Valéria Regina de Cristo Alvares

**Avaliação hemodinâmica e de extração
de solutos comparando exercício
físico e compressão pneumática
durante hemodiálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora: Dra. Rosilene Motta Elias

SÃO PAULO – SP

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alvares, Valéria Regina Cristo

Avaliação hemodinâmica e de extração de solutos comparando exercício físico e compressão pneumática durante hemodiálise / Valéria Regina Cristo Alvares. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Nefrologia.

Orientadora: Rosilene Motta Elias.

Descritores: 1.Diálise renal 2.Fósforo 3.Dispositivos de compressão pneumática intermitente 4.Exercício 5.Hemodinâmica 6.Extração líquido-líquido

USP/FM/DBD-139/17

DEDICATÓRIA

Para minha família, que mesmo sem compreender muitas das coisas que são importantes pra mim, sempre me apoiaram incondicionalmente, e me deram todo o amor que puderam e ao meu marido, Mário Barbosa, grande incentivador de todos os meus projetos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que colaboraram para a realização desta tese, e, de modo especial:

- À minha orientadora Dra. Rosilene Motta Elias, por aceitar, de coração aberto, a orientação desta tese. Agradeço a amizade, o carinho, o incentivo e a oportunidade de realizar este trabalho com ela. Sempre tem muito a ensinar e sabe fazer isso da melhor forma possível, com muita humildade, paciência e respeito, sempre nos estimulando a querer mais e a acreditar que podemos mais! Sempre preocupada com nosso aprendizado e com a nossa satisfação em realizar as etapas da pesquisa. Meu profundo respeito e admiração por sua pessoa e por seu trabalho como pesquisadora e médica. Que a amizade perdure apesar da distância;
- Ao Dr. Benedito Pereira, integrante do corpo docente de Nefrologia do IAMSPE e do Hospital das Clínicas da USP, o qual me apresentou ao Programa de Pós-Graduação da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e à minha orientadora. Serei eternamente grata;
- Ao corpo médico, de enfermagem e funcionários do setor de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da USP. Agradeço o carinho e a disponibilidade de todos os membros desta equipe que muito me auxiliaram durante os procedimentos de hemodiálise;
- Às enfermeiras Camila Dosse Ramos, Erica Adelina Guimarães, Tatiane Bittencourt Sanches, profissionais competentes que me auxiliaram imensamente em todas as fases de aplicação do protocolo durante as sessões de hemodiálise e

foram fundamentais para a realização desta tese. Agradeço pelo carinho e a amizade construída durante todo o período da pesquisa;

- Aos meus colegas da Pós-graduação Camila, Ítalo, Zaida, Bruno, Vitor, Thalita, Raquel, Glauce, Sirlei, pelos momentos compartilhados, apoio e amizade;
- À equipe do Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do HC-FMUSP, que realizaram os exames de cicloergometria e auxiliaram durante as etapas de cicloergometria. Em especial deixo meu agradecimento ao Dr. Bruno Gualano, por sua participação desde o início deste projeto e à Dra Ana Lucia Pinto. À equipe de educadores físicos do LACRE, meu muito obrigada. Sem a ajuda de vocês este estudo seria inviável;
- À equipe do LIM-16 da Faculdade de Medicina da USP pelas análises laboratoriais realizadas e especialmente à Dra. Rosa Moysés pelo imenso apoio e colaboração;
- Ao Programa de Pós-Graduação da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na pessoa do Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann pelo apoio e suporte acadêmico;
- À Disciplina de Nefrologia representada por seus titulares Prof. Dr. Roberto Zatz e Profa. Dra. Irene Noronha, pela oportunidade de realizar a pós-graduação em um centro de excelência;
- Aos queridos pacientes que aceitaram participar deste estudo e que foram fundamentais. Agradeço pela disponibilidade, pela paciência, pela confiança e

pelos momentos que passamos juntos durante esses anos de pesquisa. Meu sincero “muito obrigada”;

- À Ana Paula Zulzke Duarte, que gentilmente forneceu e ajudou na montagem da compressão pneumática; e
- Aos meus amigos e mestres do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, pelo incentivo e apoio para a realização desta tese.

"Não é na ciência que está a felicidade,
mas na aquisição da ciência."

Edgar Allan Poe

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referência: adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva da Souza Aragão, Sueli Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1.INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Hipotensão induzida pela diálise.....	3
1.2. Extração de fósforo pela hemodiálise convencional.....	5
1.2.1. Efeito do exercício físico intra-dialítico na remoção de solutos.....	8
1.2.2.Efeito da compressão pneumática de membros inferiores na remoção de solutos pela diálise.....	11
1.3. Justificativa e interesse científico.....	14
2.OBJETIVOS.....	15
2.1.Objetivo Geral.....	15
2.2.Objetivos Específicos.....	15
3.MÉTODOS.....	16
3.1.Delineamento e população de estudo.....	16
3.2.Critérios de inclusão.....	17
3.3.Critérios de exclusão.....	17
3.4.Prescrição de hemodiálise.....	18
3.5.Protocolo de Pesquisa.....	18
3.5.1. Teste ergoespirométrico.....	18
3.5.2. Avaliação hemodinâmica.....	19
3.5.3. Bioimpedância.....	20
3.5.4. Extração de solutos.....	20

3.5.5. Exercício físico intradialítico.....	21
3.5.6. Compressão pneumática.....	22
3.6. Coleta e análises dos dados.....	23
3.7. Amostragem e cálculo de poder.....	24
3.8. Aspectos éticos.....	24
4.RESULTADOS.....	26
4.1.Caracterização da amostra.....	26
4.2.Ergoespirometria.....	27
4.3. Dados bioquímicos e de dose de diálise nas 3 etapas do protocolo.....	29
4.3.1. Dados bioquímicos pré diálise.....	29
4.3.2.Dados da variação de peso, ultrafiltração e taxa de redução de ureia nas sessões de diálise.....	30
4.4. Dados hemodinâmicos e de volemia.....	31
4.5. Extração de fósforo.....	36
5.DISSCUSSÃO.....	42
5.1. Exercício físico agudo durante hemodiálise.....	43
5.2. Compressão pneumática durante hemodiálise.....	45
6. CONCLUSÕES.....	51
7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
 APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	
APÊNDICE B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	
APÊNDICE C – Publicação no American Journal of Nephrology	

LISTA DE ABREVIATURAS

ACT	Água corporal total
AEC	Água extracelular
AIC	Água intracelular
Ca	Cálcio
Cai	Cálcio iônico
Ca T	Cálcio Total
DCV	Doença cardiovascular
DMO-DRC	Distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica
DRC	Doença renal crônica
FAV	Fístula arteriovenosa
FGF-23	Fator de Crescimento de fibroblastos-23
FC	Frequência cardíaca
HD	Hemodiálise
HID	Hipotensão intradialítica
HPT	Hiperparatireoidismo
Mg	Magnésio
MMII	Membros inferiores
Na	Sódio
P	Fósforo
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PTH	Paratormônio

VSC	Volume sanguíneo central
TFG	Taxa de filtração glomerular
UF	Ultrafiltração
URR	Taxa de redução de ureia
vs.	<i>Versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
%	Percentual
$\geq$	Maior ou igual
$\leq$	Menor ou igual
$>$	Maior
$<$	Menor
$\pm$	Mais ou menos
g/L	Gramas por litro
Kg	Quilograma
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
mg/dl	Miligramas por decilitro
nmol/ml	Nanomol por microlitro
ng/ml	Nanograma por microlitro
UI	Unidade internacional
U/L	Unidades por litro
μ g	Micrograma

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Desenho esquemático do estudo. Estudo prospectivo com sorteio randômico da ordem das intervenções **Pág. 17**
- Figura 2.** Ilustração da preparação para a coleta parcial e homogênia do dialisato. **Pág. 21**
- Figura 3.** Foto do cicloergômetro utilizado no protocolo **Pág. 22**
- Figura 4.** Ilustração do modelo de compressão pneumática utilizada no protocolo **Pág. 22**
- Figura 5.** Delta de retirada de água corporal total, água do tronco e dos membros inferiores nas três etapas do estudo **Pág. 33**
- Figura 6.** Delta da pressão arterial média nas três etapas do estudo (A) e número de episódios de hipotensão induzida pela diálise – HID (B) **Pág. 34**
- Figura 7.** Pressão arterial sistólica e diastólica pré e pós diálise, em cada uma das etapas do estudo. **Pág. 35**
- Figura 8.** Distribuição de fósforo sérico pré diálise nas três etapas do estudo. Os símbolos em formato de diamante representam valores *outliers* **Pág. 37**
- Figura 9.** Correlações entre a extração de fósforo e os níveis séricos de fósforo pré diálise, o paratormônio (PTH) e o hematócrito **Pág. 39**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos pacientes	Pág. 26
Tabela 2. Dados da cicloergoespiometria	Pág. 28
Tabela 3. Características bioquímicas dos pacientes nas três etapas do estudo	Pág. 29
Tabela 4. Dados obtidos durante as sessões de diálise em cada uma das etapas do protocolo	Pág. 31
Tabela 5. Dados hemodinâmicos de distribuição de fluidos (obtidos pela bioimpedância) nas três etapas do estudo	Pág. 32
Tabela 6. Extração de fósforo calculada nas três etapas do estudo, tanto com 1 hora quanto no tempo total de diálise	Pág. 36

RESUMO

RESUMO

ALVARES VRC. Avaliação hemodinâmica e de extração de solutos comparando exercício físico e compressão pneumática durante hemodiálise. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: à despeito da evolução dos aspectos técnicos do tratamento dialítico ao longo das últimas décadas, hipotensão intradialítica (HID) continua a ocorrer em uma parcela significativa das sessões. Esquemas alternativos de diálise, especificamente sessões prolongadas e/ou frequentes tem se mostrado benéficas e se associam a um melhor controle da pressão arterial e da anemia, maior remoção de fósforo, regressão da hipertrofia ventricular esquerda, melhor controle de hipervolemia e aumento da sobrevida dos pacientes. A adoção destes métodos mais intensivos, entretanto, não é unânime e a maior parte da população em diálise no mundo realiza hemodiálise (HD) convencional 3 x semana. A HD convencional está associada à HID e à remoção ineficaz de fosfato. Como as pernas são a principal fonte de fluido extracelular removido durante o HD, procurou-se reduzir a HID e aumentar a remoção de fosfato usando exercício com cicloergômetro e compressão pneumática, o que potencialmente proporcionariam maior retorno venoso dos membros inferiores, preservando o fluxo sanguíneo central e também fazendo com que mais fosfato pudesse chegar ao dialisador, facilitando sua eliminação.

Métodos: este é um estudo com intervenção, cruzado, onde foram avaliados 21 pacientes, em 3 diferentes sessões de HD: controle, exercício com cicloergômetro durante os primeiros 60 minutos de HD e compressão pneumática durante os primeiros 60 minutos de HD. Os dados avaliados foram: distribuição de fluidos (através de bioimpedância), pressão arterial hora a hora durante a HD, parâmetros bioquímicos e de remoção de fosfato (através de quantificação direta do dialisado). HID foi definida como uma queda na pressão arterial média (PAM) ≥ 20 mmHg.

Resultados: não houve diferença na taxa de ultrafiltração ($p = 0,628$), delta de peso ($p = 0,415$), delta de água corporal total, intracelular e extracelular entre controle, cicloergômetro e compressão pneumática ($p = 0,209$, $p = 0,348$ e $p = 0,467$, respectivamente). Comparando controle, cicloergômetro e compressão pneumática, o

delta de PAM foi menos negativo durante a compressão pneumática [-4,7 (-17,2, 8,2), -4,7 (-20,5, -0,2) e -2,3 (-8,1,9,0) mmHg, respectivamente; $p = 0,021$]. HID ocorreu em 43%, 38% e 24% dos pacientes em controle, cicloergômetro e compressão pneumática, respectivamente ($p = 0,014$). A remoção de fosfato não aumentou com nenhuma intervenção ($p = 0,486$). A remoção mais elevada de fosfato foi dependente da ultrafiltração, fosfato sérico pré-diálise e PTH mais elevado.

Conclusão: A compressão pneumática durante a primeira hora de diálise foi associada a menor HID, embora não tenha sido observado efeito nos parâmetros de distribuição de fluidos. Nenhuma das intervenções testadas, seja exercício ou compressão pneumática conseguiu aumentar a remoção de fosfato.

Descritores: diálise renal; fósforo; dispositivos de compressão pneumática intermitente; exercício; hemodinâmica; extração líquido-líquido.

ABSTRACT

ABSTRACT

ALVARES VRC. Evaluation of Hemodynamic and solute removal, a comparison between exercise and pneumatic compression during hemodialysis. [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introduction: Despite the evolution of the technical aspects of dialysis over the last decades, intradialytic hypotension (DIH) continues to occur in a significant proportion of the sessions. Alternative dialysis schemes such as prolonged and / or more frequent sessions have been shown to be beneficial and are associated with better control of blood pressure and anemia, greater phosphorus removal, regression of left ventricular hypertrophy, better control of hypervolemia, and increased survival of patients. The adoption of these methods, however, is not unanimous and the majority of the dialysis population worldwide are on conventional hemodialysis (HD) 3x week. Conventional HD is associated with DIH and it is also ineffective to remove phosphate. Since the legs are the main source of extracellular fluid removed during HD, we sought to reduce DIH and increase phosphate removal by using cycling exercise and pneumatic compression, which would potentially provide greater venous return from the lower limbs, preserving blood flow, and also offering more phosphate to the dialyser, facilitating its elimination.

Methods: We evaluated 21 patients in a randomized crossover fashion in which each patient underwent 3 different HD: control; cycling exercise during the first 60-min; and pneumatic compression during the first 60-min. Data obtained included bioelectrical impedance, hourly blood pressure measurement, biochemical parameters, and directly

quantification of phosphate through the dialysate. DIH was defined as a drop in mean arterial pressure (MAP) ≥ 20 mmHg.

Results: There was no difference in ultrafiltration rate ($p=0.628$), delta weight ($p=0.415$), delta of total, intracellular and extracellular body water among control, cycling and pneumatic compression ($p=0.209$, $p=0.348$ and $p=0.467$, respectively). Delta MAP was less changed by pneumatic compression when compared to control, cycling and pneumatic compression, respectively $[-4.7 (-17.2, 8.2)$, $-4.7 (-20.5, -0.2)$ and $-2.3 (-8.1, 9.0)$ mmHg; $p=0.021$]. DIH occurred in 43%, 38% and 24% of patients in control, cycling and pneumatic compression, respectively ($p=0.014$). Phosphate removal did not increase in any intervention ($p=0.486$). Higher phosphate removal was dependent on ultrafiltration, pre-dialysis serum phosphate and higher PTH.

Conclusion: Pneumatic compression during the first hour of dialysis was associated with less DIH, albeit no effect on fluid parameters was observed. Neither exercise nor pneumatic compression increased phosphate removal.

Descriptors: renal dialysis; phosphorus; intermittent pneumatic compression devices; exercise; hemodynamics; liquid-liquid extraction.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Por volta de 1960, quando a hemodiálise (HD) foi utilizada pela primeira vez deliberadamente para tratar doença renal crônica (DRC) no estágio 5, a frequência e a intensidade do tratamento eram limitadas pelos equipamentos disponíveis e pelas reações adversas (1). Ao longo desses primeiros anos de desenvolvimento, a reduzida permeabilidade das membranas e a intolerância dos pacientes à elevação do fluxo sanguíneo implicavam em sessões prolongadas, muitas vezes com duração de 8 a 10 horas, mas nem por isso eficientes. Até 1974, os nefrologistas prescreviam esquemas de HD com base na avaliação clínica, dando mais atenção ao balanço hídrico do que à remoção de toxinas metabólicas. Após a identificação e facilidade de dosagem da ureia, historicamente, a depuração deste soluto tornou-se a base para avaliação da eficácia e, por inferência, da adequação da terapia dialítica (2).

Com a evolução do conhecimento e com a modernização das máquinas de HD, atualmente o conceito de adequação não é restrito à remoção de ureia e demais solutos de pequeno peso molecular. Isto se baseia principalmente no fato de não haver correlação clara entre sintomas urêmicos e níveis sanguíneos de toxinas (3). Por razões não muito esclarecidas, convencionou-se a HD crônica 3 vezes por semana como sendo adequada e suficiente para restaurar a saúde (4, 5).

A despeito da evolução dos aspectos técnicos do tratamento dialítico ao longo das últimas décadas, os esquemas alternativos de diálise,

especificamente sessões prolongadas e/ou frequentes têm se mostrado atraentes, pois vários benefícios foram relacionados a eles: melhor controle da pressão arterial (PA) (6, 7) e da anemia (8), maior remoção de fósforo (9, 10), regressão da hipertrofia ventricular esquerda (6, 11-13), melhor controle de hipervolemia (14) e aumento da sobrevida dos pacientes (15). Em paralelo, a depuração de ureia, apesar de ainda fazer parte, não é mais uma medida exclusiva para avaliação de adequação em HD. Outros aspectos passaram a ser parte importante da avaliação de dose e adequação em HD, entre eles destacam-se o controle da PA e da hipervolemia, o controle da hiperfosfatemia e a remoção de moléculas médias.

A despeito de toda a literatura favorável aos esquemas alternativos e mais intensivos de HD, sua adoção tem se mostrado lenta, visto que são tratamentos mais caros e especialmente em nosso país, não são pagos pelo Sistema Único de Saúde. Além disso, se considerarmos a população mundial em diálise, a maioria dos pacientes encontra-se em HD convencional 3 vezes por semana. Infelizmente, esta prescrição de HD, conhecida como convencional, está associada a um grande número de complicações (16). Portanto, acreditamos que as pesquisas em HD convencional ainda são necessárias.

No presente estudo, vamos focar em dois elementos principais relacionados à HD convencional:

- Hipotensão induzida pela diálise (HID), uma complicação frequente
- Remoção de fósforo, uma limitação deste método de HD.

Apesar de serem temas totalmente distintos, tivemos a oportunidade de estudá-los simultaneamente, uma vez que fizemos a hipótese de que uma maior manipulação de volume de membros inferiores durante a HD convencional poderia aumentar o volume sanguíneo central (VSC), promovendo menor chance de HID. Da mesma forma, poderia aumentar a quantidade de fluido removido proveniente dos MMII, com maior entrada de fósforo no dialisador, portanto facilitando sua remoção.

1.1. HIPOTENSÃO INDUZIDA PELA DIÁLISE

A HID é provavelmente a complicação mais frequente nos pacientes em terapia de substituição renal. Sintomas que podem estar associados à HID são: câimbras musculares, trombose de acesso vascular, dor abdominal, náuseas, vômitos, dispneia, tontura, fraqueza, vertigem, ansiedade, palidez e sudorese. Estes sintomas quando ocorrem de forma frequente podem diminuir significativamente a qualidade de vida desses pacientes (17-19).

A HID é definida como diminuição da pressão arterial sistólica (PAS) $> 20\text{mmHg}$ ou uma diminuição na pressão arterial média (PAM) $>10\text{mmHg}$ associada a sintomas, ou uma queda da PAS abaixo de 100mmHg e uma queda da pressão arterial diastólica (PAD) $\leq 20\text{mmHg}$, na presença de sintomas (19). Embora outras definições sejam utilizadas para HID, esta é a que foi sugerida pelas diretrizes do Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (20).

A HID pode se associar à hipervolemia crônica, devido a necessidade de administração de fluidos durante os episódios de hipotensão e impossibilidade de atingir o peso seco mantendo-se o mesmo tempo de HD. Da mesma forma, ela pode levar a uma oferta de dose de diálise inadequada, por interrupção precoce das sessões. Por ocasião da ocorrência da HID, como resposta reflexa aos baixos níveis de PA sistêmica, ocorre vasoconstricção periférica e esplâncnica, na tentativa de preservar o VSC, o que por sua vez reduz a disponibilização de ureia a partir do território muscular, o que poderá ter impacto na menor extração desse soluto durante a terapia dialítica. De maneira geral, tanto a hipervolemia como a subdiálise estão associados de maneira independente ao aumento da mortalidade nessa população (21). Um outro mecanismo pelo qual a HID leva a uma maior mortalidade é a redução da perfusão coronariana e a consequente isquemia miocárdica, podendo levar à insuficiência cardíaca, arritmias complexas e até parada cardíaca (17, 21). HID e a hipoperfusão concomitante, especialmente quando recorrentes, podem causar injúria de outros órgãos vitais, como o cérebro e o trato gastrointestinal (17).

Apesar dos crescentes avanços na tecnologia empregada nas máquinas de HD, os pacientes submetidos a essa terapia cursam com HID em cerca de 20 a 30% dos tratamentos (22-26). A prevalência e a fisiopatologia da HID, entretanto, ainda são mal compreendidas. Sabe-se que nos pacientes hemodinamicamente estáveis, durante as sessões de HD, a maior parte do fluido removido é mobilizada a partir do compartimento extracelular dos membros inferiores (MMII), com preservação do VSC,

definido como o sangue proveniente da circulação cardio-pulmonar e dos grandes vasos (26-30). Não raramente, episódios de instabilidade hemodinâmica durante as sessões, implicam em redução importante da dose de diálise ofertada aos pacientes, justamente por conta da indisponibilidade do volume de fluido do território muscular dos MMII durante esses eventos. Medidas que possam aumentar o fluxo sanguíneo em MMII ou que promovam um maior retorno de sangue proveniente dos MMII tem o potencial de facilitar a remoção de ureia e de outros solutos, assim como podem, em teoria, minimizar os efeitos hemodinâmicos da hemodiálise, na medida que preservam o VSC.

1.2. EXTRAÇÃO DE FÓSFORO PELA HEMODIÁLISE CONVENCIONAL

O fósforo é um mineral amplamente presente na natureza na forma de fosfato. Nos seres humanos, desempenha papel fundamental no metabolismo e estrutura óssea, sinalização celular, síntese de ácido nucleico e metabolismo energético. Aproximadamente 80% a 85% do total do fósforo corporal é encontrado nos ossos e dentes; aproximadamente 15% a 20% está presente nos fluidos corporais e tecidos moles. Finalmente, os níveis de fósforo circulates, isto é, a fração mensurável na prática clínica, representa apenas 0,1% do fósforo corporal total (31).

Em relação ao fosfato ingerido, cerca de 70% é absorvido pelo trato gastrointestinal por mecanismos passivos e ativos, em parte sob controle do

calcitriol (1,25-dihidroxitamina D). O fosfato absorvido é excretado pelos rins, sendo a taxa controlada por variações na reabsorção tubular do fosfato filtrado, em parte sob o controle do hormônio paratireoideiano (PTH) e em parte pelo fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23) (32-35).

O distúrbio no metabolismo do fosfato começa precocemente na DRC, mas a hiperfosfatemia não se desenvolve até os estágios mais avançados da doença. À medida que a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui, existe uma adaptação renal, caracterizada por um declínio na reabsorção tubular de fosfato, o que aumenta a taxa de fosfatúria nos néfrons residuais. Esta adaptação é mediada, em parte, por um aumento do PTH e do FGF-23 que mantém o fosfato sérico normal ou baixo nos estágios iniciais da DRC. O PTH também estimula os osteoclastos a promoverem reabsorção óssea, liberando assim cálcio, fosfato, magnésio e bicarbonato no processo. Assim, o PTH corrige a hipocalcemia enquanto promove a excreção de fosfato. Após a TFG cair abaixo de 25% do normal, os néfrons residuais não são mais capazes de aumentar a fosfatúria, e ocorre então a hiperfosfatemia. Nesta fase, o PTH elevado exacerba a hiperfosfatemia ao transferir o fosfato ósseo para o sangue (33, 35, 36).

As desordens do metabolismo mineral, como a hipercalcemia, a hiperfosfatemia e o hiperparatireoidismo secundário são comuns entre os pacientes que se encontram no estágio 5 da DRC. Vários estudos observacionais tem demonstrado forte associação entre essas anormalidades e mortalidade por todas as causas (37), assim como de causas cardiovasculares (38). A mortalidade cardiovascular é 10 a 20 vezes

maior em pacientes dialíticos do que na população geral de mesma faixa etária e gênero. Isso se deve, em grande parte, entre outros fatores, à calcificação vascular que ocorre nesses pacientes (37, 39-41). Existem inúmeros fatores tradicionais que contribuem para isso, como a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes, a dislipidemia, sobrecarga de sódio e água, entre outros. Adicionalmente, a hiperfosfatemia é um fator de risco independente de mortalidade cardiovascular nessa população (42).

Embora os mecanismos fisiológicos envolvidos permaneçam incompletamente compreendidos, a hiperfosfatemia e o uso de quelantes orais de fosfato à base de cálcio, têm sido associados à rápida progressão da calcificação coronariana, aumento da rigidez da parede arterial e PA elevada (43-45).

Mesmo uma estratégia combinada de intervenção nutricional, prescrição de quelantes de fósforo e HD convencional, não é suficiente para o adequado controle dos níveis séricos de fósforo, uma vez que, em média, apenas 30% dos pacientes apresentam níveis adequados segundo as diretrizes internacionais como o *NKF-DOQI* (42). Dados do International Dialysis and Practice Patterns Study (DOPPS) sugerem que menos de 50% dos pacientes atingem os níveis-alvo de fósforo sérico e que essa proporção não mudou substancialmente desde 1999 (46).

A HD convencional não é um método eficiente para remover fósforo e corrigir a hiperfosfatemia. Estima-se que seria necessário uma duração média acima de 30 horas semanais para se manter o fósforo normal sem o uso de quelantes (47). Para efeito de comparação, a HD noturna remove o

dobro de fósforo da HD convencional (47). Sabendo-se que um aumento da duração da diálise é crucial para a remoção de fósforo, muitos questionam a importância de estudos clínicos na remoção deste soluto, em hemodiálise convencional. Por outro lado, embora os métodos de diálise intensiva levem sabidamente a uma melhor sobrevida e menor morbidade, é fato que a maioria dos pacientes no mundo inteiro realizam HD convencional. Desta forma, acreditamos que estudos nesta modalidade dialítica sejam importantes.

1.2.1 EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO INTRA-DIALÍTICO NA REMOÇÃO DE SOLUTOS

Como uma medida alternativa, na tentativa de se aumentar a remoção de fósforo pela hemodiálise, existem relatos isolados dos efeitos do exercício físico intradialítico (48-50). Em sua maioria, as pesquisas envolvendo exercício físico intradialítico se limitam a avaliar efeitos do exercício físico a longo prazo, na capacidade aeróbica dos indivíduos. Além disso, uma série de ressalvas metodológicas podem ser feitas a respeito dessas publicações: 1. o número de pacientes incluídos é reduzido; 2. apenas o single-pool Kt/V foi utilizado como medida de retirada de solutos; 3. os resultados são bastante heterogêneos para a mesma metodologia usada 4. nenhuma dessas publicações incluiu um grupo controle.

Estudos que avaliaram o impacto agudo do exercício físico na remoção de solutos, mostraram uma maior extração de fósforo, assim como

maior extração de creatinina e aumento na eficácia da diálise (avaliada por taxa de redução de ureia e *single pool Kt/V*), em torno de 15% a 25%. O uso do cicloergômetro por 30 minutos iniciais da diálise foi testado em uma pequena amostra de 10 pacientes e relacionado a uma melhora de 16% na eficácia da diálise, o que não foi explicada por um aumento significativo na taxa de catabolismo proteico, o que poderia aumentar a depuração de ureia (51). O aumento da eficácia da diálise foi observado em dois estudos (51, 52), dado não corroborado em estudo mais recente (53). Neste estudo de 2014, a extração de fósforo foi avaliada através da quantificação direta no dialisato, similar ao que realizamos no presente estudo.

A ureia é uma molécula de baixo peso molecular e que atravessa facilmente a membrana de diálise e a sua depuração a partir do sangue durante a diálise ainda é a medida padrão ouro para quantificar a eficácia desse processo. A cinética da ureia durante uma sessão de HD é simples. Com apenas 2 compartimentos, o intra e o extracelular, segue um fluxo difusivo que vai do compartimento de maior concentração para o de menor concentração, o que é bastante distinto do que ocorre com o fósforo, por exemplo, que tem uma cinética muito mais complexa, envolvendo 3 ou 4 compartimentos.

Os níveis séricos de fósforo diminuem acentuadamente, principalmente durante a primeira hora de diálise e em seguida sua remoção não mais se altera, atingindo um platô. A depuração de fósforo, sendo mais complexa, não é totalmente conhecida, acreditando-se na existência de compartimentos de fósforo nos pacientes portadores de doença renal

crônica, que não são acessados durante o processo de HD, tornando a terapia dialítica convencional ineficaz para a sua remoção (51, 54, 55). Assim, torna-se de extrema importância a necessidade de desenvolvimento de propostas terapêuticas que melhorem a eficácia da diálise na remoção de solutos, sobretudo do fósforo.

Evidências recentes mostram que além das trocas que ocorrem entre o sangue e o dialisador durante a HD, as trocas que ocorrem na microcirculação dos pacientes seriam mais importantes, especialmente para a remoção de moléculas localizadas no meio intracelular, como o potássio e o fósforo. Durante a diálise essas trocas são prejudicadas porque a circulação periférica tende a permanecer em estado de vasoconstrição; como consequência, a remoção de solutos é derivada principalmente do meio extracelular. Por isso, a diálise reduz os níveis séricos, mas não remove de forma tão eficiente os estoques intracelulares, o que diminui o impacto da diálise na massa corporal total deste soluto. Após minutos a horas da sessão de diálise, ocorre um reequilíbrio entre os compartimentos, com um novo aumento nos níveis séricos dos solutos, fenômeno conhecido como rebote (53).

Sabe-se que a maior parte da água corporal total está armazenada nos músculos. Então, para solutos como a ureia e a creatinina, os quais são distribuídos na água corporal, mais da metade da massa corporal total desses solutos está localizada nos músculos. Para serem removidos pela diálise, esses solutos devem ser transferidos da água intracelular para a circulação sistêmica (52).

Em repouso, a maioria dos capilares intramusculares estão colapsados, o que implica que algumas regiões da musculatura esquelética não são acessadas pela diálise. Entretanto, durante o exercício, o fluxo sanguíneo pode subir de 3 a 4 mL/min por 100g para 80mL/min por 100g, dependendo da intensidade da atividade, abrindo os leitos capilares dos músculos. Esse aumento na perfusão aumenta a área de troca entre os compartimentos intravascular e intracelular.

O exercício causa vasodilatação periférica e, teoricamente, favoreceria um reequilíbrio precoce dos solutos durante a diálise, uma maior remoção da massa corporal total de solutos e um menor efeito rebote (51). Postula-se que com o exercício intradialítico, o aumento do fluxo sanguíneo muscular e a abertura da área de superfície capilar aumentaria o fluxo dos solutos dos tecidos para o compartimento vascular e com isso esses solutos teriam maior acesso à membrana do dialisador e assim haveria maior remoção desses solutos, aumentando a eficiência da diálise (51, 53).

O efeito agudo do exercício físico durante a sessão de diálise sobre a estabilidade hemodinâmica não tem sido explorado, perpetuando essa lacuna no conhecimento médico.

1.2.2 EFEITO DA COMPRESSÃO PNEUMÁTICA DE MEMBROS INFERIORES NA REMOÇÃO DE SOLUTOS PELA DIÁLISE

Sob o mesmo racional, no sentido de aumentar a mobilização de fluidos dos MMII preservando o volume sanguíneo central, a aplicação de

compressão pneumática durante a diálise parece ser dotada de fundamentação científica. Quando a compressão sequencial é aplicada aos membros, um gradiente de pressão é criado, acelerando o fluxo sanguíneo e aumentando o volume de sangue nos MMII e potencialmente aumentando o retorno venoso cardíaco. Assim, as mudanças induzidas por esses dispositivos no retorno venoso, poderiam preservar o VSC e com isso trazer maior estabilidade hemodinâmica para os pacientes em hemodiálise (30).

A compressão pneumática foi testada durante a sessão de diálise em um único estudo, o qual demonstrou maior redução da água corporal total e fluido intracelular. No entanto, não foi observada melhora hemodinâmica (56). Até o nosso conhecimento, a possível capacidade de aumentar a taxa de extração de solutos com este dispositivo não foi avaliada.

Uma sessão de hemodiálise clássica, com duração de 4 horas, não raramente é insuficiente para uma remoção efetiva de solutos. Isso porque a extração pela máquina depende da redistribuição do fluido corporal entre os diversos compartimentos. Muitas vezes, por condições inerentes ao próprio paciente (hipotensão arterial, vasoconstrição de território muscular) ou pelo tempo restrito da sessão (4 horas), apesar de garantirmos uma dose de diálise dentro do recomendado em termos de kt/V , não oferecemos real benefício na massa extraída de solutos, superestimando-a. Na prática clínica, a medida de retirada de solutos através da quantificação pelo dialisato dificilmente é incorporada à rotina de uma sala de diálise. Na retirada volêmica, o emprego de bioimpedância segmentar possibilita melhor avaliação de fluidos nos compartimentos central e periférico (57-60).

Em resumo, a busca de métodos adjuntos capazes de otimizar a dose de diálise, com extração de solutos mais efetiva, sem nenhuma interferência no tempo total de terapia, tem real impacto clínico. Sob esta argumentação, é possível que o exercício físico e a compressão pneumática de membros inferiores intradialíticos, possam melhorar a estabilidade hemodinâmica durante a sessão de diálise, minimizando riscos de eventos adversos, além de promover – teoricamente, como efeito independente – maior extração de solutos.

1.3 JUSTIFICATIVA E INTERESSE CIENTÍFICO

A hipótese clínico-científica desta pesquisa baseia-se em uma maior estabilidade hemodinâmica tanto com exercício físico quanto com compressão pneumática.

Além disso, esperamos encontrar uma maior retirada de fósforo tanto com o exercício físico quanto com a compressão pneumática, quando comparados ao controle.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Comparar duas intervenções, quais sejam o exercício físico intradialítico e a compressão pneumática de MMII durante a sessão de hemodiálise, em relação aos efeitos produzidos tanto na estabilidade hemodinâmica quanto na remoção de fósforo.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar o comportamento da pressão arterial durante a sessão de diálise, comparando controle, exercício físico e compressão pneumática;
- Verificar a frequência de HID comparando controle, exercício físico e compressão pneumática;
- Avaliar a extração de fósforo em 1 hora e ao final de uma sessão de diálise com exercício físico intradialítico e com compressão pneumática intradialítica.
- Relacionar os fatores determinantes da extração de fósforo.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Delineamento e população de estudo

Trata-se de pesquisa longitudinal, do tipo coorte prospectiva, com intervenção, em que foram recrutados pacientes há pelo menos três meses no programa de hemodiálise ambulatorial do serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no período entre agosto de 2014 e março de 2016.

O protocolo de pesquisa foi aplicado aos participantes sempre durante a primeira sessão de diálise da semana, em três semanas consecutivas.

O mesmo paciente foi avaliado em três situações:

- sem intervenção (controle)
- com exercício físico intradialítico (intervenção 1)
- com uso de compressão pneumática (intervenção 2).

O estudo foi do tipo *cross-over*, com a ordem de realização de cada uma das três condições descritas através de randomização por sorteio.

A participação dos indivíduos incluídos nesta pesquisa não gerou interferência na conduta clínica nefrológica e na prescrição de diálise durante o período de estudo, a qual seguiu de maneira independente, conforme protocolos institucionais e decisões da equipe médica assistente. Não houve mudança na prescrição de medicamentos durante o período de estudo.

O desenho do estudo está ilustrado na figura 1.

Figura 1. Desenho esquemático do estudo. Estudo prospectivo com sorteio randômico da ordem das intervenções.

3.2. Critérios de Inclusão

Foram incluídos todos os pacientes adultos no programa de hemodiálise ambulatorial do HC-FMUSP que realizavam hemodiálise regularmente, 3 vezes por semana, 4h por sessão e que concordaram em participar do estudo, com aceitação manifesta ao assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – APÊNDICE A).

3.3. Critérios de Exclusão

Pacientes que não compreenderam ou que se recusaram a assinar o TCLE; qualquer condição aguda que demande internação hospitalar; amputação de membros; doença vascular periférica grave (revascularização

prévia ou amputação); doença infecciosa ativa; arritmia ou isquemia cardíaca nos últimos 6 meses; debilidade física que tornasse proibitiva a realização do teste ergoespirométrico e/ou do exercício intradialítico.

3.4. Prescrição da hemodiálise

Todas as máquinas de diálise eram do modelo Fresenius 4008S (Fresenius Medical Care[®], Frankfurt, Alemanha). A duração de todas as sessões foi de 4 horas, com fluxo de sangue 350 mL/min e fluxo de banho 800 mL/min, conforme protocolo de rotina do programa de hemodiálise do serviço de nefrologia do HC-FMUSP. A concentração de cálcio do dialisato utilizada foi de 3,5 mEq/L.

3.5. Protocolo de Pesquisa

3.5.1 Teste ergoespirométrico

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a teste ergoespirométrico, em esteira rolante (Centurion 200[®], Micromed, Brasil), seguindo um protocolo em rampa com aumento a cada minuto na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação) até a exaustão. Esses exames foram realizados no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do HC-FMUSP, com fins de prescrição de exercício e avaliação do risco cardiovascular e segurança para aplicação do protocolo de esforço intradialítico.

Todos os testes foram conduzidos sob a supervisão de um médico, com os limiares – anaeróbio ventilatório e ponto de compensação respiratória – determinados por um único avaliador experiente.

3.5.2 Avaliação hemodinâmica

Para a avaliação hemodinâmica foram tomadas medidas de pressão arterial (PA) pré diálise, pós diálise e a cada 60 minutos durante a sessão de diálise, para cada uma das três situações do estudo (controle, intervenção 1 e intervenção 2). As medidas da PA foram realizadas com o paciente deitado em cadeira própria para a realização da hemodiálise. As aferições foram realizadas no membro superior contralateral à presença da fístula artério-venosa (FAV). A aferição da PA pós diálise foi realizada imediatamente após o término da sessão, com paciente em pé e braço estendido na altura do coração. O manguito utilizado foi adequado para o tamanho da circunferência do braço. Utilizamos método oscilométrico automático de medida de PA, com aparelho OMRON modelo 705 CP eletrônico e digital, com inflação e deflação automática de ar, no qual a detecção da pressão e da onda de pulso se dá através de um transdutor de pressão tipo capacitância. A variação da pressão é de 0-280 mmHg e de frequência cardíaca 40- 200 bpm. Foi definido como HID quedas da pressão arterial média (PAM) em ≥ 20 mmHg ou ≥ 10 mmHg se já tivesse iniciado a sessão de diálise com PA sistólica (PAS) < 110 mmHg.

3.5.3 Bioimpedância

Para avaliação de água corporal total, intra e excelular em cada compartimento, utilizamos o método de Bioimpedância segmentar (InBody S10, InBody Co.[®], Seul, Coréia do Sul), com análises imediatamente pré diálise, com 1h de diálise e pós cada sessão de diálise, para cada uma das três situações do estudo (controle, intervenção 1 e intervenção 2).

Com os pacientes deitados e com as pernas esticadas, posicionamos eletrodos em tornozelos e mãos, conforme especificações do aparelho. Foram avaliados: quantidade de fluido corporal total, distribuição de fluidos intra e extracelular, relação entre água extracelular e água corporal total.

3.5.4 Extração de solutos

Concentração sérica de ureia, creatinina, potássio e fósforo foram obtidas antes e após cada sessão de diálise. A quantificação direta da dose de diálise foi realizada através da análise de amostra do dialisato, colhida através de bomba de infusão contínua. Foi avaliada a concentração de creatinina, cálcio e fósforo no dialisato através de coleta parcial e homogênea do dialisato ultrafiltrado, por meio da mangueira de drenagem, com bomba infusora operando continuamente a uma velocidade de 1L/h, conforme previamente validado na literatura (61-64) (Figura 2). O volume total de líquido de diálise foi calculado por meio da multiplicação do fluxo do líquido de diálise pela duração da sessão somado ao volume total ultrafiltrado na sessão de hemodiálise. Além da ureia também foi avaliada a

extração de fósforo. A massa total de soluto removida foi calculada pela multiplicação da concentração no dialisato pelo volume total do dialisato.

Figura 2. Ilustração da preparação para a coleta parcial e homogênia do dialisato.

3.5.5 Exercício físico intradialítico

O exercício foi praticado em cicloergômetro (Monark, São Paulo, Brasil) (Figura 3), com duração de 60 minutos, sempre durante toda a primeira hora de diálise. Toda a sessão de exercício intradiálítico foi supervisionada por médico nefrologista, enfermeira e profissional de Educação Física. O início da sessão de exercício foi simultâneo ao início da diálise. Os pacientes foram instruídos a manter intensidade leve a moderada do exercício, reproduzindo a executada entre os limiares ventilatórios previamente estabelecidos em teste ergoespiométrico (conforme descrito em subtópico anterior), o que corresponde a aproximadamente 60 a 70% do VO_{2pico} . A intensidade de treinamento foi controlada e registrada com auxílio de frequencímetros portáteis (Polar Electro[®], Kempele, Finlândia).

Figura 3. Foto do cicloergômetro utilizado no protocolo.

3.5.6 Compressão pneumática

Foram utilizadas meias de compressão pneumática Kendall 7325 *Response Compression System* (Covidien®, Mansfield, EUA) (Figura 4), de material descartável e de uso único. Compressões sequenciais e circunferenciais foram aplicadas de maneira intermitente com intensidade de 45 mmHg; com ciclos que consistiam em 11 segundos de compressão e 60 segundos de decompressão.

Figura 4. Ilustração do modelo de compressão pneumática utilizada no protocolo.

3.6. Coleta e análise estatística dos dados

As informações clínicas e demográficas dos sujeitos da pesquisa foram colhidas no ato da inclusão do paciente no presente estudo, sendo complementadas com revisão do prontuário institucional. Esses dados foram registrados em protocolo padronizado, sob a forma de questionário estruturado semifechado. Nessa mesma ferramenta, foram incluídas informações relativas ao teste ergoespirométrico, avaliação hemodinâmica, bioimpedância, extração de solutos, exercício e compressão pneumática intra-dialíticos.

Para fins de tabulação de dados, os indivíduos incluídos foram identificados através do número de registro hospitalar, de maneira que sua identidade fosse preservada durante o período de coleta de dados e por ocasião da divulgação dos resultados nos veículos científicos apropriados.

Variáveis contínuas foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão (distribuição normal) ou mediana e interquartis (distribuição não paramétrica). Por sua vez, as variáveis categóricas foram apresentadas como número absoluto e porcentagem. A diferença entre as médias das variáveis contínuas nas três situações do estudo (controle, exercício intradialítico e compressão pneumática intradialítica) foram avaliadas através de análise de variância de medidas repetidas – ANOVA *one way* – com pós teste de Bonferroni.

Para fins de validação estatística, adotamos intervalo de confiança de 95% e valor de $p < 0,05$ como diferenças significativas, não aleatórias.

Todos os métodos de processamento estatístico de dados foram realizados com o auxílio do *software* IBM SPSS Statistics Client for Trial 21.0 Mac OS Multilingual®.

3.7. Amostragem e cálculo de poder

Prevendo-se um aumento da remoção de fósforo de pelo menos 10%, valores mínimos encontrados em publicações anteriores, o cálculo da amostra necessária foi de 20 indivíduos para obtenção de um poder de 80% e $p=0,05$. Não existem dados na remoção de solutos com o uso de compressão pneumática intra-dialítica.

3.8. Aspectos Éticos

Todas as etapas do presente estudo foram desenvolvidas e aplicadas em conformidade com os requerimentos do Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP (APÊNDICE B), respeitando as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde. Também está de acordo com os fundamentos estabelecidos na Declaração de Helsinki (1964), ementa de Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong Kong (1989).

Todos os participantes tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento, tendo manifestado seu consentimento por escrito (TCLE), sendo devidamente notificados de que qualquer informação fornecida é estritamente sigilosa e que poderiam retirar seu consentimento a qualquer momento do decorrer da pesquisa.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra

As características demográficas e sociais dos 21 pacientes incluídos neste estudo estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes.

Características	Total (N = 21)
Idade, anos	44 ± 15
Sexo masculino, n (%)	13 (65)
Raça branca, n (%)	12 (60)
Tempo em hemodiálise, meses	48 (22/191)
Causa da doença renal, n (%)	
Nefropatia diabética	2 (9,5)
Glomerulonefrite crônica	9 (42,8)
Nefroesclerose	3 (14,2)
Outras ou desconhecida	7 (33,3)
Tabagismo, n (%)	1 (4,8)
Sedentarismo, n (%)	19 (90,5)
Dados apresentados como média ± desvio-padrão, mediana (percentis 25/75) ou %.	

Os pacientes estudados eram jovens, a maioria do sexo masculino e da raça branca. As três principais causas de doença renal foram semelhantes ao que se observa mundialmente, com diabetes, hipertensão e glomerulonefrite justificando 66,5% dos casos. O risco cardiovascular é alto, o que se faz notar pelo percentual de sedentarismo, além de diabetes e hipertensão arterial.

4.2. Ergoespirometria

Todos os pacientes foram submetidos à exame ergoespirométrico prévio à inclusão no protocolo (Tabela 2).

Os dados avaliados através do teste ergoespirométrico consistiram nas variáveis:

- Tempo de exercício (TE), em minutos
- Volume expiratório forçado por minuto (FEV)
- Ventilação voluntária máxima (MVV)
- Frequência cardíaca máxima (FC), em bpm.
- Consumo máximo de oxigênio (VO_2 pico)
- Relação VO_2 /FC máxima
- Equivalentes ventilatórios para oxigênio (VE)
- Limiar anaeróbio (LA)
- Ponto de descompensação respiratória, medidos em porcentagem do volume total expirado por minuto
- Esforço máximo

Tabela 2. Dados da ergoespirometria.

Variável	Total (N = 18)	% do previsto atingida
Tempo de exercício, min	11,8 ± 2,4	-
FEV1, L/min	3,1 ± 0,6	-
MVV, L/min	116 ± 22	-
Maior FC atingida, bpm	132 ± 33	75 ± 17
VO ₂ máximo, mL/kg/min	23,0 ± 6,2	60,0 ± 11,5
VO ₂ /FC máxima, mL/bpm	12,0 ± 3,7	84,7 ± 19,9
VE máximo, L/min	66,5 ± 20,5	61,4 ± 24,5
Limite Anaeróbio (VO ₂ relativo)	11,8 ± 4,3	-
Ponto de descompensação respiratória (VO ₂ relativo)	19,5 ± 5,5	-
Esforço máximo (VO ₂ relativo)	23,3 ± 6,5	-

Dados apresentados como média ± desvio-padrão.

Mais da metade dos pacientes estudados (55%) atingiu menos de 60% do VO₂ máximo. O teste consegue discriminar a aptidão para o exercício físico. Desta forma, 3 pacientes foram classificados como tendo aptidão muito fraca, 13 como fraca e somente 2 pacientes como regular.

Houve correlação entre a pressão arterial média pré diálise e o percentual de VO₂ máximo atingido ($r=-0,579$, $p=0,012$). O tempo de prova teve correlação inversa com a idade ($r=-0,475$, $p=0,047$).

4.3. Dados bioquímicos e de dose de diálise nas 3 etapas do protocolo

4.3.1 Dados bioquímicos pré diálise

A seguir apresentaremos os dados obtidos dos pacientes em cada uma das três etapas do protocolo, quais sejam controle, cicloergômetro e compressão pneumática. Apresentamos inicialmente os dados bioquímicos conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3. Características bioquímicas dos pacientes nas três etapas do estudo

Variáveis	Controle	Cicloergômetro	Compressão Pneumática	p
Ureia (mg/dl)	132 ± 31	134 ± 30	142 ± 24	0,258
Potássio (mmol/l)	5,0 ± 0,8	5,0 ± 0,7	4,9 ± 0,6	0,624
Albumina (g/dl)	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,3	4,2 ± 0,3	0,328
Fósforo (mg/dl)	4,8 ± 2,0	4,7 ± 1,5	4,6 ± 1,7	0,132
PTH (pg/ml)	285 (195/801)	307 (197/741)	300 (177/607)	0,565
Cálcio total (mg/dl)	8,9 ± 0,7	8,9 ± 0,7	8,8 ± 0,7	0,269
Cálcio iônico	4,8 ± 0,4	4,8 ± 0,4	4,7 ± 0,4	0,701
Fosfatase alcalina (UI/l)	93 (77,131)	92 (79,131)	93 (79,130)	0,696

(continua)

Tabela 3. Características bioquímicas dos pacientes nas três etapas do estudo (conclusão)

Variáveis	Controle	Cicloergômetro	Compressão Pneumática	p
Bicarbonato (mmol/l)	21,1 ± 2,6	20,1 ± 2,7	19,9 ± 2,7*	0,047
Hemoglobina (g/l)	11,1 ± 1,8	11,5 ± 1,5	11,3 ± 1,4	0,154
Hematócrito (%)	33,3 ± 5,5	34,5 ± 4,6	35,0 ± 4,7	0,093

Dados apresentados como média ± desvio-padrão ou mediana (25/75), a não ser quando especificados de outro modo. Valores p resultantes da ANOVA comparando os três grupos. PTH: hormônio paratireoideano. * p<0,05 vs. controle

Como podemos notar, não houve diferença nos valores bioquímicos entre as etapas do estudo, com exceção do bicarbonato, que foi menor na etapa do cicloergômetro comparando com o controle. Dez pacientes (47,6%) apresentavam níveis de PTH maiores que 300 pg/dl, mas somente 5 pacientes apresentavam fósforo sérico acima da faixa da normalidade. Anemia (hemoglobina < 10 g/l) foi observada em 5 pacientes. Houve tendência de um maior hematócrito na etapa de compressão pneumática.

4.3.2 Dados da variação de peso, ultrafiltração e taxa de redução de ureia nas sessões de diálise

A Tabela 4 a seguir mostra que a ultrafiltração prescrita em cada uma das fases do protocolo não foi diferente.

Tabela 4. Dados obtidos durante as sessões de diálise em cada uma das etapas do protocolo.

Variáveis	Controle	Cicloergômetro	Compressão Pneumática	p
Ultrafiltração total, L	2,4 ± 0,9	2,3 ± 0,8	2,5 ± 0,9	0,331
Ultrafiltração/kg	35,8 ± 13,8	34,1 ± 13,1	37,4 ± 14,9	0,628
URR, %	74 ± 6	72 ± 9	74 ± 9	0,941
Peso pré HD, kg	69,9 ± 14,7	70,4 ± 14,6	70,0 ± 14,8	0,415
Peso pós HD, kg	67,4 ± 14,6	67,8 ± 14,6	67,9 ± 14,7	0,620
Delta de peso, kg	-1,8 ± 0,9	-2,0 ± 0,8	-2,0 ± 0,9	0,587

Dados apresentados como média ± desvio-padrão. URR, taxa de redução de ureia; Valores de p resultantes da ANOVA comparando os três grupos.

A ultrafiltração não foi diferente entre as etapas do estudo, assim como a variação de peso a taxa de redução de ureia. A maior ultrafiltração prescrita foi de 4500 ml na etapa com o cicloergômetro. A dose de diálise medida pela URR foi acima de 65% em praticamente todos os procedimentos, exceto em duas ocasiões na etapa com cicloergômetro e duas ocasiões na etapa com compressão pneumática.

4. 4 Dados hemodinâmicos e de volemia

Os dados de pressão arterial durante as sessões de hemodiálise assim como dados de distribuição de fluidos estão representados na Tabela 5.

Tabela 5. Dados hemodinâmicos de distribuição de fluidos (obtidos pela bioimpedância) nas três etapas do estudo.

Variáveis	Controle	Cicloergômetro	Compressão Pneumática	p
PAS pré HD, mmHg	136 ± 20	141 ± 21	134 ± 22	0,270
PAD pré HD, mmHg	81 ± 14	84 ± 16	82 ± 15	0,477
PAM pré HD, mmHg	100 ± 15	103 ± 17	100 ± 16	0,245
Delta PAM, mmHg	-5,9 ± 17,2	-9,6 ± 18,0	-0,2 ± 13,7	0,152
ACT pré diálise, L	39,8 ± 7,1	41,0 ± 6,8	40,8 ± 6,7	0,592
AIC pré diálise, L	24,2 ± 4,6	25,2 ± 4,2	25,0 ± 4,1	0,560
AEC pré diálise, L	15,6 ± 2,6	15,8 ± 2,6	15,8 ± 2,6	0,633
Tronco pré diálise, L	19,2 ± 4,2	20,5 ± 3,9	20,0 ± 5,9	0,340
Pernas pré diálise, L	16,2 ± 3,5	17,1 ± 3,5	16,9 ± 3,3	0,804
Delta ACT, L	-1,8 ± 3,8	-2,7 ± 2,0	-3,0 ± 1,4	0,209
Delta AIC, L	-0,4 ± 3,0	-1,1 ± 0,9	-1,2 ± 0,8	0,348
Delta AEC, L	-1,4 ± 0,9	-1,6 ± 0,9	-1,8 ± 5,2	0,367
Delta água tronco, L	-0,03 ± 2,7	-0,7 ± 0,8	-0,5 ± 5,2	0,817
Delta água pernas, L	-1,2 ± 0,6	-1,2 ± 1,1	-1,7 ± 1,3	0,235

Dados apresentados como média ± desvio-padrão ou mediana (25/75). PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; URR, taxa de redução de ureia; ACT, água corporal total; AIC, água intracelular; AEC, água extracelular. Valores de p resultantes da ANOVA comparando os três grupos.

Alguns dos dados apresentados na Tabela 5 foram também representados graficamente para facilitar a visualização. A Figura 5 ilustra o delta de água corporal total (ACT), de troncos e de membros inferiores nas

três etapas do estudo. Houve correlação entre a água corporal total e a URR ($r=0,574$, $p=0,006$). A Figura 6A ilustra o delta de pressão arterial média (PAM), nas três etapas do estudo.

Figura 5. Delta de retirada de água corporal total, água do tronco e dos membros inferiores nas três etapas do estudo.

Figura 6. Delta da pressão arterial média nas três etapas do estudo (A) e número de episódios de hipotensão induzida pela diálise – HID (B).

Baseado na definição de HID apresentada nos métodos, comparamos as 3 etapas do estudo. Assim, 9, 8 e 5 pacientes apresentaram HID nas etapas controle, cicloergômetro e compressão pneumática, respectivamente (Figura 6B). Observamos que o uso de compressão pneumática foi associado à menor taxa de HID comparado com a etapa controle e com o cicloergômetro,

Quando analisamos o comportamento da pressão arterial a cada 60 minutos durante as sessões de diálise, nas 3 etapas do estudo, observamos que o uso de compressão pneumática levou a uma maior estabilidade hemodinâmica, desde a primeira hora de diálise, culminando com maior pressão arterial ao final da sessão (Figura 7).

Figura 7. Pressão arterial sistólica e diastólica pré e pós diálise, em cada uma das etapas do estudo.

4.5. Extração de fósforo

A extração de fósforo foi calculada tanto no tempo total da diálise quanto após a intervenção (1 hora do início da sessão). Não houve diferença na extração de fósforo comparando controle, cicloergômetro e compressão pneumática, conforme mostram os resultados representados na tabela 6 abaixo.

Tabela 6. Extração de fósforo calculada nas três etapas do estudo, tanto com 1 hora quanto no tempo total de diálise.

Variáveis	Controle	Cicloergômetro	Compressão Pneumática	p
Com 1 hora de sessão	194g (146/255)	192g (49/244)	195g (144/241)	0,538
Durante toda a sessão	777g (582/1021)	776g (581/976)	777g (580/970)	0,486
Dados apresentados como mediana (25/75). Valores de p resultantes da ANOVA comparando os três grupos.				

No período controle, a extração de fósforo com 1 hora se correlacionou com: fósforo sérico pré diálise ($r=0,467$, $p=0,033$) e água intracelular ($r=-0,442$, $p=0,045$). A extração de fósforo total se correlacionou com o fósforo sérico pré diálise ($r=0,438$, $p=0,047$).

No período com uso do cicloergômetro, a extração de fósforo com 1 hora se correlacionou com: URR ($r=0,468$, $p=0,033$), cálcio sérico total pré diálise ($r=-0,449$, $p=0,041$) e cálcio iônico sérico pré diálise ($r=-0,435$, $p=0,049$). Nesta mesma etapa do estudo, a extração de fósforo total se correlacionou com: URR ($r=0,435$, $p=0,049$), fósforo sérico pré diálise

($r=0,443$, $p=0,045$), água corporal total ($r=0,477$, $p=0,029$), água intracelular ($r=0,508$, $p=0,019$) e água dos membros inferiores ($r=0,441$, $p=0,045$).

Durante a intervenção com uso de compressão pneumática, a extração de fósforo com 1 hora se correlacionou com: ultrafiltração ($r=0,435$, $p=0,049$), fósforo sérico pré diálise ($r=0,419$, $p=0,059$), hemoglobina ($r=-0,448$, $p=0,042$) e ultrafiltração com 1 hora ($r=0,558$, $p=0,009$). Nesta mesma intervenção, a extração de fósforo total se correlacionou com: ultrafiltração ($r=0,620$, $p=0,003$) e fósforo sérico pré diálise ($r=0,496$, $p=0,022$).

Observamos que 13 dos 21 pacientes (61,9%) apresentavam níveis de fósforo pré diálise $\leq 4,5\text{mg/dl}$ no período controle, o que se repetiu em 9 pacientes na etapa de cicloergômetro (42,8%) e 11 pacientes (52,4%) na etapa de compressão pneumática. A distribuição de fósforo sérico pré diálise em cada uma das etapas está representada na Figura 8.

Figura 8. Distribuição de fósforo sérico pré diálise nas três etapas do estudo. Os símbolos em formato de diamante representam valores *outliers*.

Analizando os 63 procedimentos dialíticos realizados, observamos que os pacientes que extraíram fósforo acima da mediana tinham como característica:

- Tiveram maior volume de ultrafiltração ($2777 \pm 886\text{ml}$ vs. $2106 \pm 756\text{ml}$, $p=0,002$);
- Tinham maiores níveis séricos de PTH [531pg/ml (228, 979) vs. 254pg/ml (182, 401), $p=0,011$];
- Tinham maiores níveis de fósforo pré diálise ($5,2 \pm 1,7\text{mg/dl}$ vs. $4,2 \pm 1,6\text{mg/dl}$, $p=0,018$).

Houve correlação entre a extração de fósforo e o fósforo sérico pré diálise ($r=0,457$, $p=0,0001$), o PTH ($r=0,269$, $p=0,033$) e o hematócrito ($r=-0,250$, $p=0,048$). Estas correlações estão ilustradas na figura 9 abaixo.

Em modelo de regressão linear múltipla, analisando todos os pacientes em conjunto, o fósforo sérico pré diálise foi o único fator independente relacionado à extração de fósforo ($p=0,001$), em modelo ajustado para ultrafiltração e etapa do protocolo, explicando 16,2% da sua variação.

Analizamos também a extração de fósforo na primeira hora de diálise, que vaiou de 48 a 631g, com uma mediana de 194g. Da mesma forma, o fósforo sérico se correlacionou com a extração deste soluto na primeira hora de diálise ($r=0,426$, $p=0,0001$).

Figura 9. Correlações entre a extração de fósforo e os níveis séricos de fósforo pré diálise, o paratormônio (PTH) e o hematócrito.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, objetivou-se testar duas estratégias para reduzir a HID e aumentar a remoção de fosfato durante a HD convencional: exercício físico e compressão pneumática. Nós fizemos a hipótese que, promovendo aumentos no fluxo sanguíneo dos MMII e na área de superfície capilar aberta, tanto o cicloergômetro como a compressão pneumática reduziriam a HID aumentando o volume central. Além disso, uma maior remoção de fosfato seria alcançada, uma vez que maior quantidade desta toxina urêmica atingiria o dializador.

A literatura é vasta em relação aos efeitos crônicos do exercício físico na capacidade aeróbica e na qualidade de vida dos pacientes em hemodiálise. Porém, pouco se sabe sobre os efeitos agudos da atividade física durante uma sessão de hemodiálise, que foi o foco do presente estudo. Como resultado, observamos que nenhuma das intervenções testadas, seja exercício ou compressão pneumática, conseguiu aumentar a extração de fósforo. No entanto, a compressão pneumática durante a primeira hora de uma hemodiálise convencional promoveu melhor tolerabilidade hemodinâmica, com menor número de episódios de HID.

HID é geralmente associada a diversos sintomas como câibras musculares, dor abdominal e torácica, náuseas e vômitos, fraqueza, dispneia, tontura, ansiedade e transpiração, o que diminui significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, HID está associada, de forma independente, com maior mortalidade entre pacientes em diálise (1,

2), de forma que qualquer tentativa de reduzir a sua prevalência é justificada.

A seguir iremos discutir o impacto de cada uma das intervenções estudadas tanto na hemodinâmica quanto na remoção de fósforo.

5.1. Exercício físico agudo durante hemodiálise

Como sabemos, o exercício físico agudo é muitas vezes acompanhado de um fenômeno conhecido como hipotensão pós exercício (HPE) (3), onde a magnitude da redução é maior durante as primeiras horas após o exercício, a ponto de alguns indivíduos hipertensos atingirem valores normais de pressão arterial. De qualquer forma, este fenômeno é descrito em situações diferentes da que estudamos – durante uma sessão de hemodiálise. De qualquer forma, poderíamos esperar que na fase de cicloergômetro houvesse uma diminuição acentuada na pressão arterial dos pacientes, fenômeno que não ocorreu na maioria deles quando comparados ao controle. Ressaltamos que mesmo os resultados na literatura são contraditórios, não apenas no que diz respeito à conclusão de que o exercício agudo provoca uma diminuição da pressão arterial, mas também sobre a magnitude e duração da resposta da HPE. Os autores atribuem estes resultados contraditórios às características dos pacientes estudados (hipertensos vs. normotensos) (4-9), idade dos participantes e diferenças na metodologia empregada ao medir a pressão arterial (10, 11).

De qualquer forma estudamos pacientes em um cenário totalmente diferente – uma sessão de hemodiálise convencional com ultrafiltração. Além disso, a população estudada, indivíduos com DRC, tem características peculiares no que se refere à capacidade aeróbica. Haja visto, vários estudos em pacientes com DRC estágios 3 a 5 demonstram claramente que o pico de consumo de oxigênio (VO_2 pico) é menor comparado com a população geral, com média de 50% a 80% dos níveis encontrados em indivíduos saudáveis (12-14). Tendo isto em mente, constatamos que nossos pacientes já partiam de um VO_2 pico baixo, ou seja, já estavam em uso de sua reserva funcional (recrutamento da dilatação capilar periférica máxima), o que nos faz supor que a Resistência Vascular Sistêmica (RVS) desses pacientes já era mais baixa, de modo que com isso a HPE, representada por diminuição súbita da RVS (recrutamento/dilatação abrupta de capilares periféricos) não iria ocorrer, pois esses capilares já estavam dilatados/recrutados, o que justificaria a incidência não tão elevada de HID na fase de cicloergômetro.

Sabe-se que em repouso, a maioria dos capilares intramusculares está em colapso, o que implica que algumas regiões dos músculos esqueléticos não são acessíveis para a diálise. No entanto, durante o exercício, o fluxo sanguíneo pode aumentar de 3 a 4 mL/min/100g para 80mL/min/100g, dependendo da intensidade da atividade, abrindo os leitos capilares dos músculos. Este aumento na perfusão aumenta a área de troca entre os compartimentos intracelular e intravascular. Foi postulado que o exercício durante hemodiálise aumentaria o fluxo de solutos dos tecidos

para o compartimento vascular e que estes solutos teriam maior acesso à membrana do dialisador aumentando a eficiência da diálise, o que foi previamente demonstrado (15, 16). Baseado neste e em outros achados de maior extração de solutos com exercício agudo durante a hemodiálise (15-17), esperávamos encontrar resultados similares. Ressalta-se que estudos anteriores avaliaram a extração de solutos não através de quantificação direta no dialisado, mas somente com base nos níveis séricos do soluto (15, 17-19).

Até onde conseguimos encontrar, um único estudo observou maior remoção de fósforo durante a diálise, através da quantificação direta no dialisato (16). No presente estudo, não conseguimos reproduzir estes mesmos resultados, assim como não verificamos impacto na eficácia da diálise (medida pela taxa de redução da ureia e remoção da massa de creatinina).

Em vista da literatura controversa, o impacto do exercício agudo durante hemodiálise tanto na eficácia da diálise quanto na HID ainda não está completamente elucidada. De forma alguma estamos questionando os benefícios do exercício físico a longo prazo sobre o bem-estar e a capacidade aeróbia, mas acreditamos que novos estudos sejam necessários antes de concluir sobre o efeito agudo do exercício intra-dialítico.

5.2 Compressão pneumática durante hemodiálise

Nosso estudo foi concebido com a noção de que os dispositivos de compressão pneumática manteriam o volume sanguíneo central durante a

hemodiálise, promovendo assim uma melhor estabilidade hemodinâmica, uma vez que quando a compressão sequencial é aplicada aos membros, um gradiente de pressão é criado, aumentando o volume sanguíneo das pernas (20) e aumentando potencialmente o retorno venoso cardíaco (21, 22).

Estudos utilizando compressão pneumática em pacientes em diálise são raros. A primeira descrição foi de 1974, quando este dispositivo foi utilizado para otimizar ultrafiltração em pacientes edematosos em hemodiálise (23). Em 2004, foi demonstrada a sua capacidade para prevenir câibras musculares intradialíticas (24). A primeira tentativa de uso de compressão pneumática para prevenir a hipotensão foi relatada inicialmente em três pacientes em diálise (25). No entanto, um estudo randomizado envolvendo 51 pacientes que avaliaram parâmetros hemodinâmicos e de fluidos mostrou que a compressão pneumática promoveu uma maior redução na água corporal total, embora não tenha sido observado efeito sobre a HID (26). Nosso estudo mostrou que a compressão pneumática preveniu o aparecimento de HID, sem porém identificar uma maior preservação do volume central. Deve-se mencionar que, como o peso seco não mudou durante o estudo, não podemos afirmar que a tolerabilidade à ultrafiltração aumentaria.

Aqui é importante comentar como uma intervenção realizada na primeira hora de diálise poderia levar a um impacto na HID, que comumente ocorre na terceira hora de diálise. No presente estudo, confirmamos que os menores níveis de PA foram aqueles na terceira hora de HD (Figura 7). As principais alterações hemodinâmicas e eletrolíticas em uma hemodiálise

convencional ocorrem na primeira hora. Este talvez seja o principal motivo pelo qual intervenções neste período possam repercutir no final da sessão. Outro importante ponto a ser discutido é a redistribuição de fluidos entre MMII e tronco que ocorre durante a diálise e que pode se relacionar com hipotensão (27). Os MMII são a principal fonte de líquidos a serem removidos durante a diálise. Monitorização da circunferência da panturrilha, por exemplo, é uma excelente ferramenta para prever HID. É nesta explicação que nos apoiamos ao afirmar que a compressão pneumática na primeira hora de diálise exerceu efeito até mesmo prevenindo HID que ocorreria ao fim da sessão. Certamente poderíamos afirmar isto com mais propriedade se os resultados da bioimpedância tivessem mostrado uma maior preservação volume central, o que não ocorreu. Além disso, Power A. e colaboradores (28) mostraram que a HID pode resultar além da já conhecida redução absoluta do volume plasmático com a ultrafiltração, de uma redução do tônus vascular. Estes autores demonstraram que a pressão arterial sistólica reduziu de 151 ± 31 mmHg para 147 ± 32 mmHg após 20 minutos e para 140 ± 36 mmHg ao final da hemodiálise ($p < 0,05$). A pressão sistólica aórtica reduziu na mesma proporção, enquanto o índice de aumento aórtico (do inglês *augmentation index*) reduziu de 65% (52-79%) para 36.7% (23.3-52.9%) em 20 min e para 34.3 (15.1-49.1%) ao final da diálise ($p < 0,05$). Os autores concluíram que a alteração no tônus aórtico com 20 minutos, quando mínima ultrafiltração havia sido realizada, sugere que alteração da volemia não foi responsável pela HID.

Ao contrário do efeito da compressão pneumática sobre a HID, não encontramos nenhuma repercussão desta intervenção na extração de fósforo. É importante discorrer um pouco sobre a complexa cinética do fósforo durante a hemodiálise. Os níveis de fosfato diminuem acentuadamente durante a primeira hora após a diálise e, posteriormente, a remoção não é alterada, atingindo um platô (29). É possível que existam compartimentos de fosfato que não são acessíveis durante uma diálise convencional, o que faz deste um método ineficaz para a remoção deste soluto (30, 31). Além disso, as trocas que ocorrem na microcirculação dos pacientes são fundamentais para remoção de moléculas localizadas no meio intracelular, tais como o fosfato. Durante a diálise, estas trocas são dificultadas porque a circulação periférica tende a permanecer num estado de vasoconstrição. Como consequência, a remoção de solutos é derivada principalmente do ambiente extracelular. Portanto, a diálise reduz os níveis séricos, mas não tão eficientemente quanto remove lojas intracelulares, o que reduz o impacto da hemodiálise sobre a massa corporal total deste soluto. Após alguns minutos de diálise, há um reequilíbrio entre os compartimentos, com um aumento adicional nos níveis séricos de solutos, um fenômeno conhecido como rebote (16). Em nosso estudo, a extração de fosfato foi calculada tanto no tempo total de diálise como após a intervenção (1 hora a partir do início da sessão), por quantificação direta no dialisado. Não encontramos maior extração de fósforo com o uso da compressão pneumática.

O fósforo sérico pré diálise é o principal determinante da extração deste soluto. É possível que os resultados fossem diferentes se tivéssemos estudado uma população com hiperfosfatemia. Lembramos aqui que 61,9%, 42,8% e 52,4% dos pacientes tinham níveis de fosfato $\leq 4,5$ mg/dl durante as etapas de controle, exercício e compressão pneumática, respectivamente. Embora no momento não possamos afirmar, nosso resultado negativo em relação à extração de fósforo pode ser em parte explicado pelas características da população estudada. De qualquer modo, porém, como o mesmo paciente foi estudado nas três condições do estudo, nossos resultados apontam para a ineficácia da compressão pneumática na remoção de fósforo na hemodiálise convencional.

Além do fósforo pré-diálise, outros fatores podem influenciar a sua remoção como níveis elevados de PTH, que aumenta a liberação deste soluto dos ossos. O osso é um reservatório para o fosfato (85% está localizado nos ossos) e pode absorver ou liberar fosfato conforme as necessidades fisiológicas. Albalade e colaboradores (32) descobriram que o tanto o fósforo sérico quanto a relação PTH/osteoprotegerina foram capazes de prever maior remoção de fósforo, o que reforça a importância do remodelamento ósseo na eliminação de fosfato. Da mesma forma, estudo de Karohl et al. realizado em nosso serviço, também demonstrou que o balanço de cálcio durante a HD era dependente do remodelamento ósseo, conforme estimado pelo PTH e osteocalcina (33). O presente estudo confirmou estes dados, demonstrando uma correlação entre a remoção de fósforo e PTH e

uma maior remoção deste soluto entre os pacientes com valores mais elevados de PTH.

Existem vários pontos fortes em nosso estudo: a inclusão de um grupo controle, a medida de fluidos corporais através de bioimpedância segmentar, a avaliação da remoção de fosfato diretamente no dialisado e a comparação de duas intervenções diferentes. Reconhecemos também as limitações do nosso estudo, tais como o pequeno tamanho da amostra e a falta de avaliação de remoção de outras toxinas urêmicas.

Ressaltamos que o dado mais interessante da presente pesquisa foi o efeito da compressão pneumática na HID. Se confirmado e incorporado à prática clínica, este dispositivo poderá prevenir complicações e melhorar a tolerabilidade à retirada de volume em uma hemodiálise convencional. Acreditamos que achados negativos também são importantes. Neste sentido, o fato de nenhuma das intervenções testadas ter conseguido êxito em aumentar a extração de fósforo no mostra a complexidade de se tratar hiperfosfatemia entre pacientes em hemodiálise convencional. Assim, se torna ainda mais imperioso lançar mão de orientação dietética, uso de quelantes e métodos de diálise mais intensivos, principalmente aqueles que aumentem a duração da terapia.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Em conclusão, após a comparação entre controle e duas intervenções (cicloergometria e compressão pneumática durante a primeira hora de hemodiálise), verificou-se que:

1. A pressão arterial durante a sessão de hemodiálise com compressão pneumática teve menor queda inicial, que culminou com maior pressão arterial ao final da sessão de diálise;
2. A compressão pneumática foi associada a menor número de episódios de HID;
3. Nenhuma das intervenções testadas aumentou a extração de fósforo tanto na primeira hora quanto em toda a duração da sessão de diálise;
4. Fatores que influenciaram uma maior extração de fósforo foram: ultrafiltração, níveis de fósforo sérico pré diálise e níveis de PTH. Destes, o único fator que permaneceu independente após ajustes foi o nível de fósforo pré diálise.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gul A, Miskulin D, Harford A, Zager P. Intradialytic hypotension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016 Nov;25(6):545-50. PubMed PMID: 27606498.
2. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2004 Sep;66(3):1212-20. PubMed PMID: 15327420.
3. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*. 2005 Feb;23(2):251-9. PubMed PMID: 15662209.
4. Pescatello LS, Kulikowich JM. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001 Nov;33(11):1855-61. PubMed PMID: 11689735.
5. Brownley KA, West SG, Hinderliter AL, Light KC. Acute aerobic exercise reduces ambulatory blood pressure in borderline hypertensive men and women. *American journal of hypertension*. 1996 Mar;9(3):200-6. PubMed PMID: 8695017.
6. Fisher MM. The effect of aerobic exercise on recovery ambulatory blood pressure in normotensive men and women. *Research quarterly for exercise and sport*. 2001 Sep;72(3):267-72. PubMed PMID: 11561391.
7. Ciolac EG, Guimaraes GV, D'Avila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure

levels in long-term-treated hypertensive patients. *Clinics*. 2008 Dec;63(6):753-8. PubMed PMID: 19060996. Pubmed Central PMCID: 2664274.

8. Ciolac EG, Guimaraes GV, VM DA, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute effects of continuous and interval aerobic exercise on 24-h ambulatory blood pressure in long-term treated hypertensive patients. *International journal of cardiology*. 2009 Apr 17;133(3):381-7. PubMed PMID: 18501444.

9. Dujic Z, Ivancev V, Valic Z, Bakovic D, Marinovic-Terzic I, Eterovic D, et al. Postexercise hypotension in moderately trained athletes after maximal exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006 Feb;38(2):318-22. PubMed PMID: 16531901.

10. Forjaz CL, Matsudaira Y, Rodrigues FB, Nunes N, Negrao CE. Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al]. 1998 Oct;31(10):1247-55. PubMed PMID: 9876294.

11. Nickel KJ, Acree LS, Gardner AW. Effects of a single bout of exercise on arterial compliance in older adults. *Angiology*. 2011 Jan;62(1):33-7. PubMed PMID: 21134994. Pubmed Central PMCID: 3076948.

12. Leikis MJ, McKenna MJ, Petersen AC, Kent AB, Murphy KT, Leppik JA, et al. Exercise performance falls over time in patients with chronic kidney disease despite maintenance of hemoglobin concentration. *Clinical journal of*

the American Society of Nephrology : CJASN. 2006 May;1(3):488-95.
PubMed PMID: 17699250.

13. Mustata S, Groeneveld S, Davidson W, Ford G, Kiland K, Manns B. Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study. International urology and nephrology. 2011 Dec;43(4):1133-41.
PubMed PMID: 20842429.

14. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2012 Jan;59(1):126-34. PubMed PMID: 22113127. Pubmed Central PMCID: 3242908.

15. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. Arch Phys Med Rehabil. 2006 May;87(5):680-7. PubMed PMID: 16635631.

16. Orcy R, Antunes MF, Schiller T, Seus T, Bohlke M. Aerobic exercise increases phosphate removal during hemodialysis: a controlled trial. Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis. 2014 Apr;18(2):450-8. PubMed PMID: 24438516.

17. Kong CH, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. The effect of exercise during haemodialysis on solute removal. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1999 Dec;14(12):2927-31.
PubMed PMID: 10570099.

18. Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG. Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004 Jan;43(1):85-9. PubMed PMID: 14712431.
19. Giannaki CD, Stefanidis I, Karatzaferi C, Liakos N, Roka V, Ntente I, et al. The effect of prolonged intradialytic exercise in hemodialysis efficiency indices. *ASAIO journal*. 2011 May-Jun;57(3):213-8. PubMed PMID: 21412149.
20. Sparrow RA, Hardy JG, Fentem PH. Effect of 'antiembolism' compression hosiery on leg blood volume. *Br J Surg*. 1995 Jan;82(1):53-9. PubMed PMID: 7881957.
21. Nicolaides AN, Fernandes e Fernandes J, Pollock AV. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs in the prevention of venous stasis and postoperative deep venous thrombosis. *Surgery*. 1980 Jan;87(1):69-76. PubMed PMID: 6985760.
22. Chen AH, Frangos SG, Kilaru S, Sumpio BE. Intermittent pneumatic compression devices -- physiological mechanisms of action. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001 May;21(5):383-92. PubMed PMID: 11352511.
23. Beninson J, Levin NW, Santiago G, Paparao P, Bobola N. Use of intermittent pneumatic compression in hemodialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum*. 1974 (4):209-13. PubMed PMID: 4468419.
24. Ahsan M, Gupta M, Omar I, Frinak S, Gendjar S, Osman-Malik Y, et al. Prevention of hemodialysis-related muscle cramps by intradialytic use of sequential compression devices: a report of four cases. *Hemodialysis*

international International Symposium on Home Hemodialysis. 2004 Jul 01;8(3):283-6. PubMed PMID: 19379428.

25. Onuigbo MA. Bilateral lower extremity sequential compression devices (SCDs): a novel approach to the management of intra-dialytic hypotension in the outpatient setting--report of a case series. Renal failure. 2010 Jan;32(1):32-5. PubMed PMID: 20113263.

26. Tai DJ, Ahmed SB, Palacios-Derflingher L, Hemmelgarn BR, MacRae JM, Alberta Kidney Disease N. Pneumatic compression devices during hemodialysis: a randomized crossover trial. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2013 Apr;28(4):982-90. PubMed PMID: 23136215.

27. Zhu F, Leonard EF, Levin NW. Extracellular fluid redistribution during hemodialysis: bioimpedance measurement and model. Physiol Meas. 2008 Jun;29(6):S491-501. PubMed PMID: 18544836.

28. Power A, Charitaki E, Davenport A. Changes in Vascular Tone Occur Early During Hemodialysis Treatments Independently of Volume Reduction. Artif Organs. 2016 Jul;40(7):678-83. PubMed PMID: 26496182.

29. Sampaio MS, Ruzany F, Dorigo DM, Suassuna JH. Phosphate mass removal during hemodialysis: a comparison between eKT/V-matched conventional and extended dialysis. American journal of nephrology. 2012;36(2):121-6. PubMed PMID: 22776782.

30. Kuhlmann MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood purification*. 2010;29(2):137-44. PubMed PMID: 20093819.
31. Spalding EM, Chamney PW, Farrington K. Phosphate kinetics during hemodialysis: Evidence for biphasic regulation. *Kidney international*. 2002 Feb;61(2):655-67. PubMed PMID: 11849409.
32. Albalade M, de la Piedra C, Fernandez C, Lefort M, Santana H, Hernando P, et al. Association between phosphate removal and markers of bone turnover in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006 Jun;21(6):1626-32. PubMed PMID: 16490746.
33. Karohl C, de Paiva Paschoal J, de Castro MC, Elias RM, Abensur H, Romao JE, Jr., et al. Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010 Apr;25(4):1244-51. PubMed PMID: 20118484.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO..... Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO..... Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Avaliação hemodinâmica e de extração de solutos comparando exercício físico e compressão pneumática durante hemodiálise.

PESQUISADOR : .Rosilene Motta Elias

CARGO/FUNÇÃO: médica assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº. 84868

UNIDADE DO HCFMUSP: .IHC-serviço de nefrologia

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

Rubrica do sujeito de
pesquisa ou
responsável.....

Rubrica do
pesquisador.....

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa descobrir se o exercício físico e um aparelho que parece uma meia e fica apertando as pernas durante a hemodiálise podem evitar que o senhor(a) tenha queda de pressão e se isso vai melhorar a retirada de toxinas durante a diálise. Alguns trabalhos mostraram que o exercício aumenta a retirada de fósforo durante a diálise e que o aparelho parecido com uma meia melhorou a retirada de líquido durante a diálise.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

A pesquisa envolve a realização de exercício físico com uma bicicleta adaptada à sua cadeira de diálise, que o senhor(a) irá pedalar sentado, na primeira hora de diálise, uma única sessão. Em uma outra sessão de diálise, o senhor(a) irá usar um aparelho que funciona como uma meia de compressão também na primeira hora de diálise, em uma única sessão. Em uma outra sessão nós faremos todas as medidas mas o senhor(a) não irá fazer exercício e nem usar a meia. Ou seja, o senhor(a) será avaliado em 3 situações diferentes, uma com exercício, uma com a meia e outra sem nenhum dos anteriores. A ordem destes procedimentos será decidida por sorteio.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos;

Inicialmente o senhor(a) fará uma avaliação física com um profissional de educação física para definir qual a intensidade do exercício que o senhor(a) consegue realizar sem risco para sua saúde. Essa avaliação será marcada de acordo com a disponibilidade do seu horário e do laboratório de educação física, que fica no quarto andar do prédio de ambulatorios deste Hospital. Nós vamos colher sangue através da agulha de diálise, antes e depois da sessão, como o senhor(a) já faz de rotina uma vez por mês para os exames da diálise. Além disso, nós vamos coletar o

Rubrica do sujeito de
pesquisa ou
responsável_____

Rubrica do
pesquisador_____

líquido de diálise (que contém as toxinas retiradas) para fazer exames e descobrir quanto realmente foi retirado destas toxinas como uréia e fósforo em cada sessão de diálise. Nós vamos medir a quantidade de líquido no seu corpo através de bioimpedância, um aparelho que o senhor(a) usa de rotina na diálise e que dura 1 minuto para a realização, que será feita pré e pós diálise.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

O senhor(a) poderá se cansar com o exercício e poderá ter um pequeno desconforto com o uso da meia. A intensidade do exercício não será muito alta, na verdade será baixa, mas se o senhor(a) se cansar e decidir parar qualquer procedimento, isso não será problema e não terá nenhum prejuízo para o seu tratamento.

5 – Benefícios para o participante

Caso estejamos certos, o senhor(a) poderá se beneficiar com menor risco de baixar a pressão e com maior retirada de toxinas pela diálise. Além disso, os resultados deste estudo poderão ajudar a entender melhor como ocorre a retirada de toxinas na diálise e ajudar outros pacientes no futuro.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

O senhor(a) poderá não aceitar este estudo e continuar fazendo sua diálise como de rotina.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Rosilene Motta Elias, que pode ser encontrada no endereço Rua Enéas de Cravalho Aguiar 255, Cerqueira Cesar Telefone 2661 7167. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Rubrica do sujeito de
pesquisa ou
responsável_____

Rubrica do
pesquisador_____

09 – **Direito de confidencialidade** – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – **Despesas e compensações:** não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Rubrica do sujeito de
pesquisa ou
responsável_____

Rubrica do
pesquisador_____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " Avaliação hemodinâmica e de extração de solutos comparando exercício físico e compressão pneumática durante hemodiálise"

Eu discuti com a Dra. Rosilene Motta Elias. sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de
pesquisa ou
responsável_____

Rubrica do
pesquisador_____

APÊNDICE B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação hemodinâmica e de extração de solutos comparando exercício físico e compressão pneumática durante hemodiálise

Pesquisador: Rosilene Motta Elias

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 14052813.4.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 235.350

Data da Relatoria: 03/04/2013

Apresentação do Projeto:

Apesar de todos os avanços recentes na tecnologia de máquinas de diálise, alterações hemodinâmica, principalmente hipotensão arterial, está presente em 20 a 30% das sessões de hemodiálise. Com a ocorrência de hipotensão ocorre vasoconstricção periférica e esplâncnica na tentativa de preservar o volume sanguíneo central. Como consequência, haverá menor disponibilização de uréia do território muscular, o que poderá determinar

menor extração desse soluto. Medidas que visem aumentar o fluxo sanguíneo em membros inferiores (MMII) ou que promovam um maior retorno de sangue proveniente destes membros poderá facilitar a remoção de uréia e de outros solutos assim como podem, em teoria, minimizar os efeitos hemodinâmicos, na medida que mantêm preservado o volume sanguíneo central

Objetivo da Pesquisa:

Este estudo propõe a realização de exercício físico intradialítico (intervenção 1), compressão pneumática de MMII (intervenção 2) ou nenhuma intervenção (controle) em uma sessão de hemodiálise do meio da semana. Os pacientes serão alocados para diferentes sequências destas avaliações através de randomização. Serão avaliados: parâmetros hemodinâmicos (por medidas de pressão arterial e parâmetros de bioimpedância) e extração de solutos (através da quantificação direta do dialisato).

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

risco mínimo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

relevante

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

documentação completa, TCLE claro e bem escrito

Recomendações:

aprovar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovar

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96, cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 03 de Abril de 2013

Assinador por:
Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

APÊNDICE C – PUBLICAÇÃO NO AMERICAN JOURNAL OF NEPHROLOGY

American Journal of
Nephrology

Original Report: Patient-Oriented, Translational Research

Am J Nephrol
DOI: 10.1159/000471513

Received: October 24, 2016
Accepted: December 20, 2016
Published online: ■■■

Pneumatic Compression, But Not Exercise, Can Avoid Intradialytic Hypotension: A Randomized Trial

Valeria R.C. Álvares^a Camila D. Ramos^a Benedito J. Pereira^{a, d}
Ana Lucia Pinto^b Rosa M.A. Moysés^{a, d} Bruno Gualano^{b, c}
Rosilene M. Elias^a

^aNephrology Division, ^bLaboratory of Assessment and Conditioning in Rheumatology (LACRE),
Rheumatology Division, ^cApplied Physiology and Nutrition Research Group, Universidade de São Paulo,
and ^dUniversidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brazil

Keywords

End-stage renal disease · Blood pressure · Cicloergometry ·
Phosphate · Hemodynamic

Abstract

Background: Conventional hemodialysis (HD) is associated with dialysis-induced hypotension (DIH) and ineffective phosphate removal. As the main source of extracellular fluid removed during HD is from the legs, we sought to reduce DIH and increase phosphate removal by using cycling and pneumatic compression, which would potentially provide higher venous return, preserving central blood flow and also offering more phosphate to the dialyzer. **Methods:** We evaluated 21 patients in a randomized crossover fashion in which each patient underwent 3 different HD: control; cycling exercise during the first 60 min; and pneumatic compression during the first 60 min. Data obtained included bioelectrical impedance, hourly blood pressure measurement, biochemical parameters, and direct quantification of phosphate through the dialysate. DIH was defined as a drop in mean arterial pressure (MAP) ≥ 20 mm Hg. **Results:** There was no difference in the ultrafiltration rate ($p = 0.628$), delta weight ($p = 0.415$), delta of total, intra and extracellular body water among the control, cycling, and pneumatic compression

($p = 0.209$, $p = 0.348$, and $p = 0.467$ respectively). Delta MAP was less changed by pneumatic compression when compared to control, cycling, and pneumatic compression respectively (-4.7 [-17.2 , 8.2], -4.7 [-20.5 , -0.2], and -2.3 [-8.1 , 9.0] mm Hg; $p = 0.021$). DIH occurred in 43, 38, and 24% of patients in control, cycling, and pneumatic compression respectively ($p = 0.014$). Phosphate removal did not increase in any intervention ($p = 0.486$). Higher phosphate removal was dependent on ultrafiltration, pre dialysis serum phosphate, and higher parathyroid hormone. **Conclusion:** Pneumatic compression during the first hour of dialysis was associated with less DIH, albeit there was no effect on fluid parameters. Neither exercise nor pneumatic compression increased phosphate removal.

© 2017 S. Karger AG, Basel

Introduction

The number of both incident and prevalent end-stage renal disease (ESRD) patients has increased over the past 2 decades. Conventional hemodialysis (HD), usually performed in a 4-h thrice-weekly schedule is still the most available dialysis regimen worldwide. However, this therapy is related to dialysis-induced hypotension (DIH), as

KARGER

© 2017 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ajn

Rosilene M. Elias, MD, PhD
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Nefrologia
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º andar
São Paulo, SP CEP 05403-000 (Brazil)
E-Mail rosilenemotta@hotmail.com

© S. Karger AG, Basel

PROOF Copy
for personal
use only

ANY DISTRIBUTION OF THIS
ARTICLE WITHOUT WRITTEN
CONSENT FROM S. KARGER
AG, BASEL IS A VIOLATION
OF THE COPYRIGHT.

time and frequency changes are restricted due to the limited capacity of dialysis centers. Although HD has improved in recent years, DIH still occurs, leading to a reduction in the overall effectiveness of the treatment. That is one of the reasons why home-based dialysis has been encouraged, as it can individualize treatment, allowing longer and more frequent HD sessions, in which a low ultrafiltration rate is able to reduce DIH. Despite the high prevalence of DIH, its pathophysiology is poorly understood [1].

Hyperphosphatemia is another issue in ESRD patients, it being associated with morbidity and mortality [2]. Despite phosphate binders and diet counseling, removal of phosphate by dialysis is required. However, conventional HD is far from being considered efficient to re-establish normal phosphatemia. It has been estimated that a weekly dialysis duration of over 30 h would be needed to maintain normal serum phosphate without the use of phosphate binders [3]. Indeed, nocturnal HD, typically performed in the home setting 5–7 nights per week, removes twice as much phosphate compared to conventional HD [4], and is also a more frequently used method of dialysis. In light of this effect, it seems quite obvious that time and frequency changes are crucial to reach a better phosphate removal by HD. However, a majority of ESRD patients worldwide are still on conventional HD, and any possible improvement on this therapy is clinically relevant.

In this study, we aimed at testing 2 strategies to reduce DIH and increase phosphate removal during conventional HD: cycling and pneumatic compression. We hypothesized that by promoting increases in lower limbs' blood flow and in open capillary surface area, both cycling and pneumatic compression would reduce DIH by increasing the central volume. In addition, a higher phosphate removal would be attained, as a higher amount of this uremic toxin would reach the dialyser.

Methods

Design and Setting

This study was carried out in 3 phases in a single-center dialysis unit, in a randomly crossover design. Each patient received 3 HD sessions: control (no intervention), cycling, and pneumatic compression. As patients were on dialysis 3 times a week, this protocol was applied in the first dialysis of the week for 3 consecutive weeks (3 consecutive Tuesdays or 3 consecutive Mondays according to the schedule of each patient). Participants following simple randomization procedures were randomly assigned (computerized random numbers) to 1 (exercise) or 2 (compression) treatment groups. Then, patients were crossed to the other arm of the protocol.

The setting was an outpatient dialysis unit servicing approximately 103 patients in an academic tertiary hospital in São Paulo, Brazil. Fitness professionals supervised all cycling sessions. The same researcher (VRCA) assisted with all documentation procedures and performed data collection.

Clinical and demographic characteristics were collected at the study entry. All subjects provided written informed consent before participation. The local Research Ethics Board has approved this study (#14052813.4.0000.0068).

Subjects

Twenty-one ESRD patients, on regular, thrice-a-week HD schedule, were consecutively recruited at Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, between August 2014 and March 2016. Patients were not eligible if they were under 18 years of age, had established contraindications to exercise, were on HD for less than 3 months, or had lower limb amputation. Prescription of 4-h high flux and high efficiency HD remained unchanged during the study protocol and included blood flow at 350 ml/min, dialysate flow at 800 ml/min, and dialysate calcium concentration of 1.75 mmol/L. A new dialyzer was used in each HD session in the 3 phases of the study. All medication dosages were kept constant during the study period.

Maximal Cardiopulmonary Test

To characterize aerobic fitness and determine the intensity of the exercise session, a maximal graded exercise test was performed on a treadmill (Centurion 200, Micromed, Brazil), with increments in velocity and grade at every minute until volitional exhaustion. Oxygen consumption (VO_2) and carbon dioxide output were obtained through breath-by-breath sampling and expressed as a 30 s average using an indirect calorimetric system (Cortex – model Metalyzer IIIB, Leipzig, Germany). Heart Rate (HR) was continuously recorded at rest, during exercise and at recovery, using a 12-lead electrocardiogram (Ergo PC Elite, InC, Micromed, Brazil). The exercise test was considered to be maximal when one of the following criteria was met: VO_2 plateau (i.e., <150 ml/min increase between 2 consecutive stages), HR no less than 10 beats below age-predicted maximal HR, and respiratory exchange ratio value above 1.10. $\text{VO}_{2\text{peak}}$ was considered the average of the final 30 s of the test.

Laboratory Data

Blood sample was collected for biochemical analysis in 3 occasions in each of the HD sessions: pre dialysis, immediately post dialysis, and 60 min after the session. Serum levels of urea, potassium, albumin, phosphate, total calcium, alkaline phosphatase, bicarbonate, hemoglobin, and hematocrit were evaluated according to recommended by commercial assays. Parathyroid hormone (PTH) was measured by chemiluminescence immunoassay (reference range = 11–65 pg/mL; Roche immunoassay analyzer, Roche Diagnostics, Germany). Dialysate samples were collected from fresh dialysate and from a homogenous sample of spent dialysate after 60 min and also after the entire HD duration (4 h). The samples were then combined to determine mass transfer of phosphate and creatinine. This procedure has been validated in the literature [5, 6].

Bioelectrical Impedance

Segmental tetrapolar bioelectrical impedance (BIS) was performed in all patients, while recumbent was performed before, 0, and 60 min after each HD sessions (control, cycling or pneumatic compression), by the multifrequency InBody™ S10 (Biospace Co., Ltd., Korea) device, which allowed the assessment of the following parameters: total body water (TBW), extracellular water, and intracellular water (ICW). These parameters were also obtained from the trunk and legs. The difference in these variables between post- and pre-dialysis was named delta.

Exercise Session

In the exercise session, patients performed a 60-min bout of intradialytic exercise using a cycle ergometer (Monark, São Paulo, Brasil), starting simultaneously with the HD session, into their first HD hour. Patients performed the exercise at an HR corresponding to 60–70% of VO_{2peak} which was controlled by means of a portable rate beat (Polar Electro®, Kempele, Finland).

Pneumatic Compression

During this intervention session, patients received thigh-high pneumatic compressions using the Kendall 7,325 Response Compression System (Covidien, Mansfield, MA), which consists of the SCD RESPONSE™ controller, non-disposable tubing and single-patient-use leg garments. Sequential, circumferential, gradient compressions were applied intermittently at 45 mm Hg; cycles consisted of 11 s compression, 60 s decompression. Pneumatic compression was applied during the first 60 min of HD.

Blood Pressure Measurement

Blood pressure was recorded using an oscillometric device (Omron Corp 705 Corp, Tokyo, Japan) at the start of dialysis and then every 60 min during the session in each research HD. We defined DIH as fall in systolic blood pressure (SBP) ≥ 20 mm Hg or ≥ 10 mm Hg if pre-dialysis SBP was < 110 mm Hg or fall in mean arterial pressure (MAP) ≥ 20 mm Hg, accompanied by symptoms or saline infusion requirement. Delta of blood pressure was defined as the difference between baseline and the last measurement at the end of an HD session. MAP was calculated using a formula of the SBP and the diastolic blood pressure (DBP), which is as follows:

$$MAP = \frac{SBP + (2 * DBP)}{3}$$

Statistical Analysis

Differences in variables among control, cycling, and pneumatic compression were assessed by repeated measures ANOVA, followed by Bonferroni post-tests when significant. Fisher test was used to compare the percentages of DIH among control, cycling, and pneumatic compression. Correlations between single variables were examined by Pearson or Spearman correlations coefficients, for normally or non-normally distributed data respectively. Forward likelihood binary logistic regression was performed for phosphate removal, having values higher than median as the dependent variable and pre-dialysis serum phosphate, ultrafiltration, and hematocrit as independent variables. Data are presented as mean $\pm$ SD unless otherwise indicated. *p* values < 0.05 were considered significant. Analyses were performed using SPSS 21.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and GraphPad Prism 7.0 (CA, USA).

Table 1. Characteristics of the patients

Variable	n = 21
Age, years	44 $\pm$ 15
Male, n (%)	13 (65)
Caucasian, n (%)	12 (60)
Hemodialysis vintage, months	48 (22, 191)
Etiology of ESRD, n (%)	
Diabetes	2 (9.5)
Hypertension	3 (14.3)
Glomerulonephritis	9 (42.9)
Others or unknown	7 (33.3)
Smoking habitus, n (%)	1 (4.8)
Medications, n (%)	
ACE inhibitors and/or ARB	9 (42.8)
Beta blocker	10 (47.6)
Calcium channel blocker	6 (28.5)
Pulmonary function parameters	
Time of cycling, min	11.8 $\pm$ 2.4
FEV1, L/min	3.1 $\pm$ 0.6
MVV, L/min	116 $\pm$ 22
Maximum rate beat	132 $\pm$ 33
VO_{2peak}	23.0 $\pm$ 6.2
VO_2 /max rate beat, mL/b	12.0 $\pm$ 3.7
Maximum VE, L/min	66.5 $\pm$ 20.5
Anaerobic limit (relative VO_2)	11.8 $\pm$ 4.3
Decompensating point (relative VO_2)	19.5 $\pm$ 5.5
Maximum effort (relative VO_2)	23.3 $\pm$ 6.5

Values are expressed as mean $\pm$ SD or median (25, 75), unless indicated otherwise. ESRD, end-stage renal disease; ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; FEV1, forced respiratory volume at 1 sec; MVV, maximum voluntary ventilation; VO_2 , maximum oxygen uptake; VE, ventilator equivalents for oxygen.

Results

Subjects

Baseline demographic data and the clinical characteristics of the participants are presented in Table 1. Patients were relatively young, most of them men and Caucasian. VO_{2peak} obtained from the maximal cardiopulmonary test was low in all patients. The medical team set the dialysis prescription. A total of 63 HD sessions were studied. There was no adverse effect related to cycling and pneumatic compression during the study. Table 2 shows that except for the serum bicarbonate, there was no difference in pre-dialysis biochemical variables among control, cycling, and pneumatic compression. Total and ultrafiltration rate, and the percent reduction of urea were also comparable among conditions.

Table 2. Comparison of biochemical and dialysis variables among control, cycling, and pneumatic compression

Variables	Control	Cycling	Pneumatic compression	<i>p</i> value
Urea, mg/dL	132±31	134±30	142±24	0.258
Potassium, mmol/L	5.0±0.8	5.0±0.7	4.9±0.6	0.624
Albumin, g/dL	4.2±0.2	4.2±0.3	4.2±0.3	0.328
Phosphate, mg/dL	4.8±2.0	4.7±1.5	4.6±1.7	0.132
PTH, pg/mL	285 (195, 801)	307 (197, 741)	300 (177, 607)	0.565
Total calcium, mg/dL	8.9±0.7	8.9±0.7	8.8±0.7	0.269
Alkaline phosphatase, UI/L	93 (77, 131)	92 (79, 131)	93 (79, 130)	0.696
Serum bicarbonate, mmol/L	21.1±2.6	20.1±2.7	19.9±2.7*	0.047
Hemoglobin, g/L	11.1±1.8	11.5±1.5	11.3±1.4	0.154
Hematocrit, %	33.3±5.5	34.5±4.6	35.0±4.7	0.093
Percent reduction of urea	74±6	71±9	74±9	0.558
Ultrafiltration, L	2.4±0.9	2.3±0.8	2.5±0.9	0.319
Ultrafiltration rate, mL/kg/h	35.8±13.8	34.1±13.1	37.4±14.9	0.753

Values are expressed as mean ± SD or median (25, 75), unless indicated otherwise. PTH, parathyroid hormone. *p* values are resulting from ANOVA. * *p* < 0.05 vs. control.

Table 3. Hemodynamic and fluid distribution comparing control, cycling, and pneumatic compression

Variable	Control	Cycling	Pneumatic compression	<i>p</i> value
Pre dialysis SBP, mm Hg	136±20	141±21	134±22	0.270
Pre dialysis DBP, mm Hg	81±14	84±16	82±15	0.477
Pre dialysis MBP, mm Hg	100±15	103±17	100±16	0.245
Pre dialysis TBW, L	39.8±7.1	41.0±6.8	40.8±6.7	0.592
Pre dialysis ICW, L	24.2±4.6	25.2±4.2	25.0±4.1	0.560
Pre dialysis ECW, L	15.6±2.6	15.8±2.6	15.8±2.6	0.633
Pre dialysis trunk water, L	19.2±4.2	20.5±3.9	20.0±5.9	0.340
Pre dialysis leg water, L	16.2±3.5	17.1±3.5	16.9±3.3	0.804
Delta TBW, L	-2.4 (-3.3, -2.1)	-2.4 (-3.3, -2.1)	-2.9 (-3.8, -2.1)	0.209
Delta ICW, L	-1.0 (-1.4, -0.7)	-1.0 (-1.4, -0.7)	-1.2 (-1.5, -0.6)	0.348
Delta ECW, L	-1.4 (-1.9, -1)	-1.4 (-0.18, -1.3)	-1.7 (-2.1, -1.3)	0.367
Delta trunk water, L	-0.3 (-1.0, 0.1)	-0.7 (-0.9, -0.3)	-0.5 (-1.5, -0.2)	0.817
Delta leg water, L	-1.3 (-1.6, -0.8)	-1.4 (-1.9, -0.9)	-1.4 (-2.1, -0.9)	0.235

Values are expressed as mean ± SD or median (25, 75), unless indicated otherwise. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; TBW, total body water; ICW, intracellular water; ECW, extracellular water. *p* values are resulting from ANOVA.

As shown in Table 3, there was no difference in pre-dialysis and MAP among control, cycling, and pneumatic compression. Delta MAP was less changed by pneumatic compression when compared to control, cycling, and pneumatic compression respectively (-4.7 [-17.2, 8.2], -4.7 [-20.5, -0.2], and -2.3 [-8.1, 9.0] mm Hg; *p* = 0.021), as demonstrated in Figure 1a. The number of hypotensive episodes was also lower during the pneumatic compression (9, 8, and 5 episodes in control, cycling, and pneumatic compression respectively, *p* = 0.014; Fig. 1b).

These episodes occurred during the last 2 h of HD, and only 1 was symptomatic. The behavior of SBP and DBP during the entire HD session is illustrated in Figure 1c. There was no difference among DBP measurements in any phase of the protocol. SBP has dropped significantly in control (*p* = 0.026) and exercise (*p* = 0.003), which was not observed during pneumatic compression (*p* = 0.279) as shown in Figure 1c.

BIS data revealed that most of the water removed came from the legs; the amount of total, extra- and ICW re-

Fig. 1. a Delta mean arterial pressure (measurement at the end of hemodialysis – measurement at the beginning of hemodialysis [HD]) comparing control, cycling, and pneumatic compression; lines are representing median (25.75); * indicates difference from control. **b** Total number of hypotensive episodes in each session

comparing control, cycling, and pneumatic compression. **c** Systolic and diastolic blood pressure (DBP) measurements pre HD, with 1, 2, and 3 h of the procedure and at the end of session (post HD). *p* values are resulting from repeated measures ANOVA. There were no differences among DBP in any phase of the study.

moved was among conditions for total body content, trunk, and legs.

There was no difference in creatinine mass removal among control, cycling, and pneumatic compression (143 ± 87 , 181 ± 120 , and 120 ± 67 mg/session respectively, $p = 0.569$). Phosphate removal at 60 min during control, cycling, and pneumatic compression did not differ (194 [146 , 255], 192 [49 , 244], and 195 [144 , 241] g respectively; $p = 0.538$). A similar result was observed

when phosphate removal was calculated during the entire HD session in control, cycling, and pneumatic compression (777 [582 , $1,021$], 776 [581 , 976], and 777 [580 , 970] mg respectively; $p = 0.486$), as shown in Figure 2. Of note, 61.9, 42.8, and 52.4% of patients during control, cycling, and pneumatic compression, respectively, have started HD with serum phosphate levels lower than 4.5 mg/dL.

Analyzing the entire group (63 HD procedures), the median phosphate removal was 776 mg, ranging from

Fig. 2. Phosphate removal during the entire hemodialysis session in control, exercise, (cycling) and pneumatic compression. Symbols and lines represent median and interquartile ranges respectively.

193 to 2,524 mg. There was a correlation between phosphate removal and pre-dialysis serum phosphate ($r = 0.455$, $p = 0.0001$), PTH ($r = 0.264$, $p = 0.037$), hematocrit ($r = -0.349$, $p = 0.005$), and ultrafiltration volume ($r = 0.344$, $p = 0.006$). Patients with higher phosphate removal (above median) had higher ultrafiltration ($2,777 \pm 886$ vs. $2,106 \pm 756$ mL, $p = 0.002$), higher pre dialysis PTH (531 [228, 979] vs. 254 pg/mL [182, 401], $p = 0.011$) and higher serum phosphate (5.2 ± 1.7 vs. 4.2 ± 1.6 mg/dL, $p = 0.018$). In a logistic regression analysis, ultrafiltration (HR 1.010, CI 1.003–1.017, $p = 0.008$) and PTH (HR 1.002, 95% CI 1.000–1.003, $p = 0.031$) remained independently associated with phosphate removal (-2 log likelihood 71.818), in a model adjusted for pre-dialysis serum phosphate, intervention type, and hematocrit.

Discussion

The main finding of this study is that pneumatic compression during the first hour of a conventional HD promoted better hemodynamic tolerability, with fewer DIH episodes. Additionally, there was no beneficial effect of cycling or pneumatic compression in improving phosphate removal by HD.

DIH is usually associated with a burden of symptoms such as muscle cramps, abdominal and chest pain, nausea and vomiting, weakness, dyspnea, dizziness, anxiety, and sweating, which significantly diminish patient's quality of

life [7]. In addition, DIH is independently associated with mortality [7, 8], so that any attempt to reduce its prevalence is warranted.

Pneumatic compression devices are used in a well-established preventative therapy for deep venous thrombosis [9]. Our study was conceived with the notion that pneumatic compression devices would maintain central blood volume during HD, and thus promote better hemodynamic stability during dialysis because when sequential compression is applied to the limbs, a pressure gradient is created, accelerating blood flow [9], increasing leg blood volume [10], and potentially increasing cardiac venous return [9, 11]. Studies that have applied pneumatic compression in dialysis patients are rare. The first description was dated from 1974 when this device was used to optimize ultrafiltration in edematous patients on HD [12]. In 2004, its ability to prevent intradialytic muscle cramps was demonstrated [13]. The first attempt to use pneumatic compression to prevent hypotension was initially reported in 3 patients on dialysis [14]. However, a randomized study involving 51 patients that assessed hemodynamic and fluid parameters showed that pneumatic compression promoted a greater reduction in TBW, although no effect on DIH was observed [15]. Our study has met with divergent results as we found that pneumatic compression improved DIH, although it was in line with previous data in not showing a higher preservation of a central volume. It should be mentioned that we targeted the same dry weight in the 3 HD sessions, which precluded us to affirm that the ultrafiltration tolerability would increase with any studied intervention.

It is already known that at rest, the majority of intramuscular capillaries are collapsed, which implies that some regions of the skeletal muscles are not accessed by dialysis. However, during exercise, blood flow may rise from 3 to 4 mL/min per 100 g to 80 mL/min per 100 g, depending on the intensity of activity, opening the capillary beds of the muscles. This increase in perfusion increases the area of exchange between the intracellular and intravascular compartments. It was postulated that exercise during HD would increase the flow of solutes from tissues to the vascular compartment and that these solutes would have greater access to the membrane of the dialyzer, thereby increasing the dialysis efficiency [16, 17]. Most studies involving exercise in patients on dialysis were limited to assess the long-term effects on aerobic capacity of individuals [18–20]. A few studies have addressed the acute effects of intradialytic exercise, with focus on increasing dialysis efficacy and solute removal [16,

17, 21]. Even with a largely different methodology, as exercise prescriptions involved different intensity, duration, and frequency, studies have showed an improvement on single-pool Kt/V in 2 studies [16, 21], although some controversy exists [17]. To our knowledge, only 1 study has assessed phosphate removal based on dialysate, with higher removal having been observed [17]. We found no impact of cycling in both dialysis efficacy (measured by urea reduction rate and creatinine mass removal) and phosphate removal. In view of the controversial literature, the question as to whether acute exercise during HD can increase dialysis efficacy and phosphate removal is still not completely elucidated. Our findings do not oppose the importance of chronic exercise on well-being and aerobic capacity but indicate the need of new studies before concluding on the role of acute exercise on phosphate removal during a conventional HD.

The reason why interventions during the first 60 min of HD would impact the fall of blood pressure that typically occurs at the end of the procedure deserves some comments. Interventions that potentially change fluid distribution among compartments may avoid hypotension, as intradialytic fluid redistribution may cause hypotension [22]. In addition, legs are the main source of volume available for ultrafiltration. Indeed, monitoring calf circumference is a tool to monitor excessive extracellular volume removal. Power et al. [23] have shown that hypotension can also result from a reduction in vascular tone that can happen by 20 min of HD, when minimal ultrafiltration has occurred. In this study, we demonstrated that pneumatic compression applied during the first 60 min of HD could avoid drop in SBP toward to the end of HD.

The kinetics of phosphorus during HD is complex. Phosphate levels markedly decrease during the first hour after dialysis, and afterwards removal is no longer changed, reaching a plateau [24]. It might be possible that there are phosphate compartments that are not accessed during the HD process, making conventional dialysis ineffective for its removal [16, 25, 26]. Dialysis reduces serum levels but not as efficiently as it removes intracellular stores, which reduces the impact of HD on the total body mass of this solute. After minutes to hours of dialysis, there is a rebalancing between the compartments, with a further increase in serum levels of solutes, a phenomenon known as rebound [17]. In our study, phosphate extraction was calculated both in total dialysis time and after the intervention (1 h from the start of the session), by direct quantification in dialysate. Some studies that have shown higher phosphorus extraction with intradialytic exercise

were based on pre- and post-HD blood samples for evaluation of this extraction [16, 21, 27, 28]. Besides pre-dialysis phosphate, other factors can influence its removal during HD, such as higher PTH, which enhances the release of phosphate from bones. Albalade et al. [29] found that serum phosphate and the PTH/osteoprotegerin ratio were a positive predictive factor of phosphate removal, which reinforces the importance of bone turnover in phosphate elimination. In agreement with this finding, Karohl et al. [30] also showed that calcium balance during HD was dependent on bone remodeling, as estimated by PTH and osteocalcin. The current study confirmed these data by demonstrating a correlation between phosphate removal and PTH, and higher phosphate removal among patients with PTH values greater than 300 pg/mL. Indeed, PTH was independently related with phosphate removal.

There are several strengths in our study: the inclusion of a control condition, the measurement of body fluids based on segmental bioimpedance, and the assessment of phosphate removal directly on dialysate. Two different interventions were tested in a repeated measures design. Our study also had limitations, which included the small sample size, and the lack of assessment of other small and middle uremic toxins removal. In addition, we are aware that blood pressure measurements each 15 min would be more accurate to assess hemodynamic changes. It should also be mentioned that patients liked the experience of getting the exercise done, although they judged the compression more comfortable. Finally, we cannot exclude the possibility that our findings are confounded by factors that we could not ascertain.

In conclusion, we found that pneumatic compression during the first hour of HD was associated to lower DIH episodes when compared to control and cycling. Neither cycling nor pneumatic compression increased the phosphate removal during a conventional HD.

Acknowledgments

We are grateful to all nursing staff and patients who participated in this project. We thank Ana Paula Zulfke Duarte for her help in setting up the pneumatic compression device. We also thank the entire team from the Laboratory of Assessment and Conditioning in Rheumatology and Ivone B Oliveira from Medical Investigation Laboratory (LIM-16).

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Palmer BF, Henrich WL: Recent advances in the prevention and management of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:8–11.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–2218.
- Kjellstrand CM, Ing TS, Kjellstrand PT, Odar-Cederlof I, Lagg CR: Phosphorus dynamics during hemodialysis. *Hemodial Int* 2011;15:226–233.
- Daugirdas JT, Chertow GM, Larive B, Pieratos A, Greene T, Ayus JC, Kendrick CA, James SH, Miller BW, Schulman G, Salusky IB, Klinger AS: Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group: Effects of frequent hemodialysis on measures of ckd mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:727–738.
- Argiles A, Fichoux A, Thomas M, Bosc JY, Kerr PG, Lorho R, Flavier JL, Stec F, Adele C, Leblanc M, Garred LJ, Canaud B, Mion H, Mion CM: Precise quantification of dialysis using continuous sampling of spent dialysate and total dialysate volume measurement. *Kidney Int* 1997;52:530–537.
- Cheng YL, Shek CC, Wong AK, Wong FK, Chau KF, Li CS: A partial dialysate collection method. *Int J Artif Organs* 1997;20:14–17.
- Gul A, Miskulin D, Harford A, Zager P: Intradialytic hypotension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25:545–550.
- Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E: Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:1212–1220.
- Nicolaidis AN, Fernandes e Fernandes J, Pollock AV: Intermittent sequential pneumatic compression of the legs in the prevention of venous stasis and postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1980;87:69–76.
- Sparrow RA, Hardy JG, Fentem PH: Effect of 'antibolism' compression hosiery on leg blood volume. *Br J Surg* 1995;82:53–59.
- Chen AH, Frangos SG, Kilari S, Sumpio BE: Intermittent pneumatic compression devices – physiological mechanisms of action. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:383–392.
- Beninson J, Levin NW, Santiago G, Paparao P, Bobola N: Use of intermittent pneumatic compression in hemodialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1974;4:209–213.
- Ahsan M, Gupta M, Omar I, Frinak S, Gendjar S, Osman-Malik Y, Yee J: Prevention of hemodialysis-related muscle cramps by intradialytic use of sequential compression devices: a report of four cases. *Hemodial Int* 2004;8:283–286.
- Onuigbo MA: Bilateral lower extremity sequential compression devices (scds): a novel approach to the management of intra-dialytic hypotension in the outpatient setting – report of a case series. *Ren Fail* 2010;32:32–35.
- Tai DJ, Ahmed SB, Palacios-Derflingher L, Hemmelgarn BR, MacRae JM: Alberta Kidney Disease Network: pneumatic compression devices during hemodialysis: A randomized crossover trial. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:982–990.
- Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE: Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:680–687.
- Orcy R, Antunes MF, Schiller T, Seus T, Bohlke M: Aerobic exercise increases phosphate removal during hemodialysis: a controlled trial. *Hemodial Int* 2014;18:450–458.
- Lopes AA, Lantz B, Morgenstern H, Wang M, Bieber BA, Gillespie BW, Li Y, Painter P, Jacobson SH, Rayner HC, Mapes DL, Vanholder RC, Hasegawa T, Robinson BM, Pisoni RL: Associations of self-reported physical activity types and levels with quality of life, depression symptoms, and mortality in hemodialysis patients: the dopps. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1702–1712.
- Thompson S, Klarenbach S, Molzahn A, Lloyd A, Gabrys I, Haykowsky M, Tonelli M: Randomised factorial mixed method pilot study of aerobic and resistance exercise in haemodialysis patients: DIALY-SIZE! *BMJ Open* 2016;6:e012083.
- Bohm C, Stewart K, Onyskie-Marcus J, Eslinger D, Kriellaars D, Rigatto C: Effects of intradialytic cycling compared with pedometry on physical function in chronic outpatient hemodialysis: a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1947–1955.
- Kong CH, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K: The effect of exercise during haemodialysis on solute removal. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2927–2931.
- Zhu F, Leonard EF, Levin NW: Extracellular fluid redistribution during hemodialysis: Bioimpedance measurement and model. *Physiol Meas* 2008;29:S491–S501.
- Power A, Charitaki E, Davenport A: Changes in vascular tone occur early during hemodialysis treatments independently of volume reduction. *Artif Organs* 2016;40:678–683.
- Sampaio MS, Ruzany F, Dorigo DM, Suassuna JH: Phosphate mass removal during hemodialysis: a comparison between ekt/v-matched conventional and extended dialysis. *Am J Nephrol* 2012;36:121–126.
- Kuhlmann MK: Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010;29:137–144.
- Spalding EM, Chamney PW, Farrington K: Phosphate kinetics during hemodialysis: evidence for biphasic regulation. *Kidney Int* 2002;61:655–667.
- Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG: Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43:85–89.
- Giannaki CD, Stefanidis I, Karatzafiri C, Liakos N, Roka V, Ntente I, Sakkas GK: The effect of prolonged intradialytic exercise in hemodialysis efficiency indices. *ASAIO J* 2011;57:213–218.
- Albalade M, de la Piedra C, Fernandez C, Lefort M, Santana H, Hernandez P, Hernandez J, Caramelo C: Association between phosphate removal and markers of bone turnover in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1626–1632.
- Karohl C, de Paiva Paschoal J, de Castro MC, Elias RM, Abensur H, Romao JE Jr, Passlick-Deetjen J, Jorgetti V, Moyses RM: Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1244–1251.