluto em gramas

C₁ = Concentração sérica do soluto pré-diálise em gramas / litro

V_s = Volume de distribuição do soluto em litros

3.4 Análise Bioquímica

As amostras de sangue e dialisato foram encaminhadas, imediatamente após a coleta, para dosagem no Laboratório Central do Hospital das Clínicas e no Laboratório da Unidade de Diálise. O laboratório central realiza as dosagens de uréia, creatinina, fósforo e ácido úrico através de auto analyzer COBAS Integra 700, por método colorimétrico. As mesmas dosagens foram realizadas por método colorimétrico manual no laboratório da unidade de diálise. Uma terceira amostra foi congelada e guardada à -70° Centígrados.

A concentração de β_2 -microglobulina foi determinada por quimiluminescência no Laboratório de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas.

A determinação da concentração sérica de proteínas foi realizada pelo método do verde de bromocresol modificado, no Laboratório Central do Hospital das Clínicas.

3.5 Análise Estatística

Os resultados são expressos em média $\pm$ desvio padrão. Previamente a todas as análises confirmou-se a distribuição normal ou gauseana dos dados. Para dados com distribuição normal, a comparação entre duas médias foi realizada com teste t de Student, pareado ou não pareado, na

dependência das características das amostras a serem analisadas. A comparação de três ou mais médias foi realizada por análise de variância (ANOVA), com pós-teste Newman-Keuls. As correlações foram realizadas com o r de Pearson.

Modelos não-paramétricos foram utilizados para dados sem distribuição normal. A comparação entre médias (medidas não pareadas) foi realizada com teste Mann-Whitney e para medidas pareadas utilizou-se teste de Wilcoxon signed rank test. A análise das correlações de medidas sem distribuição normal foi feita com teste de Spearman.

A comparação da frequência entre dois grupos foi realizada com teste do Qui-quadrado. Todos os testes estatísticos foram processados com software GraphPad Prism 3.0. Como nível de significância adotou-se $p < 0,05$

4 Resultados

As características demográficas dos grupos, estudo e controle, foram comparadas através de teste t para médias e desvio padrão e teste do qui-quadrado para frequências.

A **Tabela 7** apresenta os dados demográficos comparativos entre os dois grupos estudados. Observamos que os dois grupos diferem apenas em relação ao tempo de diálise e na proporção entre sexo masculino e feminino.

Tabela 7 – Comparação entre Pacientes Estudados em HDD e HDC

	HD Diária n = 16	HD Convencional n = 10	p
Idade (anos)	33 ± 13,8	35 ± 9,9	0,74
Sexo (m/f)	6 / 10	8 / 2	0,034*
Peso (kg)	61,3 ± 16,5	67,8 ± 14,6	0,32
IMC (kg/m ²)	22,8± 4,5	24,6 ± 3,6	0,31
Tempo em Diálise (meses)	32,3 ± 13,7	66,7 ± 44,5	0,007#

*Qui-Quadrado de Pearson, #Teste t não pareado.

4.1 Análise da Extração Semanal de Solutos

Foram mensuradas, através da quantificação direta da diálise, as massas extraídas, em hemodiálise diária e convencional, dos seguintes solutos: Uréia (g), Creatinina (g), Fósforo (g), Ácido Úrico (g) e β_2 -microglobulina (mg).

A massa semanal extraída para cada soluto representa a média da extração obtida em 3 sessões de hemodiálise diária e em 4 sessões de hemodiálise convencional, multiplicadas pelo número de sessões na semana. A **Tabela 8** apresenta os resultados de massa semanal extraída expressos em média $\pm$ desvio padrão.

Tabela 8 – Massa Semanal Extraída HDD vs HDC

	Massa Semanal Extraída		
	HD Diária	HD Convencional	Valor de p
Uréia (g)	128 $\pm$ 42	93 $\pm$ 22	< 0,05
Creatinina (g)	8,3 $\pm$ 2,4	5,6 $\pm$ 1,9	< 0,01
Fósforo (g)	3,44 $\pm$ 1,24	2,06 $\pm$ 0,48	< 0,005
Ac. Úrico (g)	3,9 $\pm$ 0,77	2,5 $\pm$ 0,59	< 0,0001
β_2 .micro (mg)	226 $\pm$ 81	127 $\pm$ 49 ¹⁰⁸	< 0,0001

Teste t não pareado

A **Tabela 9** mostra as concentrações séricas médias pré-diálise dos diferentes solutos em HDD e HDC.

Tabela 9 – Concentração Sérica Pré-diálise HDD vs HDC

	Concentração sérica pré-diálise		
	HD Diária	HD Convencional	Valor de p
Uréia (mg/dL)	140 ± 37	185 ± 47	< 0,0001
Creatinina (mg/dL)	10,5 ± 2,5	13,3 ± 3,7	< 0,0001
Fósforo (mg/dL)	5,7 ± 1,8	5,2 ± 1,3	= 0,2038
Ac. Úrico (mg/dL)	5,8 ± 0,9	6,9 ± 1,0	< 0,0001
β ₂ -micro (μg/mL)	19,3 ± 6,3	26,1 ± 7,6 ¹⁰⁸	< 0,0001

Teste t não pareado

Observamos aumento significativo na remoção de todos os solutos analisados, apesar do menor nível sérico pré-diálise. Apenas as concentrações séricas pré-diálise de Fósforo foram semelhantes nos grupos Hemodiálise Diária e Convencional. Com a Hemodiálise Diária ocorreu aumento na remoção semanal de uréia de 37%, de creatinina de 48%, de fósforo de 67% e de ácido úrico de 56%, quando comparada com a Hemodiálise Convencional. Houve aumento na extração semanal de β₂-microglobulina com a Hemodiálise Diária de 75% em relação à massa extraída com Hemodiálise Convencional relatada por Raj e Pierratos *et al*¹⁰⁸.

Na **Figura 1** observamos, como era esperado, correlação altamente significativa entre as concentrações séricas de uréia pré-diálise e a extração de uréia avaliada pela quantificação direta da diálise.

Massa extraída vs Uréia pré-diálise

Figura 1. Correlação entre a concentração sérica pré-diálise de uréia e a massa extraída de uréia avaliada pela DDQ. $n=48$, $r=0,9359$, $p<0,0001$. Avaliado pela correlação de Pearson.

A maior eficiência na extração de solutos de diferentes pesos moleculares e diferentes difusibilidades (K_c), observada na Hemodiálise Diária, ocorreu apesar das menores concentrações séricas pré-diálise destes solutos, em relação àquelas encontradas nos pacientes em Hemodiálise Convencional. Assim, constatamos que as concentrações séricas pré-diálise, em Hemodiálise Diária, foram 24%, 21%, 16% e 26% menores para a uréia, creatinina, ácido úrico e β_2 -microglobulina, respectivamente, quando comparados à Hemodiálise Convencional.

4.2 Quantificação da dose de diálise pelo modelo de cinética de uréia e pela DDQ [Anexo A]

Quinze pacientes foram submetidos a um total de 45 sessões de hemodiálise (três sessões para cada paciente na mesma semana), onde se mensurou a dose de diálise de acordo com cinco diferentes modelos. Os valores obtidos foram comparados entre si e com o Kt/V obtido pela DDQ, considerada como referência para a quantificação da dose de diálise. Mediu-se, ainda, a dose de diálise pela DDQ, utilizando-se a uréia média estimada pela média logarítmica entre uréia pré e pós-diálise (DDQ Kt/V_{log}). [Tabela 10]

Tabela 10 – Medidas da Dose por Sessão de Diálise

DDQ Kt/V	spKt/V	DDQ Kt/V _{log}	dpKt/V	eKt/V
0,75 ± 0,19	0,79 ± 0,17	0,63 ± 0,14 ^{a,b}	0,62 ± 0,12 ^{a,b}	0,51 ± 0,10 ^{a,b,c}
a = p<0,001 vs DDQ Kt/V, b = p<0,001 vs spKt/V, c = p<0,001 vs dpKt/V e DDQ Kt/V _{log}				

Os valores de dpKt/V, eKt/V (Daugirdas-Schneditz) e DDQ Kt/V_{log} são significativamente inferiores aos valores de Kt/V obtidos pela DDQ. (p<0,001, ANOVA com Newman-Keuls multiple comparison test). [Figura 2].

KT/Vs Diálise Diária

Fig.2 ANOVA, com Newman-Keuls multiple comparison test

a - $p < 0.001$ vs DDQ Kt/V; b - $p < 0.001$ vs spKt/V; c - $p < 0.001$ vs DDQ_{log} e dpKt/V

Os valores de spKt/V não diferem dos valores de DDQ Kt/V. Observamos que a dose da sessão de diálise avaliada por dpKt/V e por eKt/V são 17% e 32% menores que a dose medida pela DDQ. A dose avaliada por spKt/V é, por sua vez, 5% maior. Existe correlação significativa entre spKt/V e DDQ Kt/V ($r=0,85$, $p<0,0001$), e entre DDQ Kt/V_{log} e dpKt/V ($r=0,817$, $p<0,001$). [Figuras 3 e 4].

Figura 3. Correlação entre DDQ Kt/V e spKt/V. $n = 45$, $r = 0,850$, $p < 0,0001$ avaliado pela correlação de Pearson.

Figura 4. Correlação entre DDQ Kt/V_{log} e dpKt/V. $n = 45$, $r = 0,817$, $p < 0,0001$ avaliado pela correlação de Pearson.

Para o cálculo do DDQ Kt/V utilizou-se V_{BIO} (volume de distribuição de uréia) medido por bioimpedância elétrica. Os valores de V_{BIO} não diferem dos valores médios do volume de distribuição de uréia avaliados pela

quantificação direta da diálise (V_{DDQ}). Os valores de V_{DDQ} apresentam grande flutuação de resultados o que é inerente à sua definição matemática¹³⁹. Assim, utilizando-se a média de três medidas aumentamos a acurácia do resultado final. A média do coeficiente de variação das medidas de V_{DDQ} foi de $9,3 \pm 5,5\%$ com mediana de $8,6\%$, variando entre $0,84$ a 22% . Estes valores não diferem dos resultados habitualmente relatados na literatura^{139,140}. Os valores de V_{BIO} e V_{DDQ} foram, ainda, comparados com a estimativa do volume de água corporal total medida pela fórmula de Watson. Não observamos diferença significativa no volume de distribuição de uréia avaliada pelos três métodos. Apenas a medida de V como porcentagem do peso corporal (58% para homens e 55% para mulheres) foi diferente do valor de V_{DDQ} . ($p < 0,01$, ANOVA com medidas repetidas). A **Tabela 11** traz os resultados do volume de distribuição de uréia avaliado por quatro métodos distintos e a razão entre estes volumes e o volume determinado pela DDQ.

Tabela 11 – Volume de Distribuição de Uréia (Litros)

	V_{DDQ}	V_{BIO}	V_{Watson}	$V_{\%Peso}$
Volume (L)	$30,1 \pm 8,3$ L	$32,2 \pm 9,2$ L	$32,5 \pm 7,7$ L	$33,9 \pm 9,8$ L ^a
$R = V/V_{DDQ}$	1,00	1,07	1,08	1,13

a = $p < 0,01$ vs V_{DDQ} , ANOVA com medidas repetidas

Observamos ainda correlação altamente significativa entre V_{DDQ} e V_{BIO} ($r = 0,9332$, $p < 0,0001$), entre V_{DDQ} e V_{Watson} ($r = 0,914$, $p < 0,0001$) e entre V_{BIO} e V_{Watson} ($r = 0,9836$, $p < 0,0001$). **[Figuras 5 e 6]**. A diferença média entre V_{DDQ} e V_{BIO} foi de apenas 7% ou $2,1$ litros e a diferença média entre V_{DDQ} e V_{Watson}

foi de 8% ou 2,4 litros. Habitualmente nos pacientes em Hemodiálise Convencional V_{Watson} superestima V_{DDQ} de maneira significativa¹³⁹.

Figura 5. Correlação entre Volume de Distribuição de Uréia avaliado por bioimpedância e por DDQ. Os valores V_{DDQ} representam a média de 3 medidas. $n = 15$, $r=0,9332$, $p<0,0001$, correlação de Pearson.

Figura 6. Correlação entre Volume de Distribuição de Uréia avaliado pela fórmula de Watson e por DDQ. Os valores V_{DDQ} representam a média de 3 medidas. $n = 15$, $r=0,914$, $p<0,0001$, correlação de Pearson.

- **Avaliação da dose semanal de diálise**

A dose semanal de diálise nos grupos estudo e controle foi comparada utilizando-se os valores diários de $spKt/V$, $dpKt/V$ e eKt/V multiplicados pelo número de sessões de diálise por semana. Admite-se que o Kt/V do meio da semana represente a média dos Kt/V s semanais. Analisamos, também, a dose semanal de diálise pelo modelo do $stdKt/V$ de Gotch¹¹⁶. Realizamos medidas de $stdKt/V$ para os grupos de Hemodiálise Diária e Hemodiálise Convencional com os mesmos dados utilizados durante o protocolo de quantificação direta da diálise. Mensuramos, ainda, a dose semanal de diálise através do $stdKt/V$ em 36 pacientes estáveis, atualmente em programa regular de Hemodiálise três vezes por semana, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Os valores de $stdKt/V$ deste grupo referem-se à média de 36 medidas realizadas no mês de setembro de 2004. Para os cálculos do $stdKt/V$ nos três grupos utilizou-se como concentração média da uréia na semana, os valores referentes à concentração sérica de uréia pré-diálise da quarta-feira (segunda ou terceira sessão de hemodiálise na semana para os pacientes em HD Convencional ou HD Diária, respectivamente). Todos os cálculos de $stdKt/V$ foram realizados com modelo unicompartmental, utilizando-se como uréia pós-diálise as dosagens da uréia coletadas ao final da sessão de diálise.

A **Tabela 12** mostra as médias e DP dos diferentes Kt/V semanais dos grupos estudo e controle. Apresenta, ainda, a variação percentual dos Kt/V analisados comparando-se os valores obtidos na Hemodiálise Diária com a

Hemodiálise Convencional. Média de 45 medidas em Hemodiálise Diária e média de 40 medidas em Hemodiálise Convencional.

Tabela 12 – Dose Semanal de Diálise em HDD e HDC

	spKt/V	dpKt/V	eKt/V	stdKt/V
HD Diária	4,7±0,99	3,7±0,74	3,0±0,59	3,25±0,44
HD Convencional	4,1±0,90 ^a	3,6±0,78	3,5±0,78 ^a	2,44±0,24 ^a
Variação % HDC	+15%	+2,7%	-14%	+33%

a = p < 0,005 HDConvencional vs HDDiária (Teste t não pareado)

A **Figura 7** demonstra as diferenças entre as médias, medianas, erros e desvios padrão da dose semanal de diálise avaliada pelo modelo de cinética de uréia entre Hemodiálise Diária e Hemodiálise Convencional.

Comparação Kt/V semanal HD Diária vs HD Convencional

Figura 7. Boxplots com médias, medianas, erros e desvios padrão dos valores de dose de diálise avaliados pelo modelo de cinética de uréia. n = 45 medidas em Hemodiálise Diária e n = 40 medidas em Hemodiálise Convencional. Teste t não pareado, HDC vs HDD.

A comparação da dose semanal de diálise, obtida pela multiplicação da média dos Kt/V diários com a frequência semanal de diálises, mostra resultados diferentes conforme o índice utilizado. Assim, o spKt/V semanal atingido pela diálise diária é 15% superior ao da hemodiálise convencional. Não existe diferença significativa para a dose de diálise quando avaliada pelo dpKt/V. Quando se mensura a dose semanal de diálise com o eKt/V, observamos uma dose 14% menor para a Hemodiálise Diária em comparação com a Hemodiálise Convencional. Com o modelo do stdKt/V de Gotch¹¹⁶ evidenciamos que a dose semanal de Hemodiálise Diária é superior em 33% àquela observada na Hemodiálise Convencional. Comparando-se o ganho de eficiência da Hemodiálise Diária de 37%, quando avaliado pela massa extraída de uréia na semana, com os diferentes Kt/V semanais, observamos que apenas os resultados obtidos pelo modelo do stdKt/V expressam o real ganho de eficiência da dose semanal da Hemodiálise Diária.

Na **Figura 8** observamos os valores do stdKt/V em Hemodiálise Diária e em Hemodiálise Convencional. Foram realizadas duas medidas de stdKt/V para os pacientes em Hemodiálise Convencional. O grupo controle de 10 pacientes, com 4 medidas por paciente, apresentava stdKt/V de $2,44 \pm 0,24$. O grupo de 36 pacientes, atualmente em Hemodiálise Convencional, com uma medida por paciente, apresentou, em setembro de 2004, stdKt/V de $2,58 \pm 0,19$. ($p=0,063$, vs grupo controle).

Comparação stdKt/V HD Diária vs HD Convencional

Figura 8. Boxplots com médias, medianas, erros e desvios padrão dos valores de stdKt/V de 2 grupos de HDC e 1 grupo de HDD avaliados pelo modelo proposto por Gotch. ** = $p < 0,005$, ANOVA, HDC vs HDD.

9.3 Avaliação do rebote pós-diálise da uréia e análise da aplicabilidade dos modelos matemáticos utilizados para predizer o Kt/V de equilíbrio (eKt/V) a partir do Kt/V de “*single-pool*” (spKt/V)

O rebote da uréia foi medido dosando-se a uréia 30 e 45 minutos após a diálise em 16 pacientes, em 48 sessões de Hemodiálise Diária, com K/V médio de $0,53 \pm 0,11 \text{ h}^{-1}$. A uréia eleva-se em média $11,2 \pm 4,2 \text{ mg/dL}$ e $13,0 \pm 5,1 \text{ mg/dL}$ com 30 minutos e 45 minutos pós-diálise, respectivamente. Quando analisamos a magnitude do rebote de uréia, como porcentagem da uréia medida imediatamente após a diálise (C_2), encontramos valores médios de $17,0 \pm 7,4\%$ (entre 3,3-37%) e $20,1 \pm 9,5\%$ (entre 5,2-42%), para 30 e 45 minutos, respectivamente. Estes valores diferem significativamente, tanto em valores absolutos ($p < 0,0001$, teste t pareado), quanto em porcentagem da uréia pós-diálise (C_2) ($p < 0,0001$, Wilcoxon signed rank test, medidas pareadas). Os resultados do rebote de uréia não foram corrigidos para a geração de uréia no período.

No mesmo estudo dosamos também as medidas de uréia com 10 e 20 minutos pós-diálise. Com a média de 48 medidas para cada um dos quatro pontos medidos (10, 20, 30 e 45 minutos), simulou-se, através de regressão não linear, a curva teórica do rebote da uréia. A associação exponencial de fase única foi a curva que melhor representou (“*goodness of fit*”) o rebote de uréia, $R^2 = 0,9984$.

A **Figura 9**, mostra a curva teórica do rebote pós-diálise de uréia. Podemos observar que o rebote de uréia esgota-se ao redor de 60 minutos, e que em 45 minutos 95%, deste rebote, já se completou.

Figura 9. Curva teórica do rebote de uréia em Hemodiálise Diária. Cada ponto representa média de 48 medidas. Foram realizadas dosagens com 10', 20', 30' e 45'. Regressão não linear com associação exponencial (*one phase*). "Goodness of fit", $R^2=0,9984$

Observamos correlação positiva e significativa entre a medida da eficiência da diálise (K/V) e o rebote de uréia de 30 e 45 minutos. Assim, quanto maior a eficiência da diálise, tanto maior será o rebote de uréia. A **Figura 10** mostra a correlação de 48 medidas, entre K/V e o rebote de uréia medido após 30 minutos do término da sessão.

Figura 10. Correlação entre K/V e rebote pós-diálise de uréia avaliada com 30 minutos. $n = 48$, $r = 0,635$, $p < 0,0001$. Correlação de Spearman.

A avaliação da acurácia dos modelos matemáticos propostos para se obter o Kt/V de equilíbrio, ao incorporarem estimativas do rebote de uréia ao spKt/V, foi realizada comparando-se o resultado de quatro modelos com os valores do DDQKt/V e do dpKt/V obtidos em 45 sessões de hemodiálise diária. A **Tabela 13** compara estimativas de Kt/V de equilíbrio com os valores de Kt/V medidos por DDQ e utilizando-se a uréia com 30 minutos (C_{30}) após o término da diálise (dpKt/V).

Tabela 13. Comparação entre eKt/V Previsto e eKt/V Medido

Kt/V Equilibrado - Previsto				Kt/V Equilibrado - Medido	
Daugirdas ¹³¹	Tattersall ¹³⁶	Leygoldt ¹¹⁸	HEMO ¹³⁷	dpKt/V	DDQKt/V
0,51±0,10 ^{a,b}	0,57±0,12 ^{a,b}	0,58±0,11 ^{a,b}	0,59±0,12 ^{a,b}	0,62±0,12	0,75±0,19

a = $p < 0,0001$ vs DDQ Kt/V, b = $p < 0,001$ vs dpKt/V, ANOVA com medidas repetidas

Observamos que nenhuma das fórmulas propostas avalia adequadamente o Kt/V equilibrado. Todos os modelos matemáticos analisados subestimam o Kt/V equilibrado medido por $dpKt/V$ ou por $DDQKt/V$. As fórmulas de Daugirdas-Schneditz, Tattersall e a do Hemo Study foram validadas para programas de Hemodiálise Convencional três vezes por semana. A fórmula de Leypoldt foi desenvolvida em uma única sessão de hemodiálise com duração de duas horas, para ser aplicada em programa de HD Diária diurna curta.

9.4 Avaliação da influência de diferentes ritmos de ultrafiltração na eficiência dialítica e no seqüestro e rebote de uréia

As taxas de ultrafiltração (UF) variaram de acordo com o dia do estudo em função de três protocolos distintos. Na tabela 13 observamos as taxas de UF realizados no protocolo 1 e 3. O protocolo 2 objetivava a obtenção de Δ Peso igual a zero. Desta forma, realizou-se UF de aproximadamente 300 mL, volume necessário para compensar a infusão inicial de Soro Fisiológico, uma vez que a hemodiálise é iniciada sem desprezar-se o volume de preenchimento das linhas (*“prime”*). Os volumes ultrafiltrados e as taxas de ultrafiltração foram 45% maiores no Protocolo 3 do que no Protocolo 1 [Tabela 14].

Tabela 14. Ultrafiltração(UF) e Taxa de UF nos Protocolos 1 e 3

	Protocolo 1	Protocolo 2	Protocolo 3
UF mL / sessão	1669 $\pm$ 307	< 350 ^a	2413 $\pm$ 324 ^{a,b}
Taxa de UF L /hora	1,11 $\pm$ 0,20	< 0,2 ^a	1,61 $\pm$ 0,22 ^{a,b}
Δ Peso (gr)	-1150 $\pm$ 285	18 $\pm$ 142 ^a	-1844 $\pm$ 426 ^{a,b}

a = p<0,001 vs Protocolo 1 b = p<0,001 vs Protocolo 2, Teste t não pareado

A **Tabela 15** apresenta a variação de peso (g), os valores absolutos e as variações de pressão arterial sistólica e diastólica pré e pós-diálise observadas nos três protocolos.

Tabela 15 - Variações (Δ) Peso e Pressões**Sistólica e Diastólica Pré e Pós-diálise nos Protocolos 1, 2, 3**

	Protocolo 1	Protocolo 2	Protocolo 3
Δ Peso (gr)	-1150 $\pm$ 285	18 $\pm$ 142 ^a	-1844 $\pm$ 426 ^{a, b}
PAS _{pré} (mmHg)	135 $\pm$ 13,6	134 $\pm$ 13,0	134 $\pm$ 14,8
PAS _{pós} (mmHg)	132 $\pm$ 12,7	142 $\pm$ 16,8 ^c	120 $\pm$ 14,5 ^{c, b}
Δ PAS (mmHg)	-3,4 $\pm$ 13,8	7,9 $\pm$ 20,0	-14,0 $\pm$ 15,3 ^d
PAD _{pré} (mmHg)	81 $\pm$ 10,3	80 $\pm$ 12,0	80 $\pm$ 9,7
PAD _{pós} (mmHg)	77,6 $\pm$ 8,7	83,6 $\pm$ 10,7	76,1 $\pm$ 9,7
Δ PAD (mmHg)	-3,2 $\pm$ 10,0	4,1 $\pm$ 11,8	-4,0 $\pm$ 15,4

a = p<0,001 vs Protocolo 1, b = p<0,001 vs Protocolo 2, c = p<0,05 vs Protocolo 1, d = p<0,01 vs Protocolo 2. ANOVA com medidas repetidas

A variação de peso nem sempre correspondeu ao volume ultrafiltrado em função da reposição de Soro Fisiológico ao longo da sessão de diálise. Ocorreu redução significativa de peso entre os protocolos 1 e 3; 1 e 2; 2 e 3. Observamos redução da pressão arterial sistólica e diastólica nos protocolos 1 e 3, com elevação da pressão arterial sistólica e diastólica quando não se realizou ultrafiltração (protocolo 2). A pressão arterial sistólica pós-diálise foi inferior nos protocolos 1 e 3 em relação ao protocolo 2. Apenas a queda da pressão arterial sistólica (Δ) no terceiro dia de estudo (protocolo 3), foi significativamente diferente dos valores observados no segundo dia. Observamos, apenas no terceiro dia de estudo, hipotensões sintomáticas durante a sessão de diálise (9 episódios em 7 pacientes).

Para avaliarmos a influência dos diferentes ritmos de ultrafiltração na eficiência da diálise, comparamos as massas extraídas de uréia e as doses de diálise medidas como spKt/V e dpKt/V nos três protocolos. Como a

concentração sérica de uréia pré-diálise é maior no primeiro dia em relação ao segundo, e maior no segundo dia em relação ao terceiro dia, normalizamos a massa extraída de uréia pela uréia pré-diálise. Como foi demonstrado anteriormente, existe correlação altamente significativa entre uréia pré-diálise e massa extraída **[Figura 1]**. A relação entre a massa de uréia extraída e a massa total de uréia presente no paciente antes da sessão de diálise é denominada índice da remoção de solutos (SRI)¹³⁸. O SRI foi avaliado e permite a comparação dos resultados independentemente do valor pré-diálise da uréia. Na **Tabela 16** observamos as concentrações séricas pré-diálise e pós-diálise, as massas de uréia removidas, as massas de uréia removidas normalizadas pela uréia pré-diálise, o rebote com 30 e 45 minutos, o índice de remoção de solutos e o clearance time (tp) nos 3 protocolos distintos.

Os valor médio do spKt/V no dia com a maior taxa de ultrafiltração foi significativamente maior que nos dois dias anteriores. Quando comparamos os valores médios do dpKt/V, apesar do volume ultrafiltrado ser diferente em cada dia, os resultados são absolutamente iguais. O rebote pós-diálise da uréia e o clearance time (tp) são medidas indiretas do seqüestro da uréia em compartimentos periféricos, induzido pela diálise. Observamos valores maiores de rebote com 30 e 45 minutos à medida que aumentamos as taxas de ultrafiltração. No entanto, apenas o rebote de uréia com 45 minutos e no dia com as maiores taxas de UF foi significativamente maior que o rebote com 45 minutos, quando se realizou ultrafiltração igual a zero. Verificamos aumento significativo nos valores do clearance time (tp) nos protocolos 1 e 3

(sessões com ultrafiltração), refletindo o aumento do seqüestro da uréia com a retirada de volume.

Tabela 16 - Cinética de Uréia e (tp) nos Protocolos 1 ,2 e 3

	Protocolo 1	Protocolo 2	Protocolo 3	p
UF (litros/hora)	1,11 ± 0,20	<0,25 ^a	1,61 ± 0,22 ^{a, b}	a,b = p<0,0001
Uréia_{pré} (mg/dL)	152 ± 40	141 ± 35 ^a	125 ± 32 ^{b, c}	a = p<0,01 b,c = p<0,001
Uréia_{pós} (mg/dL)	78 ± 29	71 ± 25 ^a	64 ± 23 ^{b, c}	a, b = p<0,01 c = p<0,001
Uréia_{pós30}(mg/dL)	91 ± 31	81 ± 26 ^a	76 ± 25 ^{b,c}	a, b = p<0,01 c = p<0,001
sp Kt/V	0,78 ± 0,18	0,75 ± 0,17	0,81 ± 0,17 ^b	b = p<0,05
dp Kt/V	0,61 ± 0,12	0,61 ± 0,13	0,62 ± 0,13	p = 0,493
MEU (g)	23,6 ± 8,1	21,7 ± 7,3 ^a	19,0 ± 6,0 ^{b,c}	a = p<0,05 b,c = p<0,01
MEU/Uréia_{pré}(dL)	152 ± 20	152 ± 19	151 ± 19	p= 0,781
SRI (%)	45,3 ± 8,4	45,4 ± 8,7	44,6 ± 9,1	p = 0,799
VDU (litros)	31,2 ± 10,3	31,7 ± 8,8	29,4 ± 8,6	p = 0,215
Rebote 30' (%)	17,9 ± 8,4	15,1 ± 7,2	18,3 ± 6,6	p = 0,103
Rebote 45' (%)	20,4 ± 9,2	17,3 ± 9,7	22,7 ± 10 ^b	b = p<0,01
tp (minutos)	27,5 ± 9,7	22 ± 7,9 ^a	28,6 ± 9,5 ^b	a,b = p<0,05

Média ± DP, a = vs 1º dia, b = vs 2º dia, c = vs 1º dia, one-way (ANOVA) com Neuman-Keus pós-teste e Friedman teste para medidas não paramétricas. MEU = Massa Extraída de Uréia, MEU/Uréia_{pré} = MEU normalizada para Uréia pré-HD. UDV = Volume de Distribuição de Uréia. SRI (%) = Índice da Remoção de Solutos. tp = Clearance time.

Observamos também correlação positiva e significativa entre a razão da taxa de ultrafiltração pelo volume de água corporal total e o rebote de uréia com 45 minutos. Assim, quanto maior a taxa proporcional de ultrafiltração em relação ao volume de água corporal, maior será o rebote **[Figura 11]**.

Figura 11. Correlação entre a razão da taxa de ultrafiltração pelo volume de água corporal total e o rebote de uréia avaliado com 45 minutos. n=32, r=0,525, p<0,005. Correlação de Spearman

A compartimentalização da uréia pode induzir, também, uma redução aparente no volume de distribuição de uréia¹³⁹, o que não foi observado no estudo. O volume de distribuição de uréia, avaliado pela DDQ, foi semelhante nos 3 dias de estudo.

Utilizando o índice de remoção de solutos (SRI) e a massa de uréia normalizada pela uréia pré-diálise, observamos que a extração de uréia nos três protocolos foi absolutamente idêntica. Apesar da massa extraída de uréia ser semelhante, variando-se as taxas de ultrafiltração, observamos correlação negativa significativa entre rebote de uréia de 30 e 45 minutos com a remoção de uréia. Esta correlação é ainda mais significativa quando normalizamos a massa pela uréia pré-diálise, como demonstrado nas **Figuras 12 e 13.**

Figura 12. Correlação entre massa extraída de uréia e rebote de uréia avaliada com 45 minutos. $n = 48$, $r = -0,4787$ avaliado pela correlação de Spearman.

Figura 13. Correlação entre massa extraída de uréia normalizada pela uréia pré-diálise e rebote de uréia avaliada com 45 minutos. $n = 48$, $r = -0,583$, avaliado pela correlação de Spearman.

9.5 Cinética e extração de moléculas médias (β_2 -microglobulina)

A **Tabela 17** mostra a cinética e a extração por sessão, e por semana da β_2 -microglobulina (moléculas médias) em programa de hemodiálise diária de alto fluxo, alta eficiência e curta duração.

Tabela 17 - Cinética de β_2 -microglobulina

Pré HD (mg/l)	Pós HD (mg/l)	Pós HD Corrigida (mg/l)	Taxa de Redução (%)	Massa Extraída/HD (mg)	Massa Semanal Extraída (mg)
19,4 ± 6,0	11,2 ± 4,1 ^a	10,3 ± 3,8 ^b	45,9 ± 12,8	37,7 ± 15,1	226 ± 81

a = $p < 0,001$ pré vs pós, b = $p < 0,01$ pós vs pós corrigida. Corrigida para a contração de fluido extracelular conforme fórmula proposta por Bergstron¹⁴¹

Observamos uma taxa de redução porcentual de β_2 -microglobulina de 45,9 ± 12,8%. Os valores pós-diálise corrigidos diferem significativamente dos valores sem a correção para a contração de fluido extracelular. A extração semanal de β_2 -microglobulina, observada em trabalho recente publicado por Raj e Pierratos¹⁰⁸, utilizando protocolo de Hemodiálise Convencional semelhante ao do Hospital das Clínicas, foi de 127 ± 49 mg. Este resultado é significativamente inferior ($p < 0,0001$) ao observado no programa de Hemodiálise Diária do Hospital das Clínicas.

A concentração sérica pré-diálise de β_2 -microglobulina foi acompanhada nos pacientes em Hemodiálise Diária, através de estudo prospectivo com auto-controle, e foi comparada com os valores observados nestes pacientes quando em Hemodiálise Convencional. Na **Figura 14**

observamos a evolução do nível sérico pré-diálise da β_2 -microglobulina ao longo de 48 meses. Os valores referentes ao período de Hemodiálise Convencional são a média de $1,8 \pm 1,0$ medidas realizadas por paciente, nos dois anos que precedem ao ingresso no programa de Hemodiálise Diária.

Figura 14. Boxplots com médias, medianas, erros e desvios padrão do nível sérico pré-diálise de β_2 -microglobulina em Hemodiálise Convencional (HDC) e Hemodiálise Diária (HDD). * = $p < 0,05$ vs HDC, ** = $p < 0,01$ vs HDC, $n = 18$ em HDC com 6 e 12 meses, $n = 14$ com 24 meses, $n = 13$ com 36 meses, $n = 8$ com 48 meses. ANOVA com medidas repetidas

Observamos redução significativa e mantida do nível sérico pré-diálise de β_2 -microglobulina ao longo de 48 meses de seguimento. Os pacientes apresentavam em Hemodiálise Convencional valores médios de β_2 -microglobulina de $29,3 \pm 10,2$ mg/L. Estes reduziram-se a até $23,3 \pm 6,5$; $23,8 \pm 3,9$; $22,8 \pm 4,8$; $21,3 \pm 2,9$ mg/L com 12, 24, 36 e 48 meses de Hemodiálise Diária, respectivamente. Como a taxa de geração de β_2 -microglobulina é relativamente constante para cada paciente ao longo do

tempo, a redução de seu nível sérico implica em maior extração. Na **Figura 15**, observamos a evolução do nível sérico pré-diálise de 12 pacientes pareados, em programa de Hemodiálise Convencional, acompanhados durante o mesmo período que o grupo de estudo.

Podemos verificar que ao longo dos últimos 48 meses em Hemodiálise Convencional, não constatamos a redução do nível sérico pré-diálise de β_2 -microglobulina, nestes pacientes.

Figura 15. Boxplots com médias, medianas, erros e desvios padrão do nível sérico pré-diálise de β_2 -microglobulina em Hemodiálise Convencional. $n = 12$, $p=0,67$.

5 Discussão

A diálise é um tratamento empírico da insuficiência renal crônica. Baseia-se no fato da síndrome urêmica ser desencadeada pelo acúmulo de diferentes solutos e/ou toxinas à medida que se deteriora a função renal. A dose de diálise é elemento fundamental para a sua adequação e para a sobrevida dos pacientes com insuficiência renal crônica. A partir do NCDS fica evidente que a dose de diálise poderia e deveria ser medida²⁰. O enfoque da adequação da diálise muda neste momento de nível de toxina, no caso uréia, para clearance (Kt/V). No entanto, apesar do clearance manter relação linear com o tempo, esta relação linear não se mantém com a extração de solutos e, portanto, com sua concentração final. A toxicidade dos diferentes solutos retidos na uremia é concentração dependente. Assumindo uma geração constante, a concentração passa a ser, diretamente, dependente da extração. Sabemos que a extração de uréia é um marcador prognóstico poderoso, mas um marcador inadequado da remoção da maioria dos solutos urêmicos. Recentemente, o HEMO Study demonstrou que doses mais elevadas de diálise, baseadas em clearance de uréia, não trouxeram benefícios para os pacientes em programa de hemodiálise três vezes por semana²².

Em função dos resultados negativos do HEMO Study e da persistente elevada mortalidade desta população, ficou evidente a necessidade de

estudos que envolvam modificações na relação frequência *versus* tempo de diálise. Sabe-se que não é possível compararmos as doses de diálise, através do modelo clássico de cinética de uréia, para programas de frequências distintas. O clearance contínuo é mais eficiente que o clearance intermitente¹¹⁷. Este ganho de eficiência dialítica foi observado, empírico e precocemente, por DePalma⁸², ao analisar a redução da concentração de creatinina pré-diálise com o aumento da frequência de tratamentos. Diversos autores mostraram a redução da concentração de uréia e creatinina pré-diálise^{87,93,100,123}, e o que é mais importante, a redução das concentrações médias durante um ciclo de diálise (TAC) destes elementos^{84,95,108,142}. Supondo que a geração permaneça constante, a redução do TAC implica em aumento da extração do soluto considerado⁷⁹. Nos primeiros 10 pacientes que iniciaram programa de HD Diária no Hospital das Clínicas da FMUSP, observamos a redução da creatinina pré-diálise de $11,1 \pm 3,2$ mg/dL, quando em HD Convencional, para $10,2 \pm 2,2$ mg/dL ($p < 0,05$ Teste t medidas pareadas), após 6 meses de seguimento em HD Diária. Esta redução de creatinina foi possível mesmo havendo, no período, aumento de peso de $2,53 \pm 1,9$ Kg¹⁴³. Como a incorporação de peso foi seguida de melhor controle pressórico, com redução associada no número de drogas hipotensoras¹⁴³, supõe-se que ocorreu aumento da massa corporal destes pacientes e, portanto, aumento da geração de creatinina. Neste caso, a redução observada da concentração sérica de creatinina foi, provavelmente, resultado do aumento da extração deste soluto. Em relação à uréia, observamos que o nível pré-diálise manteve-se inalterado ao longo dos 6

primeiros meses em HD Diária quando comparado com os valores observados nestes mesmos pacientes em HD Convencional (130 ± 28 vs 132 ± 34 mg/dL em HD Convencional e HD Diária, respectivamente)¹⁴⁴. Como a concentração sérica da uréia pós-diálise foi mais elevada no programa de HD Diária, observamos um aumento de 9% no TAC_{uréia}. No entanto, este aumento do TAC_{uréia} foi inferior ao esperado, uma vez que, ocorreu aumento de 49% na ingestão de proteínas, avaliada como PCRn, em HD Diária¹⁴⁵. Assim, é provável que tenha ocorrido aumento da extração de uréia no programa de HD Diária. A redução das concentrações séricas pré-diálise e/ou do TAC são apenas evidências empíricas e indiretas do aumento da extração de determinado soluto.

Habitualmente, nos programas de HD Diária de curta duração, o número total de horas em diálise na semana é mantido inalterado em relação ao programa original de HD Convencional. Desta forma, os pacientes que realizavam hemodiálise 4 horas 3 vezes por semana passam a ser submetidos a 2 horas de diálise 6 vezes por semana. No programa de HD Diária do Hospital Das Clínicas da FMUSP, em função do aumento da eficiência da diálise em relação à HD Convencional, reduzimos o número total de horas semanais de diálise de 12 para 9 horas. Vários estudos sugerem que o tempo de diálise possa ser uma variável independente associada à sobrevida dos pacientes em hemodiálise. O NCDS já demonstrava uma tendência de redução na frequência de internações nos grupos com maior tempo de diálise. No entanto, este resultado não atingiu significância estatística ($p=0,06$)²⁰. Nos USA, a redução do tempo de diálise,

com o advento das diálises de alta eficácia, coincidiu com elevação da mortalidade naquela população¹⁴⁶. Recentemente, em levantamento com mais de 50.000 pacientes realizado no Japão, observou-se que a redução do tempo de diálise de 4,0-4,5 horas (referência) para 3,5-4,0 horas, estava associada a um risco relativo de mortalidade de 1,68⁶⁶. Dados do estudo observacional e multicêntrico DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Study, sugerem que mesmo ajustando-se para dose de diálise, tempos de diálise inferiores a 3,5 horas apresentavam mortalidade 17% superior aos tratamentos mais longos¹⁴⁶. A redução do tempo de diálise esta associada à menor extração de solutos, mesmo com o aumento da eficiência e a manutenção do Kt/V. Este fato foi demonstrado para fósforo¹³³, β_2 -microglobulina^{133,147}, moléculas médias¹⁴⁸, e inclusive para uréia¹⁴⁹. Assim, como o protocolo do programa de HD Diária do Hospital das Clínicas da FMUSP impunha redução do tempo total de diálise na semana, e mesmo diante da manutenção do Kt/V semanal¹⁴⁴ e das evidências indiretas do aumento da extração de solutos, testamos a segurança deste procedimento com a quantificação direta da diálise (DDQ). Com o modelo clássico de cinética de uréia, a medida da dose de diálise é realizada através das variações das concentrações plasmáticas pré e pós-diálise de uréia, estando assim, sujeita a erros relacionados à recirculação do acesso venoso, à recirculação cardiopulmonar, ao desequilíbrio entre compartimentos, a flutuações no fluxo de sangue, no tempo de diálise e no clearance do dialisador. A DDQ, ao mensurar diretamente a massa de uréia extraída no dialisado, contorna esta série de variáveis, fornece resultados mais

fidedignos do clearance corporal total da uréia e de outros solutos, e ainda permite comparar esquemas de diálise diferentes^{150,151}.

5.1 Análise da Extração Semanal de Solutos

Observamos, no presente estudo, ganho de eficiência dialítica na remoção de todos os solutos analisados com a HD Diária em comparação com a HD Convencional. Com a HD Diária ocorreu aumento na extração semanal de uréia de 37%, de creatinina de 48%, de fósforo de 67% e de ácido úrico de 56%. É interessante observarmos que o aumento de extração semanal de uréia encontrado (37%), esta muito próximo do valor descrito por Haraldsson ao utilizar modelo de fluxos sanguíneos regionais. Este trabalho mostra que o aumento da frequência semanal de diálise de 3 para 6 vezes, mantendo-se o mesmo Kt/V de 3,6 na semana, resultaria em aumento de extração de uréia de aproximadamente 35%¹⁴⁹.

O resultado referente à massa semanal extraída de β_2 -microglobulina no grupo controle, corresponde aos valores relatados recentemente, por Raj e Pierratos *et al*¹⁰⁸, em programa de HD Convencional. O protocolo de diálise descrito neste trabalho é muito semelhante ao nosso grupo controle no que se refere aos fluxos de sangue e dialisado, e em relação ao capilar (superfície, composição da membrana) e ao tempo de diálise. Esta semelhança é confirmada quando comparamos as massas semanais extraídas em nosso grupo controle e no trabalho de Raj e Pierratos *et al*¹⁰⁸, ambos para HD Convencional (Uréia 93 ± 22 vs 92 ± 42 g; Creatinina $5,6 \pm 1,9$

vs $6,3 \pm 4,1$ g; Fósforo $2,1 \pm 0,5$ vs $2,2 \pm 0,6$ g; $p > 0,05$ para todas as comparações), respectivamente^{108,129}. Houve aumento na extração semanal de β_2 -microglobulina com a HD Diária de 75% em relação à massa extraída com a HD Convencional relatada por Raj e Pierratos *et al*¹⁰⁸.

A massa extraída de qualquer soluto durante a sessão de hemodiálise é função de sua concentração sérica e do clearance ofertado. Observamos, como era esperado, correlação altamente significativa entre a concentração sérica pré-diálise de uréia e sua extração ($r=0,9386$, $p < 0,0001$), de creatinina e sua extração ($r=0,878$, $p < 0,0001$), de fósforo e sua extração ($r= 0,754$, $p < 0,0001$), de ácido úrico e sua extração ($r=0,519$, $p < 0,0005$) e de β_2 -microglobulina e sua extração ($r=0,316$, $p < 0,05$). Comparamos as concentrações séricas pré-diálise dos diferentes solutos analisados, para afastarmos a possibilidade que aumento da extração semanal resultasse da maior concentração sérica pré-diálise na HD Diária. Encontramos nos pacientes em programa de HD Diária concentrações séricas pré-diálise de uréia, creatinina, ácido úrico e β_2 -microglobulina 24%, 21%, 16% e 26% menores que no grupo controle em HD Convencional. Apenas as concentrações séricas pré-diálise de fósforo foram semelhantes nos dois grupos. Desta forma, o aumento na massa semanal extraída dos diferentes solutos ocorreu em função do aumento da eficiência da diálise com o aumento da frequência semanal de tratamentos.

Observamos, ainda, que quanto menor o K_c (coeficiente intercompartimental de transferência de massa), maior o ganho na eficiência da diálise com o aumento da frequência. Este achado esta de acordo com

alguns modelos teóricos propostos^{77,112}, e segundo Depner⁷⁷, explica por que as doses de diálise para CAPD, quando medidas como clearance de uréia (Kt/V), podem ser tão menores que as da hemodiálise. Assim, quanto menos difusível for o soluto, maior será o ganho de eficiência dialítica com o aumento da frequência semanal de tratamentos, e menor será a dose semanal de hemodiálise necessária para manter igual sua concentração média. Desta forma, para soluto com K_c ao redor de 100, um programa de hemodiálise 7 vezes por semana, precisa de um $Kt/V_{uréia}$ semanal ao redor de 2,0 para manter a mesma concentração média deste elemento, obtida com $Kt/V_{uréia}$ semanal de 3,6 em programa com 3 sessões por semana¹¹². Ao aumentarmos o número de sessões de hemodiálise por semana, aumentamos muito a eficiência dialítica e, desta forma, precisamos de um Kt/V menor para a mesma extração semanal de determinado soluto.

Observamos que o fósforo, mesmo com aumento da extração semanal de 67% na HD Diária, foi o único soluto que manteve a mesma concentração pré-diálise nas duas modalidades de tratamento. A concentração sérica pré-diálise de fósforo manteve-se, inclusive, inalterada ao longo dos 6 primeiros meses de seguimento no programa de HD Diária, quando comparada com os valores observados nos mesmos pacientes, em HD Convencional ($6,1 \pm 1,5$ vs $6,2 \pm 1,2$), respectivamente¹⁴⁵. No mesmo período, ocorreu aumento de 49% na ingestão protéica, quando avaliada como PCRn. Observou-se ainda correlação significativa e positiva entre PCRn e concentração sérica de fósforo¹⁴⁵. Desta forma, o controle inadequado do nível de fósforo pré-diálise ocorreu, principalmente, em função do aumento

de ingestão protéica, e não da redução de sua extração semanal com a HD Diária. Nos pacientes em HD Convencional, cada 10 g de aumento na ingestão protéica diária esta associado um risco relativo de 1,32 de desenvolver hiperfosfatemia (fósforo sérico > 6,0)¹⁵².

O aumento da eficiência dialítica com a HD Diária ocorre, provavelmente, para todas as categorias de solutos. Já foi descrito o aumento da extração de solutos com forte ligação protéica com a HD Diária. Fagugli *et al*¹⁵³ observaram redução das concentrações pré e pós-diálise de Indoxyl sulfato, Ácido indol-3-acético e do *p*-cresol. No entanto, este resultado não foi comum a outros solutos deste grupo, como o Ácido hipúrico e CMPF. A extração de diferentes solutos com forte ligação protéica na HD Convencional é muito limitada, inclusive, com o uso membranas de alto fluxo¹⁵³. Como várias substâncias deste grupo de solutos tem importante e comprovada toxicidade, qualquer ganho de extração com a conseqüente redução de sua concentração média terá, provavelmente, importante impacto na evolução dos pacientes em diálise. Recentemente, foi demonstrada correlação negativa entre a concentração da fração livre do *p*-cresol com a concentração de albumina. Observou-se, ainda, maior freqüência de internações por infecção nos pacientes com maior nível de *p*-cresol livre, confirmando a importância do aumento da remoção deste tipo de soluto¹⁵⁴.

5.5 Quantificação da Dose de Diálise pelo Modelo de Cinética de Uréia e pela DDQ

5.5.1 Medidas da Dose por Sessão de Diálise

A dose de cada sessão de HD Diária foi avaliada pelo modelo de cinética de uréia e pela quantificação direta da diálise (DDQ), em 45 sessões de hemodiálise, com três sessões por paciente na mesma semana. As medidas do modelo de cinética de uréia utilizadas foram: $spKt/V$, $dpKt/V$, eKt/V . Estes resultados foram comparados com os valores obtidos pela DDQ, através da comparação das médias por análise de variância (ANOVA) e pela correlação de Pearson. Observamos que os valores médios do $dpKt/V$ e do eKt/V são significativamente inferiores aos valores obtidos com o $spKt/V$, como era esperado. O valor médio do DDQ Kt/V foi superior ao encontrado para o $dpKt/V$ e para o eKt/V . Os valores médios do eKt/V foram significativamente inferiores aos valores médios do $dpKt/V$. Este achado não era previsto e inviabiliza a utilização da equação de Daugirdas-Schneditz¹³¹ para estimar o rebote de uréia neste protocolo de diálise. Outros autores também demonstraram que a equação de Daugirdas-Schneditz superestima o rebote de uréia em programa de HD Diária de curta duração, reduzindo os valores do eKt/V de forma significativa^{17,118,155}. A média do $spKt/V$ não difere do valor encontrado com o DDQ Kt/V . Estes dois valores apresentam, ainda, correlação altamente significativa com $r=0,850$ e $p<0,001$. No entanto, 57% das medidas encontram-se fora do intervalo de confiança de 95%. O fato da

média do DDQ Kt/V diferir da média do dpKt/V e não da média do sp Kt/V, também foi, de certa forma, inesperado. A DDQ é considerada por vários autores como padrão ouro para quantificação da dose de diálise e, assim, deveria ter resultados próximos a outra medida de excelência, o dpKt/V. Bankhead *et al*¹⁵⁶, avaliando a acurácia dos modelos de cinética em estimar a remoção de uréia, observou que o spKt/V superestimava a remoção em $7\pm4\%$ ($p<0,001$) e que o dpKt/V subestimava a remoção de uréia em apenas $2\pm4\%$ ($p=0,047$). Utilizamos como medida do clearance (K_d) para o cálculo do DDQ Kt/V, fórmula proposta por Kopple *et al*¹³², onde DDQ Kt/V é igual K_d*t/V , sendo $K_d = (U_d*Q_d)/C_{pw\ meio}$, conforme descrito anteriormente. Como o tempo de diálise foi fixo e rigorosamente respeitado, poderíamos estar incorrendo em erro na medida de V ou de K_d . A medida do volume de distribuição de uréia utilizada foi obtida por bioimpedância elétrica. Não utilizamos os valores de volume obtidos pela DDQ, para evitarmos o acoplamento de erros de medida, uma vez que, tanto K como V, quando avaliados pela DDQ dependem da massa extraída de uréia no dialisado¹³². Os valores médios de V_{BIO} não diferem dos valores médios obtidos pela fórmula de Watson ou por DDQ. Assim, inferimos não ser esta a provável fonte de erro. Para a medida K_d foi dosada a uréia no meio da sessão de diálise. Com o aumento da eficiência da diálise nas últimas décadas, ficou cada vez mais evidente, a importância do fenômeno do rebote pós-diálise da uréia¹⁵⁷. Os mesmos fatores que propiciam o rebote de uréia induzem, durante a sessão de diálise, queda mais intensa da concentração sérica de uréia do que a esperada. Este fenômeno conhecido como “*inbound*”,

determina que a concentração sérica de uréia medida durante a diálise seja inferior a sua concentração tecidual¹⁵⁸. Como dividimos o produto $U_d \cdot Q_d$ por uma concentração de uréia menor que a real, superestimamos o valor de K_d . Este erro será tanto maior, quanto maior for a eficiência da diálise (maior “inbound”). A própria medida $C_{pw \text{ meio}}$ pela “*slow flow sampling technique*” com 30 segundos, resulta em menor concentração da uréia dosada do que a real, uma vez que a recirculação cardiopulmonar completa-se em aproximadamente 2 minutos⁶⁴. Em função do decaimento logarítmico da concentração de uréia durante a sessão de diálise, diferentes autores têm utilizado a média logarítmica da concentração sérica pré e pós-diálise na determinação da uréia do meio da sessão de diálise^{133,150,159}. Onde, $C_{pw\text{meio}} = (C_{pw\text{PRÉ}} - C_{pw\text{PÓS}}) / [\ln(C_{pw\text{PRÉ}}/C_{pw\text{PÓS}})]$. Utilizando a média logarítmica da concentração obtivemos DDQ Kt/V de $0,63 \pm 0,14$, o que não difere do valor obtido do $dpKt/V$ $0,62 \pm 0,12$ (teste t, com medidas pareadas). A correlação entre DDQ Kt/V por média logarítmica e $dpKt/V$ é de $r = 0,817$ com $p < 0,0001$.

Apesar da importância da medida da dose de uma sessão isolada de diálise, o principal objetivo do trabalho é avaliar e comparar a dose semanal de diálise em programas de HD Diária e HD Convencional, e fundamentalmente, determinar qual medida da dose de diálise expressa com maior exatidão o ganho de eficiência dialítica demonstrado, na DDQ, pela maior extração semanal de solutos.

5.5.2 Medidas da Dose Semanal de Diálise

A dose semanal de diálise, nos pacientes em HD Diária e HD Convencional, foi mensurada utilizando-se os valores de $spKt/V$, $dpKt/V$, eKt/V e $stdKt/V$ de Gotch. A comparação da dose semanal de diálise mostra resultados diferentes conforme o modelo utilizado. Assim, o clearance de uréia medido como $spKt/V$ foi 15% maior na HD Diária do que na HD Convencional. Não existiu diferença significativa para a dose de diálise quando avaliada pelo $dpKt/V$, e observamos redução de 14% na dose semanal de diálise ao utilizarmos o eKt/V . Suri *et al*¹²⁵, em programa de HD Diária (2 horas, 5-6 vezes por semana), observaram aumento de 18% para ambos, $spKt/V$ ($4,7 \pm 0,4$ para $5,5 \pm 0,2$) e eKt/V ($4,1 \pm 0,3$ para $4,8 \pm 0,5$) com a HD Diária. É interessante observarmos a magnitude da redução do $spKt/V$ semanal, quando transformado em eKt/V semanal, neste protocolo de diálise diária ($\Delta Kt/V=0,6$), quando comparada com os nossos resultados ($\Delta Kt/V=1,7$). Como demonstrado por Gotch, a equação de Daugirdas-Schneditz superestima mais intensamente o rebote de uréia, quando o tempo de diálise for inferior a 120 minutos¹⁷. Desta forma, ao reduzir excessivamente o eKt/V , não pode ser utilizada para inferir o $dpKt/V$ em programa de HD onde a duração da sessão for inferior a 120 minutos.

Com as dificuldades observadas em compararem-se diálises de freqüências diferentes, sugeriram na literatura novos modelos para a medida da dose de diálise. O $stdKt/V$ de Gotch é o modelo mais utilizado e foi citado como medida de referência para a avaliação da dose de diálise em

programas de HD Diária por vários autores: no único trabalho prospectivo, não randomizado e controlado, Suri et al¹²⁵, na simulação matemática de Goldfarb et al¹²⁴, e em trabalho de revisão sobre a medida da dose de diálise em HD Diária de Pierratos¹⁶⁰. Observamos aumento de 33% no stdKt/V com a HD Diária em comparação com a HD Convencional ($2,44 \pm 0,2$ para $3,25 \pm 0,4$ $p < 0,005$). Suri et al¹²⁵, em programa de HD Diária com 2 horas por sessão observou aumento de 27% no stdKt/V. Goldfarb et al¹²⁴, em simulação para programa de 2 horas e 6 sessões por semana demonstrou aumento de 35,8% no stdKt/V ($2,40$ para $3,26$), valores absolutamente semelhantes ao encontrados em nosso estudo. Suri et al¹²⁵, fazem a seguinte ressalva ao final de seu trabalho: ***“However, validation of stdKt/V against direct dialysis quantification is required to determine whether stdKt/V accurately quantifies clearances delivered with quotidian HD regimens”***.

Assim, utilizando o modelo de stdKt/V proposto por Gotch, observamos aumento de 33% na dose semanal com o programa de HD Diária em relação à HD Convencional. Comparando-se o ganho de eficiência da HD Diária de 37%, quando avaliada pela massa extraída de uréia na semana, com os diferentes Kt/V semanais, observamos que apenas os resultados obtidos pelo modelo do stdKt/V expressam o real ganho de eficiência da HD Diária. É importante salientar que o aumento de eficiência demonstrado pelo stdKt/V é referente apenas para a uréia. Para solutos com menor difusibilidade (K_c), o ganho de eficiência foi ainda maior e o modelo de stdKt/V não detectou esta diferença. É provável que grande parte dos

benefícios relatados com os programas de hemodiálise diária estejam relacionados ao aumento da extração de amplo espectro de solutos.

5.6 Avaliação do Rebote Pós-diálise de Uréia e Análise da Aplicabilidade dos Modelos Matemáticos Utilizados para Predizer o Kt/V de Equilíbrio (eKt/V)

Observamos rebote médio de uréia pós-diálise de $17,0 \pm 7,4\%$ e $20,1 \pm 9,5\%$, com medidas em 30 e 45 minutos após o final da sessão de diálise, respectivamente. A curva do rebote pós-diálise da uréia, em função do tempo, foi simulada com a média de 48 medidas em 4 pontos. Assim como na HD Convencional, a melhor associação fez-se com uma curva exponencial, onde 95% do rebote completa-se com 45 minutos¹⁶¹. Diferentes autores demonstraram que a eficiência da sessão de diálise, expressa como K/V, como sendo o principal determinante da magnitude do rebote de uréia^{137,157,162}. Este dado foi confirmado, recentemente, com mais de 1200 pacientes no HEMO Study¹³⁷. No estudo de Spiegel *et al*¹⁵⁷, com 49 pacientes, encontrou-se rebote médio de uréia pós-diálise de $17,5 \pm 10,0\%$ para K/V médio de $0,42 \pm 0,12\text{h}^{-1}$. Os autores observaram, ainda, correlação entre K/V e rebote, com $r = 0,66$ e $p < 0,001$. O rebote de uréia observado por Leblanc *et al*¹⁶², em 92 pacientes em diálise com K/V médio de $0,32\text{h}^{-1}$, foi de $16,6\%$, variando de 2 a 44% . A média do K/V dos pacientes com rebote $\geq 20\%$ foi de $0,37 \pm 0,01\text{h}^{-1}$ e a média para rebote $\leq 20\%$ foi de $0,30 \pm 0,01\text{h}^{-1}$.

($p < 0,001$). O autor, novamente, encontra correlação entre K/V e rebote com $r = 0,54$. No HEMO Study, com K/V médio de $0,45 \pm 0,08 \text{ h}^{-1}$, observou-se rebote médio de uréia de aproximadamente 20% (mediana de 16,8%), para medidas entre 20 segundos e 30 minutos¹³⁷. O rebote analisado em nosso protocolo, da mesma forma que no HEMO Study, também subtrai a recirculação do acesso vascular, uma vez que foi realizada com coleta entre 30 e 45 segundos pela “*slow flow sampling*”⁶⁴. Apesar do aumento da eficiência da diálise observada em nosso estudo, K/V médio de $0,53 \pm 0,11 \text{ h}^{-1}$, o rebote pós-diálise de uréia não difere dos valores, habitualmente, relatados na literatura. Apenas os pacientes com K/V médio de $0,63 \pm 0,07 \text{ h}^{-1}$ apresentaram rebote $\geq 20\%$. Este valor de K/V é muito superior à maioria dos relatos, sugerindo um menor seqüestro periférico da uréia na população em HD Diária. Ao compararmos a magnitude do rebote de uréia de 30 minutos, relatados no HEMO Study ($20 \pm 10\%$), com a nossa casuística ($17 \pm 7,4\%$), observamos valores discretamente inferiores em nosso estudo, apesar do K/V 18% superior. Demonstramos, da mesma forma que em outros estudos, correlação entre K/V e rebote da uréia com $r = 0,63$ (Spearman), $p < 0,0001$. Para pacientes em HD Diária, Leypoldt et al¹⁶³ observaram rebote após 60 minutos do término da diálise de $21,7 \pm 7,6\%$, para sessão com K/V de $0,43 \text{ h}^{-1}$ e duração média de 116 minutos. Como os pacientes estudados não se encontravam em programa regular de HD Diária e participaram de apenas uma única sessão de hemodiálise curta, não se observou uma possível redução do rebote de uréia associada à HD Diária.

Uma vez que, o modelo mais aceito para explicar o rebote de uréia

baseia-se na teoria do desequilíbrio intercompartmental fluxo dependente¹⁶⁴, poderíamos, hipoteticamente, reduzir o rebote de uréia aumentando a estabilidade hemodinâmica e/ou a perfusão dos diferentes tecidos ao longo da sessão de hemodiálise. Já foi observado maior estabilidade hemodinâmica nos pacientes de HD Diária durante as sessões de tratamento. São menos freqüentes os episódios de hipotensão, câimbras e as intervenções da enfermagem^{87,95}. Durante o HEMO Study observou-se que a queda da pressão arterial sistólica, durante a sessão de hemodiálise, estava associada ao aumento do rebote de uréia¹³⁷. Contribuindo para melhor perfusão tecidual nos pacientes em HD Diária, poderíamos citar o melhor desempenho cardíaco descrito por diferentes autores^{102,103}, a redução da resistência vascular periférica e da atividade simpática^{104,105} e a melhora da função endotelial vascular¹⁰⁵. A suspeita da ocorrência de menor rebote pós-diálise de uréia, traz consigo, a possibilidade que um novo elemento contribua para o ganho de eficiência dialítica observado na HD Diária, a menor compartimentalização. Observamos correlação negativa entre massa extraída de uréia e o rebote pós-diálise ($r=-0,4787$, $p<0,001$). Demonstrando que a compartimentalização, medida indiretamente como rebote de uréia, contribui negativamente para a eficiência da diálise. Apesar das evidências indiretas, o desenho do estudo não nos permitiu investigar se o rebote de uréia é, realmente, menor nos pacientes em programa de HD Diária.

Avaliamos, ainda, a acurácia de 4 modelos matemáticos que visam a obtenção do eKt/V à partir do $spKt/V$. As equações de Daugirdas-

Schneditz¹³¹, Tattersall¹³⁶ e do HEMO Study¹³⁷ foram validadas para programas com 3 sessões de hemodiálise por semana. Já a equação de Leypoldt *et al*¹¹⁸, foi desenvolvida para sessão de HD Diária com ± 2 horas de duração. A equação de Daugirdas-Schneditz foi por muito tempo a principal referência para o cálculo do eKt/V em HD Convencional. Durante a realização do HEMO Study, demonstrou-se que mesmo em programas de HD Convencional a equação de Daugirdas-Schneditz superestimava o rebote de uréia, reduzindo excessivamente o eKt/V ¹³⁷. Diferentes autores já haviam descrito a inépcia desta equação no cálculo do eKt/V em sessões de hemodiálise com tempos inferiores a 120 minutos^{17,118,161,163}. Uma vez que o rebote de uréia na HD Diária não se comportou como o previsto, nenhuma das equações foi capaz de prever adequadamente o Kt/V de equilíbrio medido ($dpKt/V$). A equação de Leypoldt, supostamente desenvolvida para pacientes em novas modalidades terapêuticas, tem resultado semelhante às equações de Tattersal e do HEMO Study, e não prediz adequadamente o $dpKt/V$. É importante lembrarmos que a equação de Leypoldt foi desenvolvida com 22 pacientes, em programa de HD Convencional, os quais realizaram o estudo em uma única sessão com a metade do tempo de diálise (116 ± 14 minutos)¹¹⁸. Desta forma, se com a HD Diária estivermos diante de um **“novo paciente”** que apresente, por exemplo, melhor perfusão tecidual, maior tolerância à ultrafiltração, maior estabilidade hemodinâmica durante a sessão de diálise, o modelo proposto por Leypoldt não seria adequado para prever o rebote de uréia. Este fato é, de certa forma, sugerido pelo próprio autor. ***“It is important to note that these***

studies were performed during only a single isolated short treatment, and may not apply to patients treated regularly using short HD treatments. Further studies in the latter patients are necessary to validate these findings”¹⁶³.

5.4 Avaliação da Influência de Diferentes Ritmos de Ultrafiltração na Eficiência Dialítica e no Seqüestro de Uréia

A ultrafiltração exerce efeitos antagônicos na cinética dos solutos durante a sessão de HD. Existe um aumento modesto, porém significativo, da extração de uréia e de outros solutos ao aumentar o clearance convectivo, associado a um aumento da eficiência da diálise ao reduzir V , aumentando K/V . Por outro lado, a contração volêmica que acompanha a retirada de volume, desencadeia por mecanismo compensatório o aumento da resistência vascular periférica¹⁶⁵. A redução da perfusão tecidual, advinda deste processo, pode aumentar o seqüestro da uréia em territórios pouco perfundidos, particularmente músculos, aumentando o rebote e reduzindo a eficiência da diálise. Diferentes autores demonstraram aumento do rebote de uréia após sessão com ultrafiltração, quando comparado com sessão sem retirada de volume^{127,166}. Recentemente, durante o HEMO Study, foi demonstrado aumento do rebote de uréia em homens, negros, em pacientes com queda elevada da pressão arterial sistólica durante a sessão de diálise

e com grande retirada proporcional de volume¹³⁷. Estes dados são compatíveis com a teoria do fluxo sanguíneo regional, onde a uréia é seqüestrada, principalmente, em territórios musculares, em função da coexistência de grandes volumes com baixo fluxo de sangue.

Foi descrito, para pacientes em programa de HD Diária, o aumento do ganho de peso semanal^{94,126}. Apesar de não observarmos este aumento, elevamos as taxas de ultrafiltração em função da redução do número total de horas em diálise na semana. Foram realizados 3 protocolos distintos de ultrafiltração com taxas médias variando entre 0 a $1,61 \pm 0,22$ L/hora. Avaliamos a influência da ultrafiltração na eficiência da diálise através da medida da massa total extraída de uréia no dialisado, da massa extraída normalizada pela uréia_{pré}, pelos sp e $dpKt/Vs$ e pelo índice de remoção de solutos (SRI). O seqüestro periférico da uréia, ou compartimentalização foi avaliado, indiretamente, pelo rebote pós-diálise de uréia com 30 e 45 minutos, pelo clearance time (t_p), e pelas variações no volume de distribuição de uréia.

Houve aumento significativo da massa extraída de uréia do primeiro para o segundo dia e do segundo para o terceiro dia. Como a concentração sérica de uréia pré-diálise apresenta perfil decrescente ao longo da semana, normalizamos a massa extraída pela uréia pré-diálise. Observamos, após a normalização, a mesma extração de uréia nos 3 protocolos. A medida do SRI confirma não haver diferença na extração de uréia em função das taxas distintas de ultrafiltração. Recentemente, em revisão sobre a cinética de solutos em HD Diária, Depner¹⁶⁷ sugere que o aumento do volume

ultrafiltrado, em função do maior ganho semanal de peso, poderia aumentar a eficiência da diálise. Os prováveis efeitos hemodinâmicos adversos deste aumento da ultrafiltração seriam, provavelmente, minimizados pelo fato de ocorrerem tardiamente na diálise. O autor chega a aventar a possibilidade de se encorajar o aumento da ingestão hídrica para propiciar ganho extra na eficiência dialítica. Entretanto, a análise da extração de uréia por DDQ em nosso estudo não confirma esta suposição. Provavelmente, o ganho de eficiência dialítica advindo do aumento do clearance convectivo foi anulado pelo aumento do seqüestro periférico da uréia. Quando o efeito da ultrafiltração foi avaliado pelo modelo de cinética de uréia, observamos resultados distintos em função do Kt/V utilizado. Ao analisarmos as variações do Kt/V em modelo de “pool” único, observamos aumento significativo quando compararmos o spKt/V do segundo (UF=0) com o terceiro dia (UF=1,61±0,22 L/h). O aumento do Kt/V, com o aumento da ultrafiltração, ocorre pelo fato da fórmula de Daugirdas incorporar o clearance convectivo no resultado do Kt/V sem considerar a presença do rebote pós-diálise. Com o modelo de “double-pool” observa-se que o aumento da eficiência dialítica induzido pela ultrafiltração foi totalmente anulado pela incorporação do rebote de uréia. Os dpKt/Vs dos 3 protocolos com UF variáveis são absolutamente iguais.

Ao avaliarmos, indiretamente, a compartimentalização da uréia pela magnitude do rebote, observamos que o protocolo sem ultrafiltração apresentou os menores valores de rebote com 30 e 45 minutos. No entanto, apenas o rebote com 45 minutos no dia com maior ultrafiltração foi,

estatisticamente, superior ao rebote de 45 minutos com ultrafiltração zero. O rebote de uréia após 45 minutos, com taxa de UF média de $1,61 \pm 0,22$ L/hora, foi 31% superior ao rebote no protocolo sem UF. Este valores contrastam com o aumento de 42% no rebote após 30 minutos observado por Schneditz *et al*¹²⁷, ao compararem o rebote de uréia com UF média de $0,78 \pm 0,27$ L/hora com UF zero. Em nosso estudo, mesmo a menor taxa de UF ($1,11 \pm 0,20$ L/hora) é superior àquela utilizada por Schneditz *et al*. Com uma taxa média de UF de $1,11 \pm 0,20$ L/hora, observamos que o rebote após 30 minutos foi, apenas, 18% superior ao rebote com UF zero. Poderíamos supor que o rebote dependesse menos da taxa de UF e mais do volume total ultrafiltrado ou da razão entre a taxa de UF pelo volume de água corporal total, como demonstrado no HEMO Study¹³⁷. O volume total ultrafiltrado no trabalho de Schneditz *et al*, foi de $2,59 \pm 0,89$ L, e em nosso estudo (protocolo 3), foi de $2,4 \pm 0,33$ L ($p=0,47$, Teste t não pareado). Apesar da mesma retirada total de volume, o rebote após 30 minutos no protocolo 3 foi apenas 21% superior ao rebote sem UF. Este valor é 50% inferior à variação do rebote (42%), observada por Schneditz *et al*¹²⁷, ao comparar rebotes com e sem UF. Observamos, como demonstrado no HEMO Study, que existe correlação positiva entre a razão das taxas de UF pelo volume de água corporal total, e o rebote de uréia. Assim, quanto maior a taxa de ultrafiltração, proporcionalmente ao volume de água corporal, tanto maior será o rebote de uréia. Este resultado sugere que o aumento da taxa de UF contribui, ao menos em parte, para o aumento do seqüestro periférico da uréia.

Analizamos outras duas medidas indiretas da compartimentalização, o “*pateint clearance time*” (t_p), e o volume de distribuição da uréia. O t_p corresponde ao tempo que separa as curvas de decaimento logarítmico da uréia de “*single*” e “*double*” pool. É utilizada em vários trabalhos como medida do desequilíbrio intercompartimental, sendo específica para cada soluto e indivíduo. O t_p para uréia encontra-se ao redor de 30-35 minutos, ou seja, aumentando-se uma sessão de diálise com $spKt/V$ de 1,0, em 30-35 minutos, obteríamos um eKt/V de 1,0¹⁶⁸. Observamos aumento significativo do t_p à medida que aumentávamos a UF. Assim, o t_p passou de $22 \pm 7,9$ minutos com UF zero, para $27,5 \pm 9,7$ e $28,6 \pm 9,5$ minutos com UF de 1669 ± 307 mL e 2413 ± 324 mL, refletindo o aumento do seqüestro periférico da uréia. As variações nos valores de t_p observados em nosso estudo são bastante inferiores àquelas descritas por Schneditz et al¹²⁷, onde o t_p passou de 28 ± 14 minutos para 45 ± 16 minutos na presença de UF. A diferença nos valores de t_p encontradas, nos estudos acima, para UF zero ($22 \pm 7,9$ e 28 ± 14 minutos), ocorre em função de variações do momento da coleta da uréia pós-diálise nos 2 estudos. Dados recentes do HEMO Study mostram valores de t_p de 23,2 minutos para coletas de uréia pós-diálise com 20 segundos e t_p de 30,7 minutos para coletas imediatamente após o término da sessão. Estes valores estão em conformidade com os resultados acima. Não observamos variações no volume de distribuição de uréia em função de diferentes taxas de UF. A média do rebote de uréia com 30 e 45 minutos nas 9 sessões do protocolo 3, onde ocorreram hipotensões sintomáticas, não difere da média do rebote nas 7 sessões, deste mesmo protocolo, onde não

ocorreram quedas sintomáticas da pressão arterial ($23,3 \pm 9,6\%$ vs $20,8 \pm 11,0\%$; $p=0,64$ Teste t, não pareado). Normalmente, estas hipotensões foram eventos tardios, próximos ao final das sessões de diálise, e desta forma, não interferiram com o desempenho das mesmas. Observamos, da mesma maneira que na análise do K/V, grande tolerância dos pacientes em programa de HD Diária a elevadas taxas de UF. Este fato sugere, novamente, a possibilidade de estarmos diante de *“um novo paciente”*. No entanto, o desenho do estudo não permite concluir se realmente existe maior tolerância à UF nos pacientes em HD Diária. Um estudo prospectivo com autocontrole e com desenho em “crossover”, talvez fosse a melhor opção para demonstrar a mudança na tolerância a maiores K/Vs e UFs, após a conversão para HD Diária.

5.6 Extração de Moléculas Médias (β_2 -microglobulina)

As principais características que determinam a eficiência na remoção das diferentes toxinas urêmicas são: sua habilidade em difundir-se do intracelular e/ou interstício para o compartimento intravascular, seu peso molecular e sua taxa de ligação protéica. Moléculas de pequeno peso molecular, mas com clearance intercompartimental baixo, são dialisadas eficientemente, apenas, do compartimento intravascular. Sendo a remoção muito superior à difusão, ocorre durante a sessão de diálise queda acentuada em sua concentração sérica, comprometendo, desta forma, a

própria eficiência da diálise. O fósforo ($k_c \cong 200$ mL/min) apresenta tipicamente este comportamento. Para aumentarmos a retirada dos solutos com K_c baixo podemos aumentar o tempo e/ou a frequência das sessões de diálise^{167,168,169}. As moléculas médias apresentam, além do baixo clearance intercompartimental, outro agravante: o elevado peso molecular que limita a difusão através da membrana do dialisador. Neste caso, podemos aumentar a retirada de moléculas médias elevando o tempo de diálise ou a superfície e os poros da membrana (“high-flux”). Existem, entretanto, dúvidas se o aumento da frequência propiciaria maior extração deste tipo de soluto. Diferentemente da uréia, onde o fluxo de soluto do compartimento periférico para o central passa a ser decrescente após 30 minutos do início da sessão de hemodiálise, para as moléculas médias o fluxo nestes compartimentos aumenta lentamente ao longo de toda a sessão de tratamento. Este aumento ocorre porque o gradiente de concentrações entre o compartimento periférico e central eleva-se continuamente durante a sessão¹⁶⁸. O soluto é retirado continuamente pela diálise, mas difunde-se em ritmo mais lento da periferia para o intravascular, aumentando, assim, o gradiente. Apesar deste aumento de fluxo do compartimento periférico para o central durante a sessão de diálise, a maior retirada proporcional por hora ocorre no início da sessão, onde existem as maiores concentrações plasmáticas¹⁶⁷.

Comparando-se apenas membranas de alto fluxo, o aumento do tempo de diálise induz maior remoção de moléculas médias, avaliadas como extração de β_2 -microglobulina, do que o aumento da eficiência da sessão e/ou da superfície da membrana de diálise. Assim, Mactier et al¹³³ e

Skroeder et al¹⁴⁷ observaram aumento da extração de β_2 -microglobulina de 35% (medida por DDQ) e de 50% (medida como variação das concentrações séricas), em sessão de 4 horas com fluxo de sangue de 200 mL/minuto, quando comparada a sessão de 2 horas com fluxo de sangue de 400 mL/minuto, respectivamente. A importância do aumento da extração de moléculas médias para pacientes em hemodiálise é controversa. Diferentes estudos retrospectivos apontam para redução de mortalidade, entre 10 e 19%, com o uso de membranas de alto fluxo¹⁷⁰. No entanto, o único estudo prospectivo e randomizado que avaliou a importância do uso de membranas de alto fluxo, o HEMO Study, não demonstrou nenhum benefício significativo nos “end-points” primários e/ou secundários²². Habitualmente, a extração de moléculas médias é avaliada como extração de β_2 -microglobulina. Para paciente em HD Diária, apenas um único estudo, analisou-se um grupo distinto de moléculas médias, os AGEs peptídeos. Floridi et al¹⁷¹, observaram a redução de 56% do nível sérico de AGEs peptídeos de baixo peso molecular (1,5-6,0 kDa), após a conversão para HD Diária de curta duração. Especificamente para a β_2 -microglobulina, a redução de seu nível sérico esta associada a melhora da sintomatologia da amiloidose relacionada à diálise e a provável postergação em seu desenvolvimento¹⁷². Para programas de HD Diária noturna longa Raj e Pierratos et al¹⁰⁸, demonstraram aumento na extração semanal de β_2 -microglobulina de 400%. A maior remoção possibilitou a redução da concentração sérica pré-diálise de 27,2±8,1 mg/L para 12,3±1,9 mg/L (55%), após 24 meses em HD Diária¹⁰⁸. A remoção de β_2 -microglobulina durante

sessão de HD Diária de curta duração foi estimada em 2 artigos recentes através de modelos matemáticos^{124,173}. Clark et al¹⁷³, utilizando modelo do EKR e Goldfarb et al¹²⁴, com modelo do stdKt/V , descreveram aumento do clearance de β_2 -microglobulina com a conversão para HD Diária entre 0% e 6%, respectivamente. A literatura apresenta apenas um trabalho onde se observou a evolução do nível sérico pré-diálise de β_2 -microglobulina de pacientes em programa de HD Diária curta. Traeger et al⁹², observaram redução da β_2 -microglobulina sérica de $34,6 \pm 10,3$ para $26,2 \pm 8,3$ mg/L (24%), após um ano de tratamento nesta modalidade terapêutica. Este resultado sugere que o aumento de remoção de β_2 -microglobulina deva ser muito superior ao previsto pelos modelos matemáticos citados anteriormente.

Até a disseminação do uso das membranas de alto fluxo, existia nítida tendência a menor concentração sérica de β_2 -microglobulina, e a menor incidência de complicações decorrentes do acúmulo de substância amilóide, em pacientes em CAPD^{174,175}. A massa semanal extraída de β_2 -microglobulina, em programas de CAPD, é muito dependente da concentração sérica desta substância, variando entre 20-50 mg/dia¹⁷⁶. Observamos que a remoção de β_2 -microglobulina no programa de HD Diária encontrava-se na mesma faixa descrita na literatura para os pacientes em CAPD. Quando comparamos a remoção semanal de β_2 -microglobulina dos pacientes de CAPD acompanhados no Hospital das Clínicas da FMUSP, com os pacientes em HD Diária, observamos maior remoção semanal para os pacientes em HD Diária (162 ± 108 mg vs 224 ± 82 mg, $p < 0,05$)¹⁷⁷.

Em função da redução no número de horas semanais em diálise no

protocolo de HD Diária do Hospital das Clínicas, por ser a extração de moléculas médias muito dependente do tempo e pelo fato de utilizarmos como controle, valores da literatura, realizamos conjuntamente, um estudo prospectivo com auto controle para avaliarmos as variações da concentração sérica pré-diálise da β_2 -microglobulina, ao longo do tempo. Supondo a geração constante de β_2 -microglobulina e a progressiva queda da função renal residual com o tempo, a redução da concentração sérica de β_2 -microglobulina seria, apenas possível com o aumento de sua extração. Observamos redução significativa das concentrações séricas pré-diálise de β_2 -microglobulina a partir do 6 mês em HD Diária. A média da concentração sérica pré-diálise passou, para o mesmo grupo de pacientes, de $29,3 \pm 10,2$ mg/L, enquanto em HD Convencional, para $21,3 \pm 2,9$ mg/L, após 48 meses em HD Diária, confirmando o aumento de sua extração. A redução observada de 27%, na concentração sérica pré-diálise de β_2 -microglobulina, foi muito semelhante àquela relatada por Traeger et al²⁹, de 24% após 1 ano em HD Diária. No mesmo período, observamos que os pacientes mantidos em HD Convencional de alto fluxo e na mesma sala de diálise, mantiveram inalteradas as concentrações de β_2 -microglobulina.

6 Sumário das Observações

- Observamos aumento na extração semanal de todos os solutos analisados nos pacientes em programa de HD Diária, quando comparado com pacientes em HD Convencional. O aumento na extração de solutos foi avaliado diretamente pela quantificação direta da diálise (DDQ), e indiretamente, pela redução da concentração sérica pré-diálise.
- Observamos correlação significativa entre a massa extraída no dialisado e a concentração sérica pré-diálise para os diferentes solutos. Com a exceção da concentração pré-diálise do fósforo sérico, todos os demais solutos estudados apresentavam menor concentração pré-diálise no programa de HD Diária.
- Confirmamos o ganho de eficiência dialítica com a HD Diária pela maior extração semanal dos diferentes, apesar da redução no número total de horas em diálise na semana e da menor concentração sérica pré-diálise dos diferentes solutos estudados.
- Quanto menor for coeficiente de transferência intercompartimental de massa (K_c) do soluto analisado, maior será o ganho de eficiência dialítica com a HD Diária.
- A quantificação da dose de cada sessão de HD Diária pelo modelo de cinética de uréia e pela DDQ (padrão de referência) mostrou que

o “*double pool*” Kt/V (dpKt/V) apresentava a média dos resultados semelhante à média do Kt/V mensurado pela DDQ, quando se utiliza a média logarítmica das concentrações séricas pré e pós-diálise como referência para a uréia do meio da sessão. Utilizando-se a concentração sérica da uréia dosada no meio da sessão de diálise, superestimamos o Kt/V, uma vez que, esta concentração é inferior à sua concentração tecidual (“*inbound*”).

- Apenas o modelo do stdKt/V de Gotch demonstrou o correto ganho de eficiência dialítica com a HD Diária. No entanto, este modelo mostrou-se adequado apenas ao avaliar a maior remoção de uréia. Para os demais solutos analisados o ganho de eficiência dialítica foi superior ao observado para a uréia.
- Nos pacientes em programa de HD Diária o volume de distribuição de uréia (VDU) avaliado por bioimpedância, pela quantificação direta da diálise, e pela fórmula de Watson, apresentou valores médios semelhantes. Apenas o volume de distribuição de uréia, expresso como porcentagem do peso corporal, apresentou valor superior ao observado com a DDQ. Não observamos variações no VDU em função de diferentes taxas de ultrafiltração.
- Observamos correlação positiva e significativa entre a eficiência da diálise, expressa como K/V, e o rebote pós-diálise da uréia. A magnitude e o tempo de duração do rebote de uréia, apesar dos valores elevados de K/V utilizados no programa de HD Diária, foram semelhantes aos valores, habitualmente, relatados para a

população em HD Convencional.

- A determinação do Kt/V de equilíbrio (eKt/V) à partir do $spKt/V$, mostrou que todos os modelos matemáticos utilizados e validados para HD Convencional, superestimaram o rebote de uréia, quando utilizados nos pacientes em programa de HD Diária. Assim, o eKt/V foi significativamente inferior ao $dpKt/V$ em todas as análises. O rebote de uréia nos pacientes em HD Diária, não se comportou como o previsto para os pacientes em HD Convencional. Parece haver grande tolerância à K/V s elevados nos pacientes em HD Diária.
- Observamos correlação negativa e significativa entre massa extraída de uréia e o rebote pós-diálise da uréia nos pacientes em HD Diária.
- Observamos maior compartimentalização periférica da uréia, avaliada indiretamente, pelo rebote pós-diálise da uréia e pelo “*clearance time*” (t_p), com o aumento das taxas de ultrafiltração. Apesar da maior compartimentalização, a variação das taxas de ultrafiltração nos 3 protocolos não alterou a massa extraída de uréia no dialisado. Assim como na análise do K/V , parece haver grande tolerância a elevadas taxas de ultrafiltração nos pacientes em programa de HD Diária, que desta forma, não interferem com a eficiência da diálise.
- A dose de diálise mensurada como $spKt/V$, por não considerar o rebote de uréia, aumenta com o aumento da ultrafiltração pela

adição do clearance convectivo. A dose de diálise medida pelo $dpKt/V$ incorpora, adequadamente, a compartimentalização periférica da uréia e o componente do clearance convectivo, apresentando valores idênticos apesar das variações na ultrafiltração nos 3 protocolos.

- Observamos correlação positiva e significativa entre a razão das taxas de ultrafiltração pelo volume de água corporal total e o rebote pós-diálise da uréia.

7 Conclusões

1. A Hemodiálise Diária de alto fluxo, alta eficiência e curta duração propiciou aumento de 37% a 75% na extração semanal de solutos de diferentes pesos moleculares, quando comparada com a extração observada na HD Convencional. Uma vez que o número total de horas em diálise por semana é menor no programa de Hemodiálise diária, o aumento da extração semanal de solutos ocorreu devido a ganho na eficiência dialítica, com o aumento da frequência de sessões por semana.
2. A avaliação da dose semanal de diálise no programa de Hemodiálise Diária não pode ser realizada pela soma de qualquer dos diferentes Kt/V s diários ($spKt/V$, $dpKt/V$, eKt/V). Este procedimento subestima o ganho real de eficiência dialítica da Hemodiálise Diária. O modelo de Standard Kt/V , proposto por Gotch, demonstrou aumento da dose semanal de diálise para a uréia, semelhante ao aumento da massa semanal extraída de uréia, quando avaliada pela quantificação direta da diálise.

3. Nenhum dos modelos matemáticos utilizados para se obter o Kt/V de equilíbrio (eKt/V) a partir do “single-pool” Kt/V ($spKt/V$), demonstrou acurácia adequada. O rebote pós-diálise da uréia em programa de Hemodiálise diária de alto fluxo, alta eficiência e curta duração esgota-se com 60 minutos e apresenta magnitude inferior à prevista pelos diferentes modelos matemáticos analisados.
4. Observamos aumento da compartimentalização periférica da uréia, avaliada indiretamente pelo clearance time (t_p) e pelo rebote pós-diálise da uréia, com o aumento das taxas de ultrafiltração. A variação das taxas de ultrafiltração, mesmo ao induzir hipotensão arterial, não interferiu com a remoção de uréia ao longo da sessão de hemodiálise.

8 Anexo

Anexo A – spKt/V, dpKt/V, eKt/V (Daurgidas), DDQKt/V

Pac.	K t / V			
	spKt/V	dpKt/V	eKt/V	DDQKt/V
1	0.630	0,509	0,408	0,513
	0.510	0,476	0,336	0,479
	0.672	0,566	0,433	0,514
2	0.805	0,698	0,513	0,715
	0.759	0,609	0,485	0,723
	0.842	0,744	0,535	0,686
3	1.043	0,790	0,655	0,886
	0.967	0,872	0,610	0,881
	1.114	0,859	0,698	0,881
4	0.558	0,475	0,364	0,569
	0.609	0,511	0,395	0,604
	0.617	0,503	0,400	0,573
5	0.884	0,681	0,560	0,815
	0.865	0,755	0,549	0,882
	0.934	0,684	0,590	0,814
6	0.807	0,633	0,514	0,924
	0.755	0,636	0,483	0,827
	0.940	0,770	0,594	0,782
7	0,848	0,582	0,539	0,922
	0,753	0,586	0,482	0,894
	0,851	0,573	0,540	0,869
8	0,803	0,659	0,512	0,797
	0,775	0,654	0,495	0,894
	0,750	0,595	0,480	0,692
9	0,739	0,647	0,473	0,679
	0,863	0,639	0,547	0,659
	0,704	0,544	0,452	0,629

10	0,923	0,685	0,584	0,835
	0,804	0,605	0,512	0,850
	0,873	0,643	0,554	0,872
11	1,083	0,734	0,679	1,227
	1,100	0,820	0,690	1,242
	1,111	0,845	0,696	1,172
12	0,667	0,494	0,430	0,585
	0,575	0,452	0,375	0,607
	0,550	0,389	0,360	0,512
13	0,487	0,374	0,322	0,446
	0,543	0,427	0,356	0,440
	0,632	0,489	0,409	0,443
14	0,981	0,744	0,619	0,760
	0,908	0,664	0,575	0,829
	0,927	0,675	0,586	0,750
15	0,729	0,618	0,467	0,685
	0,670	0,536	0,432	0,671
	0,792	0,604	0,505	0,657
Média	0,7950	0,6238	0,5070	0,7490
DP	0,1662	0,1230	0,09974	0,1909

9 Referências Bibliográficas

1. VAN HOLDER R, SMET R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *Am J Soc Nephrol* 10: 1815-1823, 1999.
2. BOURE T, VAN HOLDER R. Biochemical and clinical evidence for uremic toxicity. *Artif Organs* 28(3): 248-253, 2004.
3. RICHET G. Early history of uremia. *Kidney Int* 33: 1013-1015, 1988.
4. VAN HOLDER R, GLORIEUX G, SMET R, LAMIERE N. European uremic toxin work group (EUTox). New insights in uremic toxins *Kidney Int* 63 (Suppl 84): S6-S10, 2003.
5. NIWA T. Mass spectrometry in the search for uremic toxins. *Mass Spec Rev* 16: 307-322, 1997.
6. EUROPEAN UREMIC TOXIN WORK GROUP. Review on uremic toxins: classification, concentration and interindividual variability. *Kidney Int* 63: 1934-1943, 2003.
7. VAN HOLDER R, CORNELIUS R, DHONDT A, LAMIERE N. The role of trace elements in uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 2): 2-8, 2002.
8. SABBAGA E, FRANCO RJS, IANHEZ E. Uremia – Sintomas e sinais iniciais e análise de sobrevivência. *Rev Hosp Clin Fac Méd S Paulo* 35(1): 13-16, 1980.
9. BERGSTRÖM J. Uremia is an intoxication. *Kidney Int* 28(Suppl17): S2-S4, 1985.
10. MUJAIS S, HENDERSON L. The uremic syndrome: Therapeutic-evaluative discordance. *Kidney Int* 63(Suppl 84): S2-S5, 2003.

11. MUJAIS SK. Protein permeability in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Suppl 1): 10-14, 2000.
12. KABANDA A, JADOUL M, POCHET JM, et al. Determinants of the serum concentration of low molecular weight proteins inpatients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 45: 1689-1696, 1994.
13. CLARK WR, WINCHSTER JF. Middle molecules and small-molecular-weight proteins in ESRD: properties and strategies for their removal. *Adv Renal Replac Ther* 10: 270-278, 2003.
14. BRIGHT R. Cases and observation illustrative of renal diseases accompanied by the secretion of albuminous urine. *Guy Hosp Rep* 1: 379, 1836.
15. KOLFF W, BERK H, WELLE VANDER LA, VAN DIJK, VAN NOORDWIJK J. The artificial kidney, a dialyzer with great area. *Acta Med Scand* 117: 121-131, 1944.
16. JOHNSON WJ, HAGGE WW, DINAPOLI RP, ROSEVEAR JW. Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin Proc* 47: 21-29, 1972.
17. GOTCH FA, SARGENT JA, KEEN ML. Whither goest Kt/V? *Kidney Int* 58(Suppl 76): S3-S18, 2000.
18. MOESLINGER T, SPIECKERMANN PG. Urea-induced inducible nitric oxide synthase inhibition and macrophage proliferation. *Kidney Int* 59(Suppl 78): S2-S8, 2001.
19. KRAUS LM, KRAUS Jr AP. Carbamoylation of amino acids and proteins in uremia. *Kidney Int* 59(Suppl 78): S102-S107, 2001.
20. LOWRIE EG, LAIRD NM, PARKER TF, SARGENT JA. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity. Report from the National Cooperative Dialysis Study. *New Engl J Med* 305: 1176-1181, 1981.
21. OWEN WF, LEW N, LIU Y, LOWRIE EG, LAZARUS M. The urea reduction

- rate and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329: 1001-1006, 1993.
22. EKONNOYAN G, BECK GJ, CHEUNG AK, et al, for the HEMO Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347: 2010-2019, 2002.
 23. PANIGUA R, AMATO D, VINESH E, et al, for the Mexican Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearance on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 13: 1307-1320, 2002.
 24. LOCATELLI F, CANAUD B, KAI-UWE E, et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1272-1280, 2003.
 25. VAN HOLDER RC, GLORIEUX G, DE SMET R, DE DEYN PP. Low-water soluble toxins. *Adv Renal Replac Ther* 10(4): 257-268, 2003.
 26. DE SMET R, GLORIEUX G, HSU C, VAN HOLDER R. p-Cresol and uric acid: Two old uremic toxins revised. *Kidney Int* 52(Suppl 62): S8-S11, 1997.
 27. VAN HOLDER R, DE SMET R, WATERLOOS MA, VAN LANDSCHOOT N, et al. Mechanisms of the uremic inhibition of phagocyte reactive species production. Characterization of the role of p-cresol. *Kidney Int* 47: 510-517, 1995.
 28. MOTOJIMA M, NISHIJIMA F, IKOMA M, et al. Role of uremic toxins in progressive loss of intact nephrons in chronic renal failure. *Kidney Int* 40: 461-469, 1991.
 29. VAN HOLDER R, ARGILES A, BAURMEISTER P, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs* 24: 695-725, 2001.
 30. K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42 (Suppl 3): S1-S200, 2003.

31. HASS T, HILLION D, DONGRADI. Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 6 (Suppl 20): 108-113, 1991.
32. POHLMEIER R, VIENKEN J. Phosphate removal and hemodialysis condition. *Kidney Int* 59: 190-194, 2001.
33. SPALDING EM, CHAMNEV PW, FAMINGTON K. Phosphate kinetics during hemodialysis: Evidence for biphasic regulation. *Kidney Int* 61: 655-667, 2002.
34. MUCSI I, HERCZ G, ULDALL R, OUWENDYK M, FRANCOEUR R, PIERRATOS A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 53: 1399-1404, 1998.
35. STENVINKEL P, PECOITS-FILHO R, LINDHOLM B. Leptin, ghrelin, and proinflammatory cytokines: Compounds with nutritional impact in chronic kidney disease? *Adv renal Replac Ther* 10(4): 332-345, 2003.
36. COHEN G, HAAG-WEBER M, MAI B, DEICHER R, HÖRL WH. Effect of imunoglobulin light chains from hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients on polymorphonuclear leukocyte functions. *J Am Soc Nephrol* 6: 1592-1599, 1995.
37. CENSO 2003-2004. Sociedade Brasileira de Nefrologia.
38. DEPALMA JR, BOITON CF, BALTZAN MA, BALTZAN RB. Adequate hemodialysis Schedule. *N Engl J Méd* 285: 353-354, 1971.
39. DAELEMANS RA, D'HAESE PC, DE BROE ME. Dialysis. *Semin Nephrol* 21(2): 204-212, 2001.
40. SCRIBNER BH, BURI R, CANER JEZ, HEGSTROM R, BURNELL JM. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: A preliminary report. *Tr Am Soc Artif Intern Organs* 6: 114-122, 1960.
41. SCRIBNER BH. Some thoughts on research to define the adequacy of

- dialysis. *Kidney Int* 7(Suppl2): S3-S4, 1974.
42. MION Jr D, ROMÃO Jr JE: História da Nefrologia Brasileira, 1996.
 43. PENDRAS JP, ERICKSON RV. Hemodialysis: A successful therapy for chronic uremia. *Ann Int Med* 64 (2): 293-311, 1966.
 44. TESCHAN PE, GINN HE, WALKER PJ, et al. Assessing adequacy of dialysis using measures of neurologic function. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 4: 160-163, 1974.
 45. TESCHAN PE, GINN HE, BOURNE JR, WARD JW. Neurobehavioral probes for adequacy of dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33, 556-559, 1977.
 46. O'BRIEN TF, BAXTER CR, TESCHAN PE. Prophylactic daily hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 5: 77-81. 1959.
 47. LINDHOLM DD, PACE RL, RUSSEL HH. Anemia of uremia responsive to increased dialysis treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 15: 360-365, 1969.
 48. LINDSAY RM, FRIESEN M, ARONSTAM A, ANDRUS F, CLARK WF, LINTO AL. Improvement of platelet function by increased frequency of hemodialysis. *Clin Nephrol* 10: 67-70, 1978.
 49. CHARRA B, CALRMED E, CUCHE M, LAURENT G. Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis. *Nephron* 33: 96-99, 1983.
 50. GOTCH FA. Introduction: Structure of the conference. *Kidney Int* 7(Suppl 2): S2, 1975.
 51. WINEMAN RJ. Artificial kidney-chronic uremia program: Plans for cooperative clinical trials. *Kidney Int* 7(Suppl 2): S243-S246, 1975.
 52. LOWRIE EG, LAIRD NM, HENRY RR. Protocol for the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23(Suppl 13): S11-S18, 1983.

53. HARTER HR. Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations. *Kidney Int* 23(Supp 13): S107-S112, 1983.
54. LAIRD NM, BERKEY CS, LOWRIE EG. Modeling success or failure of dialysis therapy: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23(Suppl 13): S101-S106, 1983.
55. GOTCH FA, SARGENT JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28: 526-534, 1985.
56. KESHAVIAH P. Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* (Suppl 40): S28-S38, 1993.
57. BLAKE PG. Adequacy of dialysis revised. *Kidney Int* 63: 1587-1599, 2003.
58. PORT FK, VALARIE AB, DHINFRA RK, ROYS EC, WOLFE RA. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13: 1061-1066, 2002.
59. HELD PJ, PORT FK, WOLF RA, STANNARD DC, CARROLL CE, DAUGIRDAS JT et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50: 550-556, 1996.
60. PARKER TF, HUSNI L, HUANG W, LEW N, LOWRIE EG. Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 23: 670-680, 1994.
61. COLLINS AJ, MA JZ, UMEN A, KESHAVIAH P. Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 23: 272-282, 1994.
62. RENAL PHYSICIANS ASSOCIATION WORKING COMMITTEE on clinical practice guidelines on adequacy of hemodialysis. Clinical Practice Guideline Number 1. Washington DC, RPA, 1993.

63. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 30(Suppl 2): S15-S64, 1997.
64. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, 2000. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 1): S7-S64, 2001.
65. DELMEX JA, WINDUS DW. St. Louis Nephrology Study Group. Hemodialysis prescription and delivery in a metropolitan community. *Kidney Int* 41: 1023-1028, 1992.
66. SHINZATO T, NAKAI S, AKIBA T, YAMAZAKI C, SASSAKI R, et al. Survival in long-term haemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese society for Dialysis therapy. *Nephrol Dial transplant* 12: 884-888, 1997.
67. PORT FK, WOLFE RA, HULBERT-SHEARON TE, MCCULLOUGH KP, ASHBY VB, HELD PJ. High dialysis dose is associated with lower morality among women but not among men. *Am J Kidney Dis* 43(6): 1014-1023, 2004.
68. MCCULLOUGH KP, YOUNG EW, CANAUD BJ, WOLF RA, PORT FK, HELD PJ. Delivered dialysis dose predicts mortality for hemodialysis patients in US and Europe. *J Am Soc Nephrol* 11: 1700A, 2000. (abstract).
69. U.S.RENAL DATA SYSTEM: USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 45(Suppl 1): S8-S273, 2005.
70. SARAN R, CANAUD BJ, DEPNER TA, KEEN ML, et al. Dose of dialysis: key lessons from major observational studies and clinical trials. *Am J Kidney Dis* 44(Suppl 2): S47-S53, 2004.
71. LEYPOLD JK, CHEUNG AK, CARROLL CE, STANNARD DC, PEREIRA BJG, et al. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on

- chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 33: 349-355, 1999.
72. CHARRA B, CALEMARD E, RUFFET M, CHAZOT C, TERRAT JC, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41: 1286-1291, 1992.
73. DEPNER T, DAUGIRDAS J, GREENE T, ALLON M, et al. Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study. *Kidney Int* 65: 1386-1394, 2004.
74. GOTCH FA, LEVIN WN, PORT FK, WOLFE RA, UEHLINGER DE. Clinical outcome relative to the dose of dialysis is not what you think: The fallacy of the mean. *Am J Kidney Dis* 30 (1): 1-15, 1997.
75. CHERTOW GM, OWEN WF, LAZARUS JM, LEW NL, LOWRIE EG. Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 56: 1872-1878, 1999.
76. DEPNER TA, GOTCH AF, PORT KF, WOLFE RA, BLAKE PG, LINDSAY RM, LOCATELLI F. How will the results of the HEMO Study impact dialysis practice? *Semin Dial* 16(1): 8-11, 2003.
77. DEPNER TA. Why daily dialysis is better: solute kinetics. *Semin Dial* 12(6): 462-471, 1999.
78. SIMBOLOS K, NATSE T, ZOUMBARIDIS N, MAVROMATIDIS K, KARAGIANI A, et al. Urea concentration gradients during conventional hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 27: 673-679, 1996.
79. DEPNER TA. Benefits of more frequent dialysis: lower TAC at the same Kt/V. *Nephrol Dial Transplant* 13(Suppl 6): 20-24, 1998.
80. LOCATELLI F, BUONCRISTIANI U, CANAUD B, KOHLER H, PETITELERE T, ZUCCHILLI P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 285-296, 2005.
81. KOOISTRA MP. Frequent prolonged home haemodialysis: three old concepts,

one modern solution. *Nephrol Dial Transplant* 18: 16-19, 2003.

82. DEPALMA JR, PECKER EA, MAXWELL MH. A new automatic coil dialyzer system for daily dialysis. *Proceedings of the European Dialysis Transplant association* 6: 26-34, 1969. Republicado em *Semin Dial* 12 (6): 410-418, 1999.
83. MANOHAR NL, LOUIS BM, GORFIEN P, LIPNER HI. Success of frequent short hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 27: 604-609, 1981.
84. BONIMINI V, MIOLI V, ALBERTAZZI A, SCOLARI P. Daily-dialysis programme: indication and results. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 9: 44-52, 1979. Republicado em *Nephrol Dial Transplant* 13: 2778-2779, 1998.
85. KJELLSTRAND CM, ING T. Daily hemodialysis: History and revival of a superior dialysis method. *ASAIO J* 44: 117-122, 1998.
86. MOHR PE, NEUMANN PJ, FRANCO SJ, MARAINEN J, LOCKRIDGE R, TING G. The case for daily dialysis: Its impact on costs and quality of life. *Am J Kidney Dis* 37(4): 777-789, 2001.
87. ANDRÉ MB, REMBOLD SM, PEREIRA CM, LUGON JR. Prospective evaluation of an in-center daily hemodialysis program. Results of two years of treatment. *Am J Nephrol* 22: 473-479, 2002.
88. LUGON JR, ANDRÉ MB, DUARTE MEL, REMBOLD SM, CRUZ EAS. Effects of in-center daily hemodialysis upon mineral metabolism and bone disease in end-stage renal disease patients. *Sao Paulo Med J* 119(3): 105-109, 2001.
89. LACSON JR E, DIAZ-BUXO JA. Daily and nocturnal hemodialysis: How do they stack up? *Am J Kidney Disease* 38(2): 225-239, 2001.
90. PIERRATOS A, OUWENDYK M, RASSI M. Total body nitrogen increases on nocturnal hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 10: 299A, 1999 (abstract).
91. BUONCRISTIANI U, FAGUGLI R, PINCIAROLI M, KULURIANU H, BOVA C.

Control of anemia by daily hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 8: 216A, 1997 (abstract).

92. TRAEGER J, GALLAND R, ARKOUCE W, DELAWARI E, FOUQUE D. Short daily hemodialysis: A four-year experience. *Dial Transplant* 30(2): 76-82, 2001.
93. WOODS DJ, PORT FP, ORZOL S, BUONCRISTIANI U, YOUNG E, et al. Clinical and biochemical correlates of starting daily hemodialysis. *Kidney Int* 55: 2467-2476, 1999.
94. VOS PF, ZILCH O, KOOISTRA MP. Clinical outcome of daily dialysis. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 2): S99-S102, 2001.
95. WILLIAMS AW, CHEBROLU SB, ING TS, TING G, et al. Early clinical, quality-of-life, and biochemical changes of daily hemodialysis (6 dialyses per week). *Am J Kidney Dis* 43(1): 90-102, 2004.
96. ALLOATI S, MOLINO A, MANES M, BONFANT G, PELLU V. Long nocturnal dialysis. *Blood Purif* 20(6): 525-530, 2002.
97. PIERRATOS A. Daily nocturnal home hemodialysis. *Kidney Int* 75: 1975-1986, 2004.
98. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 35(Suppl 2): S1-S140, 2000.
99. CHAN C, MURALI K, ILUMIN M, RICHARDSON R. Improvement in phosphate control with short daily in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 12: 262A, 2001 (abstract).
100. BUONCRISTIANI U, QUINTALIANI G, COZZARI M, GIOMBINI L, RAGLIOLO M. Daily dialysis: Long-term clinical metabolic results. *Kidney Int* 33(Suppl 24): S137-S140, 1988.
101. GALLAND R, TRAEGER J, ARKOUCE W, CLEUD C, DELAWARI E, FOUQUE D. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in

- hemodialysis patients. *Kidney Int* 60: 1555-1560, 2001.
102. FAGUGLI RM, REBOLDI G, QUINTALIANI G, PASINI P, CIAO G, et al. Short daily hemodialysis: Blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38(2): 371-376, 2001.
103. CHAN CT, FLORAS JS, MILLER JA, RICHARDSON MA, PIERRATOS A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 61: 2235-2239, 2002.
104. ZILCH O, VOS PF, OEY LP, et al. Daily dialysis reduces peripheral vascular resistance and sympathetic activity. *J Am Soc Nephrol* 12: 280A, 2001 (abstract).
105. CHAN CT, HARVEY PJ, PINCTON P, PIERRATOS A, MILLER JA, FLORAS JS. Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension* 42(5): 925-931, 2003.
106. CHAN CT, FLORAS JS, MILLER JA, PIERRATOS A. Improvement in ejection fraction by nocturnal hemodialysis in end-stage renal failure patients with coexisting heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 17(8): 1518-1521, 2002.
107. HANLY PJ, PIERRATOS A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 344: 102-107, 2001.
108. RAJ DSC, OUWENDYK M, FRANCOEUR R, PIERRATOS A. β_2 -microglobulina kinetics in nocturnal hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15: 58-64, 2000.
109. FAGUGLI RM, VANHOLDER R, DE SMET R, SELVI A, ANTOLINI F, et al. Advanced glycation end products: specific fluorescence changes of pentosidina-like compounds during short daily hemodialysis. *Int J Artif Organs* 24: 256-262, 2001.

110. FRIEDMAN AN, BOSTON AG, LEVEY AS, ROSENBERG IH, SELHUB J, PIERRATOS A. Plasma total homocysteine levels among patients undergoing nocturnal versus standard hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 13: 265-268, 2002.
111. TING GO, KJELLSTRAND C, FREITAS T, CARRIE BJ, ZARGHAMEE S. Long-term study of high co-morbidity ESRD patients converted from conventional to short daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 42(5): 1020-1035, 2003.
112. DEPNER TA, BHAT A. Quantifying daily hemodialysis. *Semin Dial* 17: 79-84, 2004.
113. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy, 2000. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 1): S65-S136, 2001.
114. MURPHY SW, FOLEY RN, BARRET BJ, KENT GM, MORGAN JBP, et al. Comparative mortality of hemodialysis and peritoneal dialysis in Canada. *Kidney Int* 57: 1720-1726, 2000.
115. VONESH EF, MORAN J. Mortality in end-stage renal disease: a reassessment of differences between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 10: 354-365, 1999.
116. GOTCH FA. The current place of urea kinetics modeling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transpl* 13(Suppl 6): 10-14, 1998.
117. GOTCH FA. Normalization of dialysis dose for daily dialysis. *Hemodial Int* 5: 102-105, 2001.
118. LEYPOLDT JK, JABER BL, ZIMMERMAN DL. Predicting treatment dose for novel therapies using urea standard Kt/V. *Semin Dial* 17(2) 142-145, 2004.
119. MALCHESKY P, ELLIS P, NOSSE C, MAGNUSSON MO, LANKHORST GJ, NAKAMOTO S. Direct quantification of dialysis. *Dial Transplant* 11: 42-44,

1982.

120. LANKHORST GJ, ELLIS P, NOSSE C, MALCHESKY P, MAGNUSSON MO. A practical guide to kinetics modeling using the technique of direct dialysis quantification. *Dial transplant* 12: 694-706, 1983.
121. CHARYTAN C, GUPTA B, MEINDEL N, SPINOWITZ B. Fractional direct dialysis quantification. A new approach for prescription and monitoring hemodialysis therapy. *Kidney Int* 50; 1845-1849, 1996.
122. GOTCH FA. Modeling the dose of home dialysis. *Home Hemodial Int* 3:37-40, 1999.
123. PIERRATOS A, OUWENDYK M, FRANCOEUR R, VAS S, RAJ D, et al. Nocturnal hemodialysis three year experience. *J Am Soc Nephrol* 9: 859-868, 1998.
124. GOLDFARB-RUMYANTZEV AS, CHEUNG AK, LEYPOLDT JK. Computer simulation of small-solute and middle-molecule removal during short daily and long thrice weekly hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 40(6): 1211-1218, 2002.
125. SURI R, DEPNER TA, BLAKE PG, HEIDENHEIM P, LINDSAY RM. Adequacy of quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 42(Suppl 1): S42-S48, 2003.
126. TRAEGER J, GALLAND R, DELAWARI E, ARKOUICHE W. Time needed to improve clinical parameters by daily hemodialysis. *Home Hemodial Int* 3: 29-33, 1999.
127. SCHNEDITZ D, ZALUSKA WT, MORRIS AT, LEVIN NW. Effect of ultrafiltration on peripheral urea sequestration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16(5): 994-998, 2001.
128. DEPNER AT. Uremic toxicity: Urea and beyond. *Semin Dial* 14(4): 246-251, 2001.
129. FERRABOLI R. Avaliação do transporte de solutos em pacientes em

hemodiálise: Caracterização do transporte rápido e lento de solutos. Tese de doutorado apresentada na FMUSP em 2001.

130. DAUGIRDAS JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4: 1205-1213, 1993.
131. DAUGIRDAS JT, SCHNEDITZ D. Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two pool urea kinetics analysis. *ASAIO J* 41:M719-M724, 1995.
132. KOPPLE JD, JONES MR, KESHAVIAH PR, BERGSTRON J, LINDSAY RM et al. A proposed glossary for dialysis kinetics. *Am J Kidney Dis* 26: 963-981, 1995.
133. MACTIER RA, MADI AM, ALLAN BF. Comparison of high-efficiency and standard haemodialysis providing equal urea clearance by partial and total dialysate quantification. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1182-1186, 1997.
134. BORAH MF, SCHOENFELD PY, GOTCH FA, SARGENT JA, WOLFSON M et al. Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int* 14: 491-500, 1978.
135. STERNBY J. Significance of distribution volume in dialysis quantification. *Semin Dial* 14(4): 278-283, 2001.
136. TATTERSALL JE, DeTAKATS D, CHAMNEY P, GRENNWOOD RN, FARRINGTON K. The post-hemodialysis rebound: Predicting and quantifying its effect on Kt/V. *Kidney Int* 50: 2094-2102, 1996.
137. DAUGIRDAS JT, GREENE T, DEPNER TA, LEYPOLDT J, GOTCH F et al. Factors that affect postdialysis rebound in serum urea concentration, including the rate of dialysis: Results from the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 15: 194-203, 2004.

138. KESHAVIAH P, STAR RA. A new approach to dialysis quantification: An adequacy index based on solute removal. *Semin Dial* 7(2): 85-90, 1994.
139. KLOPPENBURG WD, STEGEMAN CA, DE JONG PE, HUISMAN RM. Anthropometry-based equations overestimate the urea distribution volume in hemodialysis patients. *Kidney Int* 59: 1165-1174, 2001.
140. DEPNER TA, GREENE T, GOTCH FA, DUAGIRDAS JT, KESHAVIAH PR, STAR RA, and The HEMO Study Group. Imprecision of the hemodialysis dose when measured directly from urea removal. *Kidney Int* 55: 635-647, 1999.
141. BERGSTROM J, WHALE B. No change in corrected β_2 -microglobulina concentration after cuprophane hemodialysis. *Lancet* 1: 629, 1987.
142. GALLAND R, TRAEGER J. Short daily hemodialysis and nutritional status in patients with chronic renal failure. *Semin Dial* 17(2): 104-108, 2004.
143. CASTRO MCM, LUDERS C, ABENSUR H, FERRABOLI R, ELIAS RM, ROMÃO JR JE. Blood pressure in patients on daily hemodialysis: Comparison to conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 13: 411A, 2002. (abstract)
144. CASTRO MCM, LUDERS C, ABENSUR H, FERRABOLI R, ELIAS RM, ROMÃO JR JE. Urea Kinetics in patients on daily hemodialysis: Comparison to conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 13: 411A, 2002. (abstract)
145. CASTRO MCM, LUDERS C, ABENSUR H, FERRABOLI R, ELIAS RM, ROMÃO JR JE. Calcium-phosphorus metabolism in patients on daily hemodialysis: Comparison to conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 13: 411A, 2002. (abstract)
146. SARAN R, CANAUD BJ, DEPNER TA, KEEN ML, MCCULLOUGH KP, et al. Dose of dialysis: Key from major observational studies and clinical trials.

Am J Kidney Dis 44(Suppl2): S47-S53, 2004.

147. SKROEDER NR, JACOBSON SH, HOLMQUIST B, KJELLSTRAND CM. β_2 -microglobulin generation and removal in long slow and short fast hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 21(5): 519-526, 1993.
148. JOHNSON E, ATTMAN P, SAMUELSSON O, HARALDSSON B. Improved clearance of iohexol with longer haemodialysis despite similar Kt/V for urea. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2407-2412, 1999.
149. HARALDSSON B. Higher Kt/V is needed for adequate dialysis if the treatment time is reduced. Insights from a blood flow distribution model. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1845-1851, 1995.
150. DEPNER TA, KESHAVIAH PR, EBBEN JP, EMERSON PF, COLLINS AJ, et al. Multicenter clinical validation of an on-line monitor of dialysis adequacy. *J Am Soc Nephrol* 7: 464-471, 1996.
151. KJELLSTRAND CM, TWARDOWSKI ZJ. Measurement of hemodialysis adequacy in a changing world. *Home Hemodial Int* 3: 13-15, 1999.
152. KALANTAR-ZADEH K, MAEKAWA N, COLMAN S, KOPPLE, BLOCK G. Is hyperphosphatemia an indicator of a better dietary protein and caloric intake in hemodialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 14: 232A, 2003.
153. FAGUGLI RM, DE SMET R, BUONCRISTIANI U, LAMEIRE N, VANHOLDER R. Behavior of non-protein and protein-bound uremic solutes during daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 40(2): 339-347, 2002.
154. DE SEMET R, VAN KAER J, VAN VLEN B, CUBBER A, BRUNET P, LAMIERE M, VANHOLDER R. Toxicity of free p-cresol: a prospective and cross-sectional analysis. *Clin Chem* 49: 470-478, 2003.
155. LEYPOLDT J, CHEUNG A, DEETER R, BEDDHU S, GOLDFARB-RUMYANTZEV A, et al. Equilibrated dialysis dose during short hemodialysis treatments. *J Am Soc Nephrol* 13: 413A, 2002. (abstract)

156. BANKHEAD MM, TOTO RD, STAR RA. Accuracy of urea removal by kinetic models. *Kidney Int* 48: 785-793, 1995.
157. SPIEGEL DM, BAKER PL, BABCOCK S, CONTIGUGLIA R, KLEIN M. Hemodialysis urea rebound: The effect of increasing dialysis efficiency. *Am J Kidney Dis* 25(1): 26-29, 1995.
158. DAUGIRDAS JT, BLAKE PG, ING TS. *Handbook of dialysis*, editado por Lippincott Williams & Wilkins, 3º edição: pp 2001.
159. KATOPODIS KP, HOENICH NA. Accuracy and clinical utility of dialysis dose measurement using online ionic dialysance. *Clin Nephrol* 57(2): 215-220, 2002.
160. PIERRATOS A. Effect of therapy time and frequency on effective solute removal. *Semin Dial* 14(4): 284-288, 2001.
161. PEDRINI LA, ZEIREK S, RASMY S. Causes, kinetics and clinical implication of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int* 34: 817-824, 1988.
162. LEBLANC M, CHARBONNEAU R, LALUMIERE G, CARTIER P, DEZIEL C. Postdialysis urea rebound : Determinants and influence on dialysis delivery in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27(2): 253-261, 1996.
163. LEIPOLDT JK, CHEUNG AK, DEETER RB, GOLDFARB-RUMYANTZEV A, GREENE T, et al. Kinetics of urea and β_2 -microglobulin during and after short hemodialysis treatments. *Kidney Int* 66: 1669-1676, 2004.
164. ALLOATTI S, MOLINO A, MANES M, BOSTICARDO GM. Urea rebound and effectively delivered dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 13(suppl6):35-30, 1998.
165. BOS WJW, BRUIN S, OLDEN RW, KEUR I, WESSELING KH, et al. Cardiac and hemodynamic effects of hemodialysis and ultrafiltration. *Am J Kidney Dis* 35(5): 819-826, 2000.

166. ZALUSKA W, POLASCHEGG HD, WIZEMANN V, TECHERT F. The effect of ultrafiltration on postdialysis rebound. *EDTA/ERA Proc* 228, 1994 (abstract).
167. DEPNER TA. Daily hemodialysis efficiency: An analysis of solute kinetics. *Adv Renal Replac Ther* 8(4): 227-235, 2001.
168. SCHENEDITZ D, DAUGIRDAS JT. Compartment effects in hemodialysis. *Semin Dial* 14(4): 271-277, 2001.
169. POHLMEIER R, VIENKEN J. Phosphate removal and hemodialysis conditions. *Kidney Int* 59(suppl 78): S190-S194, 2001.
170. POZZONI P, DEL VECCHIO L, PONTORIERO G, DI FILLIPO S, LOCATELLI F. Long-term outcome in hemodialysis: morbidity and mortality. *J Nephrol* 17(suppl 8): 87-95, 2004.
171. FLORIDI A, ANTOLINI F, GALLI F, FAGUGLI RM, FLORIDI E, BUONCRISTIANI U. Daily hemodialysis improves indices of protein glycation. *Kidney Int* 17: 871-878, 2002.
172. ABE T, UCHITA K, ORITA H, KAMIMURA M, ODA M, et al. Effect of β_2 -microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 64: 1522-1528, 2003.
173. CLARK WR, LEYPOLDT JK, HENDERSON LW, MUELLER BA, SCOTT MK, et al. Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 10: 601-609, 1999.
174. BLUMBERG A, BÜRGI W. Behavior of β_2 -microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Nephrol* 27(5): 245-249, 1987.
175. NOMOTO Y, KAWAGUCHI Y, OHIRA S, YURI T, KUBO H, et al. Carpal

tunnel syndrome in patients undergoing CAPD: a collaborative study in 143 centers. *Am J Nephrol* 15(4): 295-299, 1995..

176. TIELEMANS C, DRATWA M, BERGMANN P, GOLDMAN M, FLAMION B, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis vs haemodialysis: a lesser risk of amyloidosis? *Nephrol Dial Transplant* 3(3): 291-294, 1988.
177. LUDERS C, CASTRO MCM, ARAÚJO MRT, ROMÃO JR JE, ABENSUR H. Creatinine and β_2 -microglobulin removal in patients on conventional CAPD, CAPD with icodextrina and short daily hemodialysis. *J Int Soc Perit Dial* 23 (suppl 1): S6, 2003.