

**ISIS DE SOUSA FERREIRA CORDEIRO**

**Remoção de moléculas em diálise de pacientes crônicos: um estudo comparativo entre hemodiálise de alto fluxo, hemodiafiltração *online* e hemodiálise com dialisadores de médio *cutoff***

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

Programa de Nefrologia

Orientador: Dr. Bruno Caldin da Silva

**São Paulo**

**2022**

**ISIS DE SOUSA FERREIRA CORDEIRO**

**Remoção de moléculas em diálise de pacientes crônicos: um estudo comparativo entre hemodiálise de alto fluxo, hemodiafiltração *online* e hemodiálise com dialisadores de médio *cutoff***

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

Programa de Nefrologia

Orientador: Dr. Bruno Caldin da Silva

**São Paulo**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cordeiro, Isis de Sousa Ferreira  
Remoção de moléculas em diálise de pacientes  
crônicos : um estudo comparativo entre hemodiálise  
de alto fluxo, hemodiafiltração online e hemodiálise  
com dialisadores de médio cutoff / Isis de Sousa  
Ferreira Cordeiro. -- São Paulo, 2022.  
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Nefrologia.  
Orientador: Bruno Caldin da Silva.

Descritores: 1.Microglobulina beta-2 2.Clearance  
3.Hemodiafiltração 4.Hemodiálise 5.Filtros de  
membranas 6.Toxinas urêmicas

USP/FM/DBD-496/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço o meu orientador, Dr. Bruno Caldin da Silva, por toda a paciência e por sempre me apoiar, incentivar e persistir na realização deste projeto.

Os Enfermeiros Edilene Maria dos Santos, Erica Adelina Guimarães Silva, Marina Romagnoli, Mariana Hayashi, Ofélia Toyomi, Telma Regina Gonçalves Pereira dos Santos, Rodrigo de Souza Adão, que me apoiaram na conclusão deste trabalho. Sem eles, não seria possível.

A equipe de técnicos e auxiliares de enfermagem por todo apoio técnico. Sem ajuda destas pessoas não seria possível a realização deste trabalho.

Aos pacientes da Unidade de Diálise do Hospital das clínicas da FMUSP, por estarem sempre dispostos a contribuir com cada etapa deste estudo.

# DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado:

À minha família, que é minha inspiração e fortaleza.

Meus Pais, Haroldo e Rosana

Meu marido, Giovanni

Meus filhos, Giovanna, Luigi e Lorenzo

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

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

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

## RESUMO

Cordeiro ISF. Remoção de moléculas em diálise de pacientes crônicos: um estudo comparativo entre hemodiálise de alto fluxo, hemodiafiltração *online* e hemodiálise com dialisadores de médio *cutoff* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** A hemodiálise convencional (HD) é o método de eleição para tratamento dos pacientes com doença renal crônica (DRC) estágio final. O desenvolvimento de métodos convectivos e de membranas de alto fluxo permitiu uma maior eficiência na remoção de moléculas de peso molecular intermediário, reduzindo as complicações clínicas associadas à retenção dessas toxinas urêmicas. O objetivo do estudo é comparar a depuração e excreção de moléculas de diferentes pesos moleculares em três modalidades de diálise: HD de alto fluxo, hemodiafiltração com reposição pós-capilar *online* (oIHDF) e hemodiálise com membranas de médio *cutoff* (MCO-HD).

**Método:** este é um estudo prospectivo, randomizado e *cross-over*, envolvendo 16 pacientes em hemodiálise. Metade da coorte de pacientes prevalentes em HD de alto fluxo foi randomizada para realização de oIHDF e os demais pacientes para COM-HD. Após um período de 4 semanas, os pacientes retornavam para HD de alto fluxo por um período de 2 semanas. Após, os pacientes que inicialmente foram randomizados para HD de alto fluxo foram submetidos a MCO-HD e vice-versa. A prescrição de diálise foi mantida durante todo o estudo. A temperatura do dialisato foi fixada em 36°C e somente capilares de uso único foram empregados. **Resultados:** Dos 16 pacientes que foram triados e aceitaram a participar do estudo, a idade média foi de 40,7±13,5 anos, e 69% eram do gênero masculino. A maioria possui acesso fistula arterio-venosa (87%) e hipertensão arterial foi a principal etiologia para a DRC. Comparando os 3 tratamentos não houve diferenças significativas quanto ao peso seco e ultrafiltração (p=0,998 e p=0,910, respectivamente). Não houve diferenças entre os grupos com relação à massa extraída de fósforo e uréia (p=0,895 e p=0,31, respectivamente). Os níveis séricos de  $\beta_2$ M pós-diálise foram maiores em hemodiálise de alto fluxo em comparação tanto à oIHDF quanto MCO-HD, respectivamente: 11,6  $\mu$ g/ml vs. 5,7  $\mu$ g/ml (p<0,05) e 5,6  $\mu$ g/ml (p<0,05). O clearance de  $\beta_2$ M em HD foi

significativamente menor em relação à olHDF e MCO-HD, respectivamente: 43 (37; 53) ml/min vs. 64 (48; 85) ml/min e 69 (58; 86) ml/min,  $p = 0,05$  para ambos.

**Conclusão:** Tanto a olHDF e MCO-HD tiveram um desempenho semelhante e foram mais eficientes do que a HD em relação a depuração de  $\beta_2M$ , levando a níveis mais baixos de  $\beta_2M$  pós-diálise.

**Palavras-chave:** Microglobulina beta-2. Clearance. Hemodiafiltração. Hemodiálise. Filtros de membranas. Toxinas urêmicas.



## ABSTRACT

Cordeiro ISF. Removal of molecules in dialysis of chronic patients: a comparative study between high-flux hemodialysis, *online* hemodiafiltration and hemodialysis with medium *cutoff* dialyzers [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

**Introduction:** Hemodialysis (HD) is the mainstay treatment for patients with end stage renal disease (ESRD). The development of convective methods for solute clearance and the use of high-flux membranes elicited a more efficient clearance of middle molecules, thus reducing clinical complications associated with these uremic toxins. The objective of this study was to compare clearance and mass extraction of molecules with different molecular in three dialysis modalities: high-flux hemodialysis, online post-dilution hemodiafiltration (oIHDf) and HD using medium cutoff membranes (MCO-HD).

**Methods:** this is a prospective, randomized and cross-over trial that included 16 prevalent hemodialysis patients. Half of the cohort was randomized for switching from high-flux HD to oIHDf and the remaining patients to MCO-HD. After a four-week period, patients returned to high-flux HD for 2 weeks. Then, patients underwent to the other dialysis modality for another four-week period, in a cross-over design. The same dialysis prescription was maintained throughout the study duration. Dialysate temperature was set to 36 °C and only disposable dialyzers were used. **Results:** Sixteen patients were included in this trial. Mean age was 40.7±13.5 years and 69% were male. Almost all patients had arteriovenous fistula for dialysis access (87%) and arterial hypertension was the main etiology for ESRD. Comparing the three groups, there were no significant differences regarding dry weight and ultrafiltration ( $p = 0.998$  and  $p=0.910$ , respectively). There were no differences between groups regarding phosphorus and urea mass extraction ( $p=0.895$  e  $p=0.31$ , respectively). Post-dialysis serum  $\beta_2$ M levels were higher in high-flux HD, in comparison to oIHDf and MCO-HD, respectively: 11.6  $\mu\text{g/ml}$  vs. 5.7  $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0.05$ ) and 5.6  $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0.05$ ).  $\beta_2$ M clearance in high-flux HD was significantly lower in comparison to both oIHDf and MCO-HD, respectively: 43 (37; 53) ml/min vs. 64 (48; 85) ml/min and 69 (58; 86) ml/min,  $p=0,05$  for both. **Conclusion:** Both oIHDf and MCO-HD had similar performance and were

more efficient than high-flux HD for  $\beta_2$ M clearance, resulting in lower post-dialysis  $\beta_2$ M levels.

**Keywords:** Beta-2 microglobulin. Clearance. Hemodiafiltration. Hemodialysis. Membrane filters. Uremic toxins.

## LISTAS DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Representação de membranas de baixo fluxo e alto fluxo.....	21
<b>Figura 2</b> - Representação da hemodiálise.....	22
<b>Figura 3</b> - Desenho do protocolo do estudo.....	29
<b>Figura 4</b> - Bomba de infusão conectada à mangueira de drenagem. Detalhe em destaque (círculo vermelho) da bomba de infusão conectada à mangueira de drenagem, utilizada para a coleta parcial e homogênea do dialisato a uma taxa de 1L/h. ....	31
<b>Figura 5</b> - Alocação dos pacientes .....	36
<b>Figura 6</b> - Concentração intradialítica de $\beta$ 2M sérica ( $\mu$ g/ml), * $p < 0,001$ HD vs olHDF e † $p < 0,001$ HD vs MCO-HD.....	40
<b>Figura 7</b> - Clearance de $\beta$ 2M (ml/min), * $p = 0,034$ HD vs olHDF; † $p = 0,02$ HD vs MCO-HD. ....	41
<b>Figura 8</b> - Massa extraída de $\beta$ 2M (mg/sessão) .....	41

## LISTAS DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Relação dos exames séricos e do efluente coletados .....	31
<b>Tabela 2</b> - Relação da aplicabilidade das avaliações hemodinâmicas .....	33
<b>Tabela 3</b> - Dados clínicos .....	37
<b>Tabela 4</b> - Resultados laboratoriais .....	38
<b>Tabela 5</b> - Dados hemodinâmicos .....	42
<b>Tabela 6</b> - Dados de análise espectral de bioimpedância elétrica .....	43
<b>Tabela 7</b> - Escore de Fadiga.....	43

## ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ACT	<i>água corporal total</i>
AEC	<i>água extracelular</i>
AF	<i>ângulo de fase</i>
CS	<i>coeficiente de sieving</i>
Da	<i>Daltons</i>
DBic	<i>concentração de bicarbonato no dialisato</i>
DK	<i>concentração de potássio no dialisato</i>
DNa	<i>concentração de sódio no dialisato</i>
DRC	<i>Doença renal crônica</i>
EAV	<i>enxerto arteriovenoso</i>
EUTox	<i>European Uremic Toxin Work Group</i>
FA	<i>fibrilação atrial</i>
FAV	<i>fístula arteriovenosa</i>
FSS	<i>escala de severidade de fadiga</i>
HCFMUSP	<i>Instituto Central Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo</i>
HD	<i>Hemodiálise</i>
HDF	<i>hemodiafiltração</i>
IC	<i>insuficiência cardíaca</i>
IS	<i>indoxil-sulfato</i>
KDQ	<i>cálculo dos clearances</i>
MCO	<i>médio cutoff</i>
MFIS	<i>Escala de impacto da fadiga modificada</i>
MIG	<i>massa isenta de gordura</i>
MTDQ	<i>massa total extraída</i>
oIHDF	<i>hemodiafiltração online</i>
PAD	<i>pressão arterial diastólica</i>
PAS	<i>pressão arterial sistólica</i>
PM	<i>peso molecular</i>
RFG	<i>ritmo de filtração glomerular</i>
RO	<i>retention onset</i>
RVP	<i>resistência vascular periférica</i>
$\beta$ 2M	<i><math>\beta</math>2-microglobulina</i>

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
1.1	Epidemiologia da Doença Renal	16
1.2	Toxinas urêmicas	17
1.3	Princípios físicos da Hemodiálise	18
1.4	Propriedades da membrana	20
1.5	Hemodiálise convencional	22
1.6	Hemodiafiltração	23
1.7	Hemodiafiltração online	24
1.8	Hemodiálise com capilares de médio cutoff	25
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>26</b>
2.1	Objetivo Principal	26
2.2	Objetivos Secundários	26
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>27</b>
3.1	Dados clínicos e laboratoriais	27
3.2	Tratamento dialítico	28
<b>4</b>	<b>DESENHO DO ESTUDO</b>	<b>29</b>
4.1	Coleta das amostras de sangue e efluentes para avaliação da cinética de solutos	30
4.2	Bioimpedância elétrica	32
4.3	Aferição de variáveis hemodinâmicas	32
4.4	Escala de severidade da fadiga	33
<b>4.5</b>	<b>Avaliação da remoção dos solutos</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>Análise Estatística</b>	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>Cálculo de amostra</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>36</b>

<b>8</b>	<b>Dados clínicos .....</b>	<b>37</b>
<b>9</b>	<b>Dados laboratoriais .....</b>	<b>38</b>
<b>10</b>	<b>Dados hemodinâmicos, de bioimpedância elétrica e de fadiga .....</b>	<b>42</b>
<b>11</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>12</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>13</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>49</b>
<b>14</b>	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>55</b>
<b>15</b>	<b>APÊNDICE1 - ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA BLOOD PURIFICACION.....</b>	<b>55</b>
<b>16</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>56</b>
<b>17</b>	<b>ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .</b>	<b>56</b>
<b>18</b>	<b>ANEXO B - ESCALA DE SEVERIDADE DE FADIGA .....</b>	<b>58</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma condição que se caracteriza pelo declínio da função renal, com redução progressiva do ritmo de filtração glomerular (RFG). No curso da DRC há retenção de diversos solutos que seriam normalmente eliminados na urina pelo rim saudável, ocasionando deterioração de funções bioquímicas, biológicas e fisiológicas multissistêmicas, culminando com manifestações clínicas que caracterizam a síndrome urêmica.<sup>1</sup>

## 1.1 *Epidemiologia da Doença Renal*

A DRC representa um grande impacto na saúde pública e vem apresentando aumento dos casos registrados mundialmente. No Brasil, há cerca de 130.000 pacientes em hemodiálise (HD) e as taxas de mortalidade encontrada nesses pacientes é da ordem de 24%.<sup>2</sup> Pesquisas recentes mostram que a incidência da doença cresce cerca de 10% ao ano.<sup>3</sup>

A explicação para essa elevada taxa de mortalidade decorre da elevada incidência da DRC em idosos e das comorbidades associadas, como doenças cardiovasculares, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, doença mineral óssea e hipertrofia ventricular esquerda.<sup>4-6</sup> Além disso, pacientes em HD são submetidos à realização de circulação extracorpórea de forma frequente, com intensas variações volêmicas e da composição eletrolítica corporal. Soma-se a isso o fato que diversas toxinas urêmicas não são removidas durante as sessões de HD.<sup>7</sup>

O aprimoramento dos equipamentos, das membranas de diálise e do processo dialítico tem sido intenso nas últimas décadas, como forma de atenuar as complicações do método, reduzir o risco cardiovascular dos pacientes e, em última instância, prolongar a sobrevida dos pacientes em diálise.<sup>8</sup> A remoção de toxinas urêmicas em pacientes dialíticos também possui associação com desfechos clínicos nessa população.



## 1.2 Toxinas urêmicas

A síndrome urêmica tem um impacto negativo sobre os pacientes com DRC, caracterizada por diversas manifestações clínicas decorrentes da perda progressiva da função renal, com alterações bioquímicas, volêmicas e funcionais, levando a um acúmulo de resíduos orgânicos.<sup>9,10</sup>

Em rins normais, a unidade funcional conhecida por néfron, tem a função de ultrafiltrar o sangue e reabsorver líquidos e solutos, formando a urina final. Em condições fisiológicas normais, ele permite a filtração de moléculas com peso molecular (PM) de 50.000 a 58.000 Daltons (Da) aproximadamente.<sup>11</sup> Com a perda da função renal, há conseqüente aumento de concentração dessas moléculas, além de distúrbios da função tubular e endócrina, alteração do volume e composição eletrolítica dos fluidos corporais e a deficiência ou excesso de vários hormônios.

As toxinas urêmicas são compostas por solutos orgânicos que normalmente são excretados e metabolizados pelos rins. O seu acúmulo em pacientes com DRC é potencialmente tóxico ao organismo. Existem mais de 150 compostos de toxinas urêmicas listadas pelo European Uremic Toxin Work Group (EUTox).<sup>12</sup> Tais toxinas urêmicas podem ser classificadas de acordo com as suas características físico-químicas, tamanho, pesos moleculares, facilidade de remoção por diálise e por seu local de produção (microbiota intestinal, metabolismo endógeno ou ingeridas através da alimentação).

As toxinas urêmicas são classificadas de acordo com seu PM em três grandes grupos:<sup>13</sup>

**Moléculas pequenas:** moléculas pequenas, solúveis em água, com PM <500 Da. As principais moléculas deste grupo incluem uréia, creatinina e fósforo, que são facilmente removidas por diálise. A uréia é a mais frequentemente reportada, possui PM ao redor de 60 Da, sendo frequentemente utilizada como marcador de eficiência da hemodiálise.

**Moléculas médias:** compostas por PM moderadamente elevados >500 Da. Algumas dessas moléculas podem ser tóxicas ao organismo, como por exemplo, os peptídeos, a  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2M$ ), que está associada à amiloidose relacionada à diálise, a

leptina, que está relacionada à desnutrição, a prolactina, que está associada à infertilidade de mulheres dialíticas, a hepcidina, que está relacionada à anemia de pacientes com DRC, entre outras.<sup>14,15</sup> A HD apresenta importante limitação para remoção dessas toxinas. O emprego de membranas com poros maiores ou a diálise peritoneal são opções para otimizar a remoção dessas toxinas.

**Moléculas ligadas à proteína:** essas moléculas possuem semelhanças com as moléculas intermediárias, devido ao fato de se conjugarem as proteínas; apresentam PM variável e também podem ser tóxicas. A HD não é capaz de eliminar completamente esse tipo de moléculas, gerando acúmulo no plasma e toxicidade. Alguns exemplos dessas toxinas são indoxil-sulfato (IS), homocisteína, p-cresol, entre outros.

Métodos convectivos, como a hemodiafiltração online (olHDF), têm sido extensamente estudados recentemente pela propriedade de remoção de moléculas de PM intermediário.<sup>16</sup> Mais recentemente, membranas para HD com alta permeabilidade a moléculas médias e com retenção seletiva de albumina também tem surgido como opção para os métodos convectivos. Tais membranas são denominadas de médio *cutoff* (MCO) e tem sido empregada com o intuito de aumentar a extração de moléculas médias.<sup>8</sup>

### **1.3 Princípios físicos da Hemodiálise**

A função básica dos rins é remover do plasma sanguíneo substâncias tóxicas ao organismo, como ureia, creatinina, ácido úrico e uratos. Este processo é realizado através da filtração, reabsorção e secreção tubular.<sup>17</sup>

O objetivo da HD é reproduzir as funções dos rins, extrair as substâncias nitrogenadas tóxicas do sangue e remover o excesso de água, por meio de um filtro de membrana porosa. A HD tem como princípio três processos físicos para a depuração: difusão, ultrafiltração (convecção) e adsorção, que ocorrem entre o sangue e solução dialítica.

## DIFUSÃO

A remoção dos solutos por difusão é consequência do movimento molecular aleatório. À medida que uma molécula de soluto se move, ela colide com a membrana do capilar e passa pelo poro da mesma para a solução de diálise. O PM de um soluto é o que define a velocidade do seu transporte. Um soluto de baixo PM pode colidir com a membrana com bastante frequência e com uma velocidade alta. As moléculas grandes difundem-se lentamente e com velocidade baixa e sua colisão com a membrana tem baixa frequência.<sup>18</sup>

As membranas com alta permeabilidade à água e com poros grandes (alto fluxo) apresentam resistência muito baixa e facilitam a difusão das moléculas. Se a membrana for espessa (baixo fluxo) com pouca quantidade de poros ou poros mais estreitos haverá maior dificuldade no transporte de determinadas moléculas.<sup>19</sup>

Neste caso, o clearance é puramente difusível, que promove extração adequada de moléculas pequenas, porém com pequena extração de moléculas médias.

## ULTRAFILTRAÇÃO

Outro mecanismo de transporte de solutos através das membranas semipermeáveis é a ultrafiltração (convecção), que é o movimento do solvente e tem como objetivo principal a regulação do excesso de líquidos. Proporciona a remoção de moléculas maiores e está associado ao fluxo fluido através das membranas de diálise. As moléculas da água são muito pequenas e atravessam todas as membranas semipermeáveis. Na ultrafiltração, a água é impulsionada por uma força hidrostática ou osmótica e empurrada através da membrana. Os solutos que conseguem passar facilmente através dos poros são carregados juntamente com a água em concentrações semelhantes às originais.<sup>20</sup>

Em condições de alto fluxo, a redução pronunciada da pressão que ocorre ao longo dessas membranas altamente permeáveis normalmente resulta em queda de pressão na porção distal da fibra (que são menores do que a pressão correspondente ao compartimento da solução de diálise). Este fenômeno é conhecido como *backfiltration* (retorno do ultrafiltrado) da solução de diálise durante a HD de alto fluxo.<sup>20</sup>

Nesta situação, o clearance de moléculas ocorre pelos mecanismos de *filtration e backfiltration*. Depende de capilares de alto fluxo para ocorrer.

### **ADSORÇÃO**

A adsorção é um mecanismo de retirada de solutos pelos filtros de HD como os compostos hidrofóbicos como peptídeos e proteínas. Ocorre principalmente dentro da estrutura de poros de membrana ao invés de ocorrer na superfície que entra em contato com o sangue apenas. Portanto quanto maior o poro, maior potencial de adsorção.<sup>21</sup> A remoção de toxinas urêmicas ligadas a proteínas depende da fração livre no plasma e também da velocidade que estas toxinas se desligam da proteína, esta remoção é pequena. A adsorção contribui para a remoção de moléculas maiores como a  $\beta_2M$ .

## **1.4 Propriedades da membrana**

O filtro artificial conhecido como dialisador ou capilar, é uma estrutura em formato tubular, composto por milhares de fibras ocas com poros microscópicos em seu interior. Um dialisador adulto típico possui cerca de 15.000 fibras ocas e firmemente embaladas, formando um feixe compacto colocado dentro de um tubo de plástico de aproximadamente 20 cm.<sup>22</sup> A soma da área interna dessas fibras varia geralmente de 1,4 a 2,1 m<sup>2</sup>, criando uma barreira hemato-dialisante.

A interação sangue-dialisato ocorre através desta membrana semi-permeável que caracterizou os métodos dialíticos, desde as primeiras sessões de diálise realizadas em meados do século XX.

Existem algumas características físicas que determinam as membranas de diálise:<sup>22</sup>

- KoA: determina a permeabilidade à difusão de moléculas pequenas, na presença de condições ideais de difusão (com fluxos de sangue e dialisato teoricamente infinitos);

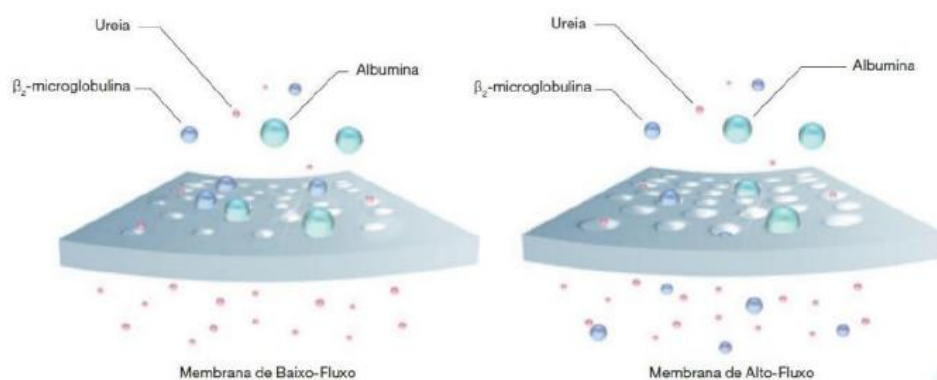
- Kuf: coeficiente de permeabilidade hidráulica, determina a permeabilidade da membrana à água, quando submetida a uma pressão transmembrana;

- *Sieving*: proporção de moléculas que conseguem atravessar a membrana, segundo seu PM.

O processo difusivo depende fundamentalmente da densidade de poros na membrana. As propriedades de ultrafiltração e *sieving* variam em função do diâmetro médio dos poros da membrana.

O tamanho dos poros determina quais moléculas são passíveis de atravessar a membrana (Figura 1). O tamanho molecular em que o coeficiente de *sieving* (CS) é de 0,1 é denominado valor *cutoff* da membrana. Ou seja, moléculas com PM acima desse.. valor dificilmente atravessarão a membrana.<sup>23</sup>

**Figura 1** - Representação de membranas de baixo fluxo e alto fluxo



Fonte: Fresenius medical care.

No entanto, o valor *cutoff* não é o único que define a permeabilidade da membrana, uma vez que os poros podem ter tamanhos diversos. Membranas com distribuição mais heterogênea do tamanho do poro podem apresentar maior perda de albumina em comparação a uma membrana com poros de tamanhos mais homogêneos, apesar de ambas apresentarem mesmo *cutoff*.<sup>24</sup> Essa característica da uniformidade dos poros permite aumentar o peso molecular a partir do qual a membrana perde eficiência na extração, característica conhecida como *retention onset* (RO).

Membranas com elevado *cutoff* foram recentemente introduzidas na prática clínica, com o benefício potencial de remover toxinas com elevado PM, tipicamente associadas a situações de sepse, rabdomiólise e doenças hematológicas, com o objetivo de remover citocinas inflamatórias, mioglobina, cadeias leves livres, entre

outras toxinas. Tais membranas, no entanto, também acarretam perda de albumina, o que pode acarretar ou agravar quadros de desnutrição.<sup>24</sup>

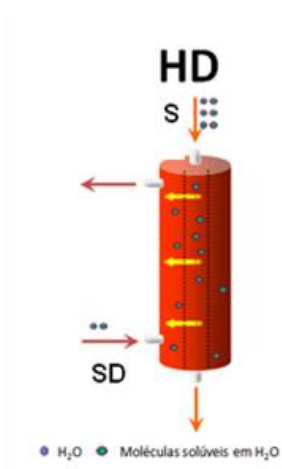
Mais recentemente, membranas com valores de *cutoff* para pesos moleculares mais elevados, porém inferiores ao da albumina, foram desenvolvidas. Seu desenho com poros mais homogêneos também permitiu aumentar o *retention onset* para maiores pesos moleculares. Desse modo, essas membranas permitem, com uma máquina para HD convencional, intensificar a capacidade convectiva do método dialítico e manter a capacidade difusiva inerente ao método. Tais membranas são denominadas membranas de médio *cutoff* ou MCO.<sup>24</sup>

### 1.5 Hemodiálise convencional

Hemodiálise convencional (HD) é o processo de depuração de solutos presentes no plasma. Composta por um mecanismo de circulação extracorpórea, no qual o sangue, ao passar pela membrana semipermeável, é filtrado e reinfundido no paciente. Fornece uma depuração difusiva de solutos de baixo PM e com capacidade limitada de remover solutos de tamanho médio (Figura 2).<sup>25</sup>

Proporciona no paciente a remoção adequada de solutos urêmicos, correção dos distúrbios eletrolíticos e ácido-básico e manutenção do volume hídrico.

**Figura 2** - Representação da hemodiálise



Fonte: Arquivo pessoal.

A HD é realizada por três sessões semanalmente de 3 a 4 horas de duração e continua sendo o método mais empregado para tratamento de pacientes terapia renal substitutiva. A prescrição para a realização da terapia deve ser individualizada e corretamente administrada.

O avanço de alguns parâmetros técnicos na HD tornou mais eficaz e segura ao longo dos últimos anos. Alguns avanços como: controle da ultrafiltração, perfil de sódio, monitorização pressórica e do volume sanguíneo e o uso de membranas sintéticas tornaram-se procedimentos rotineiros para redução de alguns sintomas intradialíticos. Estas técnicas são muito importantes, principalmente para pacientes idosos ou com comorbidades associadas.

### **1.6 Hemodiafiltração**

A hemodiafiltração (HDF) uma técnica de remoção com a combinação de processos convectivos e difusivos para a remoção dos solutos, é uma modalidade que promove o transporte por convecção de solutos de uma grande variedade de toxinas urêmicas implicadas na uremia e pode proporcionar vários benefícios, entre os quais melhores desfechos.<sup>26-28</sup> Uma terapia híbrida que combina, no mesmo módulo do dialisador, os dois mecanismos de transporte de solutos por difusão e convecção. A combinação de HD e HDF promove a remoção simultânea de solutos de menor e maior PM.

A depuração total é o resultado da soma das depurações por difusão e convecção, que depende do volume total de ultrafiltrado e CS de solutos da membrana. O volume ultrafiltrado total é a soma do líquido removido durante o tratamento para corrigir a sobrecarga hídrica extracelular acrescida do volume de “líquido de reposição ou substituição” infundido durante o tratamento para promover a convecção.<sup>29</sup>

Esta soma dos clearances convectivo e difusivo, que proporciona extração efetiva de moléculas médias, com manutenção do clearance de moléculas pequenas quando comparada à HD.

A HDF permite maior remoção de toxinas de PM intermediário, em comparação com a HD. Além disso, a HDF pode conferir estabilidade hemodinâmica, reduzindo os episódios de hipotensão durante a sessão, que se associa a melhores resultados, e pode melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde quando comparada à HD.<sup>30</sup>

Alguns estudos demonstram que a HDF proporciona melhor estabilidade cardiovascular, menor morbidade e melhores taxas de sobrevida em pacientes com outras comorbidades associadas à DRC.<sup>31</sup> Também foi observado em alguns estudos uma significativa influência na concentração plasmática de  $\beta_2$ M efeitos benéficos em relação à anemia, nutrição e mortalidade.<sup>25</sup>

### **1.7 Hemodiafiltração online**

A hemodiafiltração online (olHDF) é a modalidade que combina os transportes difusivos e convectivos, para reduzir ainda mais as toxinas urêmicas, em partículas de PM médio e solutos ligados a proteínas, a convecção requer um movimento fluido causado por um gradiente de pressão de transmembrana.<sup>32</sup> Esta ultrafiltração excede a perda do fluido desejado no paciente e um fluido de reposição on-line é gerado. Utilizando uma membrana biocompatível e de alto fluxo e um dialisado ultrapuro de alta qualidade.

Um dialisador de alto-fluxo deve ser utilizado para a melhor eficiência na olHDF, sendo necessário a uma membrana de alta permeabilidade hidráulica e permeabilidade aos solutos e uma grande superfície de troca.<sup>23</sup>

As membranas de polímero sintético com estrutura hidrofílica-hidrofóbica combinada e a espessura de parede reduzida permitem esta combinação de difusivo-convectivo, com os sistemas precisos que controlam a ultrafiltração volumétrica em máquinas de diálise para reduzir o risco de erros no equilíbrio dos fluidos. As máquinas de diálise possuem sistemas de balanceamento específico para gerenciar a reinfusão de fluidos e ultrafiltração simultaneamente, tornando possível a preparação *on-line* de soluções estéreis, sem pirogenia e uma infusão segura de grandes volumes durante a sessão.<sup>29</sup>



### **1.8 Hemodiálise com capilares de médio cutoff**

O uso de equipamentos para oHDF permite aumentar o clearance convectivo em pacientes dialíticos. No entanto, é necessária uma máquina mais complexa, e conseqüentemente mais cara para a realização desse processo dialítico, além de aumentar o consumo de água e de soluções eletrolíticas para diálise.

Nesse contexto, foram idealizados dialisadores que permitem simular, *in vitro*, a extração de moléculas de peso molecular intermediário, empregando o mesmo equipamento utilizado em HD convencional. A membrana encontrada nesses dialisadores possui poros maiores em relação às membranas tradicionais para hemodiálise, porém com menor variabilidade em seu diâmetro.<sup>33</sup> Desse modo, estudos *in vitro* demonstraram ser possível maior extração de moléculas médias, sem aumento significativo da extração de albumina, o que era limitação para membranas previamente utilizadas em capilares com alto *cutoff*.<sup>23,33</sup>

Capilares de médio *cutoff* são aqueles que apresentam CS com as seguintes características: *cutoff* (ou CS = 0,1) < 68.000 Da (o que corresponde ao peso molecular da albumina) e *retention onset* (CS = 0,9) próximo a 12.000 Da (o que corresponde ao peso molecular da  $\beta_2$ M).<sup>24</sup>

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 *Objetivo Principal***

Comparar a depuração e extração de moléculas de diferentes pesos moleculares em três modalidades de diálise: hemodiálise de alto fluxo, hemodiafiltração com reposição pós-capilar *online* e hemodiálise com membranas de médio *cutoff*.

### **2.2 *Objetivos Secundários***

Comparar comportamento hemodinâmico intradialítico, volemia e fadiga nas três modalidades de diálise.

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado e *cross-over*, realizado no Serviço de Diálise de Crônicos do Instituto Central Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), localizado no Prédio dos Ambulatórios, considerado de alta complexidade, onde são atendidos cerca de 105 pacientes no programa de Diálise.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisas do HCFMUSP (CAPPesq) e registrado sob o número 16928/2017 e também na plataforma *Clinical Trials* sob número NCT03274518.

#### Critérios de inclusão

Pacientes em HD convencional que estejam regularmente participando de sessões de HD no HCFMUSP há pelo menos 6 meses, entre 18 a 70 anos de idade, com fistula arteriovenosa ou enxerto arteriovenoso como acesso vascular, que permita um fluxo de 350ml/min no circuito extracorpóreo e que concordarem em participar do estudo e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### Critérios de exclusão

Pacientes em HD diária ou em HDFol, com fistula arteriovenosa com fluxo de sangue inferior a 350ml/min, pacientes com cateter venoso central como via de acesso para a diálise e que não conseguirem compreender ou que se recusarem a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### 3.1 ***Dados clínicos e laboratoriais***

Realizamos a coleta dos dados clínicos do paciente a partir do prontuário da Instituição, onde foram anotados e arquivados com todas as precauções necessárias para manter o sigilo das informações do paciente. Os dados foram: doença renal de base, idade, história de tabagismo, sedentarismo, presença de comorbidades como hipertensão e diabetes mellitus, história familiar para doença cardiovascular, história

de doença coronariana e cerebrovascular, uso de medicações e distúrbios do sono já diagnosticada.

Os exames laboratoriais mais recentes foram utilizados para determinar as características bioquímicas, hematológicas e de perfil mineral ósseo. Estes exames já são coletados rotineiramente para avaliação mensal do paciente conforme rotina da instituição, e são processados pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas/FMUSP.

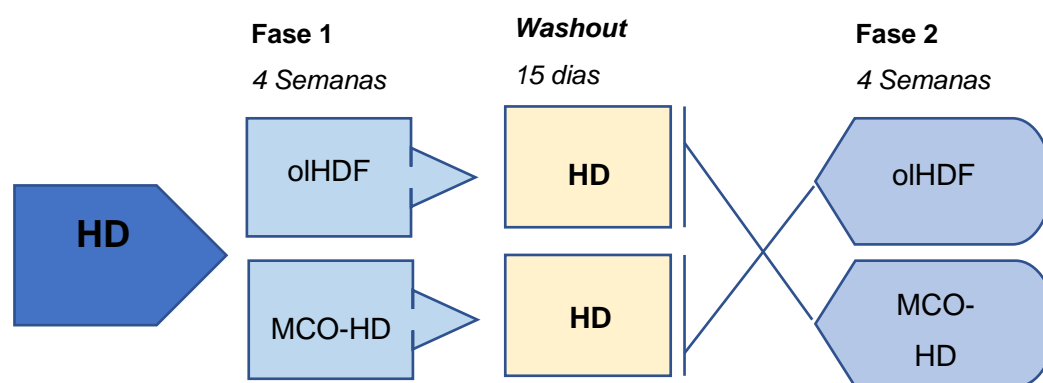
### ***3.2 Tratamento dialítico***

Todos os procedimentos dialíticos foram realizados por dialisadores Dialog+® (BBraun Melsungen AG, Alemanha), que possui módulo para realização de oHDF e que possui sistema de balanceamento volumétrico para o controle da UF. Todos os capilares utilizados no Serviço de Hemodiálise HCFMUSP são de uso único, não sendo reutilizados. Temperatura do dialisato foi fixada em 36 °C em todos os procedimentos dialíticos.

## 4 DESENHO DO ESTUDO

Estudo prospectivo, randomizado, com desenho *cross-over*. Metade da coorte de pacientes prevalentes em HD de alto fluxo foi randomizada para realização de oHDF e os demais pacientes para HD com capilares de médio *cutoff* (MCO-HD). Após um período de 4 semanas, os pacientes retornavam para HD de alto fluxo por um período de 2 semanas. Após, os pacientes que inicialmente foram randomizados para HDFol foram submetidos a MCO-HD e vice-versa. (Figura 3).

**Figura 3** - Desenho do protocolo do estudo



*oHDF, hemodiafiltração online; MCO-HD, hemodiálise com capilares de médio cutoff; HD, hemodiálise convencional*

*Fonte: Arquivo pessoal.*

As seguintes anotações a partir da folha de prescrição destes pacientes foram obtidas: tempo e tipo de diálise realizada, fluxos de sangue e dialisato, tipo de capilar utilizado e características do dialisato (concentração de sódio, potássio, cálcio e bicarbonato) e a taxa de ultrafiltração, que foi calculado conforme o peso “seco” do paciente.

Os eventos adversos que ocorreram durante a diálise (mais comuns hipotensão e câimbras) foram atendidos prontamente pela equipe médica e de enfermagem da sala de diálise, não diferindo em nada do que ocorre mesmo em pacientes não participantes do estudo. Esses eventos foram anotados.

Os pacientes foram pesados pré e pós a sessão de diálise conforme a rotina do setor e seus sinais vitais checados antes da terapia, a pressão arterial acompanhada no intervalo de 01 hora ou conforme a necessidade. A UF prescrita visava à obtenção do peso seco do paciente, e conforme a necessidade (hipotensão,

câimbras, mal estar ou alterações visuais) foi alterada para melhor resultado da terapia.

#### **4.1 Coleta das amostras de sangue e efluentes para avaliação da cinética de solutos**

Foram coletadas amostras sanguíneas: pré-sessão, meio da sessão (intradialítica) e pós-sessão da terapia de diálise no início e final de cada fase (HD, oIHDF ou MCO-HD). A coleta de sangue pré-sessão foi realizada imediatamente após a punção da FAV e as amostras do meio da sessão foram coletadas da linha arterial, 2 minutos após a redução do fluxo sanguíneo para 50 ml/min e a suspensão do fluxo de dialisato e/ou reposição.

Os níveis séricos pós-diálise de proteínas totais, albumina, creatinina, uréia, fósforo e  $\beta_2$ M foram corrigidos para hemoconcentração, utilizando o hematócrito pré e pós-diálise, conforme descrito por Schneditz *et al.*<sup>34</sup>

Foi realizada adicionalmente, a coleta parcial e homogênea do efluente, utilizando a mangueira de drenagem com adaptação para saída do líquido efluente e conectando em uma bomba infusora operando continuamente a uma velocidade de 1L/h (Figura 4), conforme validado em literatura.<sup>35-37</sup> O volume total de líquido de dialisato e/ou reposição foi calculado por meio da multiplicação do fluxo do líquido de diálise pela duração da sessão somado ao volume total ultrafiltrado em HDFol ou HDx. A metodologia empregada já foi utilizada em nosso serviço em outros estudos.<sup>38,39</sup> Os solutos dosados nas coletas e fases estão descritos na tabela 1.

**Tabela 1** - Relação dos exames séricos e do efluente coletados

SANGUE	Pré-Diálise	Meio da Diálise	Pós-Diálise
Albumina	•		•
$\beta_2M$	•	•	•
Creatinina	•		•
Fósforo	•	•	•
Hematócrito	•		
Hemoglobina	•		
Proteína Total	•		•
Uréia	•	•	•
EFLUENTE			
$\beta_2M$		•	
Fósforo		•	
Uréia		•	

$\beta_2M$ ,  $\beta_2$  Microglobulina

**Figura 4** - Bomba de infusão conectada à mangueira de drenagem. Detalhe em destaque (círculo vermelho) da bomba de infusão conectada à mangueira de drenagem, utilizada para a coleta parcial e homogênea do dialisato a uma taxa de 1L/h.



Fonte: Arquivo pessoal.

Após a coleta das amostras de sangue e o líquido do efluente foram encaminhados para dosagem no Laboratório Central do Hospital das Clínicas pelo método de quimiluminescência.

#### **4.2 Bioimpedância elétrica**

O aparelho de bioimpedância segmentar multifrequência InBody 720® (Biospace Co, Ltd, Seoul, Korea) já utilizado na Instituição, é capaz de aferir a quantidade de água corporal intra e extracelular nos diversos segmentos do corpo, através da passagem de uma corrente elétrica alternada em diferentes frequências através de eletrodos que são colocados em tornozelos e mãos. Com o paciente deitado e as pernas esticadas e de forma não invasiva. Esta técnica foi previamente validada (acurácia de 0,5% e repetibilidade 0,3%)<sup>40</sup> para medidas de fluidos corpóreos e apresenta estreita correlação com o padrão-ouro de avaliação da volêmica em pacientes dialíticos, como métodos de diluição de marcadores (Deutério e Brometo de Sódio) ou RNM.<sup>41</sup>

Esta avaliação por bioimpedância segmentar aconteceu antes de iniciar a primeira sessão de diálise das fases 1 e 2 (tabela 2).

#### **4.3 Aferição de variáveis hemodinâmicas**

A avaliação das variáveis hemodinâmicas (pressão arterial, frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular periférica), foram realizadas de maneira contínua, batimento a batimento por monitor de pressão Finometer® (Finometer, FMS, Finapres Medical System, Holanda) disponível em nosso serviço. O equipamento utiliza o sistema de fotopletoislografia digital e fornece as curvas de pressão arterial derivadas da pulsação da artéria digital, e por meio de um programa (Software BeatScope®) gera dados hemodinâmicos como pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular



periférica, tendo como base valores derivados da curva da pressão arterial e informações como idade, sexo, peso e altura.

A avaliação hemodinâmica foi realizada nos períodos intradialítico da primeira sessão de diálise e da última sessão de diálise nos momentos em que o paciente for submetido à oHDF ou MCO-HD. Tal metodologia já foi empregada em outros estudos de nosso grupo.<sup>42-44</sup> (tabela 2)

#### **4.4 Escala de severidade da fadiga**

Um dos sintomas mais comuns e incapacitantes nos doentes é a fadiga, que é percebida pelo doente como um fator importante de interferência na execução das atividades diárias. A avaliação do impacto da fadiga sobre o desempenho é baseada principalmente em questionários de auto-relatos.

Foi realizado o questionário da escala de severidade de fadiga (MFIS) conforme validação da versão português, em todos os pacientes antes da primeira sessão de diálise da Fase 1, após o término da fase 1 e fase 2 (tabela 2).

**Tabela 2** - Relação da aplicabilidade das avaliações hemodinâmicas

	HD	Fase 1	Fase 2
Bioimpedância Eletrônica		Pré-sessão de diálise	Pré-sessão da última diálise
Aferição das variáveis hemodinâmicas		Durante a primeira sessão	Durante a última sessão
FSS	Início	Pós última sessão de diálise	Pós última sessão de diálise

*FSS: escala de severidade de fadiga*

## 4.5 AVALIAÇÃO DA REMOÇÃO DOS SOLUTOS

A massa total extraída (MTDQ) de ureia, fósforo e  $\beta_2M$ , durante cada sessão foi calculada pelo lado do dialisato com utilização da fórmula a seguir:

$$MTDQ = \text{Concentração de soluto no dialisato} \times \text{Volume do dialisato}$$

A eficiência de cada sessão foi avaliada por cálculo dos clearances (KDQ) de uréia, fósforo e  $\beta_2M$  medido pelo lado do dialisato, através da fórmula de quantificação direta modificada, descrita abaixo:

$$KDQ = (CDQ \times Vd) / C_{1/2} \times t$$

Onde, **CDQ** representa a concentração da molécula no dialisato, **Vd** o volume do efluente gerado, **C<sub>1/2</sub>** representa a concentração plasmática no meio da sessão de diálise e **t** a duração da sessão de diálise.<sup>45</sup>

KT/V single pool foi calculado pela equação de Daugirdas de segunda geração:<sup>46</sup>

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

Onde, **ln** representa Logaritmo natural, **R** a concentração de ureia final (C2) dividida pela concentração de ureia inicial (C1), **t** o tempo da sessão em horas, **UF** o Volume ultrafiltrado em litros e **P**= Peso pós-diálise em quilogramas.

## 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados contínuos foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e percentis (25;75%), de acordo com distribuição paramétrica ou não-paramétrica, respectivamente. Para comparação entre os grupos (hemodiálise de alto-fluxo, hemodiálise com capilares de MCO e oHDF, foram empregados os testes ANOVA para medidas repetidas ou Teste de Friedman, quando apropriados. Para análise entre os grupos, foi aplicado pós teste de Dunn quando a hipótese nula foi rejeitada. Dados categóricos foram expressos em número e porcentagem e a comparação entre grupos foi feita por teste exato de Fisher ou  $\chi^2$  sendo resultados expressos como risco relativo e intervalo de confiança 95%. Para obtenção dos gráficos e análise estatística

foram utilizados os softwares SPSS™ versão 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos) e Graphpad Prism™ versão 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA, Estados Unidos). Significância estatística foi atribuída a  $p < 0,05$ .

## **6 CÁLCULO DE AMOSTRA**

Para cálculo do tamanho da amostra, utilizamos um estudo anterior, que observou aumento de 32% de extração de  $\beta 2M$  com oIHDF em relação à HD de alto fluxo em 14 pacientes prevalentes em hemodiálise.

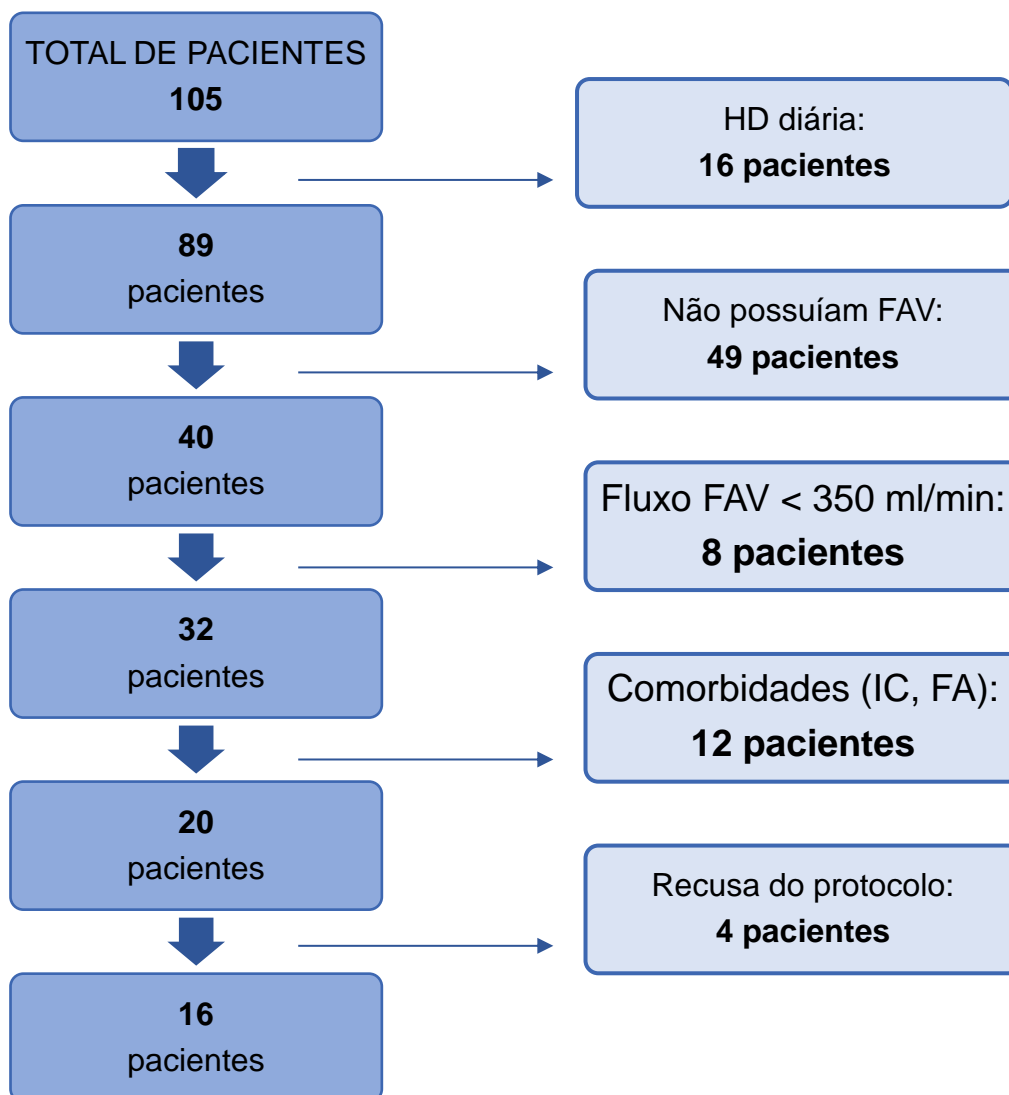
Dessa forma, para um desenho de estudo em que os pacientes seriam avaliados em três situações diferentes por meio da análise de variância (Anova) para medidas repetidas, assumindo um nível de significância  $\alpha$  bicaudal de 0,05 e erro  $\beta$  de 20%, determinamos que nossa amostra deveria ser composta por 16 pacientes.

## 7 RESULTADOS

Toda a população de pacientes do Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas/FMUSP, no período do julgamento entre novembro de 2017 a março de 2019, era de 105 pacientes e após o cálculo da amostra, seguindo os critérios de inclusão, 16 pacientes foram triados e aceitaram a participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os resultados já estão publicados em revista científica indexada<sup>47</sup> e também foram divulgados na plataforma *Clinical Trials*.

Abaixo, segue a figura 5, sobre a alocação dos pacientes:

**Figura 5** - Alocação dos pacientes



FAV, fístula arteriovenosa. IC, insuficiência cardíaca. FA, fibrilação atrial

Fonte: Arquivo pessoal.

## 8 DADOS CLÍNICOS

Na tabela 3, estão descritos os dados clínicos e laboratoriais basais da população do estudo. Trata-se de uma população relativamente jovem, com predomínio do gênero masculino e com tempo relativamente elevado em diálise, e a duração média das sessões foi de 240 min em todas as modalidades. A maioria possui acesso fistula arterio-venosa com boa permeabilidade e fluxo. E também descrito a composição do dialisato, sendo que o cálcio foi de 3,5 mEq/l para todos os pacientes. As etiologias para a DRC foram bem diversificadas como: alport (1), diabetes mellitus (2), doença renal policística (1), glomeruloesclerose segmentar e focal (1), glomerulonefrite crônica (2), glomerulonefrite membranoproliferativa (1), hipertensão arterial sistêmica (2), HIV (1), mieloma múltiplo (1), nefrite intersticial crônica (1), nefropatia por IgA (2) e síndrome hemolítico-urêmica (1).

**Tabela 3** - Dados clínicos

VARIÁVEIS (N=16)	DADOS
<i>Idade (anos)</i>	40,7 ± 13,5
<i>Gênero (% homens)</i>	69
<i>Diabetes Mellitus (%)</i>	13
<i>Hipertensão (%)</i>	81
<i>Tempo em diálise (meses)</i>	63 (43; 92)
<i>Duração da sessão da diálise (min)</i>	240 (225; 240)
<i>Acesso vascular (%)</i>	
<i>FAV</i>	87
<i>EAV</i>	13
<i>Composição do dialisato (mEq/l)</i>	
<i>DNa</i>	136 (135; 138)
<i>DK</i>	2 ± 0,3
<i>Dbic</i>	34,7 ± 2,3

*FAV, fístula arteriovenosa, EAV, enxerto arteriovenoso; DNa, concentração de sódio no dialisato; DK, concentração de potássio no dialisato; DBic, concentração de bicarbonato no dialisato*

*Dados expressos como média ± desvio padrão ou mediana (percentis 25; 75)*

## 9 DADOS LABORATORIAIS

No total foram realizadas 480 sessões de tratamento, sendo 192 sessões em HDFol, 192 sessões em MCO-HD e 96 sessões de HD. Realizado na primeira e na última sessão de cada fase a coleta de exame séricos pré, durante a sessão (metade da terapia) e pós diálise.

Na tabela 4, estão expressos os resultados dos 16 pacientes ao final de cada período de tratamento (HD de alto fluxo, oIHDF e MCO-HD). Comparando os 3 tratamentos, não houve diferenças significativas quanto ao peso e ultrafiltração durante o período do estudo. Também não houve diferenças quanto aos níveis séricos de hemoglobina, proteínas totais e frações, albumina, creatinina, fósforo e uréia.

O clearance e a massa extraída de fósforo e uréia foram similares entre os grupos.

Os níveis séricos de  $\beta_2$ M pré-diálise foram similares entre os grupos. No entanto, seus níveis séricos pós-diálise foram inferiores tanto em oIHDF quanto MCO-HD em relação à hemodiálise de alto fluxo. O clearance de  $\beta_2$ M foi menor neste último tratamento, porém a massa extraída de  $\beta_2$ M não foi diferente entre os grupos.

**Tabela 4 - Resultados laboratoriais**

<b>Variáveis</b>	<b>HD (n=16)</b>	<b>oIHDF (n=16)</b>	<b>MCO-HD (n=16)</b>	<b>p (Anova)</b>
<i>Ultrafiltração (ml)</i>	3075 ± 756	3150 ± 809	3194 ± 778	0,910
<i>Efluente (l/sessão)</i>	194 (182;195)	194 (182;195)	194 (182;195)	0,999
<i>Hemoglobina pré-diálise (g/dl)</i>	11,2 ± 1,3	10,6 ± 1,3	11,2 ± 1,1	0,339
<i>Hemoglobina pós-diálise (g/dl)</i>	13,0 ± 1,3	12,2 ± 1,3	13,3 ± 1,5	0,073
<i>Proteínas totais pré-diálise (g/dl)</i>	6,5 ± 0,5	6,6 ± 0,5	6,5 ± 0,7	0,985
<i>Proteínas totais pós-diálise (g/dl)</i>	7,0 ± 0,6	7,0 ± 0,7	6,8 ± 0,6	0,554
<i>Creatinina pré-dialise (mg/dl)</i>	13,7 ± 3,6	14,1 ± 2,9	13,8 ± 3,2	0,953

Creatinina pós-diálise (mg/dl)	3,9 ± 1,1	3,9 ± 1,4	3,7 ± 1,2	0,935
Fósforo pré-diálise (mg/dl)	4,9 ± 2,1	5,2 ± 1,6	4,9 ± 2,1	0,879
Fósforo pós-diálise (mg/dl)	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,5	1,9 ± 0,5	0,986
Fósforo no efluente (mg/dl)	0,4 (0,3; 0,6)	0,45 (0,3; 0,5)	0,5 (0,4; 0,6)	0,895
Clearance de fósforo (ml/min)	92 (81; 136)	110 (86; 124)	114 (91; 136)	0,644
Massa extraída de fósforo (mg/sessão)	684 (550; 1152)	818 (557; 980)	890 (777; 1082)	0,895
Albumina pré-diálise (g/dl)	3,94 ± 0,36	4,06 ± 0,22	3,93 ± 0,41	0,495
Albumina pós-diálise (g/dl)	4,17 ± 0,44	4,22 ± 0,35	4,00 ± 0,38	0,242
$\beta_2M$ pré-diálise ( $\mu\text{g/ml}$ )	31,3 ± 7,1	32,6 ± 8,6	33,7 ± 5,9	0,646
$\beta_2M$ pós-diálise ( $\mu\text{g/ml}$ )	11,6 (9,6; 12,4)	5,7 (4,5; 7,0)*	5,6 (5,3; 7,6)†	<0,0001
$\beta_2M$ no efluente ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,3 ± 0,4†	0,185
Massa extraída de $\beta_2M$ (mg)	193 ± 72	198 ± 81	239 ± 86	0,224
Clearance de $\beta_2M$ (ml/min)	43 (37; 53)	64 (48; 85)*	69 (58; 86)†	0,019
Uréia pré-diálise (mg/dl)	166 ± 29	167 ± 30	164 ± 27	0,971
Uréia pós-diálise (mg/dl)	38,1 ± 11	40 ± 19	34 ± 12	0,543
Uréia no efluente (mg/dl)	26 ± 8	23 ± 6	26 ± 8	0,420
Massa extraída de uréia (mg)	48,5 ± 15	43,5 ± 11	49,7 ± 16,4	0,31
spKt/V	1,56 ± 0,27	1,66 ± 0,49	1,68 ± 0,31	0,643

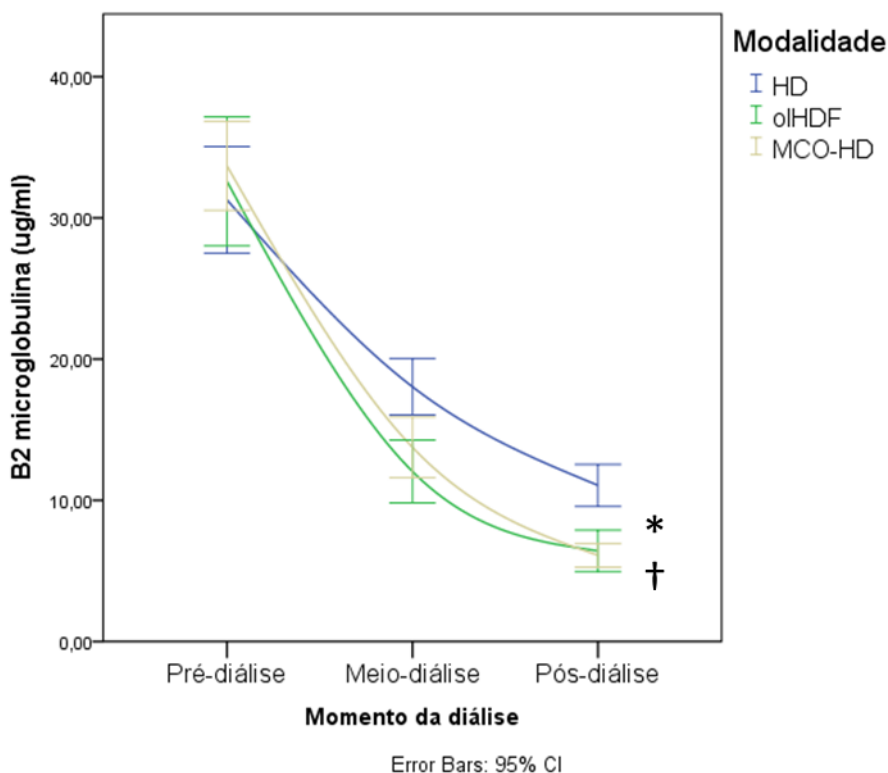
$\beta_2M$ ,  $\beta_2$  microglobulina; spKt/V = single-pool Kt/V

\*  $p < 0,05$  HD vs oIHDF; †  $p < 0,05$  HD vs MCO-HD

Clearance de  $\beta_2M$  = \*  $p = 0,034$  HD vs oIHDF; †  $p = 0,02$  HD vs MCO-HD

Dentre todas as modalidades de diálise, a concentração intradiálitica de  $\beta_2$ M ( $\mu\text{g/ml}$ ), representada no traçado da figura 6, tem uma queda significativa e semelhante em oIHDF e MCO-HD, comparada à HD.

**Figura 6** - Concentração intradiálitica de  $\beta_2$ M sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ), \* $p < 0,001$  HD vs oIHDF e † $p < 0,001$  HD vs MCO-HD.

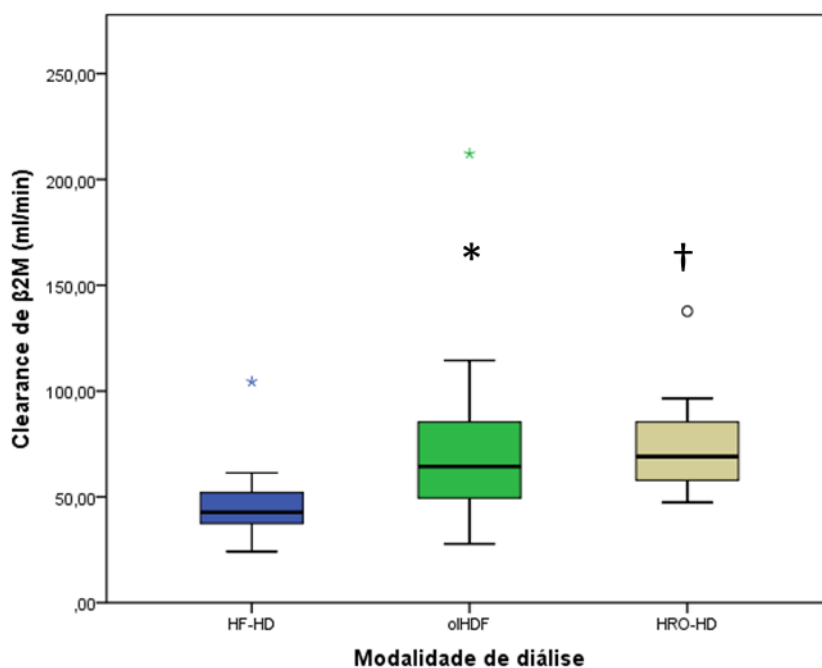


Fonte: Arquivo pessoal.

Na figura 7, está representado o clearance de  $\beta_2$ M nas três terapias. Em HD, o clearance de  $\beta_2$ M foi significativamente menor em relação à oIHDF e MCO-HD, respectivamente: 37,1 (35; 49) ml/min vs. 53 (41,8; 63,7) ml/min,  $p = 0,34$  e 59,5 (50,5; 70,5) ml/min,  $p = 0,02$ .



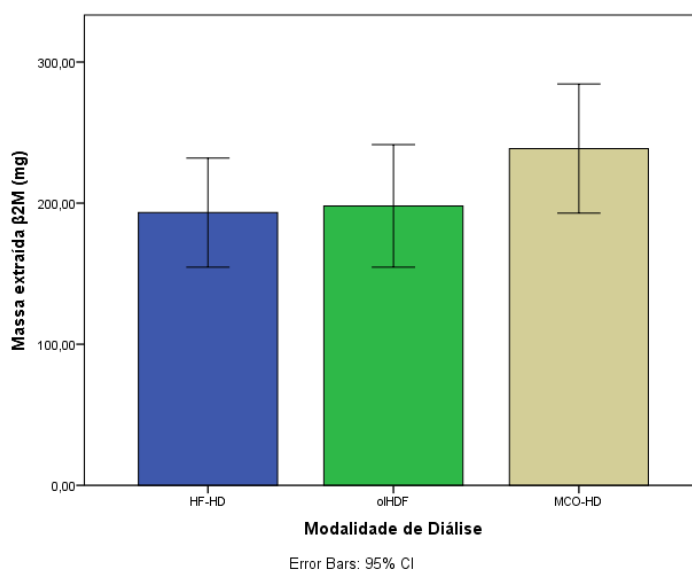
**Figura 7** - Clearance de  $\beta_2M$  (ml/min), \* $p = 0,034$  HD vs oHDF; † $p = 0,02$  HD vs MCO-HD.



Fonte: Arquivo pessoal.

A massa extraída de  $\beta_2M$ , comparadas nas três modalidades está representada na figura 8. Não houve diferenças estatísticas entre as terapias dialíticas neste estudo.

**Figura 8** - Massa extraída de  $\beta_2M$  (mg/sessão)



Fonte: Arquivo pessoal.

## 10 DADOS HEMODINÂMICOS, DE BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA E DE FADIGA

Antes e após a primeira sessão de cada fase foi realizado a avaliação hemodinâmica, bioimpedância elétrica e antes de cada fase aplicada a escala MFIS. Os dados hemodinâmicos dos 16 pacientes na primeira sessão de cada período de tratamento (HD de alto fluxo, oIHDF e MCO-HD), estão representados na tabela 5. Comparando os 3 tratamentos, não houve diferenças significativas nas aferições de PAS e PAD, volume sistólico, débito cardíaco e resistência vascular periférica.

**Tabela 5** - Dados hemodinâmicos

	<b>HD</b>	<b>oIHDF</b>	<b>MCO-HD</b>	<b>p (Anova)</b>
<i>PAS pré-diálise (mmHg)</i>	151 ± 17	151 ± 14	155 ± 22	0,736
<i>PAS pós-diálise (mmHg)</i>	150 ± 23	149 ± 20	154 ± 26	0,851
<i>Variação de PAS intradialítica (mmHg)</i>	-1 ± 26,2	-2 ± 18	- 1 ± 12	0,997
<i>PAD pré-diálise (mmHg)</i>	76 ± 12	77 ± 14	76 ± 13	0,968
<i>PAD pós-diálise (mmHg)</i>	77 ± 9	80 ± 13	80 ± 11	0,769
<i>Volume sistólico pré-diálise (ml)</i>	110 (95; 145)	117 (85; 130)	113 (94; 169)	0,756
<i>Volume sistólico pós-diálise (ml)</i>	96 (83; 114)	80 (70; 115)	85 (73; 107)	0,832
<i>Variação de volume sistólico intradialítico (ml)</i>	-28 (-39; 1)	-20 (-45; -6)	-24 (-47; -21)	0,332
<i>Débito cardíaco pré-diálise (l/min)</i>	8,7 ± 2,1	7,7 ± 2,6	9,1 ± 3,4	0,469
<i>Débito cardíaco pós-diálise (l/min)</i>	7,5 ± 1,1	6,3 ± 1,8	6,8 ± 1,7	0,170
<i>Variação de débito cardíaco intradialítico (l/min)</i>	-1,2 (-2,3; 0,1)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-1,4 (-3; -1,1)	0,332
<i>RVP pré-diálise (dyn,s/cm<sup>5</sup>)</i>	1046 (937; 1293)	1359 (812; 1534)	1114 (818; 1359)	0,369
<i>RVP pós-diálise (dyn,s/cm<sup>5</sup>)</i>	1195 (1036; 1346)	1494 (1148; 1786)	1353 (1104; 1560)	0,082
<i>Variação RVP intradialítica (dyn,s/cm<sup>5</sup>)</i>	137 (-29; 285)	235 (37; 387)	178 (118; 548)	0,459

*PAS, pressão arterial sistólica*

*PAD, pressão arterial diastólica*

*RVP, resistência vascular periférica*

Quanto a análise de bioimpedância elétrica e aplicação da Escala de impacto da fadiga modificada, não houve diferenças relevantes dentre as modalidades (tabelas 6 e 7).

**Tabela 6** - Dados de análise espectral de bioimpedância elétrica

	HD	oIHDF	MCO-HD	P (Anova)
<i>Peso pré-diálise (Kg)</i>	72,6 ± 15,7	72,5 ± 15,4	72,8 ± 15,8	0,998
<i>Peso pós-diálise (Kg)</i>	70,1 ± 15,6	69,9 ± 15,5	70,2 ± 15,6	0,999
<i>AEC/ACT</i>	0,386 ± 0,11	0,39 ± 0,01	0,385 ± 0,01	0,526
<i>AF (°)</i>	5,53 ± 1,47	5,69 ± 1,52	5,67 ± 2,09	0,969
<i>Massa magra (Kg)</i>	54,1 ± 9,5	54,6 ± 10	54,6 ± 9,8	0,990
<i>Massa de gordura (Kg)</i>	16,4 ± 9,2	15,9 ± 8,3	16,1 ± 9,1	0,987
<i>ACT/MIG (l/kg)</i>	0,737 ± 0,01	0,7315 ± 0,01	0,7314 ± 0,01	0,465

*AEC, água extracelular*

*ACT, água corporal total*

*AF, ângulo de fase*

*MIG, massa isenta de gordura*

**Tabela 7** - Escore de Fadiga

	HD	oIHDF	MCO-HD	p (Anova)
<i>Escore de fadiga</i>	29,3 ± 12	29,7 ± 14,3	25,4 ± 11,6	0,565

## 11 DISCUSSÃO

A mortalidade de pacientes em hemodiálise segue elevada. Estamos sempre em busca de um melhor atendimento e uma melhor qualidade de vida para os pacientes, porém é perceptivo e relatado em diversos estudos o aumento de casos de pacientes com DRC, sendo essencial o avanço na tecnologia para o tratamento dos pacientes em hemodiálise.

Assim, o objetivo primário deste estudo prospectivo foi de comparar a depuração e extração de moléculas de diferentes pesos moleculares nas três modalidades de diálise: HD, oIHDF e MCO-HD e o comportamento hemodinâmico intradialítico, volemia e fadiga, marcadores estes essenciais para o bem-estar do paciente.

Os pacientes prevalentes em diálise foram convertidos de HD para oIHDF e MCO-HD e nenhuma diferença foi observada tanto na depuração quanto na extração da massa total das moléculas pequenas. Em relação à  $\beta_2$ M (molécula de peso molecular intermediário), a depuração foi maior e os níveis de  $\beta_2$ M pós-diálise foram inferiores para oIHDF e MCO-HD em comparação com HD. Os níveis pré-diálise desta molécula permaneceram inalterados durante o período do protocolo do estudo.

Embora a ureia e o fósforo sejam moléculas pequenas (baixo PM), existem diferenças em relação à sua cinética intradialítica. A ureia é livremente difundida pelas membranas celulares e a concentração sérica cai durante uma sessão de diálise. Por outro lado, o fósforo é uma molécula altamente hidrofílica, o que aumenta consideravelmente seu PM. Além disso, o fósforo é distribuído principalmente no espaço intracelular e seu deslocamento em direção ao espaço extracelular é relativamente lento. Ao contrário da ureia, a concentração sérica atinge um platô durante a sessão de diálise. Considerando estas características, a cinética de fósforo intradialítica se assemelha à depuração de moléculas de PM intermediário.

Estudos anteriores relataram extração da massa de fósforo de 785 mg e 1.190 mg/sessão e clearance de fósforo de 154 e 182 mL/min em HD e oIHDF, respectivamente.<sup>48-50</sup> No presente ensaio, não encontramos diferenças em relação à depuração de ureia e fósforo ou extração de massa entre as três modalidades de tratamento.

No entanto, a eliminação adequada de moléculas de baixo peso PM é insuficiente para melhorar os resultados clínicos em pacientes em HD. A inflamação crônica no contexto da DRC é extremamente prevalente<sup>51</sup> e improvável de ser controlada com a HD. Níveis mais elevados de interleucina IL-6, uma citocina pró-inflamatória e proteína C reativa, foram associados a resultados adversos em pacientes submetidos à HD.<sup>52,53</sup> Enquanto uma resposta inflamatória controlada provocada por infecções, estresse e lesões é necessária para restaurar o estado homeostático, uma resposta desregulada leva a muitas complicações clínicas, como gasto de energia proteica, calcificações vasculares e depressão.<sup>54</sup>

Outras moléculas, como IL-8, IL-18, fator de necrose tumoral  $\alpha$ , prolactina,  $\beta_2$ M, entre outras, são todas moléculas de PM intermediário associadas à inflamação na DRC.<sup>55,56</sup> A cinética  $\beta_2$ M foi amplamente avaliada em HD e oHDf. Uma grande quantidade de dados foi obtida de vários estudos, que incluíram diferentes tipos de membranas (baixo e alto fluxo, celulósica e membranas sintéticas), doses de diálise e volumes convectivos. Em estudos anteriores com HD, a extração em massa de  $\beta_2$ M variou de 137 a 140 mg com membranas de polimetilmetacrilato<sup>57,58</sup> e de 204 a 303 mg com membranas de polissulfona,<sup>58-60</sup> enquanto a redução intradialítica sérica de  $\beta_2$ M, variou de 41 a 59%.<sup>4,58,61</sup> O clearance de  $\beta_2$ M, avaliada por sua concentração no dialisado ou por sua redução sérica intradialítica, variou de 27 a 65 mL/min.<sup>62-64</sup>

A depuração de  $\beta_2$ M é consistentemente mais elevada em oHDf em comparação com HD, variando de 63 a 172 mL/min,<sup>61,65,66</sup> e a quantidade de  $\beta_2$ M removida durante a sessão varia de 240 a 341 mg.<sup>50,65,66</sup> No presente estudo, encontramos resultados semelhantes aos relatados na literatura, uma vez que a depuração de  $\beta_2$ M foi maior em oHDf em comparação com HD. No entanto, a extração da massa total de  $\beta_2$ M e a concentração sérica pré-diálise foram semelhantes entre essas 2 modalidades.

Recentemente, surgiu uma nova geração de membranas, caracterizadas por elevada seletividade e controle de porosidades, com propriedades de *sieving* que permitem aumento do clearance de moléculas médias sem perdas significativas de albumina.<sup>33</sup>

Os avanços técnicos permitiram uma distribuição mais estreita dos tamanhos dos poros, o que levou a uma maior homogeneidade do tamanho dos poros das membranas. Isso levou a curva de *sieving* a uma inclinação mais acentuada.<sup>67</sup> Poucos

estudos avaliaram a cinética de  $\beta_2M$  in vivo de MCO-HD: Kirsch *et al*,<sup>68</sup> relataram depuração  $\beta_2M$  geral para HD, oIHDF e MCO-HD de 55, 73 e 84 mL/min, respectivamente. No presente estudo, a depuração de  $\beta_2M$  foi maior para oIHDF e MCO-HD em comparação com HD, o que levou a níveis mais baixos de  $\beta_2M$  pós-diálise. No entanto, após 4 semanas, oIHDF e MCO-HD não reduziram os níveis de pré-diálise de  $\beta_2M$ . Em outro estudo, tanto oIHDF quanto MCO-HD reduziram a concentração sérica de  $\beta_2M$  intradialítica.<sup>69</sup>

No presente estudo, a extração total de massa de  $\beta_2M$  foi semelhante nas modalidades de diálise. Uma possível explicação para esses achados é uma produção e remoção desequilibrada de  $\beta_2M$ : em pacientes em diálise, a taxa de produção diária de  $\beta_2M$  varia de 150 a 300 mg.<sup>56</sup> Portanto, uma única sessão de diálise é insuficiente para remover a produção geral durante o intervalo intradialítico. Além disso, o clearance mais elevado em oIHDF e MCO-HD reduzem o  $\beta_2M$  sérico pós-diálise em comparação com HD de alto fluxo, o que significa que menos  $\beta_2M$  está disponível para convecção no lado do sangue no dialisador. Esta é uma limitação da extração de  $\beta_2M$ , especialmente na segunda metade da sessão de diálise. Na verdade, estender a sessão de diálise (por exemplo, diálise noturna) resulta em maior extração de massa  $\beta_2M$ .<sup>70</sup>

No estudo, foram avaliados dados hemodinâmicos, como pressões arteriais sistólica e diastólica, volume sistólico, débito cardíaco e resistência vascular periférica e não foram observadas alterações no comportamento hemodinâmico dentre as 3 modalidades. Alguns trabalhos mostram que a oIHDF tende a apresentar melhor tolerabilidade hemodinâmica em relação à HD.<sup>27,71</sup> No entanto, esse achado parece estar mais associado ao resfriamento corporal induzido pela solução de reposição do que qualquer outro efeito mediado pelo *clearance* convectivo.<sup>72</sup> O estudo não teve poder suficiente para endereçar esta questão, uma vez que o cálculo da amostra foi direcionado para a análise da cinética de solutos. No entanto, é interessante o dado do aumento não estatisticamente significativo da resistência vascular periférica em oIHDF. Possivelmente um estudo com um número maior de pacientes e comparando diferentes temperaturas do dialisato em HD vs oIHDF, empregando a metodologia utilizada neste estudo, poderia trazer mais dados sobre esse interessante aspecto da diálise de pacientes crônicos.

A análise da bioimpedância elétrica e a escala de impacto da fadiga modificada também não apresentaram resultados significantes. Tais achados não foram totalmente inesperados. Pelo relativamente curto período do estudo, não houve tempo suficiente para aferir alterações volêmicas atribuíveis aos métodos estudados. O mesmo pode ser afirmado para a análise de fadiga. Possivelmente um estudo desenhado para avaliar qualquer impacto sobre essas análises deveria ter duração superior a 6 meses.

Este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, o tamanho da amostra era pequeno e a duração do ensaio era relativamente curta. Possivelmente, o período de tratamento de 4 semanas foi muito curto para mostrar diferenças nos níveis de pré-diálise de  $\beta_2M$ , apesar do clearance desta molécula ser maior tanto em oHDF quanto MCO-HD. Além disso, embora a albumina sérica pré-diálise permanecesse inalterada nas modalidades de diálise, não avaliamos diretamente a extração de albumina. Além disso, o coeficiente de ultrafiltração relativamente baixo de ambos os dialisadores limitou o desempenho da diálise em todos os grupos de tratamento.

## 12 CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo mostra oIHDF e MCO-HD tiveram desempenho semelhante *in vivo* e ambos foram mais eficientes do que HD em relação à depuração de  $\beta_2M$ , levando a níveis mais baixos de  $\beta_2M$  pós-diálise. Não houve diferenças nas concentrações pré-diálise de moléculas de baixo peso molecular, albumina ou  $\beta_2M$  entre as 3 modalidades de diálise.



## 13 REFERÊNCIAS

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. Mar 25 2017;389(10075):1238-1252.
2. Nerbass FB, Lima HDN, Thome FS, Vieira Neto OM, Lugon JR, Sesso R. Brazilian Dialysis Survey 2020. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. Jul-Sep 2022;44(3):349-357.
3. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. Mar 2016;38(1):54-61.
4. Zeier M, Ritz E. How can the cardiac death rate be reduced in dialysis patients? *Seminars in dialysis*. Jan-Feb 2002;15(1):20-21.
5. Spiegel DM, Raggi P, Smits G, Block GA. Factors associated with mortality in patients new to haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Dec 2007;22(12):3568-3572.
6. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Aug 2004;15(8):2208-2218.
7. Vanholder R, De Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Aug 1999;10(8):1815-1823.
8. Boschetti-de-Fierro A, Beck W, Hildwein H, Krause B, Storr M, Zweigart C. Membrane Innovation in Dialysis. *Contributions to nephrology*. 2017;191:100-114.
9. Goodkin DA, Mapes DL, Held PJ. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): how can we improve the care of hemodialysis patients? *Seminars in dialysis*. May-Jun 2001;14(3):157-159.
10. Boure T, Vanholder R. Biochemical and clinical evidence for uremic toxicity. *Artificial organs*. Mar 2004;28(3):248-253.
11. Ballermann BJ. Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron. Physiology*. 2007;106(2):p19-25.
12. Franco AO, Starosta RT, Roriz-Cruz M. The specific impact of uremic toxins upon cognitive domains: a review. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. Jan-Mar 2019;41(1):103-111.
13. Barreto FC, Stinghen AE, de Oliveira RB, et al. The quest for a better understanding of chronic kidney disease complications: an update on uremic

- toxins. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. Apr-Jun 2014;36(2):221-235.
14. Feinfeld DA, Rosenberg JW, Winchester JF. Three controversial issues in extracorporeal toxin removal. *Seminars in dialysis*. Sep-Oct 2006;19(5):358-362.
  15. Winchester JF, Audia PF. Extracorporeal strategies for the removal of middle molecules. *Seminars in dialysis*. Mar-Apr 2006;19(2):110-114.
  16. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, et al. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney international*. Jul 2003;64(1):305-313.
  17. Richet G. Early history of uremia. *Kidney international*. May 1988;33(5):1013-1015.
  18. Kraus LM, Kraus AP, Jr. Carbamoylation of amino acids and proteins in uremia. *Kidney international. Supplement*. Feb 2001;78:S102-107.
  19. Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE, et al. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Feb 1999;33(2):349-355.
  20. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N. New insights in uremic toxins. *Kidney international. Supplement*. May 2003(84):S6-10.
  21. Florens N, Guebre-Egziabher F, Juillard L. Reconsidering adsorption in hemodialysis: is it just an epiphenomenon? A narrative review. *Journal of nephrology*. Jan 2022;35(1):33-41.
  22. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nature reviews. Nephrology*. Jun 2018;14(6):394-410.
  23. Clark WR, Gao D, Neri M, Ronco C. Solute Transport in Hemodialysis: Advances and Limitations of Current Membrane Technology. *Contributions to nephrology*. 2017;191:84-99.
  24. Ronco C. The Rise of Expanded Hemodialysis. *Blood purification*. 2017;44(2):I-VIII.
  25. Jia P, Jin W, Teng J, et al. Acute Effects of Hemodiafiltration Versus Conventional Hemodialysis on Endothelial Function and Inflammation: A Randomized Crossover Study. *Medicine*. Apr 2016;95(16):e3440.
  26. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Jun 2012;23(6):1087-1096.
  27. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Feb 2013;24(3):487-497.
  28. Ok E, Asci G, Toz H, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Jan 2013;28(1):192-202.

29. Ronco C. Hemodiafiltration: Evolution of a technique towards better dialysis care. *Contributions to nephrology*. 2011;168:19-27.
30. Pecoits-Filho R, Larkin J, Poli-de-Figueiredo CE, et al. Effect of hemodiafiltration on measured physical activity: primary results of the HDFIT randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;36(6):1057-1070.
31. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, et al. Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure: an updated systematic review of randomized controlled trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Jun 2014;63(6):954-967.
32. Bellien J, Freguin-Bouilland C, Joannides R, et al. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Feb 2014;29(2):414-422.
33. Lorenzin A, Neri M, Clark WR, et al. Modeling of Internal Filtration in TheraNova Hemodialyzers. *Contributions to nephrology*. 2017;191:127-141.
34. Schneditz D, Putz-Bankuti C, Ribitsch W, Schilcher G. Correction of plasma concentrations for effects of hemoconcentration or hemodilution. *ASAIO J*. Mar-Apr 2012;58(2):160-162.
35. Cheng YL, Shek CC, Wong AK, Wong FK, Chau KF, Li CS. A partial dialysate collection method. *The International journal of artificial organs*. Jan 1997;20(1):14-17.
36. Charytan C, Gupta B, Meindel N, Spinowitz B. Fractional direct dialysis quantification: a new approach for prescription and monitoring hemodialysis therapy. *Kidney international*. Dec 1996;50(6):1845-1849.
37. Argiles A, Ficheux A, Thomas M, et al. Precise quantification of dialysis using continuous sampling of spent dialysate and total dialysate volume measurement. *Kidney international*. Aug 1997;52(2):530-537.
38. Alvares VRC, Ramos CD, Pereira BJ, et al. Pneumatic Compression, But Not Exercise, Can Avoid Intradialytic Hypotension: A Randomized Trial. *American journal of nephrology*. 2017;45(5):409-416.
39. Karohl C, de Paiva Paschoal J, de Castro MC, 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*. Apr 2010;25(4):1244-1251.
40. Demura S, Sato S, Kitabayashi T. Percentage of total body fat as estimated by three automatic bioelectrical impedance analyzers. *Journal of physiological anthropology and applied human science*. May 2004;23(3):93-99.
41. Zhu F, Kuhlmann MK, Kaysen GA, et al. Segment-specific resistivity improves body fluid volume estimates from bioimpedance spectroscopy in hemodialysis patients. *J Appl Physiol (1985)*. Feb 2006;100(2):717-724.
42. Jimenez ZN, Silva BC, Reis LD, et al. High Dialysate Calcium Concentration May Cause More Sympathetic Stimulus During Hemodialysis. *Kidney & blood pressure research*. 2016;41(6):978-985.

43. Silva BC, Freitas GR, Silva VB, et al. Hemodynamic behavior during hemodialysis: effects of dialysate concentrations of bicarbonate and potassium. *Kidney & blood pressure research*. 2014;39(5):490-496.
44. Silva BC, Moyses RM, Silva VB, Freitas GR, Elias RM. Parathyroidectomized patients have impaired capacity of peripheral vascular constriction during hemodialysis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*. Jan 2016;20(1):50-55.
45. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn. *Advances in renal replacement therapy*. Oct 1995;2(4):295-304.
46. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Nov 1993;4(5):1205-1213.
47. Cordeiro ISF, Cordeiro L, Wagner CS, et al. High-Flux versus High-Retention-Onset Membranes: In vivo Small and Middle Molecules Kinetics in Convective Dialysis Modalities. *Blood purification*. 2020;49(1-2):8-15.
48. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of beta(2)-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney international*. Aug 2006;70(4):794-799.
49. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Apr 2002;13(4):1046-1054.
50. Pedrini LA, De Cristofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. *Kidney international*. Oct 2003;64(4):1505-1513.
51. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Aug 2004;19 Suppl 5:V67-72.
52. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Sep 2002;17(9):1684-1688.
53. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Jan 2006;47(1):139-148.
54. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Seminars in dialysis*. Sep-Oct 2010;23(5):498-509.
55. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and Protein-Energy Wasting in the Uremic Milieu. *Contributions to nephrology*. 2017;191:58-71.
56. Winchester JF, Salsberg JA, Levin NW. Beta-2 microglobulin in ESRD: an in-depth review. *Advances in renal replacement therapy*. Oct 2003;10(4):279-309.

57. Westhuyzen J, Foreman K, Battistutta D, Saltissi D, Fleming SJ. Effect of dialyzer reprocessing with Renalin on serum beta-2-microglobulin and complement activation in hemodialysis patients. *American journal of nephrology*. 1992;12(1-2):29-36.
58. Chanard J, Caudwell V, Valeire J, et al. Kinetics of 131I-beta2 microglobulin in hemodialysis patients: assessment using total body counting. *Artificial organs*. Jul 1998;22(7):574-580.
59. DiRaimondo CR, Pollak VE. Beta 2-microglobulin kinetics in maintenance hemodialysis: a comparison of conventional and high-flux dialyzers and the effects of dialyzer reuse. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. May 1989;13(5):390-395.
60. Lee CJ, Hsiong CH, Chang YL, Cheng CH, Lian JD. Statistical and parametric analysis of beta-2-microglobulin removal from uremic patients in high flux hemodialysis. *ASAIO J*. Jan-Mar 1994;40(1):62-66.
61. Honig R, Marsen T, Schad S, Barth C, Pollok M, Baldamus CA. Correlation of beta-2-microglobulin concentration changes to changes of distribution volume. *The International journal of artificial organs*. Nov 1988;11(6):459-464.
62. Schiffel H, Kuchle C, Held E. Beta-2-microglobulin removal by different hemodialysis membranes. *Contributions to nephrology*. 1995;112:156-163.
63. Hoenich NA, Woffindin C, Brennan A, Cox PJ, Matthews JN, Goldfinch M. A comparison of three brands of polysulfone membranes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Jun 1996;7(6):871-876.
64. Sombolos K, Tsitamidou Z, Kyriazis G, Karagianni A, Kantaropoulou M, Progia E. Clinical evaluation of four different high-flux hemodialyzers under conventional conditions in vivo. *American journal of nephrology*. 1997;17(5):406-412.
65. Lornoy W, Beaus I, Billioux JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15 Suppl 1:49-54.
66. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15 Suppl 1:43-48.
67. Hutchison CA, Wolley M. The Rationale for Expanded Hemodialysis Therapy (HDx). *Contributions to nephrology*. 2017;191:142-152.
68. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Jan 1 2017;32(1):165-172.
69. Reque J, Perez Alba A, Panizo N, Sanchez-Canel JJ, Pascual MJ, Pons Prades R. Is Expanded Hemodialysis an Option to Online Hemodiafiltration for Small- and Middle-Sized Molecules Clearance? *Blood purification*. 2019;47(1-3):126-131.

70. Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. beta(2)-microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Jan 2000;15(1):58-64.
71. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Bohler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Aug 2003;18(8):1616-1622.
72. Rootjes PA, Chaara S, de Roij van Zuijdewijn CLM, Nube MJ, Wijngaarden G, Grooteman MPC. High-Volume Hemodiafiltration and Cool Hemodialysis Have a Beneficial Effect on Intradialytic Hemodynamics: A Randomized Cross-Over Trial of Four Intermittent Dialysis Strategies. *Kidney international reports*. Sep 2022;7(9):1980-1990.

## 14 APÊNDICES

## 15 APÊNDICE1 – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA BLOOD PURIFICATION



## Research Article

Blood Purif  
DOI: 10.1159/000502082

Received: May 11, 2019  
Accepted: July 11, 2019  
Published online: July 30, 2019

## High-Flux versus High-Retention-Onset Membranes: In vivo Small and Middle Molecules Kinetics in Convective Dialysis Modalities

Isis S.F. Cordeiro<sup>a</sup> Lilian Cordeiro<sup>a</sup> Carolina S. Wagner<sup>a</sup>  
Luiza Karla R.P. Araújo<sup>a</sup> Benedito J. Pereira<sup>a,b</sup> Hugo Abensur<sup>a</sup>  
Rosilene M. Elias<sup>a,b</sup> Bruno C. Silva<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Renal Division, Department of Medicine, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>b</sup>Nephrology Division, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brazil

### Keywords

Beta-2 microglobulin · Clearance · Hemodiafiltration · Uremic toxins · Dialysis membrane · Hemodialysis

### Abstract

**Background:** Patients undergoing maintenance hemodialysis (HD) exhibit increased levels of uremic toxins, which are associated with poor outcomes. Recently, new dialysis membranes have allowed clearance of solutes with higher molecular weight, without significant albumin losses high-retention-onset-HD (HRO-HD). **Methods:** Prospective cross-over trial, in which 16 prevalent patients switched from high-flux HD (HF-HD) to online hemodiafiltration (oHDF) and HRO-HD for 4 weeks. The following variables were evaluated: pre- and post-dialysis serum concentrations of albumin, urea, phosphate (P), beta-2 microglobulin ( $\beta_2$ M), and total mass (TM) extraction and dialyzer clearance of urea, P, and  $\beta_2$ M. **Results:** Comparing HF-HD, oHDF, and HRO-HD, respectively, there were no differences regarding pre-dialysis serum concentrations of albumin ( $3.94 \pm 0.36$ ,  $4.06 \pm 0.22$ , and  $3.93 \pm 0.41$  g/dL,  $p = 0.495$ ), urea ( $166 \pm 29$ ,  $167 \pm 30$ , and  $164 \pm 27$  mg/dL,  $p = 0.971$ ), P ( $4.9 \pm 2.1$ ,  $5.2 \pm 1.6$ , and  $4.9 \pm 2.1$  mg/dL,  $p = 0.879$ ), and  $\beta_2$ M ( $31.3 \pm 7.1$ ,  $32.6 \pm 8.6$ , and

$33.7 \pm 5.9$   $\mu$ g/mL,  $p = 0.646$ ).  $\beta_2$ M clearance was significantly lower in HF-HD in comparison to both oHDF and HRO-HD: 43 (37–53) versus 64 (48–85) mL/min,  $p = 0.013$ , and 69 (58–86) mL/min,  $p = 0.015$ , respectively. Post-dialysis  $\beta_2$ M serum concentration was higher in HF-HD in comparison to oHDF and HRO-HD: 11.6 (9.6–12.4) vs. 5.7 (4.5–7.0)  $\mu$ g/mL,  $p = 0.001$ , and 5.6 (5.3–7.6)  $\mu$ g/mL,  $p = 0.001$ , respectively. TM extraction of urea, P, and  $\beta_2$ M were similar across the 3 dialysis modalities. **Conclusions:** oHDF and HRO-HD were superior to HF-HD regarding  $\beta_2$ M clearance, leading to lower post-dialysis  $\beta_2$ M levels.

© 2019 S. Karger AG, Basel

### Introduction

Chronic kidney disease is a growing public health problem affecting millions of people worldwide. It presents unique features, such as marked overhydration, retention of uremic toxins, and systemic low-grade inflammation [1]. Hemodialysis (HD) has been used for over 70 years for treating end-stage renal disease (ESRD) patients and has evolved considerably over the last decades. However, cardiovascular and infective events still lead to

KARGER

© 2019 S. Karger AG, Basel

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

Bruno C. Silva, MD, PhD  
Renal Division, Department of Medicine  
Hospital das Clínicas da FMUSP, Universidade de São Paulo  
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7th Floor, São Paulo, SP 05403-000 (Brazil)  
E-Mail brunocaldm@hotmail.com

## 16 ANEXOS

## 17 ANEXO 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 DA PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: Remoção de moléculas em diálise de pacientes crônicos: um estudo comparativo entre hemodiálise de alto fluxo, hemodiafiltração *online* e hemodiálise com dialisadores de médio *cutoff*

PESQUISADOR PRINCIPAL: DR. Bruno Caldin da Silva

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente do serviço de hemodiálise HC/FMUSP

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: ICHC - Serviço de nefrologia

#### CONVITE À PARTICIPAÇÃO

Convidamos o(a) Sr(a). para participar deste protocolo de pesquisa a ser realizado no serviço de hemodiálise do Hospital das Clínicas/FMUSP.

#### JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DO ESTUDO

Este estudo visa descobrir se a modalidade de hemodiálise expandida não é inferior à hemodiafiltração *online*. Alguns trabalhos mostram que a hemodiafiltração *online* é superior à hemodiálise convencional por aumentar a remoção de algumas toxinas e reduzir episódios de hipotensão. Não existem estudos que tenham comparado a hemodiafiltração *online* com esta nova modalidade de diálise, denominada hemodiálise expandida.

#### PROCEDIMENTOS E OBJETIVOS DO ESTUDO

A pesquisa envolve a conversão do seu método de hemodiálise convencional para hemodiafiltração *online* ou hemodiálise expandida por 1 mês. Na primeira e na última sessão, o(a) senhor(a) realizará coleta de sangue (a exemplo do que é colhido no “rotinão”) e fará dois exames: uma bioimpedância elétrica e avaliação cardíaca pelo aparelho “Finometer”. Estes dois últimos exames são não-invasivos e não causam nenhum tipo de dor ou desconforto. Ao término do primeiro mês, o(a) senhor(a) retornará a fazer hemodiálise convencional por 15 dias. Após, o(a) senhor(a) que realizou hemodiafiltração *online* no primeiro mês, fará hemodiálise expandida por mais um mês. Se o(a) senhor(a) realizou hemodiálise expandida, fará a hemodiafiltração *online*. Os mesmos exames serão realizados no início e no final do mês.

Na prática, nada mudará em sua rotina de diálise. Seu turno, seu horário de entrada e saída seguirão as mesmas regras atuais do Serviço de Hemodiálise do



HC/FMUSP. A única diferença será o tipo de capilar utilizado (no caso da hemodiálise expandida) ou a conversão para hemodiafiltração *online*. Nada mudará em relação em relação à sua diálise atual, incluindo medicações, médico assistente etc.

Para a Bioimpedância Segmentar alguns fios serão colocados nos seus dedos e tornozelos. Este exame demora apenas alguns minutos para ser realizado.

Para a avaliação do coração, um sensor será colocado em seu dedo, por 10 minutos, imediatamente antes do início de sua sessão de diálise e ao término dela.

#### EXPLICITAÇÃO DE POSSÍVEIS DESCONFORTOS E RISCOS DECORRENTES DA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA

Não haverá nenhum tipo de desconforto ou risco quanto aos métodos de diálise. Para a avaliação do coração, o sensor causará uma leve compressão em seu dedo que, no entanto, não causa dor. A bioimpedância elétrica não causa dor ou desconforto.

#### BENEFÍCIOS ESPERADOS PARA O PARTICIPANTE

Não há benefício direto para o participante. Eventualmente, a hemodiafiltração *online* pode causar menos episódios de hipotensão em relação à hemodiálise convencional.

#### ESCLARECIMENTO SOBRE A FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA A QUE TERÃO DIREITO OS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Após o término da pesquisa, o(a) senhor(a) voltará a realizar hemodiálise convencional, do mesmo modo como é feito atualmente.

#### GARANTIAS DE PLENA LIBERDADE AO PARTICIPANTE DE RECUSAR-SE A PARTICIPAR OU RETIRAR O SEU TERMO DE CONSENTIMENTO EM QUALQUER FASE DA PESQUISA SEM PENALIZAÇÃO ALGUMA, DE SIGILO E PRIVACIDADE.

Esta pesquisa não vai mudar em nada o procedimento da sua hemodiálise. Não existe procedimento alternativo. O(A) senhor(a) porém pode optar por não fazer parte da pesquisa. 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

#### GARANTIA DE RECEBIMENTO DE UMA VIA DO TERMO DE CONSENTIMENTO

Uma das vias deste termo de consentimento permanecerá com o(a) senhor(a).

#### EXPLICITAÇÃO DAS GARANTIAS DE RESSARCIMENTO POR DESPESAS DECORRENTES DA PESQUISA E EXPLICITAÇÃO DA GARANTIA DE INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS DECORRENTES DA PESQUISA

Trata-se de uma pesquisa de mínimo risco. Não há possibilidade de eventuais danos pela troca do método (de hemodiálise convencional para hemodiafiltração *online* ou hemodiálise expandida). Os riscos relativos ao procedimento são os mesmos (ou até mesmo menores) que a hemodiálise habitualmente feita. 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.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

O sangue coletado para a pesquisa será encaminhado ao laboratório central do Hospital das Clínicas/FMUSP. Após uma semana, o material coletado será descartado.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o *Dr Bruno Caldin da Silva* e a pesquisadora associada é a *Enfermeira Isis de Sousa Ferreira Cordeiro*, que poderão ser encontrados no endereço Rua Enéas de Carvalho Aguiar 155, 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: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Remoção de moléculas em diálise de pacientes crônicos: um estudo comparativo entre hemodiálise de alto fluxo, hemodiafiltração *online* e hemodiálise com dialisadores de médio *cutoff*”.

Eu discuti com a *Enfermeira Isis de Sousa Ferreira Cordeiro* ou *Dr. Bruno Caldin da Silva* sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente/representante legal

### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: \_\_\_\_\_

DOC. DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO : MF DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº.\_\_\_\_ APTO:\_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_-\_\_\_\_

2. RESPONSÁVEL LEGAL \_\_\_\_\_

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

DOC. DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO : MF DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº.\_\_\_\_ APTO:\_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_-\_\_\_\_

## 18 ANEXO B – ESCALA DE SEVERIDADE DE FADIGA

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Etiqueta

**LEIA E CIRCULE UM NÚMERO**

	<i>Discordo totalmente</i>				<i>Concordo Totalmente</i>		
A minha motivação é menor quando estou fatigado	1	2	3	4	5	6	7
O exercício físico me provoca fadiga	1	2	3	4	5	6	7
Eu fico fatigado facilmente	1	2	3	4	5	6	7
A fadiga interfere no meu desempenho físico	1	2	3	4	5	6	7
A fadiga me causa problemas frequentes	1	2	3	4	5	6	7
A minha fadiga impede atividade física prolongada	1	2	3	4	5	6	7
A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades	1	2	3	4	5	6	7
A fadiga é um dos três sintomas mais incapacitantes que tenho	1	2	3	4	5	6	7
A fadiga interfere no meu trabalho, na minha vida familiar ou social	1	2	3	4	5	6	7