

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

AVALIAÇÃO DA REPRODUTIBILIDADE DOS PARÂMETROS DE
ADEQUAÇÃO DA HEMODIÁLISE CRÔNICA

MARISLEI MANENTE

Porto Alegre

2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

AVALIAÇÃO DA REPRODUTIBILIDADE DOS PARÂMETROS DE
ADEQUAÇÃO DA HEMODIÁLISE CRÔNICA

Dissertação de Mestrado apresentada
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Ciências Médicas:
Nefrologia

MARISLEI MANENTE

Orientador: Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro

Porto Alegre

2002

AGRADECIMENTOS

- Aos meus pais e minha irmã pelo apoio e incentivo.
- Aos pacientes pela fundamental ajuda para a realização desta pesquisa.
- Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia.
- Ao Dr. Roberto Ceratti Manfro, orientador desta tese, por ter acreditado e contribuído para o seu desenvolvimento.
- Aos professores do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, César Costa, Luiz Felipe Gonçalves, Elvino Barros, José V. Morales e David Saitovitch, pelos conhecimentos transmitidos.
- Aos médicos assistentes Adriana Reginato Ribeiro, Verônica V. Antunes, Cristina Karohl e Francisco Veronese pela ajuda na seleção dos pacientes.
- À equipe de enfermagem do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Centro de Diálise e Transplante pela coleta das amostras de sangue.
- Ao Dr. Afonso Luís Barth, chefe da unidade de pesquisa biomédica, pelo auxílio na manipulação do material da pesquisa.
- À Dra. Joisa Lins Camargo, chefe da unidade de bioquímica, e seus funcionários, pela colaboração na análise dos exames.

- Ao funcionário Marco Aurélio Barboza, auxiliar administrativo, pela confecção das etiquetas dos exames.
- Aos colegas José Alberto R. Marques, Marluce S. Kalakun, Artur Picolli Jr. pelo apoio.
- Ao Dr. Mário B. Wagner, epidemiologista e Vânia Naomi Hirakata, estaticista, pela ajuda na análise estatística do trabalho.
- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro.
- Ao Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa (GPPG) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo suporte financeiro e editorial.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTAS DE FIGURAS	7
LISTAS DE TABELAS.....	8
INTRODUÇÃO	9
REFERÊNCIAS	25
1 OBJETIVOS	29
1.1 <i>Objetivo Principal</i>	29
1.2 <i>Objetivo Secundário</i>	29
2 ARTIGO – AVALIAÇÃO DA REPRODUTIBILIDADE DOS PARÂMETROS DE ADEQUAÇÃO DA HEMODIÁLISE CRÔNICA	30
Resumo	31
Introdução	32
Pacientes e Métodos.....	33
<i>Pacientes e prescrição da hemodiálise</i>	33
<i>Coleta e análise das amostras de sangue.....</i>	34
<i>Coleta de urina.....</i>	34
<i>Cálculo da depuração renal residual de uréia (Kru).....</i>	34
<i>Cálculos dos parâmetros de adequação.....</i>	35

Análises Estatísticas.....	35
Resultados	36
Discussão	38
Referências	43

**3 ARTIGO: EVALUATION OF REPRODUCIBILITY OF ADEQUACY
PARAMETERS IN CHRONIC HEMODIALYSIS.....**

Abstract	53
Introduction	54
Patients and Methods	54
<i>Patients and dialysis prescription</i>	<i>54</i>
<i>Collection and analysis of blood samples</i>	<i>55</i>
<i>Urine collection.....</i>	<i>56</i>
<i>Calculation of residual renal urea clearance (Kru).....</i>	<i>56</i>
<i>Calculation of adequacy parameters.....</i>	<i>56</i>
Statistical analysis.....	57
Results.....	57
Discussion	60
References	64

GLOSSÁRIO	73
------------------------	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

NCDS	- National Cooperative Dialysis Study
NKF – DOQI	- National Kidney Foundation – Dialysis Outcomes Quality Initiative
HEMO Study	- Hemodialysis Study
HCPA	- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
TAC _{uréia}	- concentração de uréia média no tempo
Kt/V	- depuração fracional de uréia
spKt/V	- Kt/V monocompartmental (“single-pool”)
eKt/V	- Kt/V equilibrado (“double-pool”)
URR	- taxa de redução da uréia
PAM	- pressão arterial média
PCR	- taxa de catabolismo protéico
CV	- coeficiente de variação
P90, P75, P25	- percentis 90, 75 e 25
Kru	- depuração renal residual de uréia
DM	- Diabete Melito
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
DP	- desvio-padrão

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 - Estudos recentes que avaliaram a adequação da hemodiálise baseados em parâmetros do modelo da cinética da uréia.....22

Artigo em Português

Figura 1 - Diferença contra a média para Kt/V 2 e Kt/Vs 2, 4 e 5 conforme método proposto por Bland e Altman.²¹ 50

Figura 2 - Diferença contra a média para Kt/V 2 e Kt/Vs 2, 4 e 5 em pacientes com peso acima (°) e abaixo (*) de 64 kg conforme método proposto por Bland e Altman.²¹ 51

Artigo em Inglês

Figure 1 - Difference against mean for Kt/V 2 and Kt/Vs 2, 4, and 5 according to method proposed by Bland and Altman.²¹ 71

Figure 2 - Difference against mean for Kt/V 2 and Kt/Vs 2, 4, and 5 in patients with weight above (°) and below (*) 64 kg according to method proposed by Bland and Altman.²¹ 72

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1- Avaliação retrospectiva dos parâmetros da cinética da uréia no período de seis meses.....	24
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Artigo em Português

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes	45
Tabela 2 - Média dos Kt/Vs e das URRs e Coeficiente de Variação (CV) dos Kt/Vs e das URRs para três coletas consecutivas (na mesma semana) e três coletas no meio da semana com intervalo de uma semana	46
Tabela 3 - Comparação entre uma medida mensal (Kt/V 2 e URR 2) e três medidas mensais (média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 e média das URRs 2, 4 e 5).....	47
Tabela 4 - Diferença (em unidades de Kt/V e porcentagem de URR) entre uma medida e três medidas mensais (média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 e média das URRs 2, 4 e 5).....	48
Tabela 5 - Intervalos de concordância entre o Kt/V 2 e a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 e a URR 2 e a média das URRs 2, 4 e 5 para diferentes níveis de alfa	49

Artigo em Inglês

Table 1 - Patient's demographic characteristics.....	66
Table 2 - Means of Kt/V and URR and coefficients of variation (CV) of Kt/V and URR for three consecutive measurements (in the same week) and three measurements in the middle of the week at weekly intervals.....	67
Table 3 - Comparison between one monthly measurement (Kt/V 2 and URR 2) and three monthly measurements (mean of Kt/Vs 2, 4, and 5 and mean of URRs 2, 4, and 5).	68
Table 4 - Difference (in Kt/V units and URR percentages) between one and three monthly measurements (mean of Kt/Vs 2, 4, and 5 and mean of URRs 2, 4, and 5).	69
Table 5 - Intervals of agreement between Kt/V 2 and the mean of Kt/Vs 2, 4, and 5, and between URR 2 and the mean of URRs 2, 4, and 5 for different levels of alpha. ..	70

INTRODUÇÃO

A síndrome urêmica pode ser descrita como resultante do acúmulo, na água corporal, de solutos que são normalmente eliminados pelos rins e tem toxicidade dependente da concentração. A primeira evidência deste conceito foi relatada em 1821 por Prevot e Dumas que detectaram aumento da uréia sangüínea e sintomas reproduzindo nefrite crônica em animais nefrectomizados. Em 1826 Bostok e, em 1829 Christison, relataram elevadas concentrações de uréia sangüínea em pacientes com “degeneração” dos rins. Desde então, esforços têm sido feitos para remover as “toxinas urêmicas” (1).

A então remota possibilidade de hemodiálise iniciou-se com os estudos de difusão de solutos através de uma membrana semipermeável, o que foi denominado “diálise”, realizados em 1861 por Thomas Graham. Ele dialisou uma amostra de urina e recuperou uma grande quantidade de uréia, o que o levou a especular que diálise deveria vir a se tornar uma terapia médica útil (1).

Em 1913 John Jacob Abel, Leonard Rowntree e B.B. Turner, da Universidade de John Hopkins, Estados Unidos da América, realizaram a primeira hemodiálise em cachorros utilizando membrana de celoidina e usando hirudina, substância obtida a partir de sanguessugas, como anticoagulante. Na mesma época, sem o conhecimento do trabalho de Abel e colaboradores, Georg Haas, na Alemanha, desenvolveu um dialisador para estudo em animais. A Primeira Guerra Mundial interrompeu a pesquisa dos dois grupos, particularmente pela falta de hirudina. Em 1924 Haas refinou a hirudina, que era tóxica para humanos, e dialisou o primeiro paciente (1, 2).

Thalheimer, em Nova Iorque, dialisou cães urêmicos com membrana de celofane, em 1937. O anticoagulante utilizado foi a heparina, a qual foi produzida em 1932 por Howell e Holt (2).

O primeiro tratamento médico efetivo da uremia através da diálise só viria a ser relatado por Willem Kolff, em 1944, na Holanda. Ele descreveu a recuperação completa do coma urêmico, em pacientes com insuficiência renal aguda, usando um dialisador extracorpóreo com membrana de celofane, ao qual ele denominou “rim artificial” (1). Na América do Norte a primeira diálise em humanos foi realizada por Murray e colaboradores em 1949 (2).

Em 1960 Scribner e colaboradores relataram, em Seattle, o primeiro tratamento bem sucedido da uremia crônica com hemodiálise intermitente, através de acesso vascular com um shunt artério-venoso, o shunt de Scribner e Quinton (1). O primeiro paciente assim dialisado faleceu onze anos mais tarde em decorrência de infarto agudo do miocárdio (3).

O acesso vascular permaneceu sendo uma limitação importante à hemodiálise crônica até que, em 1966, James E. Cimino e Mike J. Brescia desenvolveram a técnica para a criação da fístula artério-venosa (3).

Dez anos após a demonstração por Scribner que a terapia renal substitutiva com hemodiálise intermitente poderia conservar os pacientes renais crônicos vivos por períodos relativamente longos de tempo, havia pouco consenso sobre o que seria uma diálise adequada ou qual seria a quantidade adequada de diálise para pacientes individualmente (1). No final dos anos 60 e início dos anos 70 surgiu a hipótese do metro-quadrado/hora de Babb e Scribner, a primeira abordagem matemática do problema, na qual a eficiência da hemodiálise seria tanto maior quanto maior fosse o valor do número de horas de diálise oferecida semanalmente a um paciente multiplicado pela área da membrana utilizada. Chegou-se a desenvolver índices de diálise adequada relacionados ao produto metro-quadrado/hora, que não foram validados por estudos epidemiológicos. Na ausência destes índices a adequação da diálise era medida por parâmetros indiretos como a velocidade de condução nervosa motora, o eletroencefalograma e o estado nutricional (4, 5).

Nos últimos vinte anos, no entanto, tornou-se evidente que a “quantidade” de diálise ofertada e recebida é um determinante importante da sobrevida de pacientes com insuficiência renal crônica terminal em terapia substitutiva renal com hemodiálise crônica (6). Vários estudos têm demonstrado que pacientes recebendo uma dose inadequada de diálise têm maior

mortalidade, ou visto de uma outra forma, quanto maior a quantidade de diálise recebida menor a mortalidade (6-15).

A hemodiálise é a principal forma de terapia renal substitutiva em uso atualmente. No mundo todo estima-se que em torno de um milhão de pacientes são mantidos através desta modalidade de tratamento (16).

No Brasil, conforme dados do Registro Latino Americano de Diálise e Transplante Renal, haviam, em 1997, 33.400 pacientes em diálise (210 pacientes por milhão de habitantes) sendo 25.468 em hemodiálise. Dos novos pacientes com insuficiência renal crônica terminal naquele ano, 19% tinham como doença de base a nefropatia diabética (17). Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, consultados no endereço eletrônico da mesma, em 2001 haviam 48.806 pacientes em diálise crônica (287 pacientes por milhão de habitantes) sendo que 43.700 (89,53%) eram submetidos a hemodiálise (18). As principais causas da insuficiência renal crônica terminal no Brasil são as glomerulopatias, a Hipertensão Arterial Sistêmica e o Diabete Melito (17).

Nos Estados Unidos da América existem, atualmente, cerca de 230.000 pacientes em hemodiálise conforme dados do Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos (United States Renal Data System – USRDS). A incidência da insuficiência renal crônica terminal tem aumentado a uma taxa de 5% ao ano. As principais causas de insuficiência renal crônica relatadas no USRDS são o Diabete Melito, a Hipertensão Arterial Sistêmica e as glomerulopatias (19).

O risco relativo de mortalidade entre pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico é 15% maior nos Estados Unidos do que na Europa e 33% maior nos Estados Unidos do que no Japão. Estes dados são relatos iniciais do Estudo de Práticas Padrões e Resultados de Diálise (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study – DOPPS) englobando Estados Unidos, Japão e Europa, nesta incluindo França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido. Devido as limitações e diferenças existentes nos registros destas regiões, estas taxas de mortalidade foram ajustadas apenas para a idade e a presença de Diabete Melito cuja prevalência foi de 48,9% nos Estados Unidos, 21,7% na Europa e 25% no Japão (20, 21). A taxa bruta de mortalidade nos Estados Unidos, que inclui apenas pacientes em diálise há mais de 90 dias, é de aproximadamente 23% ao ano. A doença cardiovascular

contribuiu com 50% dos óbitos, estando as causas infecciosas em segundo lugar (19, 22). No Brasil a taxa bruta de mortalidade é de aproximadamente 17% ao ano (23).

Apesar dos muitos avanços na ciência e na tecnologia da terapia substitutiva renal, tais como: (a) tratamento da água para o dialisato, (b) acessos vasculares, (c) menor bio-incompatibilidade das membranas dos dialisadores, (d) equipamentos com controle de ultrafiltração e outros recursos técnicos e de segurança, (e) padronização do tratamento de co-morbidades relacionadas à insuficiência renal crônica (anemia, osteodistrofia renal, hipertensão arterial sistêmica, etc.) entre outras, a morbidade e a mortalidade dos pacientes em hemodiálise permanece alta. Entre os principais fatores envolvidos nestes resultados insatisfatórios, a dose inadequada de diálise é considerada um dos mais importantes (24-28).

O primeiro estudo realizado para obter um consenso sobre a dose adequada de diálise foi o Estudo Cooperativo Nacional de Diálise (National Cooperative Dialysis Study – NCDS) que surgiu a partir de uma conferência realizada na Califórnia, Estados Unidos, em 1975. Durante três dias foram revisados todos os aspectos da síndrome urêmica com o objetivo de desenvolver critérios a serem usados como base para um estudo quantitativo da terapia dialítica. O NCDS foi o primeiro, e é até o momento o único grande estudo prospectivo, randomizado, delineado para avaliar adequação de diálise (1, 5). O estudo foi estabelecido no sentido de se verificar a importância da depuração de moléculas pequenas, tendo como marcador a uréia sanguínea nitrogenada expressa como concentração plasmática média (ponderada) semanal ($TAC_{uréia}$: “time average concentration”, concentração média no tempo) e a importância da depuração de moléculas médias, medida indiretamente pelo tempo (duração da sessão) de hemodiálise. Os pacientes submeteram-se a 4 estratégias de hemodiálise três vezes por semana: hemodíálises que reduziram a concentração de uréia com tempos reduzidos e prolongados de diálise (grupos I e III) e hemodíálises determinantes de elevada concentração de uréia com tempos de procedimento reduzido ou prolongado (grupos II e IV) (4). A $TAC_{uréia}$ é um indicador da adequação da hemodiálise que é independente do tamanho do paciente, do programa de diálise, da função renal residual, dos efeitos compartimentais e das mudanças de volume (29). No paciente em tratamento hemodialítico ocorrem oscilações na concentração de uréia sanguínea sendo que o pico da concentração ocorre imediatamente antes de cada tratamento. Se a taxa de geração de uréia é constante a sua concentração pré-diálise será maior após o maior intervalo interdialítico, antes da primeira diálise da semana, e menor após o segundo menor intervalo interdialítico, entre a segunda e a terceira diálise da semana. O cálculo da $TAC_{uréia}$ é complexo e representa uma tentativa de

atenuar essas oscilações para obter uma concentração de uréia sanguínea média pré-diálise, na segunda diálise da semana, que possa ser comparada com a uréia pré-diálise dos pacientes em hemodiálise, sendo este valor fixado como meta do tratamento. Por exemplo, uma $TAC_{uréia}$ de 110 mg/dl deve corresponder a uma uréia pré-diálise do meio da semana de aproximadamente 140 mg/dl (4). O NCDS usou $TAC_{uréia}$ de 50 e 100 mg/dl para que a uréia pré-diálise, no meio da semana, estivesse entre 60 a 80 mg/dl e 110 a 130 mg/dl, nos diferentes grupos respectivamente. As metas foram alcançadas através da manipulação da superfície do dialisador e do tempo de diálise. Foram avaliados 160 pacientes divididos em quatro grupos: grupo I (concentração de uréia baixa = 60-80 mg/dl e tempo longo $t = 4,5-5,0$ horas), grupo II (concentração de uréia alta = 110-130 mg/dl e tempo longo $t = 4,5-5,0$ horas), grupo III (concentração de uréia baixa = 60-80 mg/dl e tempo curto $t = 2,5-3,5$ horas) e grupo IV (concentração de uréia alta = 110-130 mg/dl e tempo curto $t = 2,5-3,5$ horas) (24, 30). No protocolo foram excluídos pacientes diabéticos, pacientes maiores de 70 anos, pacientes cardiopatas severos, pacientes com doença maligna e pacientes não aderentes. Os pacientes arrolados no estudo foram seguidos por períodos de 6 a 12 meses. O grupo IV foi encerrado antes da conclusão do estudo devido ao número aumentado de hospitalizações. Ocorreram apenas três mortes no período do estudo, no entanto, dez dos 13 óbitos que incidiram nos 12 meses após o término do acompanhamento ocorreram nos grupos II e IV, sugerindo que os efeitos de baixos níveis de remoção de solutos de baixo peso molecular são duradouros. Os resultados mostraram que a remoção de solutos de baixo peso molecular são fortemente preditivos de morbidade e que o modelo da cinética da uréia poderia ser usado para determinar adequação do tratamento dialítico, afirmando a importância da uréia como um marcador de toxicidade urêmica. Pacientes do grupo I e III submetidos a hemodiálise com grande depuração de uréia, indutoras de baixos $TAC_{uréia}$, tiveram a menor mortalidade e morbidade. O nível de significância estatística nos resultados entre os grupos I e III foi limítrofe, ($p = 0,06$), isto encorajou os investigadores e nefrologistas clínicos a continuar prescrevendo tratamentos dialíticos de curta duração (24, 31).

Em 1985 Gotch e Sargent (32) fizeram uma análise mecanística do NCDS o que resultou na validação clínica do Kt/V , na disseminação do modelo da cinética da uréia e mostrou que valores de Kt/V igual ou abaixo de 0,8, para pacientes em tratamento hemodialítico três vezes por semana, eram considerados inadequados e estavam associados com um alto grau de morbidade. Por esta análise o paciente deveria receber um Kt/V mínimo de 1,0 para estar adequadamente dialisado. A análise também sugeriu que a relação dose-resposta dentro da

faixa de Kt/V de 0,9 a 1,5 era baixa e que oferecer doses de diálise acima de 1,0 (25% maior do que Kt/V 0,8 ou “diálise inadequada”) não apresentava valor clínico aparente (6, 11).

Uma re-análise dos dados do NCDS feita por Keshaviah e colaboradores em 1993 indicou existir uma relação contínua entre resultado clínico e Kt/V, com melhores resultados clínicos paralelamente ao aumento na dose de diálise (Kt/V > 1,0) (33).

A partir de 1988 equações logarítmicas úteis para quantificar diálise foram geradas e publicadas por Daugirdas. A fórmula logarítmica de segunda geração para estimar o Kt/V monocompartimental (spKt/V) foi publicada em 1993 por este autor (34). Uma vez que o cálculo do Kt/V através do modelo formal da cinética da uréia é extremamente complicado pois exige software apropriado e três dosagens consecutivas de uréia coletadas pré e pós primeira hemodiálise da semana e pré segunda hemodiálise da semana, essa fórmula constitui um método alternativo, endossada pela Fundação Nacional do Rim – Iniciativa para Qualidade dos Resultados da Diálise (National Kidney Foundation – Dialysis Outcomes Quality Initiative, NKF-DOQI) (35) para cálculo do Kt/V (4).

Talvez relacionado ao planejamento do Estudo de Hemodiálise (Hemodialysis Study – HEMO Study) (36), o segundo grande estudo prospectivo, randomizado, iniciado em 1992 e até este momento sem os resultados finais publicados, equações para estimar o Kt/V equilibrado (eKt/V) foram desenvolvidas por Daugirdas e colaboradores nos anos 90. Estando o spKt/V disponível a equação elaborada para estimar o eKt/V, demonstrada abaixo, pode ser utilizada.

$$eKt/V = spKt/V - 0,6K/V + 0,03$$

Onde K/V pode ser estimado dividindo o spKt/V pelo tempo (duração da sessão de hemodiálise) (2). A fórmula do eKt/V foi desenvolvida porque para medir diretamente o Kt/V equilibrado é necessário coletar a amostra de sangue pós-diálise de trinta a sessenta minutos após o término da sessão, obtendo-se assim a concentração de uréia pós-diálise equilibrada, após os três componentes do rebote (35, 37). Durante a hemodiálise três mecanismos principais contribuem para uma distribuição multicompartimental efetiva da uréia: a recirculação do acesso venoso, a recirculação cardiopulmonar e a distribuição da uréia entre

os compartimentos intra e extracelular e/ou alto e baixo fluxo (38). O rebote precoce de uréia (até 3 minutos após a hemodiálise) pode ocorrer em dois componentes. O primeiro é secundário a recirculação do acesso venoso. Se a recirculação do acesso venoso está presente o rebote de uréia começa imediatamente após o término da hemodiálise e termina em menos de 1 minuto, geralmente 20 segundos. O segundo componente é a recirculação cardiopulmonar que começa 20 segundos após o término da hemodiálise e é completada em 2 a 3 minutos após a diminuição do fluxo ou parada da bomba de sangue. A última fase do rebote (mais de 3 minutos após o término da sessão de hemodiálise) é completada em 30 a 60 minutos e é consequência da distribuição compartimental (movimento de uréia entre o intra e o extracelular) (4, 35). Trinta a 60 minutos são necessários para a concentração de uréia se equilibrar no espaço da água corporal. Uma vez que esperar 30 a 60 minutos para coleta da amostra de sangue após a hemodiálise é inconveniente tanto para os pacientes quanto para os serviços de diálise o DOQI recomenda a coleta 15 a 20 segundos após, uma vez que a recirculação do acesso venoso, caso existente já foi resolvida e o rebote secundário a recirculação cardiopulmonar está apenas começando (35). A maioria dos estudos que avalia Kt/V utiliza valores de amostra de uréia coletada 0 a 1 minuto após o término da diálise ($spKt/V$ convencional). O $spKt/V$ convencional superestima o eKt/V em até 25%, assim, um $spKt/V$ de 1,4 (com coleta da amostra 0 a 1 minuto após a diálise) corresponde a um eKt/V de 1,1 a 1,2 (com coleta 30 a 60 minutos após a diálise) (39).

Devido a complexidade do cálculo do Kt/V , que necessita o uso de logaritmo natural na sua fórmula, alternativas mais simples para o cálculo da adequação da hemodiálise têm sido buscadas. Em 1991, Lowrie e Lew introduziram a proposição de usar-se a taxa de redução da uréia (URR) como um método simples para a quantificação da hemodiálise (2).

Baseados nas muitas evidências de que a morbidade e a mortalidade estão negativamente correlacionadas com a dose de diálise expressa como URR ou Kt/V a Associação de Médicos Nefrologistas dos Estados Unidos (Renal Physicians Association) recomendou em 1993, para reduzir a alta mortalidade dos pacientes em hemodiálise, que todos os pacientes recebessem diálise suficiente para alcançar um $spKt/V$ mínimo de 1,2 ou $URR > 65\%$ (1, 35, 40).

Em 1996, Held e colaboradores (10) demonstraram que benefícios na sobrevida com maiores doses de diálise parecem estar presentes até um nível de Kt/V de 1,3 ou URR de 70%, e que para cada aumento de 0,1 unidade no Kt/V e 5% na URR ocorre uma diminuição no risco de mortalidade de 7% e 11% respectivamente. Os autores tomaram como referência

(risco relativo de 1,0) um Kt/V de 1,10 e uma URR de 60,1%. Neste estudo retrospectivo foram avaliados 2.311 pacientes, randomicamente selecionados, de 374 unidades de hemodiálise nos Estados Unidos. Foram excluídos pacientes em diálise há menos de 12 meses (para ter uma amostra com função renal residual mínima ou ausente), menores de 15 anos, pacientes em hemodiálise duas vezes por semana, pacientes que não possuíam exames (uréia sanguínea pós-diálise) para cálculo da dose de diálise, pacientes tratados com dialisato a base de acetato, pacientes com Kt/V abaixo de 0,4 ou acima de 2,0 e pacientes não avaliados adequadamente quanto a presença de co-morbidades. As doses de diálise foram calculadas através de uma medida da URR e da média do spKt/V (três ou mais medidas em 54% dos casos e uma ou duas medidas em 46% dos casos). O tempo de coleta da amostra pós-diálise não foi claramente explicitado, portanto, foi assumido como sendo imediatamente após o término do tratamento hemodialítico; logo, o estudo não leva em consideração o rebote de uréia pós-diálise. Todas as análises foram ajustadas para as co-morbidades. Também foi observado que um único tratamento “pulado” em um mês com 13 sessões de hemodiálise leva a uma redução de 8% no Kt/V mensal e eleva o risco de mortalidade em 14%.

Bloembergen e colaboradores (11), em um estudo retrospectivo avaliando 2479 pacientes, relacionaram a dose da hemodiálise com causas específicas de mortalidade. Foram excluídos pacientes não localizáveis pelos registros, menores de 15 anos, pacientes cuja uréia pós-hemodiálise não estava disponível impossibilitando, portanto, o cálculo do spKt/V e da URR, pacientes com Kt/V abaixo de 0,4 ou acima de 2,0, pacientes cujo dados sobre co-morbidades estavam incompletos, pacientes em tratamento hemodialítico apenas duas vezes por semana ou mais de três vezes por semana, pacientes cuja anotação do tipo de membrana utilizada não foi encontrado e pacientes em hemodiálise há menos de um ano. O momento em que se coletou a amostra para a determinação da uréia pós-diálise foi imediatamente após o término da sessão de hemodiálise. A causa da insuficiência renal crônica terminal foi a nefropatia diabética em 24,7% dos casos, sendo que 36% dos pacientes eram diabéticos. O Kt/V médio foi 1,11. Cinco por cento (5%) dos pacientes obtiveram Kt/V > 1,54, 1% apresentaram Kt/V > 1,73, 5% alcançaram um Kt/V < 0,72 e 1% obtiveram um Kt/V < 0,59. O risco relativo de mortalidade para todas as causas foi 8% menor para cada aumento de 0,1 unidade no Kt/V. Para esta mesma magnitude de aumento de Kt/V o risco de mortalidade devido a doença arterial coronariana foi 9% menor, 21% menor para outras doenças cardíacas e 14% menor para doenças cerebrovasculares. O risco de óbito por infecção diminuiu 9% e o risco de óbito por causas desconhecidas foi 6% menor. As relações entre a URR e causas

específicas de mortalidade foram similares em magnitude e significância estatística quando comparadas ao Kt/V, exceto no caso da doença cerebrovascular onde a relação com a URR foi menos significativa. A partir do estudo os autores formularam a hipótese de que “baixas doses” de diálise, comparadas às altas doses, podem promover aterogênese, infecção, desnutrição e dificuldade de crescimento através de uma variedade de mecanismos fisiopatológicos, o que resultaria no aumento do número de mortes devido a múltiplas causas.

Reforçando a importância do estudo citado acima, tem sido demonstrado que a doença cardiovascular é a principal causa de morte entre os pacientes em hemodiálise, sendo em torno de 30% maior do que na população geral (19, 22).

Taxas de mortalidade baixas foram reportadas por Charra e colaboradores (41) em associação com níveis de Kt/V na faixa de 1,6. Estes autores observaram, através da revisão de uma base de dados de um período de doze anos (1978 a 1990) envolvendo 445 pacientes, que naqueles com Kt/V médio de 1,67 a sobrevida era 87% em 5 anos e 43% em 20 anos. Os autores concluíram que o controle da pressão arterial sistêmica, através de uma ótima remoção de volume com uma diálise mais longa, foi a principal razão para este achado, o que previne a aceleração da aterosclerose induzida pela uremia. Pacientes com pressão arterial média (PAM) pré-hemodiálise abaixo de 99 mmHg tiveram uma sobrevida de 93% em 5 anos e naqueles com PAM \geq 99 mmHg a sobrevida foi de 81% ($p < 0,001$). Estas taxas caíram para 53% e 43%, respectivamente, em 20 anos. Os autores também mostraram que a mortalidade cardiovascular, a principal causa de óbito, esteve significativamente correlacionada com uma maior PAM, mas não com menor Kt/V. Concluíram que a definição de diálise adequada deve incluir no mínimo três componentes: (a) controle adequado da pressão arterial sistêmica obtido principalmente pela cuidadosa ultrafiltração na hemodiálise, (b) adequada ingesta calórica e protéica com uma taxa de catabolismo protéico (PCR) de no mínimo 1,2 g/Kg/dia (c) a “dose” de diálise seja suficientemente alta. Uma dose equivalente mínima de Kt/V 1,6 é sugerida, especialmente se o tempo da sessão de hemodiálise é encurtado.

Collins e colaboradores (42), através de um estudo retrospectivo, demonstraram que o risco relativo de mortalidade em pacientes não-diabéticos foi 35% menor para pacientes com Kt/V entre 1,2 a 1,4 e 33% menor para aqueles com Kt/V \geq 1,4 quando comparados ao intervalo de Kt/V estabelecido como referência (entre 1,0 e 1,2). O risco para os grupos com Kt/Vs entre 1,2 a 1,4 e \geq 1,4 não diferiram significativamente entre si. Albumina sérica $< 3,5$ g/dl teve um risco relativo de 2,07 comparada a albumina sérica $\geq 3,5$ g/dl. Nos

pacientes diabéticos o risco relativo de mortalidade diminuiu 30% para Kt/Vs entre 1,2 e 1,4 e 41% para Kt/Vs \geq 1,4 quando comparados ao grupo com Kt/V referência. Albumina sérica baixa aumentou em 83% o risco de mortalidade.

Hakim e colaboradores (8) realizaram um estudo prospectivo onde a dose de diálise foi intencionalmente aumentada em 130 pacientes. De 1988 a 1991 a dose de diálise, avaliada pelo spKt/V, foi gradualmente aumentada de $0,82 \pm 0,32$ para $1,33 \pm 0,23$. A taxa de mortalidade bruta anual caiu de 22,8% em 1988 para 9,1% em 1991. Além disso, o número médio de dias de hospitalização por paciente/ano caiu de 15,2 para 10,3.

No estudo retrospectivo de Parker e colaboradores (9) analisou-se o aumento gradual do spKt/V de 1,18 em 1989 para 1,46 em 1992. Neste mesmo período a URR aumentou de 63% para 69,6%. A taxa de mortalidade bruta diminuiu de 22,5% em 1989 para 18,1% em 1992.

A relação da URR com a mortalidade sugere que existe uma diminuição progressiva e significativa desta na medida em que se aumenta a URR para valores acima de 60%, o que corresponde a um spKt/V de aproximadamente 1,0. Isto foi inicialmente demonstrado por Lowrie e Lew (43) em um estudo retrospectivo com 19.746 pacientes tratados em 237 serviços públicos de hemodiálise, nos Estados Unidos, durante o ano de 1988. A idade avançada, a raça branca e o Diabete Melito foram associados com um aumento significativo no risco de morte. Albumina sérica abaixo de 4g/dl foi altamente associada com risco de óbito. Além disso, Lowrie e colaboradores (9) demonstraram que o risco relativo de mortalidade continua a diminuir com URRs de 65% a 70%, correspondendo a spKt/V de 1,3 a 1,6.

Owen e colaboradores (7) demonstraram, através de um estudo retrospectivo com 13.473 pacientes em hemodiálise três vezes por semana, em 358 centros de diálise nos EUA, que a mortalidade melhorou com o aumento da URR e com albumina sérica mais elevada. Não pareceu existir uma melhora na mortalidade com valores de URR acima de 70%. Na comparação de pacientes com URR de 65% a 69% (grupo de referência) com pacientes apresentando URR abaixo de 60%, os autores observaram que os últimos tiveram um risco de mortalidade maior (Razão de Chances de óbito de 1,28 para URR de 55% a 59% e 1,39 para URR inferior a 55%). Cinquenta e cinco por cento (55%) dos pacientes apresentaram uma URR abaixo de 60%. A concentração de albumina sérica foi um preditor mais importante de óbito do que a URR. Sessenta por cento (60%) dos pacientes tiveram albumina sérica abaixo

de 4 g/dl. Na comparação com o grupo referência (albumina sérica de 4,0 a 4,4 g/dl) os autores encontraram um risco de mortalidade maior para pacientes com albumina de 3,5 a 3,9 g/dl (Razão de Chances de óbito de 1,48) e albumina de 3,0 a 3,4 g/dl (Razão de Chances de óbito de 3,13). Os diabéticos, que corresponderam a 35% dos pacientes, apresentaram menores albuminemias e URRs do que os não-diabéticos. Os autores concluíram que a quantidade inadequada de diálise e os problemas nutricionais são os principais fatores envolvidos na excessiva taxa de mortalidade dos pacientes em hemodiálise nos Estados Unidos.

Mais recentemente McClellan e colaboradores (12) realizaram um estudo randomizado com 5.817 pacientes, selecionados em 213 centros de hemodiálise da Carolina do Norte, Carolina do Sul e Georgia. Os pacientes foram acompanhados de 1º de outubro de 1994 a 30 de abril de 1995, ocorrendo 441 (7,5%) óbitos neste período. A URR média entre os centros de tratamento foi 64,9%, sendo que 8,4% dos pacientes apresentaram URR média < 60% e em 34,3% a URR média esteve entre 60% e 64%. O risco de morte foi significativamente maior para pacientes com URR de 70% a 74% e para cada nível de URR abaixo de 65% a 69%. Entretanto, após controlar para outros fatores de risco associados com mortalidade (idade avançada, raça branca, nível de atividade diminuída, albumina sérica diminuída e histórico de infarto agudo do miocárdio), o risco permaneceu significativamente maior apenas para pacientes com URR abaixo de 65%. Para cada diminuição de 10% na URR o risco de morte aumentou em 17% (Intervalo de Confiança: 3 a 32%, $p = 0,02$).

Chertow e colaboradores (13) avaliaram, em estudo prospectivo, 3009 pacientes com o objetivo de relacionar a “dose” da diálise com a mortalidade. O estado nutricional dos pacientes foi também avaliado. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, em hemodiálise três vezes por semana. A URR média foi $65,6 \pm 7,0\%$ e o Kt/V médio foi $1,08 \pm 0,21$. Os autores demonstraram que pacientes com URR acima de 71% tiveram mortalidade 19% maior do que pacientes com URR entre 64,1% e 67,4%. No entanto, isto ocorreu porque os primeiros (com URR > 70%) eram mais severamente desnutridos. Conforme os autores estes achados sugerem que o aumento na mortalidade observada entre indivíduos com níveis muito altos de URR ou Kt/V reflete a concomitância de desnutrição calórico-protéica ao invés de diálise excessiva. Pacientes que obtêm URR extremamente alta (> 75%) ou spKt/V extremamente alto (> 1,6) sob prescrição padrão de hemodiálise devem ter uma avaliação cuidadosa do estado nutricional. Isto decorre do fato de que a maioria da

água corporal total está contida no músculo esquelético. Kt/Vs ou URRs tipicamente altos requerem um grande Kt (depuração x tempo) quando o volume de distribuição da uréia (V) é relativamente fixo. Kt/Vs e URRs elevados podem ser encontrados em pacientes que têm pouca massa muscular, uma manifestação da desnutrição calórico-protéica. Com o aumento da idade existe uma diminuição da massa muscular e da água corporal total, e este declínio pode ser acelerado nos indivíduos com insuficiência renal crônica.

Em um estudo retrospectivo americano que incluiu de 1994 até 1997 mais de 15.000 pacientes por ano, em hemodiálise três vezes por semana, avaliou-se a evolução das URRs (14). Observou-se que a média foi $62,9 \pm 8,2\%$ em 1994, $65,1 \pm 7,8\%$ em 1995, $66,7 \pm 7,3\%$ em 1996 e $67,3 \pm 7,5\%$ em 1997. A porcentagem de pacientes diabéticos aumentou de 39,1% em 1994 para 47,2% em 1997, um aumento estatisticamente significativo. A duração média da sessão de hemodiálise aumentou de $3,38 \pm 0,48$ horas em 1994 para $3,48 \pm 0,47$ horas em 1997, aumento também estatisticamente significativo. Não houve modificação significativa dos níveis de albumina sérica nesse período. Os autores sugerem que a URR mínima convencional de 65%, recomendada atualmente para minimizar o risco de morte, pode ser muito baixa para a hemodiálise dos dias atuais. Conforme análise do estudo, a relação entre a URR e a mortalidade tem dois segmentos. O primeiro tem uma relação inversa entre a diminuição da mortalidade com o aumento da URR até um limite onde começa o segundo segmento, quando nenhum benefício é observado na mortalidade com o aumento da URR. Este platô foi atingido, no estudo em questão, com um valor de URR de 70% no ano de 1997.

Apesar de todos os esforços, aproximadamente 25% dos pacientes continuam a receber quantidades insuficientes de hemodiálise (15, 28). Os trabalhos indicam que subprescrição de diálise é a barreira mais importante para alcançar “doses” adequadas de diálise (25-28). Baseado nisso, a Fundação Nacional do Rim (National Kidney Foundation – NKF) (44) decidiu reavaliar o problema da adequação da diálise com o objetivo de reduzir a morbidade, melhorar a sobrevida e a qualidade de vida e aumentar a eficiência do manejo. O Grupo de Trabalho sobre Adequação do DOQI (DOQI - Adequacy Work Group) revisou todos os artigos disponíveis (45) e recomendou a prescrição de um $spKt/V$ de 1,3, o que corresponde a uma URR média de 70%, para que o paciente receba um $spKt/V$ mínimo de 1,2 ou uma URR média de 65%. Também recomendou que a dose de diálise seja medida usando o modelo da cinética da uréia empregando o modelo volume variável monocompartmental. Esta dose deve ser medida no mínimo uma vez ao mês, na diálise do meio da semana e esta frequência só

deve ou necessita ser aumentada em poucas circunstâncias, tais como nos casos de não-adesão do paciente, após alteração da prescrição da hemodiálise, na presença de problemas com o fluxo sanguíneo ou quando ocorrem muitas interrupções durante a sessão de hemodiálise (35).

No Brasil, o Ministério da Saúde regulamenta, na sua portaria número 82 de 03 de janeiro de 2000 (46), que a coleta do sangue para a realização dos exames rotineiros mensais, que inclui uréia antes e após a sessão de hemodiálise, seja feita precedendo a sessão de diálise, ao final do maior período interdialítico, ou seja, na primeira sessão de diálise da semana, salvo indicação em contrário.

No momento, enquanto ainda não está claramente estabelecido quais são os níveis ótimos de hemodiálise, doses de diálise que resultem em $spKt/Vs < 1,2$ são geralmente consideradas inadequadas. Seghal e colaboradores (15), através de um estudo retrospectivo, avaliaram 674 pacientes em hemodiálise com o objetivo de verificar custos e morbidade da diálise inadequada. Encontraram 24% dos pacientes com $Kt/V < 1,2$. Cada diminuição de 0,1 unidade no Kt/V foi independentemente associada a um maior número de hospitalizações, com aumento no número de dias de internação e aumento nos custos. Estes dados foram ajustados para idade, sexo, raça, causa da insuficiência renal, número de anos em tratamento hemodialítico e co-morbidades. O efeito da dose de diálise sobre a morbidade, aumento de 11% nas hospitalizações para cada diminuição de 0,1 unidade no Kt/V , parece ter maior magnitude do que sobre a mortalidade, aumento de 5% a 7% para cada diminuição de 0,1 unidade no Kt/V .

O Estudo de Hemodiálise (HEMO Study), ainda sem os resultados finais publicados, que compara um eKt/V de 1,05 (que corresponde a um $spKt/V$ aproximado de 1,32), a um eKt/V de 1,45 (que corresponde a um $spKt/V$ aproximado de 1,67) irá determinar se maiores níveis de Kt/V irão melhorar os resultados clínicos afetando favoravelmente desfechos como mortalidade e morbidade (número de hospitalizações, tempo de hospitalização, tempo para diminuição na albumina sérica, entre outros). Este estudo deverá também responder a questão se existe uma quantidade ótima de diálise acima da qual nenhuma melhora nos resultados clínicos ocorrem (36). Relatos iniciais mostram que obter um $eKt/V > 1,4$ é extremamente difícil em pacientes do sexo masculino com um peso corporal acima de 80 Kg dialisando 4 a 4,5 horas, mesmo utilizando-se dialisadores com área grande e fluxo de sangue e de dialisato elevados. Diversas questões deverão surgir a partir dos resultados deste estudo. Será necessário desenvolver novos dialisadores ou usá-los em série? Será suficiente ou factível

umentar o tempo da sessão de hemodiálise destes pacientes? Aguarda-se a conclusão do estudo para responder a essas e outras questões pertinentes (2).

Apresentamos na Figura 1 a seguir um resumo com os principais estudos de adequação da hemodiálise.

Autor, Ano (Referência)	Delineamento (n)	Adequação (Parâmetro)	Sumário dos Principais Resultados
NCDS, 1983 (31)	PR (160)	TAC _{uréia}	Menor mortalidade nos grupos com diálise mais eficiente (menor TAC _{uréia})
Charra, 1990 (41)	R (445)	Kt/V	Menor mortalidade em pacientes com Kt/Vs mais elevados, relacionado ao controle da hipertensão.
Lowrie e Lew, 1991 (43)	R (19746)	URR	Importante diminuição na mortalidade com URR > 60%; melhora contínua até URR = 70%.
Collins, 1992 (42)	R (1773)	Kt/V	Risco relativo de óbito diminui significativamente com Kt/V > 1,2 se comparado a Kt/V < 1. Kt/V necessário para diminuir a mortalidade em diabéticos $\geq 1,4$.
Owen, 1993 (7)	R (13473)	URR	Maior mortalidade com URR < 60% comparada a grupo com URR 65%-69%.
Hakim, 1994 (8)	P (130)	Kt/V	Aumento gradual do Kt/V no decorrer do tempo ($0,82 \pm 0,32$ para $1,33 \pm 0,23$) reduziu a mortalidade em 14%, no espaço de quatro anos.
Parker, 1994 (9)	R (3326)	Kt/V	Aumento gradual do Kt/V no decorrer do tempo (1,18 para 1,46) produziu diminuição da mortalidade em 4,4%, no espaço de quatro anos.
Bloembergen, 1996 (11)	R (2479)	Kt/V URR	Relaciona quantidade de diálise a causas específicas de mortalidade, em especial cardiovascular, relacionando-as a aterogênese induzida pela uremia.
Held, 1996 (10)	R (2311)	Kt/V URR	A cada aumento de 0,1 U no Kt/V e 5% na URR diminuem o risco de mortalidade em 7 e 11% respectivamente.
McClellan, 1998 (12)	R (5817)	URR	Risco de óbito aumentado com URR < 65%. A cada diminuição de 10% na URR o risco de óbito aumenta 17%.
Chertow, 1999 (13)	P (3009)	URR	URR > 71% implicou em mortalidade 19% superior a URR entre 65 e 70%. Resultados relacionados a desnutrição calórico-protéica no grupo URR > 70%.
Seghal, 2001 (15)	R (674)	Kt/V	A cada diminuição de 0,1 U no Kt/V há um aumento de 11% nas hospitalizações e de 5 a 7% na mortalidade.
Estudo Hemo* (36)	PR (*)	eKt/V	Compara eKt/V de 1,05 com 1,45 para determinar efeito na morbidade e mortalidade. Dificuldade de obter-se eKt/V elevado em certos tipos de pacientes.

Figura 1 - Estudos recentes que avaliaram a adequação da hemodiálise baseados em parâmetros do modelo da cinética da uréia.

* Em andamento; n = número de pacientes; P = prospectivo; R = retrospectivo; PR = prospectivo randomizado

O método mais utilizado atualmente pela maioria dos estudos para medir a depuração fracional de uréia (Kt/V) é baseado na fórmula logarítmica de segunda geração proposta por Daugirdas (34). Nos Estados Unidos a taxa de redução da uréia (URR) é o método mais utilizado para avaliar a adequação da hemodiálise (14).

Já que os nefrologistas baseiam suas decisões terapêuticas nos resultados destas medidas, estes resultados devem ser fidedignos e reprodutíveis. A reprodutibilidade dos parâmetros de adequação da hemodiálise tem sido pouco estudada. Manahan e colaboradores (47) avaliaram 40 pacientes em hemodiálise calculando o Kt/V, uma vez ao mês por um período de 6 meses, através da fórmula de primeira geração $Kt/V = -\ln (R - 0,03 - UF/W)$. Obtiveram como resultados um coeficiente de variação do R de $6,6\% \pm 3,2$, um Kt/V de $0,91 \pm 0,19$ e um coeficiente de correlação de Pearson entre peso e Kt/V de $-0,56$. Dos 40 pacientes 9 (22,5%) apresentaram Kt/V abaixo de 0,8 e destes 7 tiveram peso acima de 85 Kg, 13 (32,5%) obtiveram Kt/V entre 0,8 e 0,9. Após a correção para função renal residual 19 (47,5%) dos 40 pacientes ainda apresentaram Kt/V abaixo de 0,9. Os autores concluíram que a principal causa de subdiálise foi a prescrição inadequada e que a monitorização mensal do Kt/V é uma medida segura para avaliar a quantidade de diálise administrada aos pacientes. Kloppenburg e colaboradores (48) avaliaram, através de um estudo prospectivo, a variação sessão a sessão dos parâmetros da cinética da uréia obtidos rotineiramente com o objetivo de determinar o número total de medidas necessárias para avaliar fidedignamente a adequação da hemodiálise em um paciente individualmente, sendo incluídos 50 pacientes estáveis em hemodiálise 3 vezes por semana, com baixa depuração de uréia renal residual. Foram excluídos pacientes com Diabetes Mellito, doença maligna e doença sistêmica ativa. A amostra de sangue pré-diálise foi retirada da linha arterial heparinizada e a amostra pós-diálise da agulha venosa. O tempo médio da sessão de hemodiálise foi 227 ± 25 minutos. O fluxo sanguíneo foi 245 ± 36 ml/min. A URR média foi $57,0 \pm 4,9\%$ e o spKt/V médio foi $1,03 \pm 0,15$ (corrigido para a função renal) e $0,98 \pm 0,13$ (não corrigido para a função renal). Havia 13 pacientes não-anúricos no estudo. Foram calculados os coeficientes de variação para a URR (mediana 2,4%, P90 5,5%) para o Kt/V não corrigido (mediana 4,0%, P90 8,6%) e para o Kt/V corrigido (mediana 4,0%, P90 7,9%). Os autores concluíram que seriam necessárias 2 medidas mensais da URR ou 3 medidas mensais do Kt/V para estimar o seu verdadeiro valor em 90% dos pacientes com um grau de precisão de 10%. Este grau de precisão de 10% foi baseado no estudo de Held (10) onde o aumento de 0,1 unidade no Kt/V e 5% na URR levou a uma diminuição no risco de mortalidade de 7% e 11% respectivamente. Para atingir 50% dos

pacientes, levando em consideração o mesmo grau de precisão, é necessária apenas uma medida mensal da URR e do Kt/V. Os autores sugerem que basear as condutas em uma simples medida mensal é uma prática que deve ser abandonada.

No entanto, tanto no estudo de Manahan e colaboradores (47) quanto no estudo de Kloppenburg e colaboradores (48) os parâmetros obtidos de adequação da hemodiálise foram significativamente diferentes daqueles que se busca atualmente. A necessidade de alcançar-se maiores taxas de remoção de uréia durante a hemodiálise pode potencialmente introduzir novas dificuldades na reprodutibilidade da sua adequação ou alternativamente torná-la mais reprodutível em função da otimização dos parâmetros da diálise. Além disso, a simples adoção da recomendação de Kloppenburg e colaboradores implicaria em um significativo aumento de custos, uma vez que dosagens adicionais de uréia deveriam ser feitas em milhares de pacientes que seriam necessariamente envolvidos. Adicionalmente, no estudo de Manahan e colaboradores (47) o longo tempo decorrido entre as coletas das amostras para a análise da reprodutibilidade e o tipo de análise da mesma tornam os resultados menos convincentes.

As doses de hemodiálise fornecidas a 24 pacientes que participaram do estudo prospectivo descrito a seguir foram retrospectivamente avaliadas durante seis meses nas etapas preliminares deste trabalho. Os resultados estão sumarizados na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1 - Avaliação retrospectiva dos parâmetros da cinética da uréia no período de seis meses.

Parâmetro	N*	Avaliações	Média±DP	CV (%)		
				Mediana	P90	P75
Kt/V	24	144	1,21 ± 0,22	17,41	27,55	23,26
URR (%)	24	144	60,39±8,42	11,08	20,35	17,60

* N = número de pacientes

Estes dados obtidos fora do contexto controlado de uma pesquisa mostraram uma grande variação, e conseqüentemente baixa reprodutibilidade. Considerando o exposto nos parágrafos acima decidimos analisar, em um contexto prospectivo e padronizado, a reprodutibilidade dos índices de adequação da hemodiálise crônica da maneira como ela é prescrita e alcançada atualmente.

REFERÊNCIAS

1. Gotch FA, Sargent JA, Keen MA. Whiter goest Kt/V? *Kidney Int* 2000; 58: S3-18.
2. Shinaberger JH. Quantitation of Dialysis: Historical Perspective. *Semin Dial* 2001; 14: 238-45.
3. Scribner BH. A Personalized History of Chronic Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 511-9.
4. Draibe SA, Cendoroglo M, Nadaletto MA. Atualização em Diálise: Adequação em Hemodiálise Crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2000; 22: 169-75.
5. Wineman RJ. Rationale of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1983; 23: S8-10.
6. Daelemans RA, D'haese PC, De Broe MC. Dialysis. *Semin Nephrol* 2001; 21: 204-12.
7. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The Urea Reduction Ratio and Serum Albumin Concentration as Predictors of Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-6.
8. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of Dose of Dialysis on Morbidity and Mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 661-9.
9. Parker TF, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG and Dallas Nephrology Associates. Survival of Hemodialysis Patients in the United States Is Improved With a Greater Quantity of Dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 670-80.
10. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 550-6.
11. Bloembergen WE, Stannard DC, Port FK, et al. Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 557-65.

12. McClellan WM, Soucie JM, Flanders WD. Mortality in End-Stage Renal Disease Is Associated with Facility-to-Facility Differences in Adequacy of Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1940-7.
13. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG. Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 1999; 56: 1872-8.
14. Szczech LA, Lowrie EG, Li Z, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF. Changing hemodialysis thresholds for optimal survival. *Kidney Int* 2001; 59: 738-45.
15. Sehgal AR, Dor A, Tsai AC. Morbidity and Cost Implications of Inadequate Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1223-31.
16. Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney Int* 2000; 57: S39-45.
17. Cean JF, Martinez FG, Schwedt E, Mazzuchi N, on behalf of the Latin American Registry of Dialysis and Renal Transplantation. Renal Replacement Therapy in Latin America. *Kidney Int* 2000; 57: S55-9.
18. Disponível em <http://www.sbn.org.br>. Acesso em 30 de julho de 2002.
19. Reikes, ST. Trends in end-stage renal disease. Epidemiology, morbidity, and mortality. *Postgrad Med* 2000; 108: 124-42.
20. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000; 57: S74-81.
21. Goodkin DA, Mapes DL, Held PJ. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): How Can We Improve the Care of Hemodialysis Patients? *Semin Dial* 2001; 14: 157-9.
22. Prichard SS. Comorbidities and their impact on outcome in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57: S100-4.
23. Noronha IL, Schor N, Coelho SN, et al. Nephrology, dialysis and transplantation in Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2234-43.
24. Ikizler TA, Schulman G. Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1997; 52: S96-100.
25. Coyne DW, Delmez J, Spence G, Windus DW. Impaired Delivery of Hemodialysis Prescriptions: An Analysis of Causes and an Approach to Evaluation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1315-8.
26. Sehgal AR, Snow RJ, Singer ME, et al. Barriers to Adequate Delivery of Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 593-601.
27. Santoro A. Confounding factors in the assessment of delivered hemodialysis dose. *Kidney Int* 2000; 58: S19-27.
28. Leon JB, Sehgal AR. Identifying Patients at Risk for Hemodialysis Underprescription. *Am J Nephrol* 2001; 21: 200-7.

29. Hakim RM, Depner TA, Parker TF. Adequacy of Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 107-23.
30. Sargent JA. Control of dialysis by a single-pool urea model: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1983; 23: S19-25.
31. Harter HR. Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations. *Kidney Int* 1983; 23: S107-12.
32. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
33. Keshaviah P. Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 1993; 43: S28-38.
34. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V : an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-13.
35. National Kidney Foundation – Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) Clinical Practice Guidelines: Update 2000. Guidelines for Hemodialysis Adequacy. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S7-64.
36. Depner T, Beck G, Daugirdas J, Kusek J, Eknoyan G. Lessons From the Hemodialysis (HEMO) Study: An Improved Measure of the Actual Hemodialysis Dose. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 142-9.
37. Schneditz D, Daugirdas JT. Compartment Effects in Hemodialysis. *Semin Dial* 2001; 14: 271-7.
38. Daugirdas JT, Smye SW. Effect of a two compartment distribution on apparent urea distribution volume. *Kidney Int* 1997; 51: 1270-3.
39. Tattersall JE, DeTakats D, Chamney P, Greenwood RN, Farrington K. The post-hemodialysis rebound: Predicting and quantifying its effect on Kt/V . *Kidney Int* 1996; 50: 2094-102.
40. Kessler E, Ritchey NP, Castro F, Caccamo LP, Carter KJ, Erikson BA. Urea Reduction Ratio and Urea Kinetic Modeling: A Mathematical Analysis of Changing Dialysis Parameters. *Am J Nephrol* 1998; 18: 471-7.
41. Charra B, Calemard E, Ruffet M, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286-91.
42. Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P. Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 272-82.
43. Lowrie EG, Lew NL. Death Risk in Hemodialysis Patients: The Predictive Value of Commonly Measured Variables and a Evaluation of Death Rate Differences Between Facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-82.
44. Eknoyan G, Levin NW, Steinberg EP. The Dialysis Outcomes Quality Initiative: History, Impact, and Prospects. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 69-75.

45. Steinberg EP, Eknoyan G, Levin NW, et al. Methods Used to Evaluate the Quality of Evidence Underlying the National Kidney Foundation – Dialysis Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines: Description, Findings, and Implications. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1-11.
46. Ministério da Saúde. Portaria nº 82 de 03 de janeiro de 2000.
47. Manahan FJ, Ramanujam L, Ajam M, Ing TS, Gandhi VC, Daugirdas JT. Post to predialysis plasma urea nitrogen ratio, ultrafiltration and weight to estimate Kt/V. Use in auditing the amount of dialysis being administered. *ASAIO Trans* 1989; 35: 511-2.
48. Kloppenburg WD, Stegeman CA, Hooyschuur M, Vanderven J, De Jong PE, Huisman RM. Assessing dialysis adequacy and dietary intake in the individual hemodialysis patient. *Kidney Int* 1999; 55: 1961-9.

1 OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a reprodutibilidade dos parâmetros de adequação da hemodiálise crônica Kt/V e URR.

1.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Verificar o número de aferições mensais do Kt/V e da URR suficiente para determinar de forma confiável a adequação da hemodiálise.

2 ARTIGO – AVALIAÇÃO DA REPRODUTIBILIDADE DOS PARÂMETROS DE ADEQUAÇÃO DA HEMODIÁLISE CRÔNICA

Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Serviço de Nefrologia, Unidade de Diálise. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre. RS. Brasil.

Marislei Manente recebeu bolsa da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). O estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e suporte editorial foi fornecido pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

Autor para correspondência:

- Roberto Ceratti Manfro
- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- Serviço de Nefrologia
- Rua Ramiro Barcelos, nº 2350, sala 2030
- 90035-003
- Porto Alegre, RS - Brasil
- Fone: 51 - 33168295
- Fax: 51 - 33289234
- E-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br

Título resumido: Reprodutibilidade do Kt/V e da URR

AVALIAÇÃO DA REPRODUTIBILIDADE DOS PARÂMETROS DE ADEQUAÇÃO DA HEMODIÁLISE CRÔNICA

Marislei Manente¹
Fernando Saldanha Thomé²
Roberto Ceratti Manfro³

Resumo

Justificativa: Doses inadequadas de diálise estão associadas a maior morbidade e mortalidade em pacientes com uremia terminal em tratamento hemodialítico. Atualmente os métodos mais utilizados para medir a adequação da hemodiálise baseiam-se no cálculo da depuração fracional de uréia (Kt/V) e da taxa de redução da uréia (URR). Nesse estudo avaliou-se a reprodutibilidade do Kt/V e da URR e analisou-se o número aceitável de medidas mensais destes parâmetros para determinar de forma fidedigna a adequação da hemodiálise.

Métodos: Avaliamos 43 pacientes clinicamente estáveis, em cinco sessões de hemodiálise (sessões 1 a 5), durante três semanas. Três diálises consecutivas na primeira semana (sessões 1, 2, 3) e duas sessões de meio de semana, nas duas semanas subsequentes (sessões 4 e 5).

Resultados: Não houve diferença entre a média dos Kt/Vs obtidos em diálises sequenciais (1, 2 e 3) comparada a média dos Kt/Vs obtidos em diálises no meio da semana (2, 4 e 5). O mesmo aconteceu com a URR e com os coeficientes de variação do Kt/V e da URR. Também não encontramos diferença entre uma medida mensal (Kt/V 2) e três medidas mensais (média dos Kt/Vs 2, 4 e 5). O mesmo ocorreu com a URR. A diferença entre o Kt/V 2 e a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 foi de - 0,02 unidades e entre a URR 2 em relação a média das URRs 2, 4 e 5 foi de - 0,5%. Além disso, se fizermos apenas uma medida mensal (Kt/V 2) 80% dos pacientes estarão a uma distância de no máximo 0,16 unidades abaixo da média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 e no máximo 0,12 unidades acima. Em relação a URR 80% dos pacientes estarão a uma distância de no máximo 4,37% abaixo da média das URRs 2, 4 e 5 e no máximo 3,37% acima. O grau de concordância entre o Kt/V 2 e a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 é bom para pontos de corte do Kt/V igual ou superior a 1,3. No caso da URR a concordância é boa para pontos de corte acima de 65%.

Conclusão: Concluímos que nesta população de pacientes clinicamente estáveis os parâmetros de adequação da hemodiálise mostraram-se reprodutíveis não havendo necessidade de aumentar o número de medidas mensais da quantidade de diálise ofertada.

Palavras chave: adequação da diálise, Kt/V, URR, reprodutibilidade

¹ Médica nefrologista.

² Médico nefrologista, Professor Assistente, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

³ Médico nefrologista, Professor Adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Introdução

A quantidade de diálise ofertada é um determinante importante da sobrevida dos pacientes com insuficiência renal crônica terminal em tratamento hemodialítico (1). Vários estudos têm demonstrado que doses inadequadas de diálise estão associadas a maior morbidade e mortalidade (2-8). Apesar dos avanços no entendimento e na tecnologia da terapia substitutiva renal, a morbidade e a mortalidade dos pacientes em tratamento hemodialítico permanecem altas e a dose inadequada de diálise, que acomete aproximadamente 25% dos pacientes em hemodiálise, é considerada, juntamente com o estado nutricional e a presença de co-morbidades, um dos mais importantes determinantes da sobrevida na uremia terminal (8-13).

Os métodos mais utilizados atualmente, endossados pela Iniciativa para a Qualidade dos Resultados da Diálise (Dialysis Outcomes Quality Initiative – DOQI), para quantificação e avaliação da adequação da diálise baseiam-se no cálculo da depuração fracional de uréia (Kt/V) através da fórmula logarítmica de segunda geração proposta por Daugirdas e no cálculo da taxa de redução da uréia (URR) proposta por Lowrie e Lew (14-18).

No decorrer dos anos os padrões do que se entende como sendo uma diálise adequada, ou seja, uma quantidade suficiente de diálise a ser oferecida rotineiramente, passível de verificação e que minimize a morbidade e a mortalidade de um paciente, tornaram-se cada vez mais rigorosos (16, 17). Por outro lado, a reprodutibilidade dos parâmetros de adequação da hemodiálise tem sido pouco estudada, e os estudos que a avaliaram de maneira sistemática foram feitos em momentos em que o alvo de adequação da hemodiálise era diferente do atualmente utilizado. Adicionalmente, a necessidade de alcançar-se maiores taxas de remoção de uréia durante a hemodiálise pode potencialmente introduzir novas dificuldades na reprodutibilidade da sua adequação (19, 20).

Assim, este estudo tem como objetivo avaliar a reprodutibilidade dos parâmetros de adequação da hemodiálise crônica, Kt/V e URR, dentro dos valores considerados como sendo adequados no presente momento, ou seja, um Kt/V monocompartimental ($spKt/V$) $\geq 1,2$ ou uma URR $\geq 65\%$. Além disso, buscou-se verificar o número de aferições mensais do Kt/V e da URR suficiente para determinar de forma confiável a adequação da hemodiálise.

Pacientes e Métodos

Pacientes e prescrição da hemodiálise

Em um estudo transversal foram avaliados 43 pacientes em terapia substitutiva renal com hemodiálise na unidade de diálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e em um centro associado. Ao entrar no estudo todos os pacientes encontravam-se clinicamente estáveis, em tratamento hemodialítico três vezes por semana há mais de três meses, com acesso vascular permanente adequado e com baixa depuração renal residual de uréia ($< 3\text{ml/min}$). Não foram arrolados na amostra pacientes com doença sistêmica ativa, doença maligna conhecida ou histórico de má adesão ao tratamento dialítico.

Durante o período do estudo a prescrição da hemodiálise, feita pelo nefrologista do paciente, almejando obter-se um $\text{spKt/V} \geq 1,2$, foi mantida inalterada e foi revisada pelo mesmo investigador (MM), antes e durante as 5 sessões de hemodiálise em que se obteve material para a avaliação da adequação. Os pacientes dialisaram em equipamentos com controle de ultrafiltração e cada paciente foi dialisado sempre na mesma máquina (BBraun Dialog ou Baxter 1550). A duração das sessões foi mantida constante para cada paciente e variou de 3,5 a 5 horas. Foram também mantidos constantes o fluxo sangüíneo (300 a 350 ml/min) e o fluxo do dialisato (500 a 800 ml/min) conforme a prescrição do paciente. Todos os tratamentos utilizaram dialisato a base de bicarbonato. O acesso vascular consistiu de 42 fístulas artério-venosas e um enxerto com politetrafluoretileno (PTFE), todos com patência adequada. Foram utilizados dialisadores CA 170, CA 210 (Baxter®, USA) e F8 (Fresenius®, Alemanha). Nas punções utilizaram-se agulhas 16G colocadas a uma distância mínima de 5 cm, sempre na mesma orientação. O peso seco dos pacientes manteve-se estável com variação máxima de 1,0 kg. Os dialisadores foram reutilizados até no máximo 12 vezes ou desprezados antes se o volume de preenchimento do compartimento sangüíneo fosse $\leq 80\%$ do volume original conforme regulamentado pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Todos os pacientes foram informados dos objetivos do estudo e concordaram em participar assinando um termo de consentimento informado. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre credenciado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) vinculada ao Ministério da Saúde e no Escritório para a Proteção de Humanos na Pesquisa (Office for Human Research Protections -

OHRP) - USDHHS - dos Estados Unidos da América como Comitê Revisor Institucional (Institucional Review Board - IRB 00000921).

Coleta e análise das amostras de sangue

No período de três semanas foram coletadas, de cada paciente, cinco amostras de sangue para a dosagem de uréia pré-hemodiálise e cinco amostras para a dosagem de uréia pós-hemodiálise. As coletas foram realizadas em três diálises consecutivas na mesma semana (amostras 1, 2 e 3) e duas coletas adicionais, na diálise do meio da semana com intervalos semanais (amostras 4 e 5). A amostra pré-hemodiálise foi coletada diretamente da agulha de punção sem diluição com heparina ou solução fisiológica. A amostra pós-hemodiálise foi coletada da linha arterial, 15 a 20 segundos após o término da hemodiálise com interrupção do fluxo do dialisato, diminuição da taxa de ultrafiltração e diminuição do fluxo sanguíneo para 50-100 ml/min, conforme sugerido pelo K/DOQI (17).

Após a coleta a amostra de sangue foi centrifugada a 20°C, 2400 rotações por minuto por 10 minutos. O sobrenadante foi pipetado, colocado em frascos Eppendorf e congelado em freezer a -20°C. Para a análise todas as 10 coletas de um mesmo paciente foram descongeladas, no mesmo momento, em ar ambiente, pipetadas e colocadas em tubo de ensaio para centrifugação a 20°C, 3000 rotações por minuto por 5 minutos. Estas amostras foram etiquetadas e encaminhadas ao laboratório de bioquímica do HCPA onde foram feitas as medidas da uréia sérica. Foi utilizado o mesmo método de dosagem (UV GIDH) e o mesmo equipamento (Mega Bayer®, Alemanha) para todas as amostras.

Coleta de urina

Quatro pacientes com diurese residual > 200 ml/24 horas coletaram urina no intervalo interdialítico (do término de uma sessão de hemodiálise até o início da sessão subsequente) para cálculo da depuração renal residual de uréia. A urina foi encaminhada ao laboratório de bioquímica onde foi analisada através do mesmo método e equipamento que as amostras de sangue.

Cálculo da depuração renal residual de uréia (Kru)

$$K_{ru} = \frac{V}{T} \times \frac{U_{ru}}{U_{rp}}$$

Sendo: V o volume de diurese entre o término de uma sessão de hemodiálise e o início da sessão subsequente (em ml); T o tempo entre o término de uma sessão de hemodiálise e o início da sessão subsequente (em minutos); Ur_u a medida da uréia na urina coletada entre as sessões de hemodiálise (em mg/dl); e Ur_p a média entre a Ur plasmática pós-sessão de hemodiálise e a Ur plasmática pré-sessão subsequente (em mg/dl).

Cálculos dos parâmetros de adequação

A quantidade de diálise realizada no paciente foi expressa através do Kt/V e da URR que foi definida como:

$$URR = (1 - R) \times 100\%$$

Sendo: R a razão entre a uréia sangüínea (em mg/dl) pós-hemodiálise e a uréia sangüínea pré-hemodiálise.

O $spKt/V$ foi calculado usando a equação de segunda geração (18):

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

Sendo: \ln o logaritmo natural; R a razão entre a uréia sangüínea (em mg/dl) pós-hemodiálise e a uréia sangüínea pré-hemodiálise; t a duração da sessão de hemodiálise (em horas); UF a quantidade de líquido ultrafiltrado durante a hemodiálise (em litros); e W o peso após a sessão de hemodiálise (em Kg).

Análises estatísticas

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio-padrão. Em situações de assimetria utilizou-se a mediana e os percentis 25 e 75. Os dados categóricos foram descritos através de frequência absoluta e percentual.

A comparação entre as medidas de Kt/V e URR nas diferentes dosagens realizadas seguiu o método proposto por Bland e Altman (21) com estimativa da diferença média, seu intervalo de concordância em diferentes níveis de alfa, e significância determinada pelo teste t de Student para amostras emparelhadas.

O grau de concordância entre as medidas de Kt/V e URR foi determinada pelo teste de Kappa.

Foram calculados os coeficientes de variação ($CV = [DP/média] \times 100\%$) em diferentes amostras com sua mediana e os percentis 25, 75 e 90.

Foi também calculado o coeficiente de correlação de Pearson (r).

O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Os dados foram processados e analisados utilizando-se o Statistical Package for Social Sciences, versão 10 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

A Tabela 1 mostra as características gerais e parâmetros da diálise dos pacientes em estudo. Houve um leve predomínio de pacientes masculinos e de brancos. A média de idade dos pacientes foi de 46 ± 13 anos. A doença de base mais prevalente foi nefrosclerose hipertensiva (HAS) em 12 pacientes seguida de diabetes melito (DM) em 8, adicionado de um paciente que desenvolveu DM pós-transplante renal e que retornou a diálise após a perda do transplante. O tempo médio em hemodiálise foi 64 ± 52 meses (mediana 60 meses, percentil 25: 22 meses e percentil 75: 92 meses). A média do hematócrito foi de $33 \pm 6\%$ (mediana 34%, percentil 25: 28% e percentil 75: 37%). Trinta e dois pacientes (74%) faziam uso de eritropoetina recombinante humana.

A depuração renal residual de uréia média dos 4 pacientes com diurese acima de 200 ml/dia foi de $2,08 \pm 0,75$ ml/minuto, variando entre 1,28 e 2,96 ml/minuto.

As médias da uréia pré-hemodiálise foram respectivamente 159 ± 44 mg/dl ($56,8 \pm 15,7$ mmol/l), 139 ± 39 mg/dl ($49,6 \pm 13,9$ mmol/l), 131 ± 41 mg/dl ($46,8 \pm 14,6$ mmol/l), 141 ± 43 mg/dl ($50,3 \pm 15,4$ mmol/l) e 151 ± 44 mg/dl ($53,9 \pm 15,7$ mmol/l) nas 5 sessões de hemodiálise avaliadas, sendo as médias da uréia pós-hemodiálise respectivamente 57 ± 19 mg/dl ($20,3 \pm 6,8$ mmol/l), 48 ± 19 mg/dl ($17,1 \pm 6,8$ mmol/l), 44 ± 18 mg/dl ($15,7 \pm 6,4$ mmol/l), 47 ± 18 mg/dl ($16,8 \pm 6,4$ mmol/l) e 51 ± 21 mg/dl ($18,2 \pm 7,5$ mmol/l) nas mesmas 5 sessões.

O volume de ultrafiltração médio foi respectivamente $2,91 \pm 1,05$; $2,12 \pm 1,15$; $2,29 \pm 0,98$; $2,4 \pm 1,11$ e $2,26 \pm 0,97$ litros nas 5 sessões de hemodiálise avaliadas. A média da primeira sessão foi significativamente maior que as demais ($p < 0,001$). A média da quarta sessão foi significativamente maior que a média da segunda sessão ($p < 0,05$).

As médias dos cinco Kt/Vs foram, respectivamente, $1,27 \pm 0,23$; $1,29 \pm 0,29$; $1,33 \pm 0,26$; $1,33 \pm 0,24$ e $1,31 \pm 0,23$ nas 5 sessões avaliadas. Considerando-se os 5 Kt/Vs de cada paciente, 9% dos pacientes apresentaram Kt/V médio abaixo de 1,0; 27% dos pacientes apresentaram Kt/V entre 1,0 e 1,19; 35% dos pacientes apresentaram Kt/V entre 1,2 e 1,39 e 29% dos pacientes obtiveram um Kt/V igual ou superior a 1,4.

As médias das cinco URRs foram, respectivamente, $64,2 \pm 6,82\%$; $65,7 \pm 7,41\%$; $66,5 \pm 7,16\%$; $66,7 \pm 6,56\%$ e $66,2 \pm 6,46\%$ nas 5 sessões avaliadas. Considerando-se as 5 URRs de cada paciente, 16% dos pacientes apresentaram URR abaixo de 60%; 27% apresentaram URR entre 60% e 65%; 37% apresentaram URR entre 65% e 70% e 20% obtiveram URR igual ou superior a 71%.

Na Tabela 2 comparamos a média e o coeficiente de variação dos Kt/Vs 1, 2 e 3, correspondendo a média dos três Kt/Vs coletados na mesma semana, com a média e o coeficiente de variação dos Kt/Vs 2, 4 e 5 (que corresponde a média dos três Kt/Vs coletados nas diálises do meio da semana com intervalo de uma semana). A mesma comparação foi realizada com a URR. Não foram encontradas diferenças com significância estatística nestas comparações.

Na Tabela 3 demonstra-se a comparação de uma medida mensal do Kt/V com 3 medidas mensais. Estabelecemos como medida mensal índice o Kt/V 2 que corresponde ao momento em que a avaliação rotineira mensal é feita e como três medidas a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5. A mesma avaliação foi feita para a URR. Não foram encontradas diferenças com significância estatística nestas comparações.

Na Tabela 4 demonstramos a magnitude da diferença, em unidades de Kt/V e porcentagem de URR entre uma e três medidas. Comparamos as medidas dos Kt/Vs obtidos em diálises de meio de semana isoladamente com a média das medidas destas diálises (sessões 2, 4 e 5). Não foram encontradas diferenças com significância estatística nestas comparações. De fato a magnitude da diferença encontrada foi sempre inferior a um décimo de unidade de Kt/V ou , para a URR, inferior a 1%.

Na Tabela 5 demonstramos os intervalos de concordância, para diferentes níveis de alfa, na comparação entre o Kt/V 2 e a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 em unidades de Kt/V e entre a URR 2 e a média das URRs 2, 4 e 5 em porcentagem.

O grau de concordância entre o Kt/V 2 e a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 variou conforme o ponto de corte. A concordância bruta foi 67,4% (29 casos; Kappa = 0,553). Estabelecendo-se como ponto de corte o Kt/V 1,2 a concordância bruta passa a 81,4% (35 casos; Kappa = 0,599). No ponto de corte Kt/V = 1,3 a concordância bruta foi de 81,4% (35 casos; Kappa = 0,635) e no ponto de corte 1,4 encontramos uma concordância bruta de 91% (39 casos; Kappa = 0,771).

O grau de concordância entre a URR 2 e a média das URRs 2, 4 e 5 também variou conforme o ponto de corte. A concordância bruta foi de 76,7% (33 casos; Kappa = 0,678). Estabelecendo-se como ponto de corte a URR de 65% a concordância bruta foi de 91% (39 casos; Kappa = 0,811). No ponto de corte URR = 70% a concordância bruta foi 88,4% (38 casos; Kappa = 0,636).

A Figura 1 mostra os intervalos de concordância entre os dois métodos de coleta das amostras, o Kt/V 2 e a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 conforme método proposto por Bland e Altman (21).

A influência do peso no Kt/V foi analisada pelo método proposto por Bland e Altman (21) e pelo coeficiente de correlação de Pearson. Na primeira análise usou-se a mediana do peso (64 kg) como ponto de corte (figura 2). O coeficiente de correlação entre o peso e o Kt/V 2 foi ($r = -0,396$; $p = 0,009$) e o coeficiente de correlação entre o peso e a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 foi ($r = -0,463$; $p = 0,001$).

Discussão

O primeiro estudo prospectivo realizado para obter um consenso sobre a dose adequada de diálise foi o Estudo Cooperativo Nacional de Diálise (National Cooperative Dialysis Study – NCDS, em 1975) (22). Os resultados mostraram que a remoção de solutos de baixo peso molecular é fortemente preditiva de morbidade e que o modelo da cinética da uréia poderia ser usado para determinar adequação do tratamento dialítico (8, 10) afirmando a importância da uréia como um marcador de toxicidade urêmica (8, 14, 23). Posteriormente, Gotch e Sargent fizeram uma análise do NCDS que resultou na validação clínica do Kt/V, na disseminação do modelo da cinética da uréia e mostrou que valores de Kt/V igual ou abaixo de 0,8, para pacientes em tratamento hemodialítico três vezes por semana, eram considerados inadequados e estavam associados a um alto grau de morbidade urêmica. Por esta análise o paciente deveria receber um Kt/V mínimo de 1,0 para estar adequadamente dialisado. A

análise também sugeriu que oferecer doses de diálise acima de 1,0 não era de valor clínico aparente (8, 14, 22, 24-26).

A partir de 1988 equações logarítmicas úteis para quantificar a hemodiálise foram geradas e publicadas por Daugirdas. A equação de segunda geração para estimar o $spKt/V$ foi publicada em 1993 por este autor (18). Devido a complexidade do cálculo do Kt/V , que necessita uso de logaritmo natural, alternativas mais simples para o cálculo da adequação da hemodiálise tem sido buscadas. Em 1991 Lowrie e Lew (16) introduziram a proposição de usar-se a taxa de redução da uréia (URR) como um método simples para quantificar a hemodiálise.

Nas duas últimas décadas a avaliação da adequação da hemodiálise tornou-se um tópico bastante discutido e estudado. Tornou-se claro que quanto maior a “dose” de diálise, melhores tendem a ser as sobrevidas e menores as morbidades intercorrentes (3, 5-7, 17). É também evidente que os pontos de corte a partir dos quais se considera uma diálise adequada têm aumentado progressivamente no decorrer do tempo: (a) Kt/V 1,0 no NCDS (24); (b) Kt/V 1,2 nas recomendações da Associação de Médicos Nefrologistas dos Estados Unidos da América (Renal Physicians Association) (8) e o mesmo valor para o Grupo de Trabalho sobre Adequação na Iniciativa para a Qualidade dos Resultados da Diálise (Dialysis Outcomes Quality Initiative - DOQI - Adequacy Work Group) (17); (c) existem outros dados a sugerir que $spKt/V$ s de 1,4 ou mesmo mais altos estejam associados a menor mortalidade (2, 3, 27-29). O Estudo de Hemodiálise (HEMO Study), ainda sem resultados finais publicados, que compara um Kt/V equilibrado de 1,05, o que corresponde a um $spKt/V$ aproximado de 1,32, a um Kt/V equilibrado de 1,45, o que corresponde a um $spKt/V$ aproximado de 1,67, deverá determinar se níveis maiores de Kt/V irão melhorar os resultados clínicos afetando favoravelmente desfechos como mortalidade e morbidade (19). A consistência dos dados tem levado os nefrologistas a buscar metas de parâmetros de adequação considerados pelo menos satisfatórios.

Demonstrada a utilidade destes parâmetros de avaliação é fundamental que os seus resultados possam ser confiáveis para o seu uso e interpretação na prática clínica. No entanto, o grau de confiabilidade ou a reprodutibilidade destes parâmetros não têm sido adequadamente avaliados. Adicionalmente não está claramente estabelecido, para os parâmetros de adequação que se busca hoje em dia, quantas avaliações mensais são necessárias para que se assegure a adequação da diálise. No estudo de Kloppenburg e

colaboradores (30) foram avaliados os parâmetros Kt/V, URR e taxa de catabolismo protéico normalizado. Uma única medida mensal da adequação foi considerada inadequada para a tomada de condutas clínicas, para que 90% dos pacientes fossem corretamente avaliados com um grau de precisão de 10%. No entanto, no referido estudo os parâmetros obtidos de adequação da diálise foram significativamente mais baixos do que aqueles que se busca atualmente. Deve também ser considerado que o método de coleta das amostras pré e pós-diálise foi diferente do método utilizado no nosso estudo.

No presente estudo comparou-se uma coleta mensal (Kt/V 2 e URR 2) com a média de três coletas mensais, no meio da semana (Kt/Vs 2, 4 e 5 e URRs 2, 4 e 5), de acordo com as recomendações do DOQI (17), com o objetivo de verificar se realmente existe a necessidade de aumentar a quantidade de mensurações. Encontramos que a diferença entre o Kt/V 2 e a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 foi de $-0,02$ unidades e a diferença entre a URR 2 e a média das URRs 2, 4 e 5 foi de $-0,5\%$. Além disso, se fizermos apenas uma medida mensal 80% dos pacientes estarão a uma distância de no máximo 0,16 unidades abaixo da média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 e no máximo 0,12 unidades acima. No estudo encontramos um Kt/V 2 de $1,29 \pm 0,29$, nesse caso o valor verdadeiro, ou seja, aquele obtido para três Kt/Vs seria no mínimo 1,17 e no máximo 1,45. No caso da URR com apenas uma medida mensal 80% dos pacientes estarão a uma distância de no máximo 4,37% abaixo da média das URRs 2, 4 e 5 e no máximo 3,37% acima. Nesse caso o valor verdadeiro seria no mínimo 62,33% e no máximo 70,1%. Estes parâmetros de avaliação são próximos dos encontrados por Held e colaboradores (4) que demonstraram adicionalmente que um aumento de 0,1 unidade no Kt/V e um aumento de 5% na URR levou a uma diminuição no risco de mortalidade em 7% e 11% respectivamente. Mesmo levando-se em consideração, assim como o estudo de Kloppenburg e demais autores (30), os resultados de Held e colaboradores (4), podemos concluir que, nas condições do presente estudo, isto é, em uma população de pacientes clinicamente estáveis em hemodiálise três vezes por semana, não existe justificativa para se aumentar o número de coletas mensais. Isto é especialmente verdadeiro considerando-se os custos que tal conduta implicaria em uma sempre crescente população de pacientes urêmicos em tratamento substitutivo da função renal com hemodiálise.

Neste estudo também não encontramos diferença entre a média de três coletas consecutivas na mesma semana e a média de três coletas com o intervalo de uma semana nos parâmetros Kt/V e URR e seus coeficientes de variação. Provavelmente tenha contribuído para tais resultados as características da população estudada e as condições de diálise a que os

pacientes foram submetidos, bem como a vigilância inerente aos estudos clínicos, nos quais, via de regra, os pacientes são melhor acompanhados.

O grau de concordância entre o Kt/V 2 e a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 é bastante aceitável. Este grau de concordância esteve entre moderada a boa, sendo que a concordância melhora quando o ponto de corte aumenta de 1,2 para 1,3 e de 1,3 para 1,4. Entre a URR 2 e a média das URRs 2, 4 e 5 o grau de concordância é um pouco melhor. Neste caso a concordância esteve entre boa (com o ponto de corte em 70%) e muito boa (com o ponto de corte em 65%).

Como pode ser visualizado na Figura 1, existe uma discrepância de no máximo 0,24 unidades de Kt/V entre estas duas medidas quando almejamos 95% dos casos, sendo que esta diferença cai para 0,13 unidades de Kt/V quando se objetiva 70% dos pacientes. Logo, parece razoável, nesta população de pacientes estáveis, apenas uma avaliação mensal da adequação da hemodiálise. Isto parece especialmente verdadeiro se considerarmos que a avaliação deve ser repetida todos os meses e que esta avaliação não é um parâmetro isolado, devendo ser considerada no contexto clínico do paciente.

Quando observamos a figura 1 notamos que três pacientes apresentaram diferenças maiores do que dois desvios-padrões da média, com Kt/Vs elevados. Para avaliar se o peso poderia ter influenciado a maior variabilidade do Kt/V monocompartimental nestes pacientes calculamos o coeficiente de correlação de Pearson entre o peso e o Kt/V 2 e entre o peso e a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5, onde pudemos notar uma correlação inversa fraca, a exemplo do que já fora anteriormente constatado por Manahan e colaboradores (31). Observa-se na figura 2 que maior variabilidade ocorre em pacientes com baixo peso.

A URR, ao contrário do Kt/V, não leva em consideração a taxa de ultrafiltração e a geração de uréia intradialítica. O valor do Kt/V pode variar em uma faixa considerável conforme a taxa de ultrafiltração. A uréia removida pela ultrafiltração não está associada a diminuição no nível de uréia sangüínea pós-diálise porque a uréia no ultrafiltrado está na mesma concentração do que a uréia do plasma. Assim, uma URR de 65% pode corresponder a um spKt/V tão baixo quanto 1,1 (na ausência de ultrafiltração) ou a um spKt/V tão alto quanto 1,35 (quando ocorre ultrafiltração de 10% do peso corporal (17, 32, 33). Isto pode ser evidenciado no nosso estudo onde uma URR de 64,2% foi correlacionada a um Kt/V de 1,27 no momento em que os pacientes apresentaram um volume de ultrafiltrado correspondente a 4,5% do peso corporal total. No presente estudo a URR não apresentou variabilidade

significativa quando foram comparadas as estratégias de uma (URR 2) ou três medidas (média das URRs 2, 4 e 5) para a avaliação da adequação da hemodiálise.

Baseados nos resultados encontrados concluímos que em populações de pacientes tais como os aqui estudados, estáveis em hemodiálise, os parâmetros de adequação se mostraram reprodutíveis e, portanto, não se justifica o aumento das coletas de sangue para a avaliação da dose de diálise ofertada. Entretanto, é importante enfatizar que existe considerável variabilidade nas dosagens de uréia e para contornar isto nós recomendamos que as dosagens de uréia pré e pós-diálise sejam feitas no mesmo momento. Além disso, reconhecemos que não está claro se estas conclusões possam ser extrapoladas para outros grupos menos homogêneos de pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico. Ainda assim, consideramos que os resultados sejam aplicáveis para um número significativo dos pacientes, e sugerimos avaliações mais diligentes para os pacientes sujeitos a maior variabilidade nos parâmetros de adequação devido a diferentes condições clínicas, e para aqueles nos quais manobras sejam necessárias para que se aumente a eficiência da hemodiálise.

Referências

1. Seghal AR, Dor A, Tsai AC. Morbidity and cost implications of inadequate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1223-31.
2. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 661-9.
3. Parker TF, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG and Dallas Nephrology Associates. Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 670-80.
4. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 550-6.
5. Bloembergen WE, Stannard DC, Port FK, et al. Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 557-65.
6. Chertow GM, Owen WF, Lazarus M, Lew NL, Lowrie EG. Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 1999; 56: 1872-8.
7. Szczech LA, Lowrie EG, Li Z, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF. Changing hemodialysis thresholds for optimal survival. *Kidney Int* 2001; 59: 738-45.
8. Daelemans RA, D'Haese PC, De Broe ME. Dialysis. *Semin Nephrol* 2001; 21: 204-12.
9. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus M. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-6.
10. Ikizler TA, Schulman G. Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1997; 52: S96-100.
11. Sehgal AR, Snow RJ, Singer ME, et al. Barriers to adequate delivery of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 593-601.
12. Santoro A. Confounding factors in the assessment of delivered hemodialysis dose. *Kidney Int* 2000; 58: S19-27.
13. Leon JB, Sehgal AS. Identifying patients at risk for hemodialysis underprescription. *Am J Nephrol* 2001; 21: 200-7.
14. Hakim RM, Depner TA, Parker TF. Adequacy of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 107-23.
15. Gotch FA. Evolution of the single-pool urea kinetic model. *Semin Dial* 2001; 14: 252-6.
16. Shinaberger JH. Quantitation of dialysis: historical perspective. *Semin Dial* 2001; 14: 238-45.
17. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S7-64.

18. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-13.
19. Depner T, Beck G, Daugirdas J, Kusek J, Eknoyan G. Lessons from the hemodialysis (HEMO) study: an improved measure of the actual hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 142-9.
20. Lindsay RM, Sternby J. Future directions in dialysis quantification. *Semin Dial* 2001; 14: 300-7.
21. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.
22. Harter HR. Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations. *Kidney Int* 1983; 23: S107-12.
23. Depner TA. Uremic toxicity: urea and beyond. *Semin Dial* 2001; 14: 246-51.
24. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
25. Gotch FA, Sargent JA, Keen ML. Whither goest Kt/V? *Kidney Int* 2000; 58: S3-18.
26. Draibe AS, Cendoroglo M, Nadaletto MA. Atualização em diálise: adequação em hemodiálise crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2000; 22: 169-75.
27. Collins A, Liao M, Umen A, Hanson G, Kesheviah P. Diabetic hemodialysis patients treated with a high Kt/V have a lower risk of death than standard Kt/V. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 318.
28. Collins A, Keshaviah P, Ma J, Umen A. Comparison of hemodialysis survival in USRDS patients vs. regional kidney disease program patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 359.
29. Schleifer CR, Snyder S, Jones K. The influence of urea kinetic modeling (UKM) on gross mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 349.
30. Kloppenburg WD, Stegeman CA, Hooyschuur M, Van Der Ven J, Jong PE, Huisman RM. Assessing dialysis adequacy and dietary in the individual hemodialysis patient. *Kidney Int* 1999; 55: 1961-9.
31. Manahan FJ, Ramanujam L, Ajam M, Ing TS, Gandhi VC, Daugirdas JT. Post to predialysis plasma urea nitrogen ratio, ultrafiltration and weight to estimate Kt/V. Use in auditing the amount of dialysis being administered. *ASAIO Trans* 1989; 35: 511-2.
32. Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solanchick JC. Accuracy of the urea reduction ratio in predicting dialysis delivery. *Kidney Int* 1995; 47: 319-21.
33. Chang YL, Choi KS, Chau KF, et al. Urea reduction ratio that considers effects of ultrafiltration and intradialytic urea generation. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 544-9.

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes

Características	N (%)
Sexo masc/fem	25 (58) /18 (42)
Raça	
- Branca	28 (65)
- Não Branca	15 (35)
Idade (anos)	46 ±13
Diabete Melito	09 (21)
Tempo em diálise (meses)	64±52
Doença de Base	
- Nefroesclerose hipertensiva	12 (27,9)
- Nefroesclerose diabética	08 (18,6)
- Glomerulopatia	05 (11,6)
- Doença Renal Policística	03 (7,0)
- Outras	05 (11,6)
- Desconhecida	10 (23,3)
Duração da sessão de diálise (horas)	4±0,31
Fluxo de sangue (ml/min)	340±22
Fluxo do dialisato (ml/min)	535±97
Peso seco (kg)	65±15

Tabela 2 - Média dos Kt/Vs e das URRs e Coeficiente de Variação (CV) dos Kt/Vs e das URRs para três coletas consecutivas (na mesma semana) e três coletas no meio da semana com intervalo de uma semana

	Média±DP	CV (%)			
		Mediana	P90	P75	P25
Kt/Vs 1, 2 e 3	1,3±0,24 (a)	7.03 (e)	16,16	11,74	4,45
Kt/Vs 2, 4 e 5	1,31±0,23 (b)	6,15 (f)	16,31	12,92	3,05
URRs 1, 2 e 3	65,5±6,5% (c)	3,91 (g)	9,71	6,66	2,51
URRs 2, 4 e 5	66,2±6,1% (d)	3,59 (h)	9,62	6,56	1,90

Teste t de Student; axb: p = 0,324; cxd: p = 0,105; exf: p = 0,283; gxh: p = 0,144

Tabela 3 - Comparação entre uma medida mensal (Kt/V 2 e URR2) e três medidas mensais (média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 e média das URRs 2, 4 e 5).

	Média±DP
Kt/V 2	1,29±0,29 (a)
Kt/Vs 2, 4 e 5	1,31±0,23 (b)
URR 2	65,7±7,41% (c)
URRs 2, 4 e 5	66,2±6,12% (d)

Teste t de Student; axb: p = 0,326; cxd: p = 0,288

Tabela 4 - Diferença (em unidades de Kt/V e porcentagem de URR) entre uma medida e três medidas mensais (média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 e média das URRs 2, 4 e 5)

Medida	Diferença	Valor de p
Kt/V 2 x Kt/Vs 2, 4 e 5	- 0,02	0,326
Kt/V 4 x Kt/Vs 2, 4 e 5	0,02	0,205
Kt/V 5 x Kt/Vs 2, 4 e 5	0,00	0,858
URR 2 x URRs 2, 4 e 5	- 0,5	0,288
URR 4 x URRs 2, 4 e 5	0,5	0,286
URR 5 x URRs 2, 4 e 5	0,00	0,966

Teste t de Student

Tabela 5 - Intervalos de concordância entre o Kt/V 2 e a média dos Kt/Vs 2, 4 e 5 e a URR 2 e a média das URRs 2, 4 e 5 para diferentes níveis de alfa

Níveis de alfa	Kt/V 2 e Kt/Vs 2, 4 e 5	URR 2 e URRs 2, 4 e 5
95	- 0,24 a 0,20	- 6,42 a 5,42
90	- 0,20 a 0,16	- 5,46 a 4,46
80	- 0,16 a 0,12	- 4,37 a 3,37
70	- 0,13 a 0,09	- 3,64 a 2,64
60	- 0,11 a 0,07	- 3,04 a 2,04
50	- 0,09 a 0,05	- 2,54 a 1,54

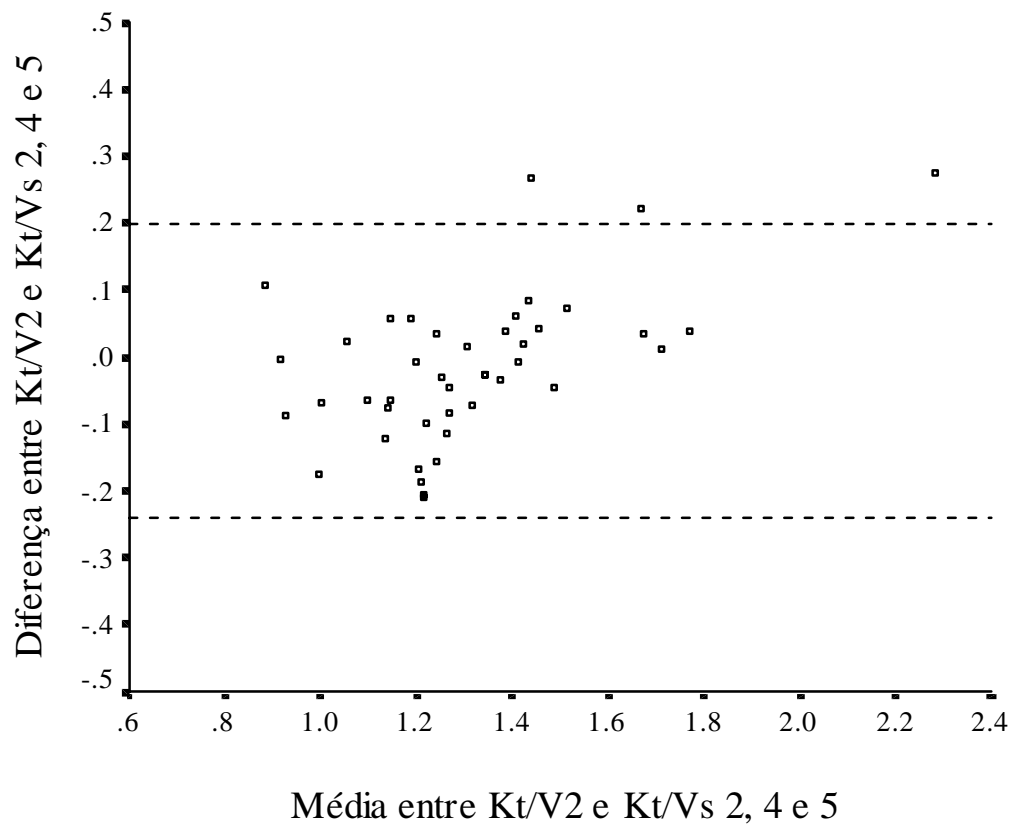


Figura 1 - Diferença contra a média para Kt/V 2 e Kt/Vs 2, 4 e 5 conforme método proposto por Bland e Altman.²¹

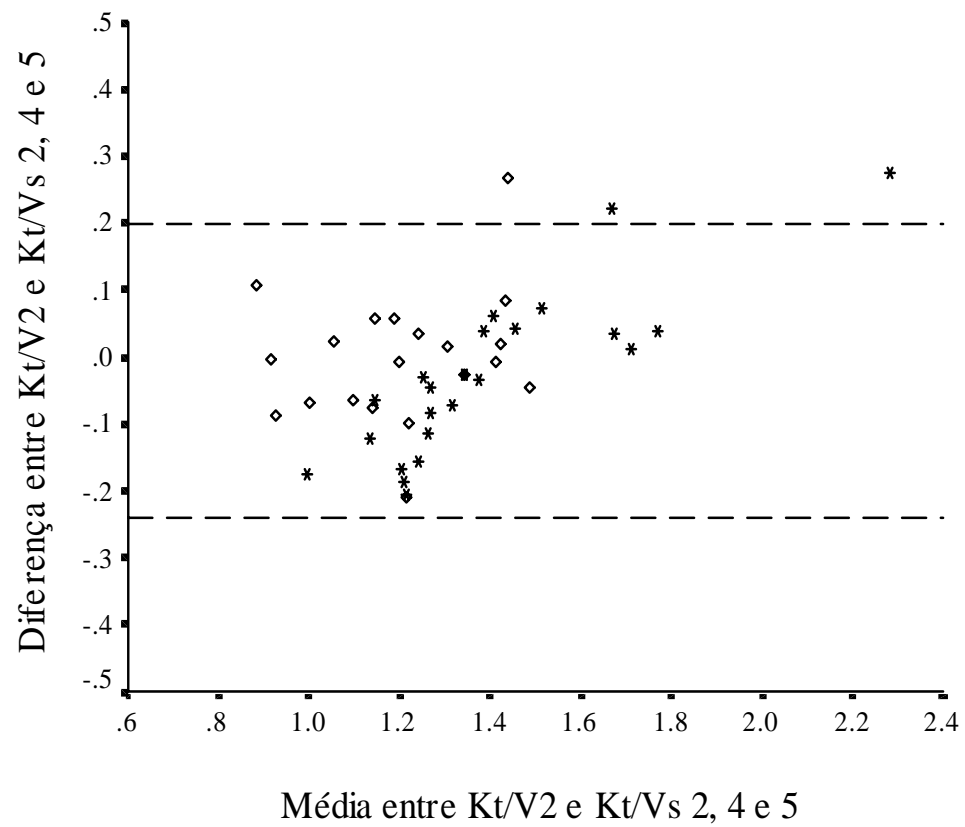


Figura 2 - Diferença contra a média para Kt/V 2 e Kt/Vs 2, 4 e 5 em pacientes com peso acima (°) e abaixo (*) de 64 kg conforme método proposto por Bland e Altman.²¹

3 ARTIGO - EVALUATION OF REPRODUCIBILITY OF ADEQUACY PARAMETERS IN CHRONIC HEMODIALYSIS

Post-Graduation Medical Sciences: Nephrology Program. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Nephrology Division, Dialysis Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Marislei Manente received a grant from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Financial support was also provided by Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE), and editorial support was provided by the Graduate Research Group at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

- Roberto Ceratti Manfro MD
- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- Division of Nephrology
- Rua Ramiro Barcelos nº 2350, room 2030
- 90035-003
- Porto Alegre, RS – Brazil
- Phone: +55-51-33168295
- Fax: +55-51-33289234
- E-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br

Short title: Reproducibility of Kt/V and URR

EVALUATION OF REPRODUCIBILITY OF ADEQUACY PARAMETERS IN CHRONIC HEMODIALYSIS

Marislei Manente, MD¹
Fernando Saldanha Thomé, MD²
Roberto Ceratti Manfro, MD³

Abstract

Background: Inadequate doses of dialysis are associated with higher morbidity and mortality rates for end-stage renal disease (ESRD) patients undergoing hemodialysis treatment. Most methods aimed at measuring dialysis adequacy use the calculation of fractional clearance of urea (Kt/V) and urea reduction ratio (URR). This study evaluates the reproducibility of Kt/V and URR and analyzes the acceptable number of monthly measurements of these parameters to determine hemodialysis adequacy.

Methods: We evaluated 43 clinically stable patients in five hemodialysis sessions (1 to 5) along three weeks. Three consecutive sessions were carried out in the first week (1, 2, 3), while the two other studied sessions were carried out in the middle of the week at weekly intervals (4, 5).

Results: There was no difference between mean Kt/V in sessions 1, 2, and 3 and in sessions 2, 4, and 5. The same was observed for URR and the coefficients of variation for Kt/V and URR. Either differences were found between one monthly measurement (2) or three monthly measurements (mean of 2, 4, and 5) for Kt/V and URR. The difference between Kt/V 2 and the arithmetic mean of Kt/Vs 2, 4, and 5 was -0.02 units, and between URR 2 and the mean of URRs 2, 4, and 5 was -0.5% . When only one monthly measurement (Kt/V 2) was considered, 80% of the patients presented ≤ 0.16 unit below or ≤ 0.12 above the mean of Kt/Vs 2, 4, and 5. For URR, 80% of patients presented $\leq 4.73\%$ below or $\leq 3.37\%$ above the arithmetic mean of URRs 2, 4, and 5. The degree of agreement between Kt/V 2 and the mean of Kt/Vs 2, 4 and 5 is good for Kt/Vs of 1.3 or higher. URR agreements are good for URR of 65% or higher.

Conclusion: In this population, hemodialysis adequacy parameters were reproducible, and an increase in the number of monthly measurements seems not to be necessary.

Index words: dialysis adequacy, fractional clearance of urea, urea reduction ratio, reproducibility.

¹ Attending Nephrologist.

² Attending Nephrologist, Assistant Professor, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

³ Attending Nephrologist, Associate Professor, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

Introduction

The amount of dialysis delivered is an important factor in the survival of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis treatment (1). Numerous studies have reported that inadequate dialysis doses are associated with higher morbidity and mortality (2-8). In spite of recent advances in the understanding of and technology for renal replacement therapy, morbidity and mortality rates of patients on dialysis remain high. Inadequate dialysis doses, observed in about 25% of patients on hemodialysis, together with nutritional status and comorbidities, determine lower survival rates for end-stage renal disease (ESRD) patients (8-13).

The preferred methods of quantitation and evaluation of dialysis adequacy are based on the calculation of the fractional clearance of urea (Kt/V) according to a second generation logarithmic equation proposed by Daugirdas, and on the calculation of the urea reduction ratio (URR) as proposed by Lowrie & Lew (14-18).

Stricter standards of adequate dialysis have been established and defined as the dialysis dose that should be routinely prescribed to the patient, which can be accurately measured and reduces morbidity and mortality to low levels (16, 17). However, few studies have focused on the reproducibility of dialysis adequacy parameters, and those that investigated it systematically were conducted at a time when the targets for hemodialysis adequacy studies was different from those defined more recently. The need to obtain higher rates of urea removal during hemodialysis may add new barriers to the reproducibility of its adequacy (19, 20).

The purpose of this study was to evaluate the reproducibility of adequacy parameters – Kt/V and URR – within the values considered adequate at the present time, that is, single-pool Kt/V ($spKt/V$) ≥ 1.2 or URR $\geq 65\%$. We also investigated whether one single monthly measurement is acceptable to accurately determine dialysis adequacy.

Patients and Methods

Patients and dialysis prescription

We conducted a cross-sectional study with 43 patients undergoing renal replacement therapy with hemodialysis in the Dialysis Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre

(HCPA), Brazil, and in an associated center. All patients were clinically stable, on dialysis treatment three times a week for more than three months, with adequate permanent vascular access and low residual renal urea clearance (< 3 mL/min). Exclusion criteria were presence of active systemic disease, known malignant disease, or history of poor compliance to treatment.

Dialysis prescription was made by the nephrologist treating the patient. This prescription was kept with the aim of reaching a $\text{spKt/V} \geq 1.2$ and was reviewed by the same investigator (MM) before and during each of the five dialysis sessions when material was collected to evaluate adequacy. Patients underwent dialysis in machines with ultrafiltration control, and each patient used the same machine (BBraun Dialog or Baxter 1550) in all sessions. Length of time of dialysis session was kept constant for each patient and ranged from 3.5 to 5 hours. Blood and dialysate flows were kept constant (300-350 mL/min and 500-800 mL/min, respectively), according to the patient's prescription. All treatments used bicarbonate dialysate. Vascular accesses were 42 arteriovenous fistulas and one polytetrafluoroethylene (PTFE) arteriovenous graft, all with good patency. The dialyzers used were CA 170, CA 210 (Baxter®, USA) and F8 (Fresenius®, Germany). Puncture was performed with 16-gauge needles placed at a distance of at least 5 cm, always in the same direction. Patient's dry weight was stable with a maximum variation of 1.0 kg. Dialyzers were reused up to 12 times or discarded before that if total cell volume of the blood compartment was $\leq 80\%$ of original volume, in agreement with the regulations issued by the Brazilian Ministry of Health.

All patients were informed of the objectives of the study and signed an informed consent. This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, accredited by the Research Ethics National Committee (CONEP), Brazilian Health Ministry, and registered with the Office for Human Research Protections (OHRP-USDHHS) as an Institutional Review Board (IRB 00000921).

Collection and analysis of blood samples

During three weeks, five blood samples were collected from each patient for predialysis blood urea (BU) measurement, and five samples for postdialysis BU measurement. Three samples were collected in three consecutive dialysis sessions on the same week (samples 1, 2 and 3), and two additional samples were collected in the dialysis in the middle of the week at weekly intervals (samples 4 and 5). The predialysis sample was collected directly from the

puncture needle without dilution in heparin or saline solution. The postdialysis sample was collected from the arterial line 15-20 seconds after the end of dialysis, with interruption of the dialysate flow and decrease of the blood flow to 50-100 mL/min, as recommended by the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) (17).

After collection, blood samples were centrifuged at 20°C, 2400 rotations per minute for 10 minutes. The supernatant was decanted, placed in Eppendorf vials and frozen at -20°C. All the samples for each patient were allowed to thaw at the same time in room temperature, collected and placed in vials for centrifugation at 20°C, 3000 rotations per minute for five minutes. Samples were then labeled and immediately sent to the clinical laboratory where serum urea was measured. The same method (UV GIDH) and equipment (Mega Bayer®, Germany) were used for all samples.

Urine collection

Four patients with residual diuresis >200 mL/24 hours collected urine at interdialytic intervals (from the end of one dialysis session to the beginning of the next session) for the calculation of residual kidney urea clearance. Urine samples were processed by the same method and equipment used for the analysis of the serum samples.

Calculation of residual renal urea clearance (Kru)

$$Kru = \frac{V}{T} \times \frac{Ur_u}{Ur_p}$$

Where: V = volume of urine collected between the end of a dialysis session and the beginning of the next (mL); T = time between the end of a dialysis session and the beginning of the next (min); Ur_u = amount of urea in urine collected between dialysis sessions (mg/dL); and Ur_p = the mean of values of postdialysis plasma urea for one session and predialysis plasma urea for the subsequent session (mg/dL).

Calculation of adequacy parameters

The quantity of dialysis delivered to the patient was expressed in Kt/V and URR, which were defined as:

$$URR = (1 - R) \times 100\%$$

Where: R = the ratio between postdialysis BU and predialysis BU (mg/dL).

Single-pool Kt/Vs were calculated by a second generation logarithmic equation (18):

$$\mathbf{Kt/V = -\ln (R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF/W}$$

Where: ln = natural logarithm; R = the postdialysis BU/predialysis BU ratio (mg/dL); t = length of dialysis session (hours); UF = ultrafiltration volume (L); and W = patient's postdialysis weight (kg).

Statistical analysis

Quantitative variables are presented as mean \pm standard deviation (SD). For asymmetric data, we used medians and percentiles 25 and 75. Categorical data are summarized by means of absolute values and percentages of frequency.

The comparison of Kt/V and URR values in different measurements followed the method proposed by Bland & Altman (21), with estimation of the mean of differences, interval of agreement at different alpha levels, and significance determined by the Student *t* test for paired samples.

The degrees of agreement between Kt/V and URR measurements were evaluated by Kappa statistics.

We calculated the coefficients of variation (CV = [SD/mean] x 100%) in different samples with median and percentiles 25, 75 and 90. The Pearson correlation coefficient (*r*) was also calculated. Significance was established at $\alpha < 0.05$. Data were processed and analyzed with the Statistical Package for Social Sciences, version 10 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Results

Table 1 shows demographic characteristics and dialysis parameters for the patients studied. There was a slight predominance of white male patients. Patient's mean age was 46 ± 13 years. The prevalent underlying disease was hypertensive nephrosclerosis (HN) in 12 patients, followed by diabetes mellitus (DM) in eight, and one patient who developed DM after a renal transplant that eventually failed. Mean time on dialysis was 64 ± 52 months (median = 60 months; percentile 25 = 22 months; and percentile 75 = 92 months). Mean hematocrit was $33 \pm 6\%$ (median = 34%; percentile 25 = 28%; and percentile 75 = 37%). Thirty-two (74%) patients were receiving human recombinant erythropoietin.

Mean residual renal urea clearance of the four patients with an amount of urine >200 mL/day was 2.08 ± 0.75 mL/min, ranging from 1.28 to 2.96 mL/min.

Predialysis BU means were, respectively, 159 ± 44 mg/dL (56.8 ± 15.7 mmol/L), 139 ± 39 mg/dL (49.6 ± 13.9 mmol/L), 131 ± 41 mg/dL (46.8 ± 14.6 mmol/L), 141 ± 43 mg/dL (50.3 ± 15.4 mmol/L), and 151 ± 44 mg/dL (53.9 ± 15.7 mmol/L) in the five dialysis sessions evaluated; postdialysis BU means were, respectively, 57 ± 19 mg/dL (20.3 ± 6.8 mmol/L), 48 ± 19 mg/dL (17.1 ± 6.8 mmol/L), 44 ± 18 mg/dL (15.7 ± 6.4 mmol/L), 47 ± 18 mg/dL (16.8 ± 6.4 mmol/L), and 51 ± 21 mg/dL (18.2 ± 7.5 mmol/L) in the same five sessions.

Mean ultrafiltration volume was 2.91 ± 1.05 , 2.12 ± 1.15 , 2.29 ± 0.98 , 2.4 ± 1.11 , and 2.26 ± 0.97 L in the five dialysis sessions. The mean for the first session was significantly higher than the means of the other sessions ($P < 0.001$). The mean of the fourth session was significantly higher than the mean of the second session ($P < 0.05$).

The means of the five Kt/V measurements were 1.27 ± 0.23 , 1.29 ± 0.29 , 1.33 ± 0.26 , 1.33 ± 0.24 , and 1.31 ± 0.23 . When the five Kt/V measurements for each patient were analyzed, we observed that 9% of the patients had a mean Kt/V below 1.0; 27% of the patients had a mean Kt/V between 1.0 and 1.19; 35% of the patients had a mean Kt/V between 1.2 and 1.39; and 29% of the patients had a mean Kt/V ≥ 1.4 .

The means of the five URR measurements were $64.2 \pm 6.82\%$, $65.7 \pm 7.41\%$, $66.5 \pm 7.16\%$, $66.7 \pm 6.56\%$, and $66.2 \pm 6.46\%$. When the five URR measurements for each patient were analyzed, we observed that the mean URR was below 60% in 16% of the patients, between 60% and 65% in 27%, between 65% and 70% in 37%, and $\geq 71\%$ in 20% of the patients.

Table 2 shows the comparison of the mean and CV of Kt/Vs 1, 2, and 3 (corresponding to the mean of the three Kt/Vs measured in the same week) and the mean and CV of Kt/Vs 2, 4, and 5 (corresponding to the mean of three Kt/Vs measured in dialysis sessions in the middle of the week at weekly intervals). The same type of comparison was made for the URRs. No statistically significant differences were found in these comparisons.

Table 3 shows the comparison of one monthly measurement and three monthly measurements of Kt/V. The index monthly measurement was Kt/V 2, which corresponds to the moment when the routine monthly measurement was performed, and the three

measurements were the means of Kt/Vs 2, 4, and 5. The same analysis was made for the URR. No statistically significant differences were observed in these comparisons.

Table 4 shows the magnitude of the difference between one and three measurements in Kt/V units and URR percentages. We compared the value of each Kt/V measurement made in middle of each week and the mean value calculated for the three middle-of-the-week measurements (sessions 2, 4, and 5). No statistically significant differences were found in these comparisons. In fact, the magnitude of the difference was always below one tenth of a Kt/V unit, or below 1% for the URR.

Table 5 shows the intervals of agreement for different alpha levels in the comparison between Kt/V 2 and the mean of Kt/Vs 2, 4, and 5 in Kt/V units, and between URR 2 and the mean of URRs 2, 4, and 5 in percentages.

The level of concordance between Kt/V 2 and the mean of Kt/Vs 2, 4 and 5 varied at different cut off points. Crude overall concordance was 67.4% (29 cases; Kappa = 0.553). For the Kt/V 1.3 cut off the crude concordance was 81.4% (35 cases; Kappa = 0.635) and establishing the cut off at the 1.4 Kt/V the crude concordance increased to 91% (39 cases; Kappa = 0.771).

The level of concordance between URR 2 and the mean of URRs 2, 4 and 5 also varied at different cut offs. Crude overall concordance was 76.7% (33 cases; Kappa = 0.678). At the URR cut off level of 65% the crude concordance was 91% (39 cases; Kappa = 0.811) and at the 70% URR cut off crude concordance was 88,4% (38 cases; Kappa = 0.636).

Figure 1 shows the degree of agreement between the two methods of sample collection, Kt/V 2 and the mean of Kt/Vs 2, 4, and 5 according to the method proposed by Bland & Altman (21).

The influence of weight on Kt/V was analyzed by the method proposed by Bland & Altman (21) and by the Pearson correlation coefficient test. The first analysis used the weight median (64 kg) as the cut off point (Figure 2). The correlation coefficient between weight and Kt/V 2 was -0.396 ($P=0.009$), and the correlation coefficient between weight and mean of Kt/Vs 2, 4, and 5 was -0.463 ($P=0.001$).

Discussion

The first prospective study carried out in attempt to reach a consensus about adequate quantity of dialysis delivered was the National Cooperative Dialysis Study (NCDS), in 1975 (22). The results of that study clearly showed that the removal of low molecular weight solutes is strongly predictive of morbidity and that the urea kinetic model could be used to determine the adequacy of dialysis treatment (8, 10). They also emphasized the importance of urea as a marker of uremic toxicity (8, 14, 23).

In 1985, Gotch & Sargent analyzed the NCDS, validated the Kt/V clinically, and disseminated the use of the urea kinetic model. Their study showed that values of $Kt/V \leq 0.8$ for patients on dialysis treatment three times a week were inadequate and were associated with a high morbidity rate. According to their analysis, patients should receive a Kt/V of at least 1.0 to be adequately dialyzed. Their study also suggested that dialysis doses above 1.0 were not of any apparent clinical value (8, 14, 22, 24-26).

From 1988 on, Daugirdas published useful logarithmic equations to quantify dialysis, including the second generation equation to estimate single-pool Kt/V, in 1993 (18). The complexity of Kt/V calculation required the use of a natural logarithm, which gave rise to investigations aiming simpler alternatives to calculate dialysis adequacy. In 1991, Lowrie & Lew proposed the use of the urea reduction rate (URR) as a simple method to quantify dialysis (16).

The evaluation of dialysis adequacy has been a frequent focus of discussion in the past two decades. It has become clear that the higher the dialysis dose, the better the survivals and smaller the chances of intercurrent morbidities (3, 5-7, 17). It is also evident that the cut off points for dialysis adequacy have increased progressively: (a) $Kt/V = 1.0$ in NCDS (24); (b) $Kt/V = 1.2$ in the recommendations of the Renal Physicians Association (8); and the same value in the report of DOQI (17) – Adequacy Work Group; (c) some other studies have suggested that a single-pool Kt/V of 1.4 or even higher is associated with lower mortality rates (2, 3, 27-29).

The HEMO Study (19), with final results not yet published, compares a equilibrated Kt/V of 1.05 – which corresponds to a single-pool Kt/V of around 1.32 – with a equilibrated Kt/V of 1.45 – which corresponds to a single-pool Kt/V of around 1.67. Results will determine whether higher Kt/V levels improve clinical outcome and favorably affect mortality and

morbidity (19). These data have led practicing nephrologists to investigate the range of parameters considered adequate.

Once the usefulness of these evaluation parameters is determined, it is fundamental that their results be reliable for interpretation in clinical practice. However, the degree of reliability and reproducibility of these parameters have not been adequately investigated. Moreover, it has not been clearly established yet how many monthly evaluations are necessary to ensure dialysis adequacy and to meet present adequacy standards. Kloppenburg et al. (30) evaluated Kt/V, URR, and protein catabolic rate. They concluded that one single monthly measurement was inadequate for clinical decision-making for 90% of the patients if an accuracy degree of 10% was considered. The parameters of dialysis adequacy obtained in their study, however, were significantly different from those sought for nowadays. Besides the method of pre- and post-dialysis sample collection was different from the one used in the present study.

We compared one monthly sample (Kt/V 2 and URR 2) and the mean value of three monthly samples collected in the middle of three weeks (Kt/Vs 2, 4, and 5, and URRs 2, 4, and 5), according to the DOQI recommendations (17). Our purpose was to investigate whether the number of measurements should be increased. The difference between Kt/V 2 and the mean of Kt/Vs 2, 4, and 5 was -0.02 units, and between URR 2 and the mean of URRs 2, 4, and 5 was -0.5% . When only one monthly measurement was considered, 80% of the patients had values ≤ 0.16 unit below or ≤ 0.12 unit above the mean of Kt/Vs 2, 4, and 5. If we consider the mean of Kt/V2 of 1.29 then the expected range for three mid-week Kt/Vs would go from 1.17 to 1.45. For URR, when only one monthly measurement was considered, 80% of the patients had values $\leq 4.37\%$ below or $\leq 3.37\%$ above the mean of URRs 2, 4, and 5. Considering the mean URR 2 of 65.7% the expected values for three mid-week URRs would range from 62.3% to 70.1%. These evaluation parameters are close to those reported by Held et al. (4), who showed that an increase of 0.1 unit in Kt/V or an increase of 5% in URR reduces mortality in 7% and 11%, respectively. The results reported by Kloppenburg et al. (30) and Held et al. (4) led us to the conclusion that, under the conditions of our study – a population of clinically stable patients on dialysis three times a week – it is not necessary to increase the number of monthly measurements. Moreover, such procedure would result in an increase in direct and indirect costs since there is a constantly growing population of ESRD patients under treatment for renal function replacement with hemodialysis.

We have not found any difference between the mean of three consecutive measurements in the same week and the mean of three measurements at weekly intervals in the Kt/V and URR parameters and their coefficients of variation. The characteristics of the study population and the conditions under which they have dialysis may have contributed to these results, which may also have been influenced by the surveillance inherent to clinical studies where patients are usually better followed.

The level of agreement between Kt/V 2 and the mean of Kt/Vs 2, 4, and 5 is quite acceptable. The agreement levels found in this study are considered moderate to good and get better as the Kt/V cut offs increase. URR concordances are somewhat better and is considered very good at the cut off point of 65%.

As may be seen in figure 1 there is a maximum difference of 0.24 Kt/V unit between these two measurements when we consider 95% of the patients. This difference falls to 0.13 Kt/V unit with 70% of the patients. Therefore, one single monthly measurement of dialysis adequacy seems to be a reasonable procedure for this population of stable patients. Also, this evaluation should be repeated every month, and thus should not be taken as an isolated parameter; rather, it should be analyzed in the clinical context of each patient.

Figure 1 shows differences higher than 2 SD with elevated Kt/V values for three patients. We hypothesized that weight could have been responsible for a higher variability of single-pool Kt/V in these patients. In order to confirm this hypothesis, we calculated the Pearson correlation coefficient between weight and Kt/V 2 and between weight and the mean of Kt/Vs 2, 4, and 5, and observed a weak negative correlation as it has been previously found by Manahan et al (31). Bland e Altman's analysis (Figure 2) showed that the higher variability occurred in low-weight patients.

The URR, differently from Kt/V, is not affected by ultrafiltration rate and the generation of intradialytic urea. The value of Kt/V may vary within a considerable range depending on the ultrafiltration rate. The urea removed by ultrafiltration is not associated with a decrease in the level of postdialysis BU because urea in the ultrafiltrate has the same concentration as serum urea. Therefore, a URR of 65% may correspond to a Kt/V as low as 1.1 (in the absence of ultrafiltration), or to a Kt/V as high as 1.35 (when ultrafiltration corresponds to 10% of body weight) (17, 32, 33). This is clear in our study since a URR of 64.2% was correlated with a Kt/V of 1.27 when patients had a volume of ultrafiltrate corresponding to 4.5% of total

body weight. The URR did not show any significant variability when we used the comparison of one (URR 2) and three measurements (mean of URRs 2, 4, and 5) as the strategy to evaluate the adequacy of hemodialysis.

For the hemodialysis stable patients we studied, the adequacy parameters were reproducible and, therefore, there is no justification to increase the number of Kt/V and URR measurements to evaluate the amount of dialysis delivered. However it is important to emphasize that blood urea has a considerable laboratory dosage variability and in order to circumvent this we recommend that pre and post hemodialysis urea measurements are performed in the same run. Moreover we recognize that it is not clear whether these conclusions can be extended to other less homogeneous groups of ESRD patients undergoing hemodialysis treatment. In spite of this limitation, we believe that our results may be applicable to a significant number of patients, and suggest more diligent evaluations for patients subjected to a higher variability of adequacy parameters due to their clinical conditions and for those who may need changes in the usual procedures to increase the efficiency of hemodialysis.

References

1. Seghal AR, Dor A, Tsai AC. Morbidity and cost implications of inadequate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1223-31.
2. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 661-9.
3. Parker TF, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG and Dallas Nephrology Associates. Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 670-80.
4. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 550-6.
5. Bloembergen WE, Stannard DC, Port FK, et al. Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 557-65.
6. Chertow GM, Owen WF, Lazarus M, Lew NL, Lowrie EG. Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 1999; 56: 1872-8.
7. Szczech LA, Lowrie EG, Li Z, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF. Changing hemodialysis thresholds for optimal survival. *Kidney Int* 2001; 59: 738-45.
8. Daelemans RA, D'Haese PC, De Broe ME. Dialysis. *Semin Nephrol* 2001; 21: 204-12.
9. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus M. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-6.
10. Ikizler TA, Schulman G. Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1997; 52: S96-100.
11. Sehgal AR, Snow RJ, Singer ME, et al. Barriers to adequate delivery of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 593-601.
12. Santoro A. Confounding factors in the assessment of delivered hemodialysis dose. *Kidney Int* 2000; 58: S19-27.
13. Leon JB, Sehgal AS. Identifying patients at risk for hemodialysis underprescription. *Am J Nephrol* 2001; 21: 200-7.
14. Hakim RM, Depner TA, Parker TF. Adequacy of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 107-23.
15. Gotch FA. Evolution of the single-pool urea kinetic model. *Semin Dial* 2001; 14: 252-6.
16. Shinaberger JH. Quantitation of dialysis: historical perspective. *Semin Dial* 2001; 14: 238-45.
17. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S7-64.

18. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-13.
19. Depner T, Beck G, Daugirdas J, Kusek J, Eknoyan G. Lessons from the hemodialysis (HEMO) study: an improved measure of the actual hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 142-9.
20. Lindsay RM, Sternby J. Future directions in dialysis quantification. *Semin Dial* 2001; 14: 300-7.
21. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.
22. Harter HR. Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations. *Kidney Int* 1983; 23: S107-12.
23. Depner TA. Uremic toxicity: urea and beyond. *Semin Dial* 2001; 14: 246-51.
24. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
25. Gotch FA, Sargent JA, Keen ML. Whither goest Kt/V? *Kidney Int* 2000; 58: S3-18.
26. Draibe AS, Cendoroglo M, Nadaletto MA. Atualização em diálise: adequação em hemodiálise crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2000; 22: 169-75.
27. Collins A, Liao M, Umen A, Hanson G, Kesheviah P. Diabetic hemodialysis patients treated with a high Kt/V have a lower risk of death than standard Kt/V. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 318.
28. Collins A, Keshaviah P, Ma J, Umen A. Comparison of hemodialysis survival in USRDS patients vs. regional kidney disease program patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 359.
29. Schleifer CR, Snyder S, Jones K. The influence of urea kinetic modeling (UKM) on gross mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 349.
30. Kloppenburg WD, Stegeman CA, Hooysschuur M, Van Der Ven J, Jong PE, Huisman RM. Assessing dialysis adequacy and dietary in the individual hemodialysis patient. *Kidney Int* 1999; 55: 1961-9.
31. Manahan FJ, Ramanujam L, Ajam M, Ing TS, Gandhi VC, Daugirdas JT. Post to predialysis plasma urea nitrogen ratio, ultrafiltration and weight to estimate Kt/V. Use in auditing the amount of dialysis being administered. *ASAIO Trans* 1989; 35: 511-2.
32. Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solanchick JC. Accuracy of the urea reduction ratio in predicting dialysis delivery. *Kidney Int* 1995; 47: 319-21.
33. Chang YL, Choi KS, Chau KF, et al. Urea reduction ratio that considers effects of ultrafiltration and intradialytic urea generation. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 544-9.

Table 1 - Patient's demographic characteristics

Characteristics	N (%)
Male/female	25 (58)/18 (42)
Race	
- White	28 (65)
- Non-white	15 (35)
Age (years)	46±13
Diabetes mellitus	09 (21)
Length of time on dialysis (months)	64±52
Underlying disease	
- Hypertensive nephrosclerosis	12 (27.9)
- Diabetic nephropathy	08 (18.6)
- Glomerular disease	05 (11.6)
- Adult polycystic kidney disease	03 (7.0)
- Other	05 (11.6)
- Unknown	10 (23.3)
Length of time of dialysis session (hours)	4±0.31
Blood flow (mL/min)	340±22
Dialysate flow (mL/min)	535±97
Dry weight (kg)	65±15

Table 2 - Means of Kt/V and URR and coefficients of variation (CV) of Kt/V and URR for three consecutive measurements (in the same week) and three measurements in the middle of the week at weekly intervals.

	Mean±SD	CV (%)			
		Median	P90	P75	P25
Kt/V 1, 2, and 3	1.3±0.24 (a)	7.03 (e)	16.16	11.74	4.45
Kt/V 2, 4, and 5	1.31±0.23 (b)	6.15 (f)	16.31	12.92	3.05
URR 1, 2, and 3	65.5±6.5% (c)	3.91 (g)	9.71	6.66	2.51
URR 2, 4, and 5	66.2±6.1% (d)	3.59 (h)	9.62	6.56	1.90

Student t test; axb: $P = 0.324$; cxd: $P = 0.105$; exf: $P = 0.283$; gxh: $P = 0.144$.

Table 3 - Comparison between one monthly measurement (Kt/V 2 and URR 2) and three monthly measurements (mean of Kt/Vs 2, 4, and 5 and mean of URRs 2, 4, and 5).

	Mean±SD
Kt/V 2	1.29±0.29 (a)
Kt/Vs 2, 4, and 5	1.31±0.23 (b)
URR 2	65.7±7.41% (c)
URRs 2, 4, and 5	66.2±6.12% (d)

Student t test; axb: $P = 0.326$; cxd: $P = 0.288$

Table 4 - Difference (in Kt/V units and URR percentages) between one and three monthly measurements (mean of Kt/Vs 2, 4, and 5 and mean of URRs 2, 4, and 5).

Measurement	Difference	<i>P</i>
Kt/V 2 x Kt/Vs 2, 4, and 5	-0.02	0.326
Kt/V 4 x Kt/Vs 2, 4, and 5	0.02	0.205
Kt/V 5 x Kt/Vs 2, 4, and 5	0.00	0.858
URR 2 x URRs 2, 4, and 5	-0.5	0.288
URR 4 x URRs 2, 4, and 5	0.5	0.286
URR 5 x URRs 2, 4, and 5	0.00	0.966

Student t test

Table 5 - Intervals of agreement between Kt/V 2 and the mean of Kt/Vs 2, 4, and 5, and between URR 2 and the mean of URRs 2, 4, and 5 for different levels of alpha.

Levels of alpha	Kt/V 2 and Kt/Vs 2, 4, and 5	URR 2 and URRs 2, 4, and 5
95	-0.24 to 0.20	-6.42 to 5.42
90	-0.20 to 0.16	-5.46 to 4.46
80	-0.16 to 0.12	-4.37 to 3.37
70	-0.13 to 0.09	-3.64 to 2.64
60	-0.11 to 0.07	-3.04 to 2.04
50	-0.09 to 0.05	-2.54 to 1.54

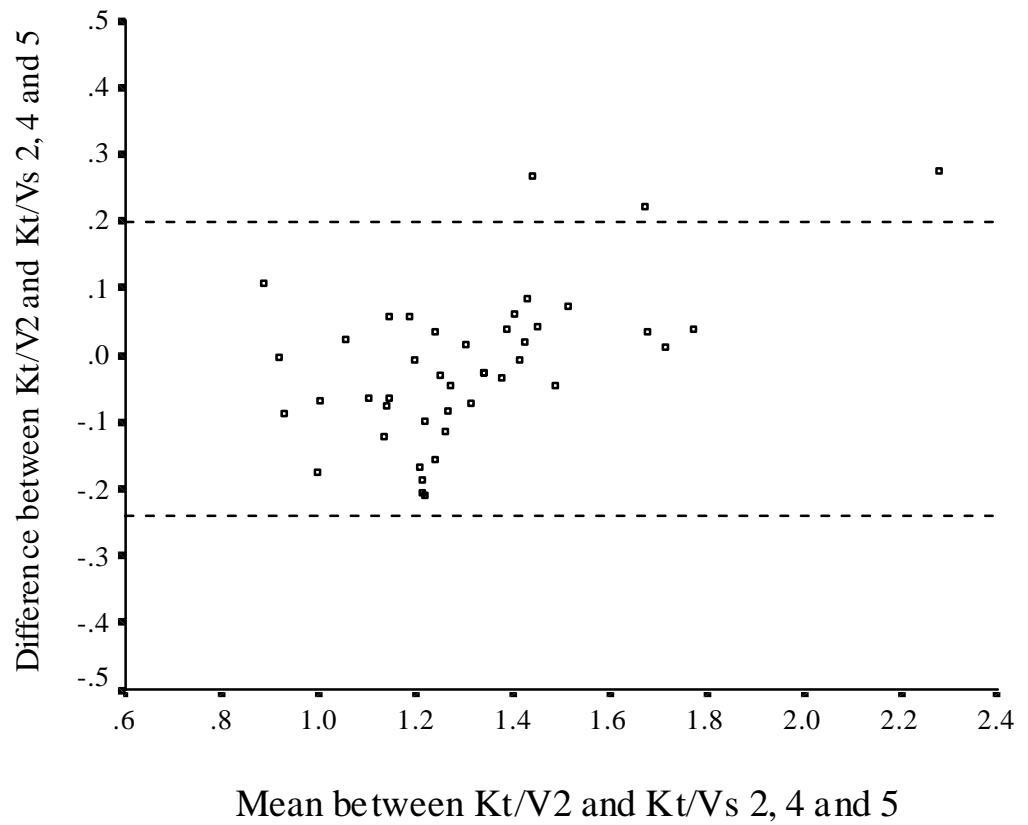


Figure 1 - Difference against mean for Kt/V 2 and Kt/Vs 2, 4, and 5 according to method proposed by Bland and Altman.²¹

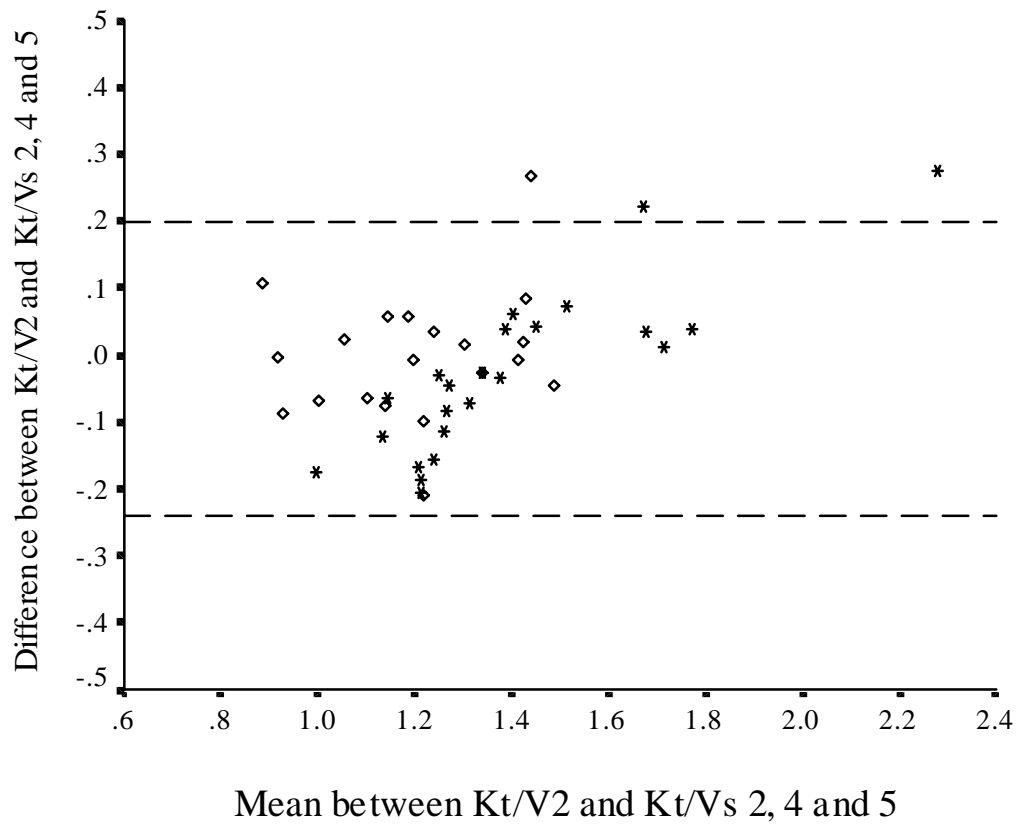


Figure 2 - Difference against mean for Kt/V 2 and Kt/Vs 2, 4, and 5 in patients with weight above (°) and below (*) 64 kg according to method proposed by Bland and Altman.²¹

GLOSSÁRIO

Reprodutibilidade	extensão em que medidas de um fenômeno estável – repetidas por pessoas e instrumentos diferentes em momentos e lugares diferentes – alcançam resultados semelhantes.
Diálise adequada	quantidade suficiente de diálise a ser oferecida rotineiramente, passível de verificação, que minimize a morbidade e a mortalidade de um paciente ou de uma população de pacientes urêmicos.
Modelo da cinética da uréia	método empregado para a avaliação da adequação da diálise. Baseia-se no comportamento da uréia em função do procedimento dialítico e compreende basicamente dois parâmetros, o Kt/V e a URR.
Rebote	é a elevação da concentração de uréia que ocorre imediatamente após o término da hemodiálise. O maior componente do rebote é a transferência de soluto entre os compartimentos sangüíneo e periférico.
Recirculação do acesso venoso	fenômeno que ocorre quando o fluxo de sangue para a circulação extracorpórea ultrapassa o fluxo de sangue da fístula disponível para ser aspirado pelo conjunto arterial. Assim, uma parte do sangue que está voltando à circulação do paciente pelo conjunto venoso entra novamente no conjunto arterial.
Recirculação cardiopulmonar	fenômeno que ocorre devido à volta ao conjunto arterial de um volume de sangue recém-dialisado que passou apenas pela circulação pulmonar e não passou pelos tecidos ricos em uréia, ou seja, o sangue que volta ao dialisador não foi totalmente misturado ao sangue proveniente de todo o organismo.

Distribuição (“desequilíbrio”) compartimental	durante a hemodiálise sangue proveniente de regiões de alto fluxo sanguíneo e com baixa produção de uréia (rins, pulmões, cérebro e outras vísceras) é dialisado com maior frequência que aquele proveniente de tecidos com maior produção de uréia e também sujeitos à vasoconstrição (músculo, pele, osso). Ocorre de 30 a 60 minutos após a hemodiálise entre o compartimento sanguíneo e periférico.
Kt/V	representa a depuração fracional de uréia, ou seja, o volume total de plasma que foi depurado totalmente de uréia durante a diálise (Kt), dividido pelo volume total de água do paciente (V). Em outras palavras, representa quantas vezes a depuração de uréia (K) de uma hemodiálise conduzida durante um tempo t (Kt) foi maior (ou menor) que o seu volume de distribuição (V).
spKt/V, Kt/V (“single-pool”) monocompartimental	considera o volume de uréia do paciente como um compartimento único equilibrado. Não leva em consideração o desequilíbrio entre o compartimento sanguíneo e o compartimento periférico. Logo, não leva em consideração o rebote de uréia pós-diálise.
eKt/V, Kt/V (“double-pool”) multicompartimental	leva em consideração o desequilíbrio entre o compartimento sanguíneo e periférico. Logo, leva em consideração o rebote pós-diálise.
URR	é a queda percentual na concentração de uréia durante o procedimento dialítico.
