

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

**HEMODIÁLISE CONVENCIONAL E DE ALTA
EFICIÊNCIA E ALTO FLUXO:ESTUDO COMPARATIVO**

Dissertação de Mestrado

Maria Angela Kalil Nader Lazzaretti

Porto Alegre, 1996.

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

Maria Ângela Kalil Nader Lazzaretti

**HEMODIÁLISE CONVENCIONAL E DE ALTA
EFICIÊNCIA E ALTO FLUXO:ESTUDO COMPARATIVO**

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

Orientador: Prof Dr. Luiz Felipe Gonçalves

Porto Alegre, 1996.

DEDICATÓRIA

**Ao Renato e
meus pais Fuad e Zilda**

AGRADECIMENTOS

São muitas as pessoas que me ajudaram de maneira especial na conclusão deste trabalho. As palavras de agradecimento certamente não são suficientes para expressar minha gratidão e reconhecimento.

Especial agradecimento aos meus orientadores Luiz Felipe Gonçalves e Carlos Alberto Prompt pela ajuda, estímulo constante e assistência técnica, tornando possível a conclusão desta dissertação.

Ao Dr João Artur Ehlers e Dr Rui Silveira Morais Filho que incansavelmente me ajudaram na elaboração deste trabalho.

A estatística Lídia do Carmo Nascimento Souza pelo auxílio na elaboração da análise estatística.

Ao Dr Francisco Lhollier que colaborou na realização dos exames de radioimunoensaio.

Finalmente a todas as outras pessoas que de alguma forma colaboraram na realização e conclusão deste estudo.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas -----	viii
Lista de Quadros -----	x
Lista de Figuras -----	xi
Resumo -----	xii
Summary -----	xiv
Lista de abreviaturas -----	xvi
1.INTRODUÇÃO -----	1
1.1.Transplante Renal -----	3
1.2.Diálise Peritoneal -----	4
1.3.Hemodiálise -----	5
1.3.1.Cinética da uréia -----	11
1.3.2.Adequação dialítica -----	20
1.3.3.Variáveis relacionadas à eficiência dialítica -----	24
1.3.3.1.Tempo intradialítico -----	25
1.3.3.2.Fluxo sanguíneo -----	25

1.3.3.3.Fluxo do dialisado -----	26
1.3.3.4.Dialisadores -----	26
1.3.3.5.Tampão do dialisado -----	31
1.3.3.6.Qualidade da água-----	32
1.3.4.Outros parâmetros de avaliação dialítica -----	34
1.3.4.1.β2microglobulinas -----	34
1.3.4.2.O sistema nervoso na uremia-----	38
1.3.4.2.1.Neuropatia urêmica periférica-----	38
1.3.4.2.2.Neuropatia urêmica autonômica -----	41
1.4.Objetivos -----	52
2.PACIENTES E MÉTODOS-----	53
2.1.Delineamento do estudo-----	53
2.2.Pacientes -----	53
2.2.1.Critérios de inclusão-----	53
2.2.2.Critérios de exclusão -----	54

2.2.3.Execução -----	55
2.3.Métodos -----	55
2.3.1.Avaliação da cinética da uréia -----	55
2.3.2.Avaliação laboratorial -----	56
2.3.3.Avaliação clínica -----	57
2.3.4.Avaliação do sistema nervoso periférico -----	57
2.3.5.Avaliação do sistema nervoso autônomo -----	58
2.3.6.Equipamentos utilizados na hemodiálise -----	59
2.3.7.Análise estatística -----	60
3.RESULTADOS -----	62
3.1.Características da amostra -----	62
3.2.Avaliação da cinética da uréia -----	63
3.3.Avaliação laboratorial -----	64
3.4.Avaliação clínica -----	66
3.5.Avaliação do Sistema Nervoso Periférico -----	67

3.6.Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo-----	69
4.DISSCUSSÃO-----	71
4.1.Avaliação laboratorial-----	72
4.3.Avaliação clínica-----	78
4.4.Avaliação do sistema nervoso periférico-----	80
4.5.Avaliação do sistema nervoso autônomo -----	83
5.CONCLUSÕES -----	88
6.REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	89

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	Diferenças entre a hemodiálise convencional e rápida-----	9
TABELA 2.	Grupos de pacientes estudados pela NCDS -----	15
TABELA 3.	Prescrição dialítica com diferentes membranas-----	30
TABELA 4.	Definição dos níveis de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo -----	48
TABELA 5.	Definição dos níveis de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência -----	49
TABELA 6.	Parâmetros usados na hemodiálise convencional e de alto fluxo -----	60
TABELA 7.	Características dos pacientes em hemodiálise -----	62
TABELA 8.	Comparação entre o grupo de pacientes em hemodiálise e o grupo controle -----	63
TABELA 9.	Comparação dos parâmetros da cinética da uréia usados nos dois tipos de hemodiálise-----	63

TABELA 10. Determinações laboratoriais na hemodiálise convencional e de alto fluxo-----	65
TABELA 11. Comparação das manifestações intradialíticas nos dois tipos de hemodiálise-----	66
TABELA 12. Avaliação do Sistema Nervoso Periférico-----	67
TABELA 13. Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo -----	69

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Parâmetros laboratoriais estáticos usados na adequação dialítica -----22

QUADRO 2. Tipos de membranas usadas na hemodiálise-----27

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1. Mapa de adequação dialítica-----16**
- FIGURA 2. Gráfico representativo dos parâmetros da cinética da uréia -----21**
- FIGURA 3. Modelo de controle da frequência cardíaca-----45**
- FIGURA 4. Exemplo de traçado da frequência cardíaca em indivíduo
adulto normal-----46**

RESUMO

Controvérsias existem sobre os benefícios da hemodiálise de alto fluxo e alta eficiência em relação a hemodiálise convencional. Este estudo compara, através de parâmetros clínicos, laboratoriais, avaliação do sistema nervoso periférico e autônomo, os pacientes em hemodiálise convencional(HDC) e, após, em hemodiálise de alto fluxo e alta eficiência(HDAF), usando os mesmos parâmetros da cinética da uréia, por um período de tempo de 4-8 meses em cada modalidade de tratamento hemodialítico.

O sistema nervoso periférico foi avaliado através da miografia e da neurografia de membros superiores e inferiores. O estudo da variabilidade da frequência cardíaca, através de seis índices no domínio do tempo, foi usado para avaliar o sistema nervoso autônomo nestes pacientes.

Não houve diferença quanto às manifestações intradialíticas nos dois tipos de hemodiálise e nem alteração dos níveis tensionais no período de acompanhamento. Na avaliação laboratorial, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre a HDC e HDAF nos seguintes parâmetros: creatinina($9,6\text{mg/dl} \pm 2,3$ vs $10,9\text{mg/dl} \pm 2,0$; $p < 0,01$), reserva alcalina ($16,5\text{mEq/l} \pm 2,5$ vs $18,2\text{mEq/l} \pm 2,7$; $p < 0,05$), ácido úrico($6,3\text{mg/dl} \pm 1,3$ vs $7,1\text{mg/dl} \pm 1,64$; $p < 0,01$), fósforo($6,4\text{mg/dl} \pm 1,3$ vs $7,2\text{mg/dl} \pm 1,4$; $p < 0,01$) e albumina($4,1\text{mg/ml} \pm 0,5$ vs $3,8\text{mg/ml} \pm 0,27$; $p < 0,01$).

Observou-se melhora significativa da velocidade de condução sensitiva do nervo ulnar na HDAF($40,72\text{m/s}\pm 5,11$ x $48,01\text{m/s}\pm 7,7$; $p<0,05$). Houve redução significativa da variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes urêmicos em hemodiálise, comparativamente ao grupo de indivíduos normais.

Concluiu-se que não houve diferença significativa nos parâmetros clínicos entre os dois tipos de hemodiálise. Observou-se redução significativa da albumina na HDAF, bem como aumento significativo da creatinina, reserva alcalina, fósforo e ácido úrico. Houve melhora significativa da velocidade de condução sensitiva do nervo ulnar nos pacientes em HDAF. Os pacientes em hemodiálise apresentam deterioração significativa do Sistema Nervoso Autônomo comparativamente ao grupo controle.

SUMMARY

There are controversies about the benefits of high-flux- and high efficiency hemodialysis compared to conventional hemodialysis. This study compares through clinical, laboratorial parameters and through the evaluation of the peripheral and autonomic nervous system, patients in conventional hemodialysis, and after in high flux and high-efficiency hemodialysis, the same parameters of urea kinetics, during a period of time of 4 to 8 months in each modality of treatment.

The peripheral nervous system was evaluated through studies of nerve conduction velocity both sensitive and motor, in upper and lower limbs. The study of the variability of the heart rate through time domain, was used to evaluate the autonomic nervous system in these patients.

There was no difference regarding the intradialytic manifestations between two types of dialysis nor changes on blood pressure during the follow-up period.

The biochemical parameters showed significant statistical difference between conventional and high-flux hemodialysis on the following tests: creatinine (9.6 ± 2.3 vs 10.9 ± 2.0 ; $p < 0.01$), bicarbonate (16.5 ± 2.5 vs 18.2 ± 2.7 ; $p < 0.05$), uric acid (6.3 ± 1.3 vs 7.1 ± 1.64 ; $p < 0.01$), phosphate (6.4 ± 1.3 vs 7.2 ± 1.4 ; $p < 0.01$) and albumin (4.1 ± 0.5 vs 3.8 ± 0.27 ; $p < 0.01$).

It was observed a significant improvement on sensitive conduction velocity of ulnar nerve in patients on high-flux hemodialysis(40.72 ± 5.11 vs 48.01 ± 7.7 ; $p<0.05$). There was a significant reduction of the variability on heart rate in hemodialysis patients as compared to healthy volunteers.

We conclude that there was no difference on clinical parameters between both modalities of dialysis. There was a significant reduction on albumin levels in patients on high flux hemodialysis, as well as a significant increase in creatinine, bicarbonate, phosphate and uric acid. There was a significant improvement in the velocity of sensitive conduction on ulnar nerve in patients on high-flux hemodialysis. The patients on hemodialysis experimented a significant deterioration on the autonomic nervous system when compared to normal volunteers.

LISTA DE ABREVIATURAS

HDC-hemodiálise convencional

HDAF-hemodiálise de alto fluxo

SNP-sistema nervoso periférico

SNA-sistema nervoso autônomo

DP-diálise peritoneal

DPAC-diálise peritoneal ambulatorial contínua

DPCC-diálise peritoneal contínua com cicladora

NCDS-National Cooperative Dialysis Study

FRR-função renal residual

ICP-índice de catabolismo protéico

NICP-índice de catabolismo protéico adequado ao peso corporal

MM-moléculas médias

IRC-insuficiência renal crônica

AAMI-American Advancement of Medical Instrumentation

FDA-Food Drug Administration

LAL-Limulus Amebocyte Lysate

NUP-neuropatia urêmica periférica

NUA-neuropatia urêmica autonômica

β2M-beta-2 microglobulinas

ARH-amiloidose relacionada a hemodiálise

PNC-pielonefrite crônica

GNC-glomerulonefrite crônica

1. INTRODUÇÃO

A uremia é uma síndrome complexa, multifatorial e parcialmente responsiva à terapia dialítica. Assim como as outras modalidades de tratamento da uremia, a hemodiálise evoluiu em diversos aspectos, tais como: equipamentos mais sofisticados, com controle de ultrafiltração, bombas de sódio e heparina acopladas, dialisadores de maior área de superfície e maior biocompatibilidade, dialisado com bicarbonato e sistemas de tratamento da água mais eficientes aumentando assim a longevidade dos pacientes urêmicos que necessitam deste tratamento^(15,36,161,162). Dentro deste contexto evolutivo, surgiu a hemodiálise rápida, oferecendo algumas vantagens sobre a hemodiálise convencional, além de ter o tempo de tratamento reduzido.

Em consequência do tipo de membrana usada na hemodiálise de alto fluxo e alta eficiência, foram observadas diferenças nos efeitos imunológicos, na trombogênese, na remoção de microglobulinas, no controle da neuropatia, na indução de catabolismo e na alteração favorável no perfil dos lipídios^(15,21). Os sintomas intradialíticos também, comparativamente à hemodiálise convencional, parecem melhorar^(34,36,94).

Apesar de avanços como: a disponibilidade de calcitriol e da eritropoetina recombinante para suprir as duas maiores ações endócrinas dos rins, a implementação do modelo de cinética da uréia e o tratamento da doença óssea relacionada ao alumínio; a hemodiálise ainda não é uma

modalidade terapêutica livre de problemas, permanecendo altas as taxas de mortalidade e morbidade dos pacientes submetidos a este tratamento^(39,65,100,102,129,139). Ainda existem controvérsias sobre os benefícios da hemodiálise de alto fluxo e alta eficiência, comparativamente à hemodiálise convencional^(15,35,165). Apesar do entusiasmo na implementação desta nova modalidade terapêutica, o efeito a longo prazo da diálise de alto fluxo na sobrevivência do paciente é desconhecido. Novos estudos para definir parâmetros de adequação dialítica são necessários (tempo de diálise, dose dialítica, biocompatibilidade da membrana dialítica), bem como a relação destes parâmetros com a mortalidade e a morbidade na hemodiálise rápida.

Até a década de 50, a insuficiência renal era uma condição considerada universalmente fatal. Atualmente, existem muitos pacientes com insuficiência renal crônica, em tratamento dialítico. Apesar dos avanços, a uremia permanece um assunto pouco conhecido, não somente em relação às causas da insuficiência renal e sua progressão, mas também quanto às várias modalidades de tratamento, fatores estes que influenciam na sobrevida do paciente urêmico e nos efeitos do tratamento dialítico. O tratamento da insuficiência renal crônica terminal pode ser realizado por: transplante renal, diálise peritoneal ou hemodiálise. Nenhuma terapia dialítica é superior para todos os pacientes urêmicos, cada terapia tem suas vantagens e desvantagens. A escolha da terapia dialítica deve ser feita pelo médico e o paciente, devendo-se levar em conta os fatores psicossociais, geográficos e econômicos⁽²⁵⁾. A seguir serão descritas brevemente estas modalidades terapêuticas da uremia.

1.1. TRANSPLANTE RENAL

Após o primeiro transplante renal experimental, realizado em 1902 em um cachorro, várias tentativas sem sucesso foram realizadas, ficando o transplante em quiescência até os anos 50⁽¹¹⁵⁾. Acreditava-se, nesta época, que havia uma barreira bioquímica que impossibilitava o funcionamento do mesmo. Embora fosse tecnicamente possível, as medidas de uréia sanguínea ou métodos radiológicos não eram disponíveis. Foi durante a década de 60 que o transplante se tornou uma realidade clínica. Técnicas cirúrgicas foram aperfeiçoadas, iniciou-se o uso de drogas capazes de modificar a resposta

imune e a tipagem tecidual e, a prova cruzada entre células do doador e soro do receptor tornaram-se rotina⁽¹⁵⁶⁾ . Atualmente, o transplante renal é realizado a partir de doadores vivos, com grau de parentesco direto ou com doadores cadavéricos, situação em que a espera pelo órgão muitas vezes dura vários anos. A sobrevida do rim transplantado depende do tipo de doador, número de transfusões de sangue pré transplante, duração do tempo de isquemia fria e quente, reatividade dos anticorpos ao painel, compatibilidade HLA, fatores demográficos do paciente e terapia imunossupressora⁽¹⁵⁶⁾ . Hoje, o transplante renal é a modalidade terapêutica que melhor promove a reabilitação do paciente.

1.2. DIÁLISE PERITONIAL

Na década de 60, com o surgimento do catéter de silicone e particularmente com o desenvolvimento do *cuff* de Dacron, o acesso à cavidade peritoneal tornou-se seguro e duradouro. A diálise peritoneal (DP) envolve a instilação de fluido dialítico, através de catéter, para dentro da cavidade abdominal, ocorrendo passagem de substâncias tóxicas para o líquido dialítico através da rede capilar peritoneal. A DP pode ser intermitente ou contínua. A DP intermitente é realizada geralmente três vezes por semana, com sessões de 10-12 horas e pode ser feita em casa ou no hospital. Este tipo de DP tem sido substituído desde 1976 pela diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), na qual o paciente realiza quatro trocas de banho dialítico diárias⁽¹⁵⁶⁾ . A diálise peritoneal contínua

também pode ser feita com cicladora (DPCC) onde são realizadas as trocas através de uma cicladora durante a noite^(25,110,156) .

A DP é mais freqüentemente indicada para pacientes que preferem a independência do autocuidado, com bons hábitos de higiene, com acesso vascular difícil ou pobremente tolerantes a hemodiálise⁽¹⁵⁶⁾ .

1.3. HEMODIÁLISE

A hemodiálise é um processo de remoção de toxinas, eletrólitos e fluídos, baseado no processo de transferência por difusão entre o sangue e o líquido dialítico, modulada por uma membrana semi-permeável. A transferência de solutos depende do gradiente de concentração, do tamanho do soluto e da carga . O transporte de solutos maiores através do processo convectivo ocorre principalmente com o uso de membranas altamente permeáveis.

O tratamento geralmente é realizado três vezes por semana, por 3-4 horas, através de um acesso vascular. Este procedimento pode ser realizado em centros de diálise ou em casa, após período de treinamento do paciente e assistente.

A primeira diálise clínica, descrita em 1924 por George Haas, foi feita em um paciente urêmico, durou quinze minutos e ocorreu sem complicações⁽¹¹⁵⁾ .Haas posteriormente colaborou com o desenvolvimento do dialisador e usou pela primeira vez a bomba de sangue e a heparina em

forma purificada, como anticoagulante⁽¹¹⁵⁾. Nesse período a hemodiálise não tinha efeito terapêutico, pois não durava mais de 35 minutos e havia sangramentos causados pela anticoagulação inadequada.

Em 1945 ocorreu o primeiro caso de sucesso com a hemodiálise, em uma paciente com insuficiência renal aguda secundária a colecistite aguda. A paciente foi dialisada por 11 horas consecutivas com melhora do estado urêmico e recuperação da função renal⁽¹¹⁰⁾. Com o decorrer do tempo, vários centros iniciaram a desenvolver rins artificiais; as máquinas foram aperfeiçoadas e a necessidade de uma solução tampão de bicarbonato no líquido de diálise foi constatada⁽¹¹⁰⁾. Entre 1950 e 1960 começaram a ser descritas várias formas de acesso à circulação. Em 1960 foi criado o shunt de teflon por Belding Scribner, com a ajuda do engenheiro Wayne Quinton, que exteriorizava o sangue e o conduzia através do rim artificial⁽¹¹⁵⁾. Isto possibilitou que várias sessões de diálise fossem realizadas em um único paciente, levando Scribner a aplicar a diálise para pacientes com insuficiência renal crônica terminal. O shunt apresentava complicações, como infecção e desconexão, o que levou Cimino a desenvolver o acesso dialítico, através de uma veia arterializada, isto é, com a comunicação entre uma artéria e uma veia⁽¹¹⁵⁾. Assim surgiu outro marco na história da hemodiálise: a fístula arteriovenosa (FAV). Atualmente a FAV pode ser feita de veia endógena ou material protético. Para acesso venoso temporário são usados os catéteres de duplo ou único lúmen, por punção ou dissecação de veia central⁽⁹⁾. Ainda são necessários aperfeiçoamentos de materiais e tecnologias

para o acesso vascular transcutâneo que possibilite sustentar altos fluxos sanguíneos e reduzido risco de infecção.

Os dialisadores do tipo bobinas foram substituídos por dialisadores de fibras ocas com a finalidade de se obter um rim artificial mais compacto, não complacente e com desempenho, no mínimo, igual ao anterior⁽¹¹⁰⁾. O material usado era acetato de celulose saponificado e cuprofano. O dialisador de fibras ocas tornou-se disponível para uso em 1970 e hoje são os mais largamente usados⁽¹¹⁵⁾. Em 1974 surgiram os dialisadores de membrana sintética com maior permeabilidade para solutos de peso molecular maior⁽¹¹⁰⁾.

Atualmente, mais de 250 mil pacientes são dialisados no mundo, com vários métodos de manutenção e com sobrevida chegando a 75% em 10 anos e 65% em 15 anos. Desde a introdução da hemodiálise crônica no início da década de 1970, a duração das sessões dialíticas tem diminuído. A média dialítica semanal, que era de 24-40 horas, foi reduzida para 12-18 horas na segunda década da hemodiálise e ficou estabilizada entre 9-15 horas semanais. O tempo de tratamento entre 6-9 horas semanais hoje é possível com a hemodiálise rápida de alto fluxo. Várias técnicas de hemodiálise foram desenvolvidas e hoje a hemodiálise pode ser classificada em⁽⁸⁴⁾:

- ♦ hemodiálise lenta ou contínua;

- ♦ hemodiálise convencional;

- ♦ **hemodiálise rápida ou terapia de alta eficiência que é dividida em:**
 - ♦ **hemodiálise de alta eficiência;**
 - ♦ **hemodiálise de alto fluxo e alta eficiência;**
 - ♦ **hemofiltração.**

A terapia contínua é usada principalmente em pacientes com insuficiência renal aguda criticamente doentes^(110,115). Pode ser veno-venosa ou artério-venosa. Esta pode ser por combinação dos processos de convecção e difusão, para obtenção de maior depuração de uréia e creatinina; ou somente por convecção, sendo chamada de hemofiltração⁽¹¹⁵⁾. As membranas usadas são altamente permeáveis à água e pouco à albumina. Na hemodiálise veno-venosa são usados dialisadores convencionais e a bomba de sangue a um fluxo baixo e contínuo. A terapia contínua apresenta vantagens, como não requerer equipamentos especiais, ser bem tolerada pelos pacientes e facilmente adaptável às necessidades do paciente.

A terapia convencional caracteriza-se por tempo de tratamento superior a 3 horas em três sessões dialíticas por semana, fluxo sanguíneo menor ou igual a 300 ml/minuto, fluxo do dialisado de 500ml/min. e dialisadores que obtenham uma depuração de uréia menor de 210 ml/min.

O mecanismo básico na hemodiálise convencional é a difusão. A quantidade de substâncias que se movimentam através da membrana depende do gradiente de concentração, da área de superfície e da difusividade da membrana⁽¹⁵⁶⁾. Keshaviah, Collins, Rotellar e col.^(83,125) introduziram a hemodiálise rápida de alta eficiência, com dialisadores de grande área de superfície e permeabilidade hidráulica convencional, associada ao alto fluxo sanguíneo e do dialisado com bicarbonato. Na hemodiálise de alta eficiência são usados os mesmos equipamentos da hemodiálise convencional, porém com parâmetros da hemodiálise de alto fluxo. O mecanismo básico, à semelhança da hemodiálise convencional, é a difusão, removendo solutos de peso molecular pequeno e médio. As diferenças existentes entre as terapias convencional e rápida estão sumarizadas na tabela 1⁽¹¹⁵⁾.

TABELA 1.DIFERENÇAS ENTRE HEMODIÁLISE CONVENCIONAL E RÁPIDA

	<i>CONVENCIONAL</i>	<i>RÁPIDA</i>
<i>TEMPO DE TRATAMENTO</i>	> 3 horas	< 3 horas
<i>FLUXO SANGÜÍNEO</i>	< 300 ml/min	> 300 ml/min
<i>DEPURAÇÃO DE URÉIA</i>	< 210 ml/min	> 210 ml/min
<i>ÍNDICE DEPURAÇÃO URÉIA/PESO</i>	< 3 ml/min/kg	> 3 ml/min/Kg

O uso da terapia rápida iniciou na década de 80. Shaldon e col., em 1981, obtiveram sucesso com dois pacientes, por dezoito meses, com tratamento dialítico de 100-140 minutos, três vezes por semana⁽¹³⁸⁾.

Von Albertini e col., em 1984⁽¹⁶⁴⁾, iniciaram a hemodiafiltração de alto fluxo, com duplicação do fluxo sanguíneo, dialisado e área de superfície e permeabilidade do dialisador, obtida com o uso de dois dialisadores altamente permeáveis e em série, com controle volumétrico de ultrafiltração. A técnica consiste no uso de dialisado com bicarbonato e combinação simultânea de grande transporte de solutos por convecção e difusão^(164,165). A tolerância é igual ou maior quando comparada à hemodiálise convencional com bicarbonato. Comparativamente com outras terapias dialíticas, esta é a que promove maior eficiência e maior índice de remoção de solutos, sendo obrigatório o uso de controle de ultrafiltração⁽¹⁶³⁾.

Streicher e Schneider desenvolveram a hemodiálise de alto fluxo e alta eficiência com simultâneo transporte difuso e convectivo em um único dispositivo⁽¹⁴⁸⁾. Membranas com alta permeabilidade hidráulica são usadas com controle volumétrico de ultrafiltração a um fluxo alto de sangue e dialisado, a fim de se obter um alto índice de remoção de solutos em um período de tempo menor. Os requerimentos técnicos para este tipo de hemodiálise incluem: sistemas de controle de ultrafiltração, fluxo sanguíneo alto, rigoroso controle do tratamento da água e o uso do bicarbonato como tampão do dialisado. Este tipo de tratamento oferece

grande eficiência e maior transporte de solutos de peso molecular médio e grande⁽¹⁶³⁾.

Exames laboratoriais de acompanhamento, comparando a hemodiálise convencional e rápida, não mostraram diferenças significativas nos resultados.^(35,36,95,121,168) Outros possíveis aspectos positivos da hemodiálise rápida são: a sensação de bem estar dos pacientes, melhora do apetite, menor número de intercorrências intradialíticas. Adicionalmente, com a redução do tempo dialítico, a unidade poderá ter mais pacientes, sem aumento de custo e de número de funcionários . Quanto à morbidade e à mortalidade, estudos de nove anos de evolução de renais crônicos não selecionados em hemodiálise rápida mostraram que a sobrevivência dos pacientes foi de 91% em um ano, 76% em cinco anos e 60% em 10 anos. A análise das causas de morte não mostrou maior incidência de problemas cardiovasculares ou causas infecciosas quando comparada à hemodiálise convencional. A frequência e tempo de hospitalização também foram semelhantes. Isto significa que, pelo menos em nove anos de evolução, a hemodiálise rápida é tão segura quanto a hemodiálise convencional⁽¹²¹⁾.

1.3.1. CINÉTICA DA URÉIA

O estudo da cinética da uréia é a primeira tentativa de prescrever o tratamento dialítico conforme as necessidades individuais e controle bioquímico de cada paciente, relacionado ao catabolismo protéico^(64,91,96,129) . Cada paciente requer terapia única, singular, não existindo tratamento correto e padronizado. Existem alguns aspectos que

podem ser controlados pelo próprio paciente, como o índice de catabolismo protéico, aumento de peso interdialítico e outros que são inerentes ao paciente, como volume corporal e a depuração renal residual.

Históricamente, tentativas de isolar as toxinas, ou pelo menos definir o tamanho molecular das substâncias envolvidas na uremia têm sido realizadas. Os resultados das investigações são contraditórios ^(12,99). Durante a década de 1970, discussões quanto a origem da toxicidade urêmica eram direcionadas tanto às moléculas pequenas, conhecidamente elevadas no plasma urêmico, como à uréia, bem como aos solutos de peso molecular maior (500-2000 daltons), os quais não eram dosados no plasma ⁽¹²⁹⁾. Desde a década de 1980, a uréia, que é resultante do catabolismo protéico, foi aceita como marcador de eficiência dialítica por ser facilmente dosada e controlada pela hemodiálise, além de ter boa correlação com os sintomas urêmicos ⁽⁶⁵⁾.

A aceitação da uréia como soluto marcador da monitorização dialítica é devido principalmente aos resultados do NCDS (National Cooperative Dialysis Study), que estabeleceu a correlação entre os altos níveis de nitrogênio uréico e morbidade hemodialítica ^(16,64,91).

O modelo da cinética da uréia, uma descrição matemática do balanço de massa, é a base da prescrição para o cálculo individualizado da dose dialítica. Este cálculo é baseado na concentração de uréia sérica que é resultante do volume do paciente (V), da geração de uréia no paciente (G) e do índice de remoção da mesma. Este índice depende da depuração de uréia do dialisador (Cd), do tempo intradialítico e da função renal residual (FRR).

A G (mg/min) é linearmente dependente do índice de catabolismo protéico (ICP), que, em pacientes estáveis, é igual a ingesta protéica.

O modelo da cinética da uréia foi desenvolvido por Sargent e Gotch⁽⁶⁴⁾, os quais consideraram a distribuição de volume da uréia e outros solutos sob três formas: compartimento único com volume fixo, compartimento único com volume variável e compartimento duplo com volume variável.

No modelo de compartimento único com volume fixo, a distribuição é considerada homogênea e a sua G é constante. A remoção da uréia é dependente da concentração de uréia, do Cd e da FRR. Durante a hemodiálise a G e a FRR têm pouca influência sobre a uréia pós hemodiálise, sendo então a redução fracional da uréia determinada pelo termo exponencial - Kt/V , que é a medida individualizada da dose dialítica. Considerando o intervalo interdialítico constante e a ausência de FRR, o aumento da uréia é proporcional a G e V quando a dose dialítica for constante (Kt/V). A relação G e V também é expressa como ICP, sendo determinado como $9,35G$. O ICP é determinado pela diferença entre o ICP total e o anabolismo protéico total. O ICP geralmente é adequado ao peso corporal e expresso em gramas de proteínas por Kg de peso. Isto resulta no NICP que é o índice de catabolismo protéico adequado ao peso corporal, calculado pela média de volume de uréia do paciente, dividido por 0,58; assumindo que o peso corporal contém 58% de água, com variação conforme a composição corporal(0,30-0,65)^(61,65).

O modelo de um compartimento com volume variável inclui as alterações de volume que ocorrem durante o ciclo dialítico, sendo por isso considerado mais preciso que o modelo anterior. À semelhança deste, o volume é considerado em um único compartimento, mas com expansão durante o intervalo interdialítico pela retenção de fluídos e contração de volume durante a hemodiálise pela ultrafiltração. A aplicação clínica é baseada nas medidas da uréia pré hemodiálise (C_0), uréia pós hemodiálise (C_t) e uréia pré hemodiálise seguinte (C_{02}) durante a primeira e segunda diálise da semana, em um paciente que dialisa três vezes por semana⁽⁶¹⁾.

No modelo de dois compartimentos de uréia com volume variável, a distribuição da uréia envolve o intracelular, o extracelular e o interstício. A transferência de massa entre estes compartimentos é por difusão⁽¹¹⁵⁾. Este modelo é considerado como não sendo suficientemente acurado para justificar sua complexidade⁽¹⁶⁾.

Para solutos maiores que a uréia (60 daltons) como a creatinina (113 daltons), o modelo de um único compartimento induz a significativo erro. Até mesmo o modelo de dois compartimentos pode ser considerado inadequado, quando os solutos são maiores, e o modelo de múltiplos compartimentos pode ser requerido, aumentando a complexidade matemática⁽¹¹⁰⁾.

O modelo da cinética da uréia de um compartimento e volume variável foi usado como guia de terapia dialítica pela NCDS, onde foram estudados cento e sessenta pacientes em programa de hemodiálise, com três sessões semanais⁽⁶⁴⁾. Os pacientes foram randomizados em quatro grupos de

acordo com a prescrição dialítica, que envolvia o tempo de diálise, uréia pré diálise (Co) e TAC de uréia, conforme Tabela 2. Entende-se por TAC de uréia o modelo da cinética da uréia, para o qual são necessárias três amostras sanguíneas: Co, Ct, Co2 em relação ao tempo dialítico e ao intervalo interdialítico; é um indicador de adequação dialítica independente do tamanho do paciente, da escala dialítica, dos efeitos de compartimento, das alterações de volume e de outras variáveis que influenciam na eficiência da hemodiálise ⁽⁶⁵⁾.

TABELA 2.GRUPO DE PACIENTES ESTUDADOS PELA NCDS

<i>GRUPO ESTUDADO</i>	<i>T. DIÁLISE(h)</i>	<i>URÉIA-PRÉ HD(mg/dl)</i>	<i>TAC URÉIA</i>
<i>I</i>	4,5-5,0	128-171	107
<i>II</i>	4,5-5,0	235-278	214
<i>III</i>	2,5-3,5	128-171	107
<i>IV</i>	2,5-3,5	235-278	214

A zona A, com Kt/V menor ou igual a 0,8, foi considerada como de hemodiálise inadequada, com alto risco de toxicidade urêmica (57%). As zonas D e C não foram definidas. Na zona de transição com Kt/V entre 0,8 e 0,9, a probabilidade de toxicidade urêmica foi menor e chegou a 13% na zona B, onde o Kt/V estava entre 0,9 e 1,5. A zona E, com Kt/V maior de 1,5 e NIPC maior ou igual a 0,8, não foi testada pela NCDS, sendo considerada possivelmente de diálise excessiva.

O controle das moléculas médias, entre 300-5000 daltons, também foi parcialmente estudado pela NCDS. A adequação na remoção de solutos não pode ser direcionada somente para a retenção de moléculas pequenas. De acordo com a hipótese das moléculas médias (MM), os pacientes continuam a manifestar anormalidades, como alterações no perfil dos lipídios, inibição do sistema imune, anemia e neuropatia periférica pela inadequada remoção de solutos de peso molecular médio^(12,135). A vitamina B12(peso molecular de 1355 daltons) é considerada o marcador das MM. Segundo Babb e Scriber^(13,135) uma depuração de 30,2 litros por semana(índice de 1) é considerada adequada. O grupo I da NCDS, que apresentava melhor sobrevida, tinha um índice estimado de 0,8. A depuração destas moléculas é dependente do tempo intradialítico e do produto da área de superfície da membrana e permeabilidade⁽¹³⁾. Não existem estudos controlados que evidenciem a verdadeira importância das MM. O maior problema é a definição dos solutos representativos, visto que provavelmente são misturas heterogêneas contidas em muitos compostos de peso molecular pequeno,

estendendo a definição de MM para moléculas pequenas, ligadas a proteínas e/ou com distribuição em múltiplos compartimentos⁽⁶⁵⁾.

Kesheviah e Collins⁽⁸²⁾, reanalisando os resultados da NCDS sugeriram que o índice de Kt/V ideal é de 1,2-1,4, relacionando este índice com menor incidência de falha terapêutica. Na população de diabéticos foi possível reduzir o alto índice de mortalidade quando a dose dialítica foi aumentada, representada por um Kt/V maior ou igual a 1,4⁽³⁷⁾.

Segundo Charra e col.⁽¹³²⁾ uma diálise adequada deve incluir três componentes: adequado controle da pressão sanguínea; adequada ingesta protéica (ICP maior ou igual a 1,2); e a dose dialítica deve ser alta o suficiente para manter margem de segurança, com dose mínima equivalente de Kt/V de 1,6.

Schleifer e col.⁽¹³¹⁾ estudaram a influência do aumento da dose dialítica (Kt/V de $1,0 \pm 0,2$ para Kt/V de $1,23 \pm 0,23$) e encontraram uma redução no índice de mortalidade anual de 28 para 11%. Um dos mais longos estudos de dose dialítica alta (Kt/V médio de 1,67) foi realizado na França, mostrando um excelente índice de sobrevivência da população, que foi de 87% em cinco anos, 75% em 10 anos e 55% em quinze anos⁽⁹³⁾.

Quanto à ingesta protéica, a má nutrição é um fator de risco importante para a mortalidade e morbidade do paciente em hemodiálise^(2,7,43,119,133). É estimado que 33% dos pacientes em hemodiálise tenham leve a moderada desnutrição⁽¹⁰⁹⁾. Pacientes com baixa ingesta protéica têm maior

frequência de doença cardíaca, pericardite, infecções e manifestações gastrointestinais⁽⁶³⁾. A má nutrição pode ser causada por muitos fatores, incluindo: a anorexia, a perda de nutrientes durante a diálise, os efeitos catabólicos de doença intercorrente, as alterações no metabolismo protéico e dos aminoácidos associados à uremia e, anormalidades endócrinas, como: a resistência à insulina, a hiperglucagonemia e o hiperparatireoidismo. Não há consenso sobre a quantidade protéica da dieta necessária para manter o balanço nitrogenado nos pacientes em hemodiálise intermitente. Tem sido sugerido que a dieta dos pacientes em hemodiálise deve ter 36 Kcal/Kg/dia com 1,2g - 1,4 de proteínas primariamente de alto valor biológico⁽⁸⁹⁾. Junto com os níveis de uréia, o ICP é o mais importante parâmetro de acompanhamento. Segundo Lopot, o modelo da cinética da uréia não deve ser usado como monitor e/ou guia de tratamento quando forem usados dialisadores com depuração de uréia maior de 250 ml/minuto e tempo intradialítico inferior a 3 horas. Com estas condições o ICP pode ser superestimado em torno de 20%⁽⁹⁸⁾.

Embora o estudo da NCDS seja considerado o padrão ouro para prescrição dialítica, seus resultados permanecem sendo questionados a partir de que a falha terapêutica associada à hemodiálise rápida talvez fosse consequência de um menor Kt/V destes pacientes, comparativamente ao grupo de pacientes em hemodiálise convencional. No grupo I, 75% dos pacientes apresentavam $Kt/V > 1$, comparativamente a somente 34% no grupo III (tabela 2). O ICP foi idêntico nas subpopulações do estudo (tanto nas consideradas de sucesso como nas de falha terapêutica), podendo ser

considerado, portanto, um pobre preditor de falha terapêutica ⁽⁸²⁾: Além disto, o estudo da NCDS foi limitado ao uso de dialisadores convencionais, considerados bioincompatíveis e possivelmente com efeito catabólico. Os dialisadores de membrana sintética introduzidos após o estudo apresentam poros maiores e, segundo Lindsay e Spanner podem requerer menor depuração de uréia e/ou menor índice de catabolismo protéico que os dialisadores convencionais ⁽⁹⁷⁾ .

Na prática clínica, dois métodos do modelo de cinética da uréia são usados: o modelo da cinética de uréia proposto por Sargent e Gotch ^(5126,127) e o método de quantificação direta de diálise, idealizado por Malchesky e col. ⁽¹⁰³⁾, onde a uréia é medida diretamente na urina coletada e dialisado usado. Segundo Gabriel e col. ⁽⁵⁹⁾ o modelo da cinética da uréia superestima de forma significativa o V, G e ICP no final da diálise em 7-8% quando comparado ao método de quantificação direta.

1.3.2.ADEQUAÇÃO DIALÍTICA

O termo adequação do tratamento dialítico significa a quantidade semanal de diálise a que o paciente deve ser submetido, para remoção de substâncias tóxicas que podem ser trocadas através de processo difusivo e/ou convectivo. Por muito tempo a hemodiálise foi considerada empiricamente adequada quando o paciente ficava relativamente livre de sintomas urêmicos. Existe o consenso de que diálise adequada é aquela que permite ao paciente reabilitar-se, alimentar-se bem, manter o hematócrito estável sem necessidade de transfusões sanguíneas, prevenir a polineuropatia

progressiva, manter o peso e a albumina normais e todos os parâmetros que se relacionem ao bem estar do paciente em diálise ⁽¹⁵⁴⁾.

Segundo Botella e col.⁽²⁴⁾ os requerimentos para terapia dialítica moderna são: adequada depuração de moléculas pequenas com índice de $Kt/V > 1$, adequada depuração de moléculas maiores como β_2 microglobulinas, adequada correção do equilíbrio ácido-básico, controle do peso seco, alta biocompatibilidade, ótima tolerância clínica e tratamento dialítico mínimo.

Alguns dos parâmetros usados na adequação dialítica estão representados na figura 2. Para pacientes estáveis, a ingesta protéica é igual ao NICP que é o maior determinante do aumento da uréia entre as diálises (C_t e C_{o2}). O Kt/V é determinado pela redução da uréia nitrogenada durante a diálise (C_o e C_t). O TAC uréia é a área vermelha dividida pelo tempo de intervalo entre as diálises.

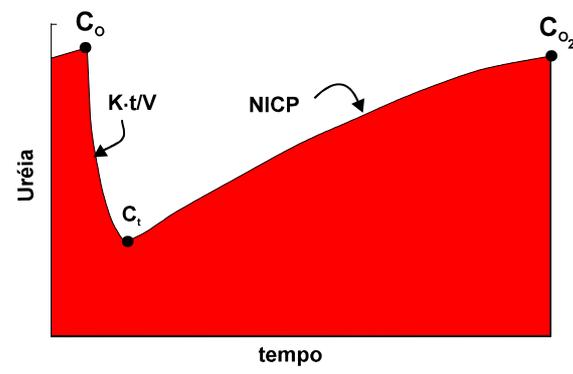


FIGURA 2. GRÁFICO REPRESENTATIVO DOS PARÂMETROS DA CINÉTICA DA URÉIA

Em muitas unidades de hemodiálise, onde não é usado o modelo da cinética da uréia, o regime de tratamento permanece empírico. A adequação dialítica é realizada através de achados clínicos objetivos e subjetivos. A detecção da subdiálise por parâmetros clínicos depende da percepção do médico e da frequência do controle realizado, podendo ser muitas vezes não reconhecida. O inverso é verdadeiro; isto é, o acompanhamento da adequação dialítica não deve ser restrito a parâmetros laboratoriais estáticos (Quadro1), ou ao modelo da cinética da uréia ⁽⁷⁶⁾.

QUADRO 1. PARÂMETROS LABORATORIAIS ESTÁTICOS USADOS NA ADEQUAÇÃO DIALÍTICA

CUMULATIVOS	uréia, creatinina, β 2M, fósforo, potássio, ácido úrico, ácido hipúrico
NÃO CUMULATIVOS	hematócrito, contagem de hemácias e trombócitos, ph, testes de coagulação, proteína total, albumina, colesterol, triglicerídeos, imunoglobulinas, bicarbonato, paratormônio

Entretanto, os parâmetros laboratoriais referem-se à eficácia do tratamento dialítico. Como citado acima a ingesta protéica deve ser adequada, representada pelo ICP maior de 0,8 e albumina maior ou igual a

3,5 mg/dl. A desnutrição, refletida pelo baixo peso corporal, baixos níveis séricos de creatinina, albumina e colesterol, é relacionada com o pior prognóstico do paciente em diálise. Em contraste com outras complicações da IRC terminal que melhoram com a diálise, a anemia pode piorar, estabilizar ou melhorar. Em alguns pacientes a anemia pode melhorar devido a melhora da função plaquetária ou da nutrição⁽²⁵⁾. O paratormônio é considerado um parâmetro indireto de diálise cronicamente inadequada, porque sua produção é resultado do acúmulo de fósforo⁽⁶⁵⁾. É controverso o papel do excesso de fósforo na progressão da insuficiência renal em pacientes pré hemodiálise, além disto o fósforo é inversamente relacionado com a sobrevida⁽⁷⁶⁾. O principal fator responsável pela acidose na uremia crônica é a redução da excreção de amônia⁽¹¹⁰⁾. Existe grande variabilidade individual do bicarbonato sérico. Esta variabilidade é dependente da produção endógena de ácido, tipo de membrana usada, quantidade de fluídos removidos e fluxo sanguíneo⁽¹¹⁰⁾. Os pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise têm maiores níveis de triglicerídeos, lipoproteínas de muito baixo e intermediário peso molecular e baixos níveis séricos de lipoproteínas de baixa e alta densidade quando comparados a pacientes normais, consistindo em aumento do risco cardiovascular⁽¹³⁷⁾. O uso de membranas usadas na hemodiálise de alto fluxo induz a alterações favoráveis no perfil de lipídios nos pacientes em hemodiálise, porém a influência disto na morbidade cardiovascular ainda é desconhecida.

De Goulet e col. demonstraram relação entre uréia sérica baixa e maior risco de mortalidade⁽⁴³⁾. Lowrie e Lew, através de regressão logística,

mostraram a associação entre níveis séricos baixos de albumina e creatinina com alto risco de mortalidade ⁽¹⁰⁰⁾.

O índice de hospitalização é um índice de inadequação dialítica, porém a comparação entre os centros de tratamento pode ser difícil, pelas diferentes condições e indicações de admissão hospitalar. O risco de mortalidade na população dialítica está associado à idade avançada, raça branca, diabetes e mieloma múltiplo ⁽¹⁰⁰⁾. Mulheres e portadores de doença renal cística, glomerulonefrite e hipertensão estão relacionados a menor risco de mortalidade ⁽¹⁰⁰⁾. Os índices de morbidade e mortalidade relacionados a complicações cardiovasculares permanecem elevados a despeito dos avanços tecnológicos e melhorias no manejo dos pacientes. Os maiores fatores de risco na população geral incluem a hipertensão arterial sistêmica, anormalidades no perfil dos lipídios, hipertrofia ventricular esquerda e intolerância à glicose. Estes estão mais freqüentemente presentes na insuficiência renal, mesmo antes da instalação do tratamento dialítico ⁽¹⁰²⁾.

1.3.3.VARIÁVEIS RELACIONADAS À EFICIÊNCIA DA DIÁLISE

Abaixo encontra-se relacionado grande parte dos fatores que podem levar o paciente a se tornar subdialisado ⁽⁶⁵⁾. Estes fatores se tornam de maior importância na hemodiálise rápida.

1. PACIENTES

- ◆ Tempo efetivo dialítico menor que o prescrito
- ◆ Fluxo sanguíneo inadequado por:
 - ◆ recirculação
 - ◆ acesso vascular sem fluxo arterial suficiente
 - ◆ catéter de subclávia com fluxo sanguíneo limitado

2. PROFISSIONAIS

- ◆ fluxo sanguíneo menor que o prescrito
- ◆ fluxo do dialisado inadequado
- ◆ depuração do dialisador inadequada por falta de controle no reuso

3. MECÂNICOS

- ◆ bomba de sangue e fluxo do dialisado não calibrados
- ◆ coagulação de fibras do dialisador

1.3.3.1.TEMPO INTRADIALÍTICO - em geral é determinado pelo índice de ultrafiltração e principalmente pela depuração de uréia pelo dialisador(Cd) ⁽¹¹⁵⁾ . Existem alguns fatores técnicos que podem levar à superestimação do Cd ou à subestimação do tempo de diálise , por isso devem ser sempre considerados o uso do tempo real, o Cd *in vivo*, a recirculação, a diferença entre o fluxo sanguíneo indicado pela bomba e o real, a diminuição da área de superfície do dialisador por coagulação das fibras, o reuso, e outros fatores.

1.3.3.2.FLUXO SANGÜÍNEO - é fator importante na distinção entre a hemodiálise rápida e a convencional. O fluxo de sangue é produto da velocidade da bomba de sangue e o volume no segmento de linha intra-bomba ^(67,132) . Este depende do diâmetro do tubo e do grau de oclusão do mesmo, que, se for alto, resultará em dano do tubo e hemólise; e, se for baixo, resultará em inadequado índice de fluxo de sangue, fluxo sangüíneo retrógrado e bolhas de ar. Podem ocorrer diferenças entre o fluxo de sangue entregue e o prescrito quando a pressão de sucção gerada entre o acesso e a bomba de sangue é alta, causando colapso parcial do segmento de linha e redução do fluxo sangüíneo entregue. Esta redução também pode ocorrer quando os tubos têm as paredes muito finas ou perdem a elasticidade pelo reuso. Na terapia rápida é necessário usar agulhas de número 14 ou 15 com parede fina. É importante salientar que o aumento do fluxo sangüíneo não resulta em maior impacto na estabilidade cardiovascular e efeitos a longo prazo ^(123,131) .

Na hemodiálise de alto fluxo, o acesso vascular deve ser capaz de tolerar um fluxo sangüíneo de 400-450 ml/min sem resultar em mais de 5% de recirculação.

1.3.3.3.FLUXO DO DIALISADO - na hemodiálise convencional, o fluxo do dialisado prescrito é de 500 ml/minuto. Na hemodiálise rápida, o fluxo do dialisado deve ser aumentado proporcionalmente ao fluxo de sangue, chegando a 800-1000 ml/minuto. Isto aumenta a eficiência do dialisador,

levando a um aumento da depuração de 8-12% com dialisadores de maior eficiência^(115,165) .

1.3.3.4.DIALISADORES - um dos principais componentes dialíticos é a membrana, a qual é o determinante decisivo do sucesso da terapia. A membrana, assim como outros componentes do procedimento dialítico, tem evoluído bastante, melhorando quanto à qualidade, à eficiência e à segurança, mas mesmo assim não atingiu todas as características de uma membrana ideal quanto às propriedades difusivas, reativas e adsorptivas. As membranas usadas para terapia extra-corpórea podem ser divididas em celulósicas e sintéticas, conforme Quadro 2⁽¹⁵⁾ .

QUADRO 2. TIPOS DE MEMBRANAS USADAS NA HEMODIÁLISE

TIPO	COMPONENTES
CELULÓSICAS	cuprofano, celulose-acetato, hemofano
SINTÉTICAS	poliamida, polissulfona, polimetacrilato, poliacrilonitrilo, poliacrilonitrilo sulfonado
MISTA	triacetato de celulose

A preferência pelo uso de membranas sintéticas tem crescido desde o seu surgimento. Isto se deve às várias propriedades destas membranas, como

maior flexibilidade para uso, tanto na hemodiálise rápida como na convencional, alta permeabilidade para moléculas maiores, como as β 2-microglobulinas, e maior biocompatibilidade das mesmas^(136,150). Entende-se por biocompatibilidade as reações clínicas e subclínicas que ocorrem em consequência da interação do sangue com o circuito extracorpóreo, levando a complicações a curto e longo prazo para o paciente. A biocompatibilidade não pode ser considerada como propriedade somente da membrana, mas também de outros componentes da diálise, como o dialisado, tampão do dialisado, linhas, procedimentos de esterelização, máquinas, drogas usadas na diálise e outros^(113,118). A interação sangue-membrana leva à ativação de complemento, à ativação das vias humorais, a alterações funcionais dos leucócitos, à depressão da função plaquetária, à destruição das hemácias e a outras reações. Clinicamente resulta em febre, hipoxemia, reações de hipersensitividade, hipertensão e, a longo prazo, em retenção de β 2-microglobulinas, levando à amiloidose.

Levin e Holder^(795,157) verificaram redução na incidência de complicações infecciosas e melhora da função leucocitária em pacientes dialisados com membranas biocompatíveis. Também é sugerido que o comprometimento da resposta funcional dos linfócitos T não é observado nos pacientes em hemodiálise com membrana de polissulfona, como ocorre nos pacientes em hemodiálise com membrana de cuprofano⁽⁴⁶⁾.

A maior permeabilidade das membranas sintéticas pode levar ao transporte de endotoxinas e fragmentos do dialisado para o sangue, além de ocorrer remoção inespecífica de proteínas sanguíneas e hormônios com peso

molecular acima da albumina^(17,74), resultando, segundo Lowrie e col.⁽¹⁰⁰⁾, em menor concentração de albumina, que pode ter impacto na sobrevida do paciente. Lindsay⁽⁹⁷⁾ sugere que a dose dialítica similar em hemodiálise leva a uma maior ingesta protéica em pacientes que usam membrana sintética, comparativamente às celulósicas.

Segundo Ikizler e col.⁽⁷⁵⁾ ocorre redução dos níveis plasmáticos de aminoácidos de forma significativa e perda de aminoácidos para o dialisado com o uso de três dialisadores: cuprofano, poliacrilonitrilo com baixo fluxo e polissulfona com alto fluxo; usados no estudo. Ao verificar o efeito do reuso dos dialisadores de alto fluxo sobre estes parâmetros, verificou-se que com o sexto reuso ocorre aumento de 50% na perda de aminoácidos, além de haver perda de albumina, que chega a ser de $9,3 \pm 5,5$ g/diálise no vigésimo reuso.

Na hemodiálise convencional, são usados dialisadores de cuprofano ou acetato de celulose com relação depuração de uréia e peso corporal menor que 3 ml/minuto/Kg. Na terapia de alta eficiência, podem ser usados estes ou dialisadores com membrana sintética com índice de ultrafiltração de até 15 ml/hora/mmHg. Na terapia de alto fluxo, são usados dialisadores de membrana sintética com índices de ultrafiltração de 30-60 ml/hora/mmHg⁽⁸⁴⁾. Com o uso destas membranas, de grande permeabilidade, é essencial o uso de controle de ultrafiltração. A maioria dos pacientes toleram índices de ultrafiltração de até 1,5-2,0 l/hora sem controle de ultrafiltração. Na

hemodiálise de alto fluxo é retirado até 5 l/hora ⁽⁵⁰⁾. A Tabela 3 mostra a prescrição dialítica com diferentes membranas para um paciente de 70 Kg.

TABELA 3.PRESCRIÇÃO DIALÍTICA COM DIFERENTES MEMBRANAS

<i>HEMODIÁLISE</i>	<i>TEMPO</i>	<i>MEMBRANA</i>	<i>ÁREA</i>	<i>FS</i>	<i>FD</i>	<i>Cd</i>	<i>Kt/V</i>	<i>CUF</i>
<i>convencional</i>	240	cuprofano	1,1m ²	250	500	175	1,0	4,2
<i>alta eficiência</i>	180	cuprofano	1,6m ²	400	500	245	1,05	7,6
<i>alto fluxo</i>	150	polissulfona	1,8m ²	500	800	310	1,11	40
<i>hemodiafiltração</i>	120	polissulfona	2x1,8m ²	650	800	486	1,38	80

tempo em minutos; FS=fluxo sanguíneo em ml/min.; FD=fluxo dialisado em ml/min.; Cd=depuração de uréia em ml/min.; CUF=coeficiente de ultrafiltração em ml/hora/mmHg

O reprocessamento dos dialisadores diminui os custos da hemodiálise, principalmente em relação aos dialisadores sintéticos que são muito caros. Existem vários trabalhos mostrando a manutenção da eficiência do dialisador, tanto para depuração de moléculas pequenas como médias, após o reuso acima de vinte vezes ^(45,60,81,120). Em contrapartida, quando a regeneração não é feita adequadamente, pode proporcionar maior risco de infecção ⁽¹⁷⁾, reduzida eficiência dialítica e maior risco de mortalidade ⁽⁸¹³⁹⁾.

É preciso maximizar a quantidade de diálise entregue ao paciente, por isso, idealmente, deve-se usar dialisadores com alto coeficiente de transferência de massa, associado a um fluxo sanguíneo adequado e fluxo do dialisado proporcional, aumentando assim a depuração de uréia. Isto porque o índice de transporte de solutos por processo difusivo no circuito depende tecnicamente de duas variáveis: fluxo de sangue e dialisado; área de superfície e permeabilidade da membrana ⁽⁸⁵⁾.

Zehnder e Blumberg ⁽¹⁷¹⁾ avaliaram as diferentes formas de medida de depuração do dialisador de alto fluxo e sua influência sobre o Kt/V e verificaram que a depuração do dialisador, baseada na diferença arteriovenosa de uréia pré e pós hemodiálise, superestima a verdadeira depuração e, por consequência, o Kt/V , comparativamente à medida, através da coleção do dialisado. Esta superestimação é mais pronunciada com o aumento do fluxo sanguíneo.

1.3.3.5. TAMPÃO DO DIALISADO - empiricamente, a composição do líquido de diálise deve ser similar ao líquido intersticial normal apropriadamente corrigido pelas proteínas pequenas contidas neste ⁽¹¹⁵⁾. Nestas circunstâncias, as concentrações hipo ou hiper normais tendem a ser corrigidas em um determinado tempo por equilíbrio através do gradiente de concentração. A típica solução de diálise pode conter bicarbonato (sessão 2.3.6) ou acetato. O excesso de ácido no corpo é neutralizado durante a diálise por transferência, tanto do bicarbonato quanto do acetato da solução de diálise. O acetato tem sido usado rotineiramente como tampão do

dialisado, para corrigir a acidose urêmica do paciente e para compensar as perdas difusivas de bicarbonato durante a hemodiálise. Conhecidamente, a inabilidade do paciente em hemodiálise de converter acetato em bicarbonato contribui para a maioria dos sintomas descritos com o uso deste tampão^(15,115). Quando o acetato é usado na hemodiálise rápida, o índice de transferência de acetato pode exceder a capacidade do corpo em converter acetato em bicarbonato, resultando em grande concentração sanguínea de acetato e reações adversas^(15,65). Por esta razão não é usado acetato na hemodiálise rápida. O dialisado com bicarbonato é essencial na redução do tratamento dialítico^(38,85,160,164). O dialisado com bicarbonato diminui os sintomas e previne a instabilidade hemodinâmica durante a hemodiálise. Comparativamente, estudos têm mostrado que a hemodiálise com acetato aumenta o débito cardíaco, diminui a resistência vascular periférica e o suprimento de oxigênio para o miocárdio⁽¹¹⁵⁾, além de estar envolvida na geração de interleucina-1⁽¹¹⁵⁾. Algumas das dificuldades no uso do dialisado com bicarbonato se deve ao fato de ser fonte potencial de contaminação, ter custo alto e risco de precipitação de carbonato de cálcio^(38,138).

1.3.3.6.QUALIDADE DA ÁGUA - o paciente em hemodiálise é extremamente vulnerável a contaminantes tóxicos, por estar exposto em 3 anos a mais água que o resto da população durante a vida inteira. O sangue do paciente em hemodiálise fica diretamente exposto aos contaminantes tóxicos da água, através de membranas permeáveis e não seletivas; além disto, pela alteração da função renal, as substâncias tóxicas não são excretadas pela urina. A partir disto foi desenvolvido um padrão de controle

para a água de hemodiálise pela American Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) e a Food Drug Administration (FDA)⁽¹⁰¹⁾.

É preconizado que a contagem de colônias por ml (cpu/ml) no efluente do dialisado, no final da hemodiálise, seja de até 2000, e o nível de endotoxinas demonstrado pelo Limulus Amebocyte Lysate (LAL) de até 1mg/ml e pelo Endotoxin Unit (EU) até 1 EU, que corresponde a 1mg/ml do LAL^(14,156).

A contaminação bacteriológica do concentrado e dialisado proporciona um aumento na concentração de endotoxinas. Esta pode ser subestimada quando métodos de rotina bacteriológica são usados, por isso são necessários condições de cultura especiais, usando meio de incubação pobre em nutrientes, à temperatura ambiente⁽¹⁰¹⁾. Existem controvérsias quanto à correlação entre o crescimento bacteriano e a concentração de endotoxinas na água ou nas amostras do dialisado^(15,23). Os fragmentos de endotoxinas podem penetrar na membrana e isto é intensificado pela filtração reversa que ocorre, principalmente com o uso das membranas mais permeáveis⁽¹⁴⁶⁾. Entende-se por filtração reversa o transporte de substâncias do dialisado para o sangue. As conseqüências clínicas da filtração reversa variam de acordo com o centro de diálise, e dependem primariamente da qualidade da água⁽¹⁷⁾. Além do custo do dialisador, a filtração reversa é o mais importante obstáculo à expansão da HDAF⁽¹⁵⁾. Repetidas exposições a doses mínimas de endotoxinas podem resultar, via superprodução de interleucina-1, em complicações a longo prazo, como lesões destrutivas nas

articulações e medula, geração e deposição anormal de proteínas nos tecidos e desordens do sistema imunológico ⁽⁵²⁾. Em adição às reações adversas observadas, foram encontrados anticorpos séricos contra endotoxinas em grupo de pacientes tratados com hemodiálise de alto fluxo, provando conclusivamente a severidade do problema ⁽¹⁷⁾. Apesar destas evidências que demonstram o perigo da transferência das endotoxinas do dialisado para o sangue, tem sido extremamente difícil demonstrar a passagem das endotoxinas, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, exceto quando existe excesso de contaminação do dialisado (p.ex.1000ng/ml)⁽¹⁵⁾.

Torna-se necessário um controle mais rigoroso dos padrões de tratamento da água para hemodiálise e talvez uma revisão dos critérios da AAMI de qualidade microbiológica da água usada para hemodiálise. Provavelmente seja necessário que a água para hemodiálise rápida seja ultra-pura, isto é, sem contaminantes químicos, partículas, bactérias e pirogênios⁽¹¹²⁾.

1.3.4.OUTROS PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA ADEQUAÇÃO DIALÍTICA

1.3.4.1. β 2-MICROGLOBULINAS- As β 2-microglobulinas (β 2M) são proteínas de baixo peso molecular, não glicosiladas, não covalentemente associadas à cadeia pesada do complexo HLA, classe I, e presente na

superfície de todas as células nucleares^(31,49,57). É eliminada 95% via filtração glomerular em pacientes com função renal normal⁽³¹⁾. Amilóide é o termo usado para descrever um grupo de material proteináceo, relativamente insolúvel, com propriedades bioquímicas e estruturais únicas. As doenças caracterizadas pelo acúmulo de proteína amilóide podem ser primárias, secundárias, heredofamiliar e ARH (amiloidose relacionada à hemodiálise)⁽⁶²⁾. As primárias são chamadas também de idiopáticas e ocorrem em associação com o mieloma múltiplo e outras discrasias sangüíneas, e são caracterizadas pela produção atípica de imunoglobulinas de cadeia leve. As secundárias são associadas a doenças infecciosas ou inflamatórias crônicas. A heredofamiliar é muito rara. O quarto tipo de amiloidose sistêmica surgiu mais tarde, sendo chamada de ARH, onde a proteína é depositada predominantemente nas estruturas perineural e periarticular, articulações, coluna vertebral, pele e tecido subcutâneo⁽¹³⁰⁾. Mais raramente é encontrada na mucosa retal, fígado, baço, rim, próstata e vasos sangüíneos⁽⁶²⁾. Pacientes com insuficiência renal terminal têm nível plasmático 50 vezes maior de β 2M quando comparados a pacientes com função renal normal⁽³¹⁾. A ARH é uma das maiores complicações da hemodiálise a longo prazo e tem como manifestações clínicas: a síndrome do túnel carpiano, fraturas ósseas patológicas, artrite generalizada, periartrite escapulohumeral e artropatia com derrame articular e, em casos severos, manifestações neurológicas⁽⁴⁹⁾. O quanto as β 2M participam na patogênese destas patologias ainda não está definido. Estas manifestações raramente aparecem nos primeiros cinco anos de diálise. A epidemiologia da ARH

permanece não esclarecida⁽¹⁾. A uremia por si, não é um estímulo para produção de β 2M⁽¹¹⁶⁾.

Existem controvérsias quanto à produção de β 2M no paciente urêmico pelos linfócitos; se estaria normal ou aumentada e quais os fatores que influenciariam no desenvolvimento da ARH. Vários estudos relacionam a concentração de β 2M com o tempo de diálise, fluxo sanguíneo durante a hemodiálise, tipo de membrana dialítica e reuso da mesma, idade, sexo e raça do paciente, sendo os resultados ainda contraditórios^(1,10,142). A FRR tem relação inversa com o nível sérico de β 2M.

Alguns estudos clínicos têm indicado que a prevalência da ARH pode depender da membrana dialítica usada e biocompatibilidade da mesma^(10,57,62,86,113). As membranas convencionais não têm habilidade para remover as β 2M por difusão e este tem sido o objetivo das membranas de alto fluxo. Vários estudos mostram que pacientes tratados exclusivamente ou predominantemente com membranas convencionais têm ARH como complicação de prevalência de aproximadamente 100% após 20 anos de tratamento. Após o uso da membrana de cuprofano, ocorre significativo aumento do nível de β 2M, sendo que este aumento, segundo alguns, é maior que o efeito da hemoconcentração pela perda de fluídos. Algumas hipóteses relacionam este fenômeno à produção, desencadeada pela membrana de cuprofano, de substâncias como: interleucina-I, elastase, leucotrieno, glucagon e Fator de Necrose Tumoral(FNT)⁽⁶²⁾. A outra hipótese sugere que a B2M é liberada no sangue através da superfície das células, pela redução

da pressão oncótica plasmática durante a diálise⁽⁶²⁾. De Broe e col.⁽⁴¹⁾ propuseram a hipótese de origem pulmonar. O pulmão é um dos órgãos que contém grande quantidade de β 2M e, quando as membranas de cuprofano são usadas, ocorre dano nas células que armazenam β 2M e liberação das mesmas. O uso de membranas sintéticas reduzem o nível de β 2M durante a hemodiálise, podendo prevenir ou pelo menos retardar o desenvolvimento da ARH⁽¹¹³⁾. A remoção e cinética das β 2M pode ocorrer por filtração e por adsorção, reduzindo assim os níveis de β 2M pós hemodiálise⁽³¹⁾. Por outro lado, a interação membrana dialítica e sangue não parece ser crucial para o aumento de depósito amilóide desde que a incidência da síndrome do túnel carpiano, e artropatia associada à diálise nos pacientes tratados em DPAC é similar àquela encontrada nos pacientes em hemodiálise⁽¹⁾. Mais estudos são necessários para esclarecer o quanto o tratamento com a membrana de alto fluxo pode ser vantajoso, comparativamente ao dialisador convencional com respeito à prevalência da ARH. Quando o transplante renal é realizado, os sintomas artríticos melhoram imediatamente, embora as lesões ósseas permaneçam⁽⁶²⁾. Em adição à retenção renal de β 2M nos pacientes renais crônicos em hemodiálise, outros fatores, como biocompatibilidade do circuito extracorpóreo e contaminação do dialisado com produtos bacterianos, podem também estar implicados na patogênese da ARH. O estímulo para produção de IL-1 e FNT pode derivar de produtos microbiológicos do dialisado que podem ser responsáveis pelo aumento da concentração plasmática de β 2M⁽⁸⁶⁾.

Com o aumento da permeabilidade para remoção de β 2M ocorre remoção de proteínas de baixo peso molecular e albumina, além da filtração

reversa. O balanço entre a desejada perda de β_2 M e efeitos adversos possíveis deve ser avaliado⁽⁷²⁾ .

1.3.4.2.O SISTEMA NERVOSO NA UREMIA

O aumento do número de pacientes em diálise e da sobrevivência dos mesmos proporcionou maior conhecimento dos efeitos da insuficiência renal em vários órgãos, bem como as consequências da diálise sobre os mesmos, incluindo alterações do sistema nervoso autonômico, periférico e central. O papel do tratamento dialítico em prevenir a encefalopatia urêmica e neuropatia torna importante o conhecimento dos aspectos neurológicos da diálise, não somente para o tratamento das complicações do sistema nervoso, mas também como medida de eficiência dialítica. As alterações encontradas no sistema nervoso autônomo e periférico do paciente em diálise serão abordadas a seguir.

1.3.4.2.1.NEUROPATIA URÊMICA PERIFÉRICA(NUP)

A polineuropatia é uma das complicações mais comuns da uremia, provavelmente associada ao acúmulo de toxinas urêmicas. A neuropatia associada à insuficiência renal crônica(IRC) em geral constitui-se de duas categorias: aquelas relacionadas à doença que causou a IRC (neuropatia da doença primária) e à neuropatia urêmica que é associada à uremia, suas complicações e tratamento. Esta pode se manifestar como: uma mononeuropatia; uma neuropatia múltipla, onde existem nervos lesados e nervos saudáveis; ou ainda como polineuropatia^(78,153) . O envolvimento do

nervo periférico, único ou múltiplo, pode manifestar-se de forma progressiva desde lesões sub-clínicas até modalidades mais severas. Este amplo espectro é resultado do envolvimento da mielina(com comprometimento segmentar ou desmielinizante) e do axônio. Nas formas de polineuropatia severa associa-se o envolvimento axonal e mielínico, podendo evoluir de distal para proximal tetra-apendicular. Sintomas sensoriais são indicações da necessidade de início da diálise, que leva a uma melhora lenta e gradual dos sintomas. Durante a diálise o desenvolvimento da neuropatia pode apresentar-se desde formas subclínicas até formas severas, podendo ser resultado de um tratamento dialítico inadequado, anormalidade metabólica ou nutricional. A incidência da neuropatia nos pacientes com insuficiência renal terminal é de 65%^(111,122). A causa de muitas manifestações da síndrome urêmica, incluindo-se a neuropatia, permanece desconhecida. Observações clínicas têm sugerido que a retenção de moléculas médias podem estar envolvidas^(47,107). Em acordo com estas observações, existem trabalhos comparando a hemodiálise convencional com a hemodiálise de alto fluxo, mostrando o efeito benéfico desta sobre os parâmetros eletroneurofisiológicos^(122,153). Jebsen e col. recomendam que a diálise deve ser instituída precocemente em pacientes com neuropatia clínica, e intensificada naqueles pacientes que mostram piora clínica ou eletroneurofisiológica⁽⁷⁸⁾.

Estudos publicados pelo NCDS mostram que pacientes com altos níveis de nitrogênio uréico têm significante deterioração dos registros da velocidade de condução motora do nervo ulnar e mediano e alteração na amplitude sensitiva do nervo mediano. A melhora da neuropatia urêmica

sensorial com a diálise e/ou transplante renal sugere que o comprometimento é funcional e não estrutural, pelo menos em fases precoces da doença.

Embora a ARH tenha manifestações geralmente reumatológicas, a neuropatia motora e sensitiva associada à diálise foi descrita como manifestação da ARH; verificando-se depósito das β 2M no endoneuro, perineuro e no epineuro⁽¹¹⁷⁾.

Alguns estudos sugerem que existe significativa correlação positiva entre o paratormônio(PTH) e a polineuropatia urêmica⁽¹⁵³⁾. Entretanto, nos pacientes com hiperparatireoidismo, sem insuficiência renal crônica, não foram encontrados efeitos consistentes do PTH sobre a função do nervo periférico⁽¹¹⁰⁾.

Muitos centros de diálise usam a avaliação da NUP através de estudos eletroneurofisiológicos com velocidade de condução nervosa e eletromiografia de forma periódica, como medida de eficiência dialítica. A redução da velocidade de condução nervosa pode preceder a neuropatia sintomática, demonstrando o estado morfológico e funcional do nervo periférico. A velocidade de condução nervosa motora(VCM) é o teste mais comumente usado; porém muitas vezes não é suficiente para demonstrar a NUP, especialmente quando poucos exames são realizados⁽¹⁸⁾. A VCM pode permanecer normal em pacientes que tem NUP diagnosticada através de estudo da velocidade de condução sensitiva(VCS). A VCS é um teste mais sensível, porém não é realizado rotineiramente pelos nefrologistas^(18,110).

1.3.4.2.2.NEUROPATIA URÊMICA AUTONÔMICA(NUA)

É difícil avaliar a real incidência de neuropatia autonômica nos pacientes urêmicos porque os sintomas são vagos e inespecíficos, e freqüentemente não são reconhecidos pelo médico ou paciente, sendo atribuíveis, muitas vezes, à uremia e não à disfunção autonômica. Sabe-se que a incidência de disfunção autonômica em pacientes em tratamento dialítico chega a ser maior que 50% ⁽⁷⁰⁾. Muitos pacientes têm reduzida sensibilidade dos barorreceptores que pode resultar em hipotensão postural, hipotensão persistente, hipotensão durante a hemodiálise não responsiva a volume e hipertensão. A NUA também pode ser responsável pela alteração da motilidade gastrointestinal, impotência sexual e alteração no ritmo circadiano da pressão arterial com reduzida queda da pressão arterial durante a noite. A hipotensão no tratamento dialítico ocorre em 25-50% das sessões e contribui indubitavelmente para a morbidade da terapia. A importância da disfunção autonômica, contribuindo para hipotensão não responsiva a volume na hemodiálise, tem sido vastamente investigada nos últimos quinze anos e os resultados têm sido contraditórios ^(67,92,147). O comprometimento dos barorreceptores, receptores cardiopulmonares ou nervo aferente visceral pode levar ao comprometimento hemodinâmico⁽⁷⁷⁾. Além da disfunção autonômica, outros fatores também podem estar envolvidos na hipotensão não responsiva a volume no paciente em hemodiálise como diminuição da reserva cardíaca, diminuição da osmolaridade plasmática, depleção do volume pelo aumento do índice de ultrafiltração, uso de anti-hipertensivos e fatores endoteliais⁽⁷⁷⁾. A

hipertensão arterial sistêmica na IRC ocorre em mais de 80% dos pacientes e é freqüentemente acompanhada por hiperatividade simpática⁽¹⁰⁶⁾. Estudos contraditórios têm sido publicados quanto a influência da NUA sobre a hipertensão arterial sistêmica desenvolvida em 30-35% dos pacientes em hemodiálise que corrigem a anemia com eritropoietina⁽¹²³⁾

Certas evidências demonstram que a NUA pode estar relacionada ao maior risco de arritmias e morte súbita. Kirvelá e col.⁽⁸⁸⁾ verificaram que a uremia possivelmente está associada ao prolongamento e aumento da dispersão do intervalo QT no eletrocardiograma, sugerindo que estes pacientes podem ter maior risco de desenvolvimento de arritmia ventricular. Estes achados são mais freqüentes nos pacientes com nefropatia diabética e podem ser causados em parte pela neuropatia autonômica.

As maiores anormalidades encontradas são do SNA parassimpático^(25,28). A fisiopatologia da disfunção autonômica na insuficiência renal crônica, bem como a localização da lesão, permanece desconhecida^(3,25,71). Lesões no arco reflexo barorreceptor têm sido descritas nos pacientes urêmicos incluindo sensibilidade reduzida dos barorreceptores, alterações nas vias parassimpática e simpática eferente e aferente, e na resposta vascular do agonista ao órgão alvo^(104,68,143). A reduzida resposta do órgão alvo ao aumento da norepinefrina plasmática é devido, ao menos em parte, a alteração da regulação dos receptores α -adrenérgicos. A função dos receptores β -adrenérgicos parece estar intacta.

Fatores etiológicos propostos para NUA incluem a terapia anti-hipertensiva, estado urêmico, hiperparatireoidismo, diabete mellito e amiloidose^(3,111,145). A influência do tratamento dialítico crônico sobre a neuropatia autonômica permanece indefinido, com moderada a grande melhora após a instalação da hemodiálise, até nenhuma diferença entre os pacientes tratados com hemodiálise convencional e em tratamento conservador, assim como nos pacientes em tratamento com DPAC^(3,68,104,143,145). O transplante renal parece ser o único tratamento que produz reversão significativa da disfunção autonômica^(3,105), embora isto não seja confirmado em todos os estudos⁽¹⁰⁵⁾. A mecobolamina (vitamina B12) pode ter efeito favorável na NUA⁽¹⁵²⁾.

O SNA pode ser avaliado de forma direta e indireta. O registro direto das propriedades elétricas dos nervos autonômicos são pouco realizados na prática clínica, pois requer a dissecação de fibras nervosas autonômicas superficiais. Na forma indireta é aplicado um estímulo quantificável de um reflexo autonômico conhecido, ou utiliza-se de fármacos que interfiram direta ou indiretamente sobre a atividade do SNA⁽³⁰⁾.

Os testes mais comumente usados para a avaliação funcional do SNA são os testes autonômicos cardiovasculares, e, dentre eles, os mais usados são os testes padronizados por Ewing, como o teste de Valsalva, da respiração profunda, do ortostatismo, da hipotensão postural e preensão manual⁽³⁰⁾. Estes testes utilizam as respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial a estímulos padronizados. Na tentativa de estabelecer metodologias mais

sensíveis e confiáveis para o diagnóstico da NUA, alguns centros usam uma metodologia mais sofisticada, com avaliação do SNA através de eletrocardiograma de 24 horas, estudando a variabilidade da frequência cardíaca^(54,80). As variações encontradas nos parâmetros hemodinâmicos, batimento a batimento, expressam a resposta fisiológica neuro-humoral, com o objetivo de sustentar a função cardio-vascular. A figura 3. mostra um esquema de modelação de frequência cardíaca, onde o comando central, respiração, atividade barorreflexa e reflexos cardiopulmonares modulam a atividade autonômica sobre o coração e conseqüentemente a frequência cardíaca(FC)⁽⁵⁵⁾.

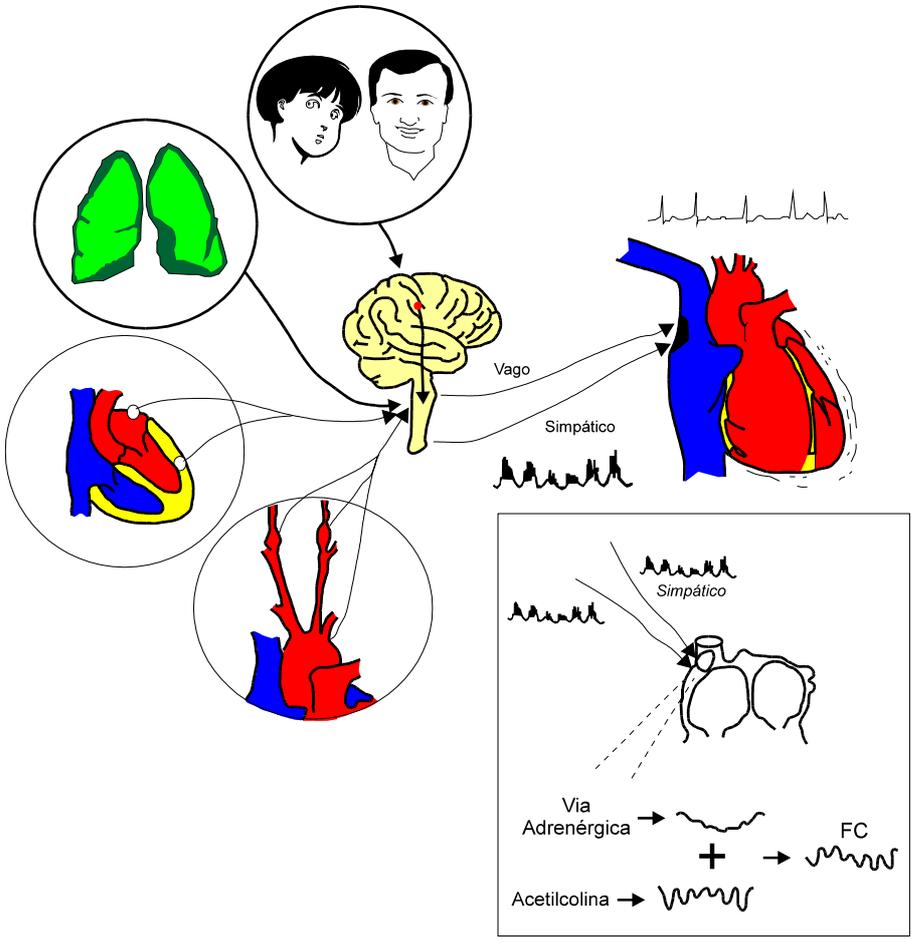


FIGURA 3. MODELO DE CONTROLE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A resposta dos diversos estímulos ao SNA não é uniforme. A partir da desigualdade de transmissão nas vias colinérgicas e vias adrenérgicas resultarão diferenças na frequência de modulação desses dois sistemas no nó sino-atrial, resultando na variabilidade, batimento a batimento, da frequência cardíaca ⁽¹⁴¹⁾. O sistema renina-angiotensina parece ter uma participação menor neste controle. A variação dos intervalos RR pode ser estudada através do domínio da frequência⁽¹⁰⁶⁾ e domínio do tempo^(73,141) conforme mostra a figura 4⁽¹⁵⁹⁾. A análise no domínio da frequência, através da análise espectral, permite a identificação e a quantificação dos componentes de frequência da variabilidade da frequência cardíaca. Os componentes de alta frequência estão relacionados ao tônus vagal e os de baixa frequência ao tônus simpático e vagal.⁽¹¹⁴⁾ Na análise no domínio do tempo, é avaliada a dispersão dos intervalos RR em torno da média, em um período de tempo escolhido.^(20,54,166).

Os índices no domínio do tempo diferem entre si apenas na escolha da abordagem matemática para traduzir a dispersão dos intervalos RR em torno da média. A análise pode ser realizada em registros curtos ou longos do eletrocardiograma, desde 5 minutos até 24 horas.

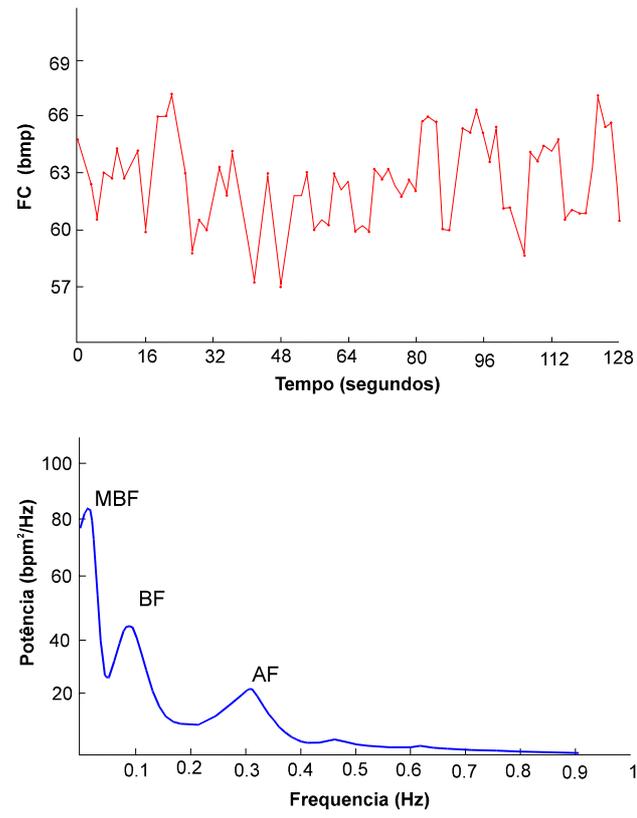


FIGURA 4. EXEMPLO DE TRAÇADO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM INDIVÍDUO ADULTO NORMAL

A figura acima, no gráfico superior cada ponto representa a frequência cardíaca instantânea calculada através do intervalo RR. No gráfico inferior está representada a análise espectral do traçado da frequência cardíaca do gráfico superior. Os três principais componentes da análise espectral correspondem as seguintes flutuações da frequência cardíaca: MBF (muito baixa frequência), relacionada a termorregulação; BF (baixa frequência) relacionada a atividade barorreflexa e AF (alta frequência) relacionada a arritmia sinusal respiratória.

Na análise no domínio do tempo dois tipos de índices podem ser avaliados. Os índices que representam mudanças rápidas na frequência cardíaca, como por exemplo o PNN50, influenciados pela arritmia sinusal respiratória e os índices que traduzem flutuações mais lentas (menor de 6 por minuto), como por exemplo o desvio padrão de todos os intervalos RR das 24 horas. Ambos os índices são calculados à partir de intervalos RR em um período de tempo escolhido, geralmente de minutos⁽¹⁵⁹⁾. A atividade dos pressoreceptores e a termorregulação contribuem para variabilidade destes índices⁽⁷³⁾. Os índices no domínio do tempo são associados aos ramos do SNA e se correlacionam com os índices no domínio da frequência^(20,114).

Os índices no domínio do tempo e frequência mais utilizados estão na Tabela 4 e 5.

TABELA 4. DEFINIÇÃO DOS ÍNDICES DE VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA NO DOMÍNIO DO TEMPO

<i>ÍNDICE</i>	<i>DEFINIÇÃO</i>
<i>RMED</i>	Média de todos os intervalos RR normais do ECG de 24h.
<i>SDANNI</i>	Desvio padrão da média dos intervalos RR normais, medida em segmentos de 5min. do ECG de 24h.
<i>SDNNI</i>	Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais, medidos em segmentos de 5 min. do ECG de 24h
<i>SDNN</i>	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais do ECG
<i>RMSSD</i>	Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado, entre os intervalos RR adjacentes normais do ECG de 24h.
<i>PNN50</i>	Porcentagem das diferenças entre intervalos RR adjacentes normais que são > 50ms, computada no ECG de 24h.

ECG = eletrocardiograma.

TABELA 5. DEFINIÇÃO DOS NÍVEIS DE VARIABILIDADE DA
FREQÜÊNCIA CARDÍACA NO DOMÍNIO DA FREQÜÊNCIA

<i>ÍNDICE</i>	<i>DEFINIÇÃO</i>
<i>BF</i>	Energia na potência espectral entre 0,05 e 0,15Hz
<i>AF</i>	Energia na potência espectral entre 0,15 e 0,35Hz
<i>PT</i>	Energia na potência espectral entre 0,017 e 0,5Hz

BF = baixa freqüência; AF = alta freqüência; PT = potência total; Hz = hertz

A análise no domínio da freqüência identifica e quantifica cada um dos componentes de freqüência de um sinal. No caso da freqüência cardíaca, pode ser obtido não somente o total da variabilidade, mas a participação de cada um dos componentes de freqüência que compõem a variabilidade total do sinal. A transformação de Fourier é o procedimento matemático que separa os diferentes componentes de freqüência da série temporal⁽⁵⁶⁾. Existem duas faixas de freqüência onde a variabilidade da freqüência cardíaca pode ser estudada. Uma faixa de baixa freqüência (BF) com oscilações entre 0,03 e 0,15Hz, e outra de alta freqüência, com oscilações entre 0,15 e 0,3Hz⁽⁵⁶⁾.

O SDNN e SDANNI se correlacionam com os componentes do espectro de freqüência abaixo de 0,0033 Hz, que seriam responsáveis pelo controle da freqüência cardíaca durante as flutuações muito lentas, ligadas ao ritmo circadiano durante os períodos de atividade e mudanças de postura

O SDNNI se correlaciona com componentes entre 0,0033 e 0,04 Hz do espectro de frequência e é menos afetado pela atividade e por mudanças na postura ⁽⁵⁴⁾. O RMSSD e PNN50 se correlacionam com os componentes entre 0,15 e 0,4Hz do espectro de frequência. O RMSSD e o PNN50 são considerados índices representativos da atividade vagal^(4,56).

As medidas da variabilidade da frequência cardíaca têm sido aplicadas para estudo da fisiologia normal e uma variedade de doenças clínicas envolvendo o coração ou sistema nervoso autônomo, incluindo a doença coronariana e infarto agudo do miocárdio, transplante cardíaco, diabetes e outras condições neuropatológicas, obesidade e hipertensão.

As medidas da variabilidade da frequência cardíaca têm se mostrado estáveis nas diferentes medidas e com boa reprodutibilidade individual quando realizadas sob condições padronizadas. Isto tem sido demonstrado tanto no estudo do domínio do tempo como no domínio da frequência.

A grande limitação da análise espectral está relacionada à dificuldade de obtenção de um traçado totalmente sem batimentos ectópicos e artefatos. A presença de um único batimento ectópico pode contaminar os resultados. Com a monitorização de 24 horas existe mais probabilidade de contaminação dos resultados por mais artefatos e ectopias ⁽⁴⁸⁾.

Os métodos no domínio do tempo têm sido considerados mais sensíveis e reprodutíveis comparativamente aos testes tradicionais em diferenciar o comprometimento do sistema nervoso autônomo ⁽⁶⁾ . Entretanto, não existe padronização suficiente na execução e na interpretação dos resultados. A correlação destes índices do domínio do tempo com a análise espectral tem sido utilizada com bons resultados com relação ao tônus vagal, mas não com relação ao tônus simpático ⁽²⁰⁾ .

1.4.OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar os pacientes em hemodiálise de alto fluxo e de alta eficiência, previamente submetidos à hemodiálise convencional.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar a frequência dos sintomas intradialíticos nos dois métodos em estudo;

Comparar os parâmetros bioquímicos nos dois métodos dialíticos usados;

Verificar se houve diferença na avaliação do sistema nervoso periférico e do sistema nervoso autônomo em relação ao tipo de tratamento dialítico empregado.

2.PACIENTES E MÉTODOS

2.1.DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo é um ensaio clínico, onde o fator em estudo é o tipo de hemodiálise (hemodiálise convencional x hemodiálise de alto fluxo) e o desfecho é a resposta ao tratamento. O SNA também foi avaliado a partir de estudo de caso controle com pacientes normais, em hemodiálise convencional e HDAF.

2.2.PACIENTES

Foram selecionados 10 pacientes renais crônicos em programa de hemodiálise convencional por três vezes na semana, com duração de 4 horas; tempo de hemodiálise de 11,9 \pm 8,6 meses e idade entre 21 e 60 anos do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um grupo de 7 pessoas consideradas clinicamente saudáveis também foram selecionadas para avaliação de controle da NUA.

2.2.1.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os pacientes que integraram o estudo se enquadraram nos seguintes requisitos:

- pacientes clínica, hemodinâmica e bioquimicamente estáveis;

- índice de recirculação da fístula arterio-venosa inferior ou igual a 10%;

- ganho de peso interdialítico de até 3.5Kg;

- idade entre 20 e 60 anos;

- índice de hipotensão na hemodiálise convencional com bicarbonato < 25%.

2.2.2.CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos todos os pacientes que apresentassem uma ou mais das alterações descritas abaixo:

- Portadores de infecções ou cirurgias de repetição;

- Com sintomas de instabilidade cardio-vascular na hemodiálise convencional como angina e palpitações;

- Portadores de patologias que interfiram na avaliação protéico calórica, como hepatopatia e desnutrição;

- Portadores de insuficiência cardíaca avaliados por ecocardiograma com efeito doppler, diabete melito, amiloidose e outras doenças ou uso de drogas que causem neuropatia autonômica ou periférica que não a insuficiência renal crônica.

2.2.3.EXECUÇÃO

Os pacientes selecionados ficaram em programa de hemodiálise convencional por no mínimo três meses, com Kt/V calculado entre 0,9 e 1,1; e ICP entre 0,8 e 1,2 pelas fórmulas descritas na sessão 2.3.1. Foram realizados os exames laboratoriais conforme descrito na sessão 2.3.2. A avaliação do SNP e SNA foi realizada conforme relatado nas sessões 2.3.4 e 2.3.5. Estas avaliações foram realizadas no final de cada período de tratamento, ou seja, após 4-8 meses de acompanhamento na HDC e HDAF.

Em ambos os tipos de hemodiálise foram avaliados os sintomas intradialíticos e anotados nas folhas de fluxo usadas na Unidade de Hemodiálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2.3.MÉTODOS

2.3.1.CINÉTICA DA URÉIA

Foram usadas as seguintes fórmulas para avaliação:

$$FS \times t = 14 \times p \times Kt/V \text{ desejado}$$

FS = fluxo sanguíneo. p= peso pós hemodiálise

$$Kt/V = -\ln (R - 0,03 - UF/p)$$

R = índice de uréia pós/pré . UF = ultrafiltração

$$ICP = 9,35 G + 0,214 V$$

G = geração de uréia. V = volume de distribuição da uréia corporal: -
homens = peso x 0,58. mulheres = peso x 0,53

$$G = (Co - Ct) pi x 0,56 + C0 x p + CUU x Vu$$

$$0,417 x tempoID$$

Co = uréia pré hemodiálise . Ct = uréia pós hemodiálise. pi = variação de peso interdialítico. CUU = concentração de uréia urinária interdialítica(mg/dl). Vu = volume urinário interdialítico. tempoID = tempo interdialítico em horas

$$TACuréia = \frac{tempo(Co2 + Ct) + tempoID(Ct + Co2)}{2(tempo + tempo ID)}$$

$$2(tempo + tempo ID)$$

tempo=tempo dialítico em horas

2.3.2.AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Foram coletados mensalmente, em ambos os tipos de tratamento, os níveis séricos de uréia pré e pós diálise, creatinina, sódio, potássio, reserva alcalina, albumina, fosfatase alcalina, cálcio, fósforo e hematócrito. Os níveis séricos das β 2M e paratormônio foram avaliados logo antes de os pacientes iniciarem a hemodiálise de alto fluxo e no final deste período. Para

dosar o nível de paratormonio foi usado o método de ensaio imunoradiométrico (IRMA) e para as β 2M foi usado o Flúor Imunoensaio.

2.3.3.AVALIAÇÃO CLÍNICA

Foi registrada a frequência dos seguintes sintomas intradialíticos, a partir das folhas de fluxo na hemodiálise: hipotensão e hipertensão; náuseas e/ou vômitos; cefaléia; cainbra e pressão arterial pré diálise.

2.3.4.AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

A avaliação foi realizada em duas circunstâncias: 1^a) estudo eletromiográfico feito no aparelho TECA TP4 com eletrodos de inserção, coaxial, na tentativa de observar os padrões de atividade muscular em três momentos: no repouso absoluto, na contração mínima e na contração máxima. A partir disto foram analisados os potenciais de unidades motoras e a existência ou não de atividade desnervatória. 2^a) estudo eletroneurográfico realizado nos membros superiores e inferiores, com o objetivo de avaliar a neurocondução sensitiva e motora. 2.1) Neurocondução sensitiva: foram observados os seguintes parâmetros: amplitude e velocidade de condução, sendo em forma antidrômica no nervo sural e em forma ortodrômica nos nervos mediano e cubital. Os dados acima mencionados foram obtidos com agulhas unipolares; colocando-se entre o estimulador e o registro, o eletrodo de aterramento. 2.2) Neurocondução motora: foi obtida através de eletrodos coaxiais no músculo abductor curto do polegar para o nervo mediano, na região hipotenar para o nervo cubital, no músculo flexor do hálux para o

nervo tibial e no músculo extensor curto dos artelhos para o nervo fibular. Os parâmetros aqui avaliados foram a amplitude, a latência distal e a velocidade de condução motora.

2.3.5. AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Os pacientes interromperam, 48 horas antes da instalação do eletrocardiograma de 24 horas, o uso de anti-hipertensivos, fumo e álcool.

O grupo controle estudado foi composto de 7 pacientes com faixa etária semelhante ao grupo em hemodiálise, os quais foram avaliados clinicamente e considerados livres de qualquer patologia.

A gravação contínua foi realizada em fita cassete do eletrocardiograma, 20 horas antes da próxima hemodiálise, com o paciente mantendo suas atividades habituais. Durante o período de gravação, o paciente preencheu um diário, descrevendo as principais atividades do seu dia, inclusive horário de sono e de despertar. Após o final da gravação, a fita foi analisada em um analisador de Holter marca Del Mar Avionics, modelo 750A Innovator, pela técnica semiautomática. Este aparelho, montado em um computador IBMPC AT 286, permite separar os batimentos normais dos artefatos e ectopias, montando uma série temporal, somente de intervalos RR normais. Foram excluídos os pacientes que não apresentaram ritmo sinusal durante a gravação.

Uma vez obtida a série temporal de intervalos RR normais, durante a gravação, montada pelo analisador de Holter, ela foi decodificada do formato binário para o formato hexadecimal, e filtrada em relação às ectopias, sendo eliminados os intervalos com diferenças sucessivas superiores a 20%. A partir da análise destes dados, foram calculados seis índices que medem a variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, descritos na tabela 4.

2.3.6.EQUIPAMENTOS UTILIZADOS NA HEMODIÁLISE

Todos os pacientes do estudo foram dialisados com máquinas Baxter SPS 550 com controle de ultrafiltração. Para a hemodiálise de alto fluxo foram associadas a estas máquinas módulos individuais de osmose reversa.

O dialisado para ambos os tipos de hemodiálise apresentou a seguinte constituição:

sódio= 139mEq/l

cloro= 106,5mEq/l

cálcio= 3,5mEq/l

ác. acético= 4,0mEq/l

potássio= 3,0mEq/l

bicarbonato= 39,0mEq/l

magnésio= 1,0mEq/l

A descrição da prescrição dialítica usada no presente estudo é mostrada na tabela 6:

TABELA 6. PARÂMETROS USADOS NA HEMODIÁLISE CONVENCIONAL E HEMODIÁLISE DE ALTO FLUXO

	CONVENCIONAL	ALTO FLUXO
MEMBRANA	CUPROFANO	POLISSULFONA
ÁREA DE SUPERFÍCIE (m ²)	1,0-1,5	0,9
COEFICIENTE UF (ml/h/mmHg)	3-7	40
FLUXO SANGUE (ml/min)	250-300	380-400
FLUXO DIALISADO (ml/min)	500	500
DEPURAÇÃO URÉIA (ml/min)	198-241	260-275
DEPURAÇÃO VIT. B12 (ml/min)	57-68	118
TEMPO TRATAMENTO (horas)	4	3
DIAS/SEMANA	3	3
CALIBRE AGULHAS	16G	16G
VOLUME ENCHIMENTO MÍNIMO PARA REUSO	80%	80%

2.3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparação dos dados laboratoriais da hemodiálise convencional e de alto fluxo foi realizada através do teste de wilcoxon, já que estas variáveis não tinham distribuição normal e o tamanho da amostra era pequeno. Este mesmo teste também foi usado para as avaliações dos sintomas intradialíticos, SNP e SNA entre os dois tipos de diálise. A avaliação do SNA,

entre o grupo controle e a hemodiálise convencional, foi realizada através do teste de Mann-Whitney.

O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$ ⁽¹⁶⁹⁾.

3.RESULTADOS

3.1.CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Os dez pacientes avaliados em hemodiálise tinham idade média de $41,9 \pm 15,8$ anos e estavam em hemodiálise há $11,9 \pm 8,65$ meses. Estes dados são descritos na tabela 7 de forma individual, associados à patologia de base da IRC e o tempo de hemodiálise dos pacientes ao entrarem no estudo em meses.

TABELA 7.CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE

<i>IDADE/anos</i>	<i>SEXO</i>	<i>RAÇA</i>	<i>TEMPO HD/meses</i>	<i>PATOLOGIA DE BASE</i>
40	F	B	4	Glomeruloesclerose Hipertensiva
50	F	B	10	PNC
54	F	B	8	GNC
22	F	B	24	PNC
47	F	P	28	Rins Policísticos
36	F	B	18	Hiperoxalúria Primária
55	M	B	8	GNC
60	M	B	4	GNC
24	M	B	4	PNC
21	M	B	12	PNC

PNC=Pielonefrite crônica GNC=Glomerulonefrite crônica

A tabela 8 mostra a comparação de idade e sexo entre o grupo controle e o grupo em hemodiálise.

TABELA 8. COMPARAÇÃO ENTRE GRUPO DE PACIENTES CONTROLE E EM HEMODIÁLISE

	<i>HEMODIÁLISE</i>	<i>CONTROLE</i>	<i>p</i>
<i>IDADE</i>	41,9 ± 15,8	40,5 ± 16,5	NS
<i>SEXO(F/M)</i>	5/2	4/3	NS

Não houve diferenças significativas entre o grupo controle e os pacientes em hemodiálise quanto aos parâmetros mostrados na tabela acima.

3.2. AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DA URÉIA

Os parâmetros da cinética da uréia realizados durante os dois períodos de tratamento dialítico estão descritos na tabela 9.

TABELA 9. COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS DA CINÉTICA DA URÉIA ESTUDADOS NOS DOIS TIPOS DE HEMODIÁLISE

<i>PARÂMETROS</i>	<i>CONVENCIONAL</i>	<i>ALTO FLUXO</i>	<i>p</i>
<i>Kt/V</i>	1,07 ± 0,13	1,09 ± 0,17	NS
<i>ICP</i>	1,13 ± 0,40	1,04 ± 0,23	NS
<i>URÉIA PRÉ-HD</i>	139 ± 37,1	145,9 ± 30,1	NS
<i>TAC URÉIA</i>	106,4 ± 32,2	105,7 ± 27,5	NS

Verificou-se que não houve diferença estatística entre os parâmetros da cinética da uréia avaliados nos dois tratamentos dialíticos.

3.3. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação laboratorial realizada durante o estudo na HDC e HDAF é mostrada na tabela 10.

TABELA 10.DETERMINAÇÕES LABORATORIAIS NA HEMODIÁLISE
CONVENCIONAL E ALTO FLUXO

<i>EXAMES LAB.</i>	<i>CONVENCIONAL</i>	<i>ALTO FLUXO</i>	<i>p</i>
<i>CREATININA</i>	9,6 ± 2,3	10,9 ± 2,0	P<0,05
<i>SÓDIO</i>	137,7 ± 3,10	139,2 ± 1,9	NS
<i>POTÁSSIO</i>	5,7 ± 0,6	5,1 ± 0,7	NS
<i>RES. ALCALINA</i>	16,5 ± 2,5	18,2 ± 2,7	P<0,05
<i>CÁLCIO</i>	8,7 ± 0,9	8,7 ± 1,0	NS
<i>ÁCIDO ÚRICO</i>	6,3 ± 1,3	7,1 ± 1,64	P<0,05
<i>ALBUMINA</i>	4,1 ± 0,5	3,8 ± 0,27	P<0,05
<i>FÓSFORO</i>	6,4 ± 1,3	7,2 ± 1,4	P<0,05
<i>F.ALCALINA</i>	200,3 ± 246,7	191,0 ± 223,6	NS
<i>HEMATÓCRITO</i>	21,6 ± 4,2	22,3 ± 3,9	NS
<i>HEMOGLOBINA</i>	6,9 ± 1,5	7,2 ± 1,2	NS
<i>β₂M</i>	27,7 ± 5,0	29,5 ± 4,5	NS
<i>PARATORMÔNIO</i>	94,9 ± 99,9	109,0 ± 69,3	NS

Houveram diferenças significativas entre os dois tipos de hemodiálise, com elevação nos níveis séricos de creatinina, reserva alcalina, ácido úrico e fósforo; e redução significativa da albumina sérica no período de alto fluxo. Nos demais parâmetros avaliados não observou-se diferença estatisticamente significativa entre os dois tipos de hemodiálise.

3.4. AVALIAÇÃO CLÍNICA

A tabela 11 mostra os sintomas analisados e suas frequências em percentual, bem como a média da pressão arterial pré hemodiálise (PA) destes pacientes.

TABELA 11.COMPARAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES INTRADIALÍTICAS NOS DOIS TIPOS DE HEMODIÁLISE

<i>MANIFESTAÇÕES</i>	<i>CONVENCIONAL</i>	<i>ALTO FLUXO</i>	<i>SIGNIFICÂNCIA</i>
<i>HIPOTENSÃO(%)</i>	12	13	NS
<i>CAIMBRAS(%)</i>	4,1	9,7	NS
<i>CEFALÉIA(%)</i>	3,1	1,3	NS
<i>N/VÔMITOS(%)</i>	1,2	0,9	NS
<i>HIPERTENSÃO(%)</i>	3,8	0,4	NS
<i>PA SIST mmHg</i>	142,5 ± 19,9	142 ± 23,72	NS
<i>PA DIAST mmHg</i>	85,5 ± 12,35	83,0 ± 8,56	NS

Os sintomas intradialíticos e PA pré hemodiálise avaliados, comparativamente em ambos os tipos de hemodiálise, não tiveram diferença significativa.

3.5. AVALIAÇÃO DO SNP

Os resultados da avaliação do SNP nos pacientes em hemodiálise convencional, comparativamente com hemodiálise de alto fluxo, podem ser observados na tabela 12.

TABELA 12. AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

<i>NERVO</i>	<i>PARÂMETRO</i>	<i>CONVEN CIONAL</i>	<i>ALTO FLUXO</i>	<i>p</i>
<i>N. MEDIANO</i>	VCM(m/s)	51,52±4,5	50,0±5,88	NS
	VCS(m/s)	43,33±4,36	47,44±6,56	NS
	APS(μV)	26,00±8,14	23,00±13,3	NS
	APM((mV)	15,67±4,33	12,44±5,5	NS
	LD(ms)	3,36±0,49	3,34±0,89	NS
<i>N. ULNAR</i>	VCM(m/s)	53,80±3,25	52,50±6,61	NS
	VCS(m/s)	40,72±5,11	48,01±7,70	p<0,05

	APS(μ V)	16,00 \pm 4,90	14,88 \pm 5,51	NS
	APM(mV)	11,00 \pm 3,34	12,00 \pm 3,7	NS
	LD(ms)	2,29 \pm 0,27	2,38 \pm 0,63	NS
FIBULAR	VCM(m/s)	42,83 \pm 4,11	41,83 \pm 4,61	NS
	APM(mV)	7,72 \pm 3,13	6,33 \pm 2,69	NS
	LD(ms)	4,39 \pm 1,08	4,17 \pm 1,52	NS
TIBIAL	VCM(m/s)	40,81 \pm 3,89	41,50 \pm 7,71	NS
	APM(mV)	9,56 \pm 4,07	9,00 \pm 2,71	NS
	LD(ms)	5,73 \pm 0,84	5,81 \pm 1,25	NS

VCM = velocidade condução motora; VCS = velocidade condução sensitiva; APS = Amplitude potencial sensitivo; APM = Amplitude potencial motor; LD= Latencia distal.

A avaliação do Sistema Nervoso Periférico mostrou uma melhora significativa da velocidade de condução sensitiva do nervo ulnar durante o período de tratamento com a HDAF. O nervo mediano também apresentou melhora da VCS no período da HDAF, mas sem atingir significância estatística. A avaliação dos parâmetros eletroneurofisiológicos nos demais

nervos permaneceu inalterado estatisticamente em ambos os períodos de tratamento hemodialítico.

3.6. AVALIAÇÃO DO SNA

As tabela 13 mostra a avaliação do SNA no grupo controle, em hemodiálise convencional e em hemodiálise alto fluxo respectivamente.

TABELA 13. AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

	<i>CONTROLE</i>	<i>CONVENCIONAL</i>	<i>ALTO FLUXO</i>
<i>SDNNI</i>	43,85± 8,71	27,05 ±12,66 ^a	24,72± 7,64 ^c
<i>SDANNI</i>	108,63± 33,94	63,52± 16,65 ^a	96,79 ±54,14 ^b
<i>RRMED</i>	708,41± 112,48	676,20± 110,37	691,06± 79,57
<i>SDNN</i>	101,17± 50,64	66,69± 16,81	75,70± 22,88
<i>RMSSD</i>	14,73± 3,90	8,67±2,91 ^a	7,94± 2,34 ^c
<i>PNN50</i>	4,35± 2,46	0,92 ±0,69 ^a	0,82±0,58 ^c

a p<0,05 controle x HDC b p<0,05 HDC x HDAF c p<0,05 controle x HDAF

Ao comparar a avaliação do Sistema Nervoso Autônomo do grupo de pacientes normais e urêmicos em hemodiálise convencional, verifica-se um

comprometimento significativo da variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes em diálise com relação ao SDNNI, SDANNI, RMSSD e PNN50. Comparando os dois grupos em diálise, observou-se melhora significativa de SDANNI na hemodiálise de alto fluxo.

4.DISCUSSÃO

Existem muitas dúvidas quanto à segurança na redução do tempo dialítico, visto que foi com o aumento do tempo intradialítico para pacientes renais crônicos que obteve-se melhora da sobrevida dos mesmos. Estudos de 10 anos atrás realizados na Alemanha mostram que os pacientes dialisados por mais de 12 horas na semana têm significativamente menor índice de mortalidade que os pacientes que dialisam menos de 12 horas por semana⁽¹⁴⁰⁾.

O índice de mortalidade anual na população em diálise nos Estados Unidos (EUA) aumentou de 20,6% em 1979 para 23,4% em 1987, a despeito dos avanços nas técnicas dialíticas⁽⁵¹⁾. Este índice de mortalidade é maior que a média de mortalidade anual de 10,4% nos países europeus. A diferença nestes índices pode estar relacionada à marcada diferença entre o tempo intradialítico nos Estados Unidos e em outros países, sendo 9 horas nos EUA, 12 horas na Europa e 15 horas no Japão⁽²²⁾. Os resultados destes estudos não são relacionados com a média de idade e com a percentagem de novos pacientes em diálise acima de 65 anos.

Os estudos para determinar a prescrição dialítica adequada, usualmente comparam tratamento dialítico convencional e tratamento dialítico reduzido⁽²²⁾. O tratamento reduzido, nestes estudos na maioria das vezes é realizado sem a troca do dialisador ou outros parâmetros de prescrição dialítica usados para compensar o encurtamento do tempo

dialítico⁽²²⁾. Hakin sugere que a diferença entre os EUA, Europa e Japão pode ser parcialmente devida ao uso de membranas sintéticas, mais comumente usadas na Europa e Japão, menor uso de dialisadores reusados e menor reuso dos mesmos^(51,140).

Tem sido proposto que o aumento da dose dialítica resulta em redução da mortalidade e da morbidade dos pacientes em diálise^(22,32,119), sugerindo que os resultados da NCDS de um Kt/V considerado seguro é ainda inapropriadamente baixo. Entretanto, permanecem dúvidas se o aumento de tempo de diálise ou o aumento da depuração pode levar à redução da mortalidade e da morbidade, embora na prática seja difícil obter um melhor Kt/V sem o aumento de ambos. Todos estes estudos, embora reconheçam o resultado de uma diálise inadequada, não definem o que é a prescrição dialítica ótima⁽¹⁶⁾. Embora a NCDS tenha determinado os parâmetros da diálise adequada e sua relação com a morbidade, muitos fatores, como a exclusão de diabéticos e uso de membranas convencionais, têm limitado a aplicabilidade dos resultados na população dialítica. Existe a necessidade de novos estudos relacionando a biocompatibilidade das novas membranas com os parâmetros de adequação dialítica e morbidade, assim como com o metabolismo celular na uremia.

4.1. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A partir dos parâmetros da cinética da uréia descritos na tabela 9, usados em ambos os tipos de hemodiálise e com resultados semelhantes, foi possível comparar a hemodiálise convencional com a hemodiálise de alto

fluxo por curto período de tempo. Comparativamente, houve um aumento significativo dos níveis séricos de creatinina, reserva alcalina, ácido úrico e fósforo no período de HDAF. Houve redução significativa da albumina neste período.

O controle de níveis séricos de cálcio, fósforo, potássio e reserva alcalina contribui para a redução do risco relativo de morte, sendo que os valores considerados para os pacientes com IRC pré hemodialise podem ser diferentes dos valores de referência considerados para os pacientes que não recebem tratamento dialítico. A creatinina, o fósforo e o ácido úrico são moléculas de peso molecular pequeno, à semelhança da uréia, mas com comportamento diferente desta. A depuração do dialisador para solutos como creatinina e fósforo aumenta proporcionalmente com a depuração de uréia, diálise de alto fluxo e tempo de tratamento . A depuração de creatinina e fósforo é semelhante para ambos os dialisadores usados neste estudo, sendo talvez o fator tempo o responsável pelo aumento do nível sérico destes.

Lowrie e Lew, além de encontrarem uma grande associação entre baixa concentração de proteína sérica e mortalidade, também encontraram relação inversa entre o risco de morte e o nível sérico de creatinina pré diálise, o qual é um marcador de massa muscular⁽¹⁰⁰⁾.

Aumento similar da creatinina foi encontrado por Gee e Gotch, podendo representar o efeito do duplo compartimento para este soluto, que deve ser sempre considerado com o aumento da depuração do dialisador e

tempo de tratamento reduzido. Isto pode ter levado também ao aumento dos níveis séricos de fósforo e de ácido úrico⁽⁶¹⁾.

O controle do fósforo plasmático é um parâmetro de adequação dialítica. A concentração de fósforo é dependente do catabolismo e ingesta protéica, remoção de quelantes como o carbonato de cálcio e da diálise. Existe o consenso de que todas as modalidades de tratamento dialítico disponíveis são incapazes de remover o fósforo que é absorvido de uma ingesta protéica adequada. O comportamento intradialítico do fósforo não é linear e não é comparável à uréia, ao ácido úrico e à creatinina⁽⁷⁶⁾. Na hemodiálise de alto fluxo houve aumento significativo da concentração de fósforo plasmático, a despeito das membranas sintéticas terem uma maior depuração deste *in vitro*. Isto talvez resulte deste comportamento irregular desta molécula, ou ainda principalmente da área de superfície da membrana do que do tipo desta^(79,171). Ainda em acordo com o resultado deste estudo, Chauveau e col. mostraram que o principal fator de remoção do fósforo é a duração da diálise⁽³³⁾. Man e Albertini e col. não encontraram diferenças na remoção de fósforo entre a hemodiálise, hemodiafiltração e hemofiltração^(5,107).

A acidose metabólica é comum nos pacientes em hemodiálise, apesar do uso de bicarbonato no dialisado como tampão. Tanto o dialisado com bicarbonato como com acetato são incapazes de manter o nível fisiológico de bicarbonato sérico no período interdialítico. A correção da acidose é importante por esta induzir ao catabolismo e ao comprometimento na

utilização de nitrogênio⁽¹⁹⁾. Em torno de 45% dos pacientes em hemodiálise apresentam concentrações de bicarbonato inferiores a 21 mmol/litro, à semelhança deste estudo. Existe grande variabilidade individual do bicarbonato sérico, sendo dependente da produção endógena de ácido, do tipo de membrana usada, da quantidade de fluídos removidos e do fluxo sanguíneo⁽¹¹⁰⁾. Durante o período da HDAF, houve aumento significativo da reserva alcalina, resultado também encontrado Gee e Gotch⁽⁶¹⁾, mas não pela maioria dos autores^(24,34).

O comprometimento na nutrição dos pacientes em diálise é associado ao aumento na morbidade, dificuldade de reabilitação e pior qualidade de vida⁽⁸⁾. A hipoalbuminemia é considerada um indicador de desnutrição⁽¹⁰⁰⁾. Além de fatores, como anorexia, aumento do catabolismo protéico e redução na síntese protéica pela uremia, doenças adjacentes e alterações hormonais, o próprio procedimento dialítico pode induzir ao catabolismo protéico. Embora as membranas usadas no alto fluxo, por serem mais biocompatíveis, não resultem em estímulo à liberação de interleucina-1 e, conseqüentemente, à liberação de prostaglandina E2 no músculo, levando a degradação protéica, na prática clínica não parece oferecer vantagens com respeito ao metabolismo protéico, quando comparada às membranas de celulose, por serem mais permeáveis a fragmentos de endotoxinas, que são ativadores da síntese e liberação de interleucina-1⁽⁸⁾.

Neste estudo houve redução dos níveis séricos da albumina, porém a variação foi dentro dos limites normais, embora Lowrie e Lew tenham

verificado que valores de albumina sérica entre 3,51 e 4,0 g/dl são relacionados com risco relativo de morte maior que duas vezes, comparativamente a valores de albumina sérica de referência, isto é, entre 4,01 e 4,5 g/dl⁽¹⁰⁰⁾. A redução do nível de albumina sérica na hemodiálise de alto fluxo foi observada na ausência de alterações do Kt/V e ICP. Semelhante resultado foi encontrado por Kirschbaum nos primeiros três meses de hemodiálise de alto fluxo, sendo que após este período os níveis séricos de albumina voltaram ao normal⁽⁸⁷⁾. A hipoalbuminemia pode ser interpretada como indicativo de balanço nitrogenado negativo, resultado de menor ingestão protéica espontânea ou aumento do catabolismo, para o que, aparentemente, não haveria motivo; ou ainda por maior perda de nitrogênio, associada à membrana de polissulfona comparativamente a membrana de cuprofano. Neste sentido esta hipótese só poderia ser confirmada com a dosagem de compostos nitrogenados no dialisado, que não foram dosados no presente estudo.

Os níveis de hematócrito e hemoglobina também são considerados como parâmetros de adequação dialítica, sendo que, neste estudo, à semelhança de outros, não houve diferença entre os dois métodos dialíticos usados^(29,34).

O uso das membranas de alto fluxo leva à redução dos níveis pós hemodiálise de β 2M. Entretanto, o índice de geração de β 2M, seu volume de distribuição, sítio de ação, impacto da remoção dialítica sobre o conteúdo

corporal total e efeito da remoção a longo prazo na sobrevida do paciente urêmico ainda não está estabelecido^(41,62,116) .

Alguns estudos mostram que o aumento dos níveis séricos de β 2M, com o uso da membrana de cuprofano, está relacionado à estimulação de interleucina-1 por estas membranas⁽¹⁾ .Outros autores discordam deste achado, atribuindo o aumento dos níveis de β 2M principalmente à hemoconcentração^(58,142) . As membranas de polissulfona são altamente permeáveis a estas substâncias de peso molecular maior, ocorrendo uma redução sustentada dos níveis pré hemodiálise de 20-35%⁽¹¹³⁾ . Outros fatores influenciam o seu nível sérico, como a existência de FRR; desordens proliferativas e artrite reumatóide; tempo de hemodiálise; bioincompatibilidade dos materiais usados para hemodiálise, além da membrana; e fragmentos de endotoxinas contidos no dialisado^(113,116) .

Os níveis de β 2M, no presente estudo não diferiram a curto prazo. Além da diferença entre as membranas usadas, todo o material usado em ambos os métodos dialíticos foi igual, com exceção de que a hemodiálise de alto fluxo estava associada a módulos de osmose reversa, tornando a água mais pura, mas mesmo assim não livre de endotoxinas. O estudo mostra que, a curto prazo, não houve diferença significativa para β 2M entre ambas as hemodíálises, isto é, a hemodiálise com cuprofano não aumentou os níveis séricos de β 2M; e, a hemodiálise com membrana de polissulfona, apesar de ser biocompatível, a curto prazo não modificou os níveis séricos de β 2M. Podemos supor que não houve redução dos níveis séricos de β 2M com o uso

da membrana de polissulfona, pelo curto espaço de tempo, pela maior permeabilidade a endotoxinas, por talvez inicialmente haver mobilização dos depósitos teciduais, ou ainda porque, embora estas membranas possuam grande depuração destas moléculas, não é suficiente para compensar a depuração do rim normal, visto que a produção de β 2M não parece estar aumentada no renal crônico e, com o transplante renal, ocorre uma queda brusca dos seus níveis.

A concentração do hormônio paratireóideo é influenciada pela concentração de cálcio do dialisado, pela membrana dialítica e pela técnica de dosagem⁽⁴⁰⁾. Neste estudo, a concentração do PTH não se alterou com as diferentes membranas usadas. Foi usada a mesma concentração de cálcio no dialisado para ambas as hemodiálises, além disto outros possíveis fatores controladores do nível sérico do cálcio, aparentemente, não foram diferentes, pois não houve diferença significativa deste em ambos os métodos dialíticos. A técnica de dosagem do PTH foi a mesma, que é considerada apropriada como método de avaliação^(40,53).

Sabidamente, a membrana de poliacrilonitrilo tem maior depuração para o PTH intacto que as membranas de cuprofano⁽⁴⁰⁾. É proposto que isto ocorra pela aderência hidrofóbica e maior permeabilidade das membranas sintéticas. Embora seja possível reduzir significativamente o PTH sérico durante a hemodiálise, seus níveis retornam aos mesmos pré dialíticos, usando qualquer uma das membranas, entre duas sessões dialíticas⁽⁴²⁾, como foi mostrado neste estudo.

4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A principal diferença entre a hemodiálise convencional e a hemodiálise de alto fluxo é o tipo de membrana usada, envolvendo interação entre proteínas, células circulantes e membrana, e capacidade de remover solutos de peso molecular maior. Além disto, alguns estudos associam o tipo de membrana e seu grau de biocompatibilidade com os sintomas intradialíticos⁽²⁴⁾, relacionando a hemodiálise de alto fluxo com menor instabilidade hemodinâmica, náuseas e vômitos^(15,24). Em geral a presença de sintomas adversos, com o uso de membranas celulósicas, se relaciona com a ativação de complemento, geração de interleucina-1 e outros agentes vasodilatadores pelo contato sangue-membrana; enquanto as membranas sintéticas são associadas com menor grau de ativação de complemento e menor quantidade de sintomas⁽¹⁴⁹⁾. Skroeder e col. e outros estudos não encontraram diferenças entre os sintomas intradialíticos e o uso de membranas de cuprofano, hemofano ou poliamida⁽¹⁴²⁾. Outro componente decisivo na redução da ocorrência de sintomas intradialíticos na hemodiálise convencional e principalmente na hemodiálise de alto fluxo, é o uso de bicarbonato como tampão do dialisado.

Neste estudo, como observa-se na tabela 11, não houve diferença quanto aos sintomas intradialíticos em ambas as hemodialis. A composição do dialisado foi a mesma em ambas as diálises e foram usadas as mesmas máquinas com controle de ultrafiltração. O resultado do estudo é favorável aos achados anteriores da literatura. O nível tensional elevado é

importante fator, contribuindo para a alta incidência de morbidade e mortalidade cardiovascular nos pacientes em hemodiálise. Estudos mostram que a hemodiálise longa produz um bom controle de pressão arterial⁽³²⁾. Neste estudo os níveis tensionais verificados antes de cada sessão dialítica não foram diferentes estatisticamente para ambos os tipos de diálise, sendo estes considerados dentro da faixa normal.

4.3. AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

Embora em frequência e severidade reduzida, a NUP permanece sendo uma das mais freqüentes manifestações da uremia, sendo ainda discutível o efeito da hemodiálise a longo prazo^(18,149).

O tratamento hemodialítico convencional, com mais de 12 horas por semana, a diálise peritoneal e o transplante renal têm sido implicados na melhora da neuropatia urêmica periférica. A etiologia permanece pouco conhecida, sendo toxinas urêmicas, PTH, metilguanidina, mioinositol e outras moléculas médias provavelmente envolvidas⁽¹⁵³⁾. O SNP tem sido extensivamente estudado nos pacientes urêmicos e em hemodiálise, mas a maioria dos estudos foram feitos entre 1970 e início de 1980 antes da DPAC e antes do surgimento das membranas celulósicas.

Robles e col. sugerem que a membrana de polissulfona melhora a velocidade de condução sensitiva agudamente, comparada à membrana de cuprofano, porém não encontrou diferença significativa entre ambas as

membranas após um ano de acompanhamento; a velocidade de condução motora melhora em mesma extensão com ambas as membranas⁽¹²²⁾. Tattersall_e col. reportaram ao primeiro caso de NUP respondendo à terapia de alto fluxo, com início da resposta (melhora da condução nervosa motora e reflexos tendinosos) após três meses de HDAF⁽¹⁵³⁾.

No presente estudo, houve melhora da velocidade de condução sensitiva em membros superiores, de maneira significativa para o nervo mediano e não significativa para o nervo ulnar. A velocidade de condução sensitiva do nervo sural, assim como todos os outros parâmetros, permaneceu igual estatisticamente.

Seguindo a hipótese de que as moléculas médias possam estar envolvidas na patogênese da NUP, a depuração destas moléculas pode se tornar mais efetiva com o uso de membranas de cuprofano quando o tempo de diálise é aumentado por estas atravessarem muito lentamente estas membranas; ou quando são usados membranas de polissulfona. As toxinas responsáveis pela neuropatia sensitiva são moléculas de peso molecular médio, enquanto a lesão nervosa motora teria como agente etiológico moléculas de peso molecular pequeno⁽¹²²⁾. Isto sugere que a avaliação da neuropatia urêmica motora permaneceu inalterada em ambas as hemodíalises, porque a depuração das moléculas pequenas, representada pelo Kt/V , permaneceu inalterada. A melhora da velocidade de condução sensitiva dos membros superiores talvez se deva à troca de membrana e, conseqüentemente, à maior depuração de moléculas médias e grandes por

parte das membranas sintéticas. Em acordo com estes achados Di Paolo encontrou rápido desaparecimento das alterações eletrofisiológicas do nervo periférico após o transplante renal, sugerindo que as toxinas urêmicas são fundamentais na promoção das modificações bioelétricas. A melhora da velocidade de condução nervosa poucos dias após o transplante renal não poderia ser resultado da remielinização nem regeneração do nervo que são processos lentos⁽⁴⁴⁾.

Sabidamente, nos seis primeiros meses de hemodiálise, ocorre melhora dos parâmetros da NUP. Três pacientes, ao iniciarem este estudo, estavam em programa de hemodiálise há 4 meses, conforme mostra a tabela 7. Destes, somente um paciente obteve melhora da condução sensitiva, mostrando assim que o tempo dos pacientes em hemodiálise não interferiu aparentemente nos resultados.

A incidência de NUP na uremia varia na literatura de 50-90%⁽¹²²⁾, sendo que a incidência e a severidade aumentam com o tempo de diálise, ou, segundo outros autores, torna-se estável ou melhora lentamente⁽¹²²⁾. Nos últimos anos, a ocorrência de neuropatia clínica em pacientes em hemodiálise crônica tem se tornado rara como resultado do início precoce do tratamento, escala dialítica de três vezes na semana e melhora das membranas dialíticas⁽¹²²⁾. Embora em frequência e velocidade reduzida, a NUP permanece uma das manifestações mais freqüentes da síndrome urêmica não tratada ou inadequadamente controlada. A avaliação dos parâmetros eletroneurofisiológicos de forma periódica pode detectar precocemente a

subdiálise quando investigações clínicas convencionais são insuficientes. O estudo foi designado para determinar o efeito da hemodiálise de alto fluxo com membranas de polissulfona sobre os parâmetros neurofisiológicos com Kt/V próximo de 1,0. Neste sentido, o estudo sugere que pode ocorrer melhora de NUP a despeito dos índices de adequação dialítica serem semelhantes em ambas as hemodíalises. Isto talvez se deva ao fato de que os parâmetros considerados pela NCDS para uma hemodiálise adequada não podem ser usados para hemodiálise com membranas sintéticas e mistas. Além disto, a maior depuração de outras moléculas com o uso destas membranas pode proporcionar maior eficiência dialítica. Talvez um tempo de acompanhamento maior destes pacientes, com o mesmo Kt/V , seja necessário para induzir persistente melhora da neuropatia.

4.4.AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Embora vários estudos tenham sido publicados na literatura sobre a progressão da NUA, os resultados permanecem contraditórios. A evolução da NUA, com o tratamento conservador, diálise peritoneal e transplante renal, permanece indefinida. A instalação da hemodiálise regular foi efetiva em alguns estudos^(27,69,143) e sem efeito em outros⁽¹⁰⁴⁾. O único estudo de acompanhamento de pacientes urêmicos em hemodiálise por mais de 56 meses mostrou que a função autonômica tem tendência a deteriorar, a despeito do tratamento dialítico crônico, chegando a incidência de 62,5% no final do período de acompanhamento⁽¹⁵⁹⁾. Tem sido sugerido que a DPAC, por ter maior depuração de moléculas médias, é superior no tratamento das

complicações neurológicas da uremia, contudo alguns estudos não mostram diferenças entre a evolução da NUA do urêmico em hemodiálise ou DPAC, sugerindo que as MM não favorecem necessariamente à função neurológica⁽¹⁰⁵⁾. A NUA parece ser inevitável e irreversível, sendo muitos pacientes resistentes à hemodiálise e mesmo ao transplante renal⁽¹⁵⁹⁾. A razão para isto ainda não está estabelecida. Os distúrbios podem ser relacionados à uremia em si ou a algumas de suas conseqüências e não pelo estado de doença crônica. A anemia não parece ser importante na gênese da NUA. É possível que o hiperparatireoidismo secundário contribua na patogênese da NUA. Segundo Vita e col. existe grande variação da tendência individual para desenvolvimento da NUA. Fatores como idade, sexo, etiologia e duração da insuficiência renal e duração da diálise não parecem ser determinantes da NUA.

A disfunção autônômica é comum na uremia. A progressão do dano autonômico é leve, ao contrário dos diabéticos, onde a piora definitiva é detectada em 25% dos pacientes. Apesar disto, a morte súbita inexplicada, que ocorre em 10% dos pacientes em diálise⁽¹⁰⁴⁾, assim como nos diabéticos, pode estar relacionada a anormalidades dos reflexos cardiovasculares. Conhecidamente o SNA protege o coração dos distúrbios do ritmo, especialmente a fibrilação ventricular. O comprometimento do SNA nos pacientes urêmicos pode ser responsável por anormalidades na atividade elétrica cardíaca, podendo causar a morte súbita nos pacientes em tratamento hemodialítico crônico⁽⁹⁰⁾.

A variação RR tem sido usada por muitos autores e achados patológicos têm sido encontrados em todos os artigos. Na revisão da literatura, fica evidenciado que os testes mais usados para demonstrar a NUA são os testes de Ewing. Estes testes parecem apresentar baixa sensibilidade e baixa reprodutibilidade, além de fornecerem informações exclusivamente sobre um período restrito de tempo. O uso da análise espectral para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no paciente urêmico tem aumentado devido à facilidade do método, em que apenas alguns minutos são necessários para execução do exame. A análise no domínio do tempo, com a monitorização eletrocardiográfica de 24 horas, torna o método de menor acesso, embora esta possibilite a avaliação não só nas situações de repouso, mas também as do ritmo circadiano e nas atividades diárias habituais.

Axelrod verificou, através da avaliação do SNA, grande redução em todas as frequências da análise espectral, principalmente nos pacientes submetidos a hemodiálise e DPAC e, em menor grau, nos pacientes em tratamento conservador ⁽¹¹⁾. A redução na potência espectral média tem especial implicação no paciente urêmico por estar relacionada à atividade barorreceptora que possivelmente é responsável pela hipotensão na hemodiálise ⁽¹¹⁾.

Dentro da metodologia do domínio do tempo, Burgess ⁽²⁶⁾ avaliou os pacientes urêmicos por período curto de tempo pré e pós hemodiálise, através do SDNN e RMSSD, e também observou reduzida variabilidade da

freqüência cardíaca nestes. A avaliação da NUA nos pacientes em HDAF ainda não foi realizada.

Observamos, neste estudo , através da análise no domínio do tempo, que os pacientes em hemodiálise convencional e em hemodiálise de alto fluxo, comparativamente com os pacientes do grupo controle, apresentam redução significativa da flutuação da freqüência cardíaca, podendo isto ser resultado da depressão do controle parassimpático. Conhecidamente, o tônus vagal não atua somente sobre as bandas de alta freqüência(RMSSD e PNN50), mas também sobre todas as outras, podendo, então, nestes pacientes, ser o único responsável pelas alterações encontradas. Entretanto, uma combinação da redução de ambos os tônus simpático e parassimpático parece estar mais em acordo com os resultados encontrados, visto que a freqüência cardíaca é resultado do balanço entre o sistema nervoso simpático e parassimpático, e o RRMED foi semelhante em ambos os grupos.

Os índices no domínio do tempo permanecem inalterados após 4-8 meses de tratamento com a hemodiálise de alto fluxo, comparativamente com a hemodiálise convencional, exceto pelo SDANNI, que melhorou de forma significativa, voltando a níveis comparados aos pacientes do grupo controle. Os resultados mostram que HDAF teve efeito favorável sobre o SDANNI. Os índices no domínio do tempo ainda não são totalmente entendidos. O SDANNI assim como o SDNNI e SDNN são índices interrelacionados que refletem a atividade tanto do sistema nervoso autônomo simpático como do parassimpático. O achado deste estudo portanto, pode ser considerado um

achado casual ou ainda significar que este índice, embora inespecífico, talvez seja o mais sensível em detectar a melhora da NUA nos pacientes em HDAF necessitando um tempo maior de acompanhamento destes pacientes para que conclusões sejam realizadas. Este índice, em pacientes com comprovada ou suspeita de doença coronariana, avaliados através do cateterismo cardíaco, comporta-se como um preditor independente de mortalidade nestes pacientes. A diminuição do SDANNI menor de 50 milissegundos aumentou em 18 vezes o risco de morte, comparado a pacientes com índice normal.

Mais estudos de avaliação do SNA, através da variabilidade da frequência cardíaca, são necessários para estabelecer a influência da hemodiálise convencional e HDAF sobre a NUA, bem como o significado destas alterações na morbidade e mortalidade do paciente urêmico.

5.CONCLUSÕES

Não houve diferença nos sintomas intradialíticos entre os pacientes em hemodiálise convencional e hemodiálise de alta eficiência e alto fluxo.

Não houve diferença significativa entre os parâmetros usados(Kt/V, uréia pré-hemodiálise e TAC de uréia) para avaliação da adequação dialítica em ambos os métodos dialíticos; entretanto, houve aumento significativo dos níveis séricos de creatinina, de ácido úrico, de fósforo e de reserva alcalina no período da HDAF. Houve redução significativa dos níveis séricos de albumina no período da HDAF.

Entre os parâmetros neurofisiológicos usados, a velocidade de condução sensitiva do nervo cubital aumentou de forma significativa na hemodiálise de alto fluxo.

Os pacientes em hemodiálise têm comprometimento significativo do Sistema Nervoso Autônomo em relação ao grupo controle de indivíduos normais.

6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acchiardo S., Kraus A.P., Jennigs B.R.: β 2-Microglobulin Levels in Patients with Renal Insufficiency. Am. J. of Dis.; XIII(1): 70-74, 1989.
2. Acchiardo S.R., Moore L.W., Latour P.A.: Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. Kidney Int.; 24(Suppl16): 199-303, 1983.
3. Agarwal A., Anand I.S., Sakehuja V. and Chugh K.S.: Effect of dialysis and renal transplation on autonomic dysfunction chronic renal failure. Kidney Int.; 140: 489-495, 1991.
4. Aksehod S., Gordon A., Ubel F.A., Shannon D.C., Barger A.C., Cohen R.J.: Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science; 213: 220-222, 1981.
5. Albertini V.B. et al: Performance characteristics of the hemoflow F60 in high flux hemodiafiltration. Contrib. Nephrol; 46: 169-173, 1985.
6. Albrecht P., Cohen R.J.: Estimation of heart rate power spectrum bands from real-world data: Dealing dith ectopics beats and noisy data. Comput. Cardiol.; 15: 311-314, 1989.
7. Alvestrand A., Fürst P., Bergström J.: Intra celular aminoacids in uremia. Kidney Int.: 24(Suppl.16): 9-16, 1983.
8. Alvestrand A.: Protein Metabolism and Nutrition in Hemodialysis Patients. Contrib. Nephrol.; 78: 102-118, 1990.
9. Andreucci V.E. : Vascular and peritoneal access for dialysis. Boston: Kluwer, 1989.

10. Aoyagi R., Miura Y., Ishiyama T., Maruyama Y. and Hasegawa H.: Influence of dialysis membranes on the development of dialysis associated osteoarthropathy. Kidney Int.; 43(Suppl.41): S111-S115, 1993.
11. Axelrod S., Lishner M., Oz O., Bernheim J., David M.: Spectral Analysis of Fluctuations in Heart Rate: An Objective Evaluation of Autonomic Nervous Control in Chronic Renal Failure. Nephron; 45: 202-206, 1987.
12. Babb A.L., Popovich R.P., Christopher T.G. and Scribner B.H.: The Genesis of The Square Meter-Hour Hypothesis. Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs; XVII: 81-91, 1971.
13. Babb A.L., Strand M.J., Uvelli D.A., et al: Quantitative description of dialysis treatment: A dialysis index. Kidney Int. 7(Suppl3): S23-S29, 1975.
14. Baker and Berzolsky: Endotoxin Monitoring. Contemporary Dial & Nephrol; Sept: 44-45, 1991.
15. Barter R.H.: High Flux Hemodialysis: Overcoming the tyranny of time. Contrib. Nephrology, Basel, Karger, 102:73-97, 1993.
16. Barth R.H.: Urea modeling and Kt/V: A critical appraisal. Kidney Int.; 43, Suppl41: S252-S260, 1993.
17. Baurmeister U., Travers M., Vienken J., Harding G., Million C., Klein E., Pass T., Wright R.: Dialysate Contamination and Back Filtration May Limit the use of High-Flux Dialysis Membranes. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs; XXXV: 519-522, 1989.
18. Bazzi C., Pagani C., Sorgato G., Albonico G., Fellin G. and D'Amicoas: Uremic polyneuropathy: a clinical and eletrophysiological study in 135 short and long-termo hemodilyzed patients. Clinical Nephrology, 35(4): 176-181, 1992.
19. Bergström J.: Nutrition and adequacy of dialysis in hemodialysis patients. Kidney Int.; 43(Suppl41): S261-S267, 1993.

20. Bigger J.T., Fluss J.L., Steinman R.C., Rolnitz-Ky L.M., Kleiger R.E. and Rottman J.N.: Correlations Among Time and Frequency Domains Measures of Heart Period Variability Two Weeks After Acute Myocardial Infarction. The Am. J. of Cardiology; 69: 891-898, 1992.
21. Blankestijn P.J.: Hemodialysis using high flux membranes improves lipid profiles. Clinical Nephrology, 42(S1): 548-551, 1994.
22. Bliker E.E., Lowrie G.G.: Mortality and the length of dialysis. JAMA; 265: 909-910, 1991.
23. Bommer J., Becker K.P., Urbaschek R., Ritz E., Urbaschek B.: No evidence for endotoxin transfer across high flux polysulfone membranes. Clinical Nephrology; 27(6): 278-282, 1987.
24. Botella J., Ghezzi P., Sanz-Moreno C., Milan M., Conz P., La Greco G. and Ronco C.: Multicentric Study on Paired Filtration Dialysis as a Short, Highly Efficient Dialysis Technique. Nephrol. Dial. Transplant.; 6: 715-721, 1991.
25. Brenner B.M., Rector F.C.: The Kidney. W.B. Saunders Company eds, Philadelphia. Fourth Edition, 1991.
26. Burgess et al: Cardiac Vagal Denervation in Hemodialysis Patients. Kidney Int. 1992.
27. Campese V.M., Romoff M. S. Levitan D., Lane K., Massry S.G.: Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremic. Kidney Int.; 20: 246-253, 1981.
28. Campese V.M.: Autonomic Nervous System Dysfunction in Uraemia. Nephrol. Dial. Transplant. Suppl.1: 98-101, 1990.
29. Cappeli J.P., Kushner H., Camiscioli T., Chen S-M, Stuccio-W N.M.: Factors Affecting Survival of Hemodialysis Patients Utilizing Urea Kinetic Modeling. Am. J. Nephrol.; 12: 212-223, 1992.

30. Castro C.L.B., Nóbrega A.C.L., Araujo C.G.S.: Testes Autonômicos Cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte1. Arq. Bras. Cardiol.; 59: 75-85, 1992.
31. Chanard T., Vincent C., Caudwell V., Lavaud S., Toupance O., Wong T. and Revillard J-P: β_2 - microglobulin metabolism in uremic patients who are undergoing dialysis. Kidney Int.; 43(Suppl.41): S83- S87, 1993.
32. Charra B., Calemard E., Ruffet M., Chazot C., Terrat J-C, Vanel T. and Laurent G.: Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int., 41: 1286-1291, 1992.
33. Chauveau P. et al: Phosphate removal rate: a comparative study of five high-flux dialyzers. Nephrol. Dial. Transplant. 2: 114-115, 1991.
34. Churchill D.N., Bird D.R., Taylor D. W., Beecroft M.L., Gorman J., Wallace J.: Effect of High-Flux Hemodialysis on Quality of Life and Neuropsychological Function in Chronic Hemodialysis Patients. Am. J. Nephrology , 12:412-418, 1992.
35. Collins A. J., Kjellstrand C.M.: Shortening of the Hemodialysis Procedure and Mortality in “Healthy”Dialysis Patients. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs,XXXVI: M145-M148, 1990.
36. Collins A., Ilstrup K., Hanson G., Berkseth R. and Keshaviah P.: Rapid High-Efficiency Hemodialysis. Artificial Organs; 10(3): 185-188, 1986.
37. Collins A., Liao M., Umen A., et al: Diabetic hemodialysis patients treated with a high Kt/V have a lower risk of death than standard Kt/V. J. Am. Soc. Nephrol. 2: 318, 1991.
38. Collins A.J. and Keshaviah P.R.: Are There Limitations to Shortening Dialysis Treatment? Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs; XXXIV: 1-5, 1988.
39. Collins A.J., Hanson G., Umen A., Kjellstrand C., Keshaviah P.: Changing Risk Factor Demographics in the End-Stage Renal Disease Patients Entering Hemodialysis and the Impact on Long-Term Mortality. Am. J. Kidney Dis., XV(5): 422-432, 1990.

- 40.D'Amour P., Jobin J., Hamel L. and L'Écuyer N.: iPTH values during hemodialysis: Role of ionized Ca, dialysis membranes and iPTH assays. Nephron; 39: 100-103, 1995.
- 41.De Broe M.E., Nouwen J., Von Waeleghe J.P.: On the mechanism and site of production of β_2 -microglobulin during haemodialysis. Nephrol. Dial. Transplant.; 2: 124-125, 1987.
- 42.De Francisco A.L.M., Amado J.A., Cotorruelo J.G., González M., De Castro S.S., Canga E., De Bonis E., Ruiz J.C., Arias M.: Pulsatile secretion of parathyroid hormone in patients with chronic renal failure. Clinical Nephrology; 39(4): 224-228, 1993.
- 43.DeGoulet P., Lograin M., Reach I., Aime F., Derries C., Rojas P., Jacobs C.: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Nephron; 31: 103-110, 1982.
- 44.Di Paolo B., Di Marco T., Cappelli P., Spisni C., Del Ronso G., Palmieri P.F., Evangelista M. and Albertazzi A.: Electrophysiological aspects of nervous conduction in uremia. Clinical Nephrology; 29(5): 253-260, 1988.
- 45.Di Raimondo and Pollak: B₂-Microglobulin Kinetic in Maintenance Hemodialysis: A Comparison of Conventional and High-Flux Dialyzers and the Effects of Dialyzer Reuse. Am. J. of Kidney Dis.; 13:390-395, 1989.
- 46.Dimitrios D., Margaret C., Donati D., Homer L., Eisinger R.P., Raska K., Raskova J.: Normal T Lymphocyte Function in Patients With End-Stage Renal Disease Hemodialysis with High Flux Polysulfone Membranes. Am. J. Nephrol.; 10: 276-282, 1990.
- 47.Djukonovic L.J.D., Mimic-oka J.I., Potic J.B.: The effects of hemodialysis with different membranes on middle molecules and uremic neuropathy. The International Journal of Artificial Organs; 12: 11-19, 1989.
- 48.Dougherty C.M., Burr R.L.: Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. Am. J. Cardiol.; 70: 441-448, 1992.

49. Editorial Review: Chemical and Clinical Classification of Amyloidosis 1985. Scand. J. Immunol.; 23: 253-265, 1986.
50. Eide P.A.: Monitoring Considerations During High Flux Dialysis. Contemporary Dial. & Nephrol.; :23-24, 1990.
51. End Stage Renal Disease Facility Survey tables. Contemporary. Dial. & Nephrol.; 10:35-37, 1989.
52. Erley C.M., von Hartenstein-Koch K., Kutschero D., Amir-Moazami B., Schaefer K.: Easy Production of Sterile, Pirogen-free Dialysate. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs; XXXIV: 205-207, 1988.
53. Ewing D.J., Neilson J.M.M., Shapiro C.M., Stewart J.A., Reid W.: Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. Br. Heart J.; 65: 239-244, 1991.
54. Ewing D.J., Nielson J.M.M., Travis R.: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hours electrocardiograms. Br. Heart J.; 52:396-402, 1984.
55. Filho R.S.M. e Ferlin E.L.: Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Utilidad del analisis espectral para evaluar el sistema nervioso autónomo. Revista Argentina de Cardiologia; 60(1): 77-80, 1992.
56. Filho R.S.M.: Mapa de retorno tridimensional- Um método para quantificação da variabilidade da frequência cardíaca. Tese mestrado- Cardiologia UFRGS, 1992.
57. Floege J. and Koch K.M.: β 2-microglobulin associated amyloidosis and therapy with high flux hemodialysis membranes. Clinical Nephrology;42(Suppl1): S52- S56, 1994.

58. Floege J., Granoleras C., Merscher S., Eisenbach G.M., Dechodt G., Colton C.K., Shaldon S., Koch K.M.: Is the Rise Plasma Beta-2-Microglobulin Seen during Hemodialysis Meaningful? Nephron; 51: 6-12, 1989.
59. Gabriel J-P, Fellay G. and Descombes E.: Urea kinetic modeling: An in vitro and in vivo comparative study. Kidney Int.; 46:789-796, 1994.
60. Garred L.J., Canaud B., Flavier J.L., Poux C., Polito-Boulox C. and Mion C.: Effect of Reuse on Dialyzer Efficacy. Artificial Organs; 14(2): 80-84, 1990.
61. Gee C., Gotch F.: Nutritional Considerations of Patients Receiving High-Flux Hemodialysis. Dialysis & Transplantation, 20(6): 308-312, 1991
62. Gejyo F., Arekawa M.: Dialysis Amyloidosis: Current Disease Concepts and New Perspectives for Its Treatment. Contrib. Nephrology; 78: 47-60, 1990.
63. Glassock, R.J.: Current Therapy in Nephrology and Hypertension, Mosby Year Book. Third Edition, 1992.
64. Gotch F.A. and Sargent J.A.: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney Int.; 28: 526-534, 1985.
65. Hakim R.M., Depner T.A., Parker III T.F.: Adequacy of Hemodialysis. Am. J. of Kidney Dis., XX(2): 107-123, 1992.
66. Hakim R.M., Pontzer M.A., Tilton D., Lazarus M. and Gottlieb M.: Effects of acetate and bicarbonate dialysate in stable chronic dialysis patients. Kidney Int.; 28: 535-540, 1985.
67. Heber M.E., Lahiri A., Thompson D. and Raftery E.B.: Baroreceptor, not left ventricular, dysfunction is the cause of hemodialysis hypotension. Clinical Nephrology; 32(2): 79-86, 1989.
68. Heidbreder E., Schafferhans K., Heidland A.: Autonomic Neuropathy in Chronic Renal Insufficiency. Nephron; 41: 50-56, 1985.

69. Heidbreder E., Schafferhans K., Heidland A.: Disturbances of peripheral and autonomic nervous system in chronic renal failure. Effects of hemodialysis and transplantation. Clinical Nephrology; 23: 222-228, 1985.
70. Henrich W.I.: Autonomic Insufficiency. Arch. Intern. Med.; 142: 339-334, 1982.
71. Henrich W.L.: Hemodynamic instability during hemodialysis. Kidney Int.; 30: 605-612, 1986.
72. Hoenich N.A., Woffindin C., Matthews J.N.S., Golfinch M.E. and Turnbull J.: Clinical comparison of high-flux cellulose acetate and synthetic membranes. Nephrol. Dial. Transplant; 9: 60-66, 1994.
73. Hogenhuyze D.V. et al: Heart rate variability. J. Eletrocardiol 22: S204-208, 1989.
74. Hyver S.W., Petersen J., Cajas J.: An In Vivo Analysis of Reverse Ultrafiltration During High-Flux and High-Efficiency Dialysis. Am. J. Kidney Dis.; XIX(5): 439-443, 1992.
75. Ikizler T.A., Flakoll P.J., Parker R.A., Hakin R.M.: Amino acid and albumin losses during hemodialysis. Kidney Int.; 46: 830-837, 1994.
76. International Society of Nephrology: Adequacy of dialysis: A critical analysis. Kidney Int.; 42: 540-558, 1992.
77. International Society of Nephrology: Dialysis Hypotension: A hemodynamic analysis. Kidney Int.; 39: 233-246, 1991.
78. Jepsen R.H., Tenckhoff H. and Honet J.C.: Natural History of Uremic Polyneuropathy and effects of dialysis. The New England Journal of Medicine; 277(7): 327-333, 1967.
79. Jindal K.K., Mc Dougall J., Wooles B., Nowakawowski L., Goldstein M.B.: A study of the basic principles determining the performance of several high flux dialyzers. Am. J. Kidney Dis.; 14: 507-511, 1989.

80. Keiger R.E., Bigger J.T., Bosner M.S., Chung M.K., Cook J.R., Rohitsky L.M., Steinmen R., Fluss J.L.: Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. Am. J. Cardiol.; 68: 626-630, 1991.
81. Kerr P.G., Argelis A., Canaud B., Flavier J-L and Mion C.: The Effects of Reprocessing High-Flux Polysulfone Dialyzers with Peroxyacetic Acid on B2-Microglobulin Removal in Hemodiafiltration. Am. J. of Kidney Dis.; XIX(5): 433-438, 1992.
82. Keshaviah P., Collins A.: A re-appraisal the National Cooperative Dialysis Study. Kidney Int. 33:227, 1989.
83. Keshaviah P., Collins A.: Rapid high-efficiency bicarbonate hemodialysis. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs; 32:17,1986.
84. Keshaviah P., Davis-Pollack R., Lühring D., Lee P.: A Practical Guide to Rapid High Efficiency Dialysis. Regional Kidney Disease Program Minneapolis Medical Research Foundation; Minneapolis, 1989.
85. Keshaviah P., Luehmann D., Ilstrup K. and Collins A.: Technical Requirements for Rapid High-Efficiency Therapies. Artificial Organs; 10(3): 189-194, 1986.
86. Kessler M., Netter P., Maheut H., Wolf C., Premat E., Cao Huu T., Gaucher A.: Highly permeable and biocompatible membranes and prevalence of dialysis-associated arthropathy. The Lancet; 337: 1092-1093, 1991.
87. Kirshbaum B.: The Decline in Serum Albumin after Conversion to High Flux, High Efficiency Dialysis. Artificial Organs; 18(10): 729-735, 1995.
88. Kirvelä M., Yli-Hankala A. and Lindgren L.: QT dispersion and autonomic function in diabetic and non-diabetic patients with renal failure. British Journal of Anaesthesia; 73: 801-804, 1994.
89. Kluthe R., Lüttgen F.M., Capetianu T., Heinze V., Katz N., Südhoff A.: Protein requirements in maintenance hemodialysis. Am. J. Clin. Nutr.; 31: 1812-1820, 1978.

90. Krivoshev S., Vazellov E., Kotek A., Zlatarska S., Antonov S., Kirjakov Z.: Does Uraemic Autonomic Neuropathy Increase the Risk of Sudden cardiac Death? Nephrol. Dial. Transplant.; 4: 75-77, 1989.
91. Laird N.M., Berkey C.S., and Lowrie E.G.: Modeling success or failure of dialysis therapy: The National Cooperative Dialysis Study. Kidney Int; 23, Supp13: S101-S106, 1986.
92. Lamas S., Quereda C., Orofino L., Marcén R., García F., Ortuño J.: Autonomic Neuropathy and Symptomatic Hypotension in Hemodialysis Patients. Nephron; 46: 107-108, 1987.
93. Laurent G., Calamard E., Charra B.: Long dialysis: A review of fifteen years in one center, 1968-1983. Proc. Eur. Dial. Transplant., 20: 122-134, 1983.
94. Levin N.W., Dumler F., Stalla K., Parnell S., Zazuwa G.: High Flux Dialysis-Henry Ford Hospital Approach. Dialysis & Transplantation, 15(10): 560-561, 1986.
95. Levin N.W., Zazuwa G., Dumler F.: Effect of membrane type on causes of death in hemodialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol.; 2:335, 1991.
96. Levine J. and Bernard D.B.: The Role of The Urea Kinetic Modeling, TAC Urea, and Kt/V in Achieving Optimal Dialysis: A Critical Reappraisal. Am J. of Kidney Dis.; XV(4): 285-301, 1990.
97. Lindsay R.M. and Spanner E.: A Hypothesis: The Protein Catabolic Rate is Dependent Upon the Type and Amount of Treatment in Dialyzed Uremic Patients, Am. J. of Kidney Dis.; XIII(5): 382-389, 1989.
98. Lopot F.: Is Urea Kinetic Modelling an Appropriate Tool for Guiding Ultrashort High-Flux Dialysis Therapy? Nephrol. Dial. Transplant., Suppl.3: 86-87, 1991.

99. Lowrie E.G., Baird N.M., Parker T.F. and Sargent J.A.: Effect of the Hemodialysis Prescription on patient morbidity. The New England Journal of Medicine; 305(20): 1176-1181, 1981.
100. Lowrie E.G., Lew N.L.: Death Risk in Hemodialysis Patients: The Predictive Value of Commonly Measured Variables and an Evaluation of Death Rate Differences Between Facilities. Am. J. of Kidney Dis., XV(5): 458-482, 1990.
101. Luehmann, D.A., Keshaviah P.R., Ward R.A., Klein E.: A Manual on Water Treatment for Hemodialysis, U.S. Department of Health and Human Services. Maryland, 1989.
102. Ma K. W., Greene E.L., Raij L.: Cardiovascular Risk Factors in Chronic Renal Failure and Hemodialysis Populations. Am. J. Kidney Dis., XIX(6): 505-513, 1992.
103. Malchesky P.S., Ellis P., Nosse C., Magnusson M., Lan Khorst B., Nakamoto S.: Direct quantification of dialysis. Dialysis & Transplantation; 11:42-29, 1982.
104. Malik S., Winney R.J., Ewing: Chronic Renal Failure and Cardiovascular Autonomic Function. Nephron; 43: 191-195, 1986.
105. Mallamacci F., Zoccali C., Ciccarelli M. and Briggs J.D.: Autonomic function in uremic patients treated by hemodialysis or CAPD and in transplant patients. Clinical Nephrology; 25(4): 175-180, 1986.
106. Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S.: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation; 84: 482-492, 1991.
107. Man N.K., Chauveau P., Kuno T., Pognet J.L., Janai M.: Phosphate removal during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration. Asaio Transaction 37: M463-M465, 1995.
108. Manohar N.L., Gorfion P.C., Namba T., Louis B.M. and Lipner H.I.: Rapid Improvement of uremic Neuropathy on Short High-efficiency Hemodialysis with Special Reference to Middle Molecules. Trans. Am. Soc. Artif. Organs; XXXIII: 274-279, 1987.

109. Marckmann P.: Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy. J. Intern. Med., 226: 429-432, 1989.
110. Massry & Glassock: Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins. Third Edition, 1995.
111. McLeod J.G., Tuck R.R.: Disorders of the Autonomic Nervous System: Part1. Annals of Neurology; 21: 419-430, 1987.
112. Mion C.M., Canaud B., Garred L.J., Stec F., Mguyen Q.V.: Sterile and Pyrogen-Free Bicarbonate Dialysate: A Necessity for Hemodialysis Today. Adv. Nephrol.; 19:275-314, 1990.
113. Mrowka Ch., Schiffel H.: Comparative Evaluation of β 2-Microglobulin in Removal by Different Hemodialysis Membranes: A Six-year Follow-Up. Nephron; 63: 368-369, 1993.
114. Myers G.A., Martin G.J., Magid N.M., Barnett P.S., Shcaad J.W., Weiss J.S., Lesh M., Singer D.H.: Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: Comparison to other methods. IEEE Trans. Bio Eng; 12:1149-1156, 1986.
115. Nissenson A.R., Fine R.N., Gentle D.E.: Clinical Dialysis. Apleton & Lange eds, Connecticut. Second Edition, 1990.
116. Odell R.A., Slowiaczek P., Moran J.E., Schindhelm K.: Beta2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. Kidney Int.; 39: 909- 919, 1991.
117. Ono S., Momose T., Asai T., Kaneco M., Koide K., Nagao K.: Peripheral neuropathy associated with dialysis amyloidosis. Letter. Lancet, 1993.
118. Otte K.E., Jansen T.M., Knudsen F., Antonsen S., Jrgensen K.A.: Does the Method of Heparinisation Influence the Biocompatibility of Dialysis Membranes?. Nephrol. Dial Transplant.; 6: 62-65, 1991.

- 119.Parker III T.F., Husni L., Huang W., Lew N., Lowrie E.G. and Dallas Nephrology associates: Survival of Hemodialysis Patients in the United States Is Improved with a Greater Quantity of Dialysis. Am. J. of Kidney Dis.; 23(5): 671-680, 1994.
- 120.Petersen J., Moore Jr R.M., Kaczmarek R.G., Singh B., Yeh F., Hamburger S. and Kankam M.: The Effects of Reprocessing Cuprophane and Polysulfone Dialyzers on B2-Microglobulin Removal From Hemodialysis Patients. Am. J. of Kidney Dis.; XVII(2): 174-178, 1991.
- 121.Pollock P., Lehmon J.M.: Administering a High Flux Dialysis Program. Contemporary Dial. & Nephrol.; march:34-36,42,1989.
- 122.Robles N.R., Murga L., Galvan S., Esparrago J.F. and Sanchez-Casado E.: Hemodialysis with Cuprophane or Polysulfone. Effects on Uremic Polyneuropathy. Effects on Uremic Polyneuropathy. Am. J. of Kidney Dis.; 21(3): 282-287, 1993.
- 123.Roger S.D., Baker L.R.I. and Raine A.E.G.: Autonomic dysfunction and the development of hypertension in patients treated with recombinant human erythropoietin(r-HuEPO). Clinical Nephrology; 39(2): 103-110, 1993.
- 124.Ronco C., Feriani M., Chiaramonte S., Conz P., Brendolon A., Bragantini L., Milan M., Fabris A., Dell'Aquila R., Dissegna D., Crepaldi C., Agazia B., Finocchi G., De Dominicos E. and LaGreaca G.: Impact of High Blood Flows on Vascular Stability in Haemodialysis. Nephrol. Dial. Transplant.; Suppl1: 109-114, 1990.
- 125.Rotellar E., Martinez E., Samsó J.H., et al: Why dialyse more than 6 hour a week? Trans. Artif. Intern. Organs; 31:538, 1985.
- 126.Sargent J.A., Gotch F.A.: Mathematic modeling of dialysis therapy. Kidney Int.; 18(Suppl0): 2-10, 1980.
- 127.Sargent J.A., Gotch F.A.: The analysis of concentration dependence of uremic lesions in clinical studies. Kidney Int.; 7(Suppl):3-35,1975.

- 128.Sargent J.A.: Control of dialysis by a single-pool urea Kinetic model: The National Cooperative Dialysis Study. Kidney Int.;23, Suppl13:S19-S25, 1983.
- 129.Sargent J.A.: Shortfalls in the Delivery of Dialysis. Am. J. of Kidney Dis., XV(5): 500-510, 1990.
- 130.Schaefer R.M., Paczek L. and Heidland A.: Supression of B2-Microglobulin Release from Lymphocytes by Dialysis Membranes. Nephrol. Dial. Transplant. 3;(Suppl3): 53-56, 1991.
- 131.Schlifer C.R., Snyder S., Jones K.: The influence of urea Kinetic modeling on gross mortality in hemodialysis. J. Am. Soc. Nephrol.2: 349, 1991.
- 132.Schmidt D.F., Schniepp B.J., Kurtz S.B. and McCarthy J.T.: Inaccurate Blood Flow Rate During Rapid Hemodialysis. Am. J. of Kidney Dis.; XVII(1): 34-37, 1991.
- 133.Schoenfeld P.Y., Henry R.R., Laird N.M., Roxe D.M.: Assessment of nutritional status of the National Cooperative Study population. Kidney Int.,23(Suppl.13): 80-88, 1983.
- 134.Schulman G.: A review of the concept of biocompatibility. Kidney Int.; 43(Suppl41): S209-S212, 1993.
- 135.Scribner B.H., Baccay P.C., Holar E.M., et al: The current status of research on middle molecules. Workshop on Dialysis and Transplation. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 1: 76-79, 1972.
- 136.Seirup J.: Does Patient Mental Status Clinically Improve on High Flux Dialysis? Contemporary Dial. & Nephrol. :38-40,42, 1989.
- 137.Senti N., Romero R., Pedro-Botet J., Pelegri A., Nogues X. and Rubiés-Prat J.: Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. Kidney Int.; 41: 1394-1399,1992.
- 138.Shaldon S., Beau M., Deshodt G., et al: Two years clinical experience with short hour high efficiency hemodiafiltration. Proc. Dial. Transplant. Forum, 10: 285-287, 1980.

139. Shaldon S., Koch K.M.: Survival and Adequacy in Long-Term Hemodialysis. Nephron; 59: 353-357, 1991.
140. Shaldon S.: Unanswered questions pertaining to dialysis adequacy in 1992. Kidney Int.; 43(Suppl41): S274-277, 1993.
141. Singer D.H., et al: Low rate variability and sudden cardiac death. J. Eletrocardiol.21: 546-555, 1988.
142. Skroeder N.R., Jacobson S.H., Holmquist B., Kjellstrand P. and Kjellstrand C.M.: β 2-Microglobulin Generation and Removal in Long Slow and Short Fast Hemodialysis. Am. J. of Kidney Dis.; 21(5): 519-526, 1993.
143. Solders G., Person A. and Gutierrez A.: Autonomic dysfunction in non-diabetic terminal uraemia. Acta Neurol. Scand.; 71: 321-327, 1985.
144. Spallone V. et al: Autonomic Neuropathy and Secondary Hyperparathyroidism in Uraemia. Nephrol. Dial. Transplant. Suppl.1: 128-130, 1990.
145. Spallone V. et al: Autonomic neuropathy and secondary hyperparathyroidism in uraemia. JANS; 30: S149-152, 1990
146. Stiller S., Mann H., Brunner H.: Backfiltration in Hemodialysis with Highly Permeable Membranes. Am. J. of Kidney Dis.; 22(6): 400-404, 1993.
147. Stojceva-Taneva O., Marin G., Polenakovic M., Stojcev S., Stojkovski L.: Autonomic Nervous System Dysfunction and Volume Nonresponsive Hypotension in Hemodialysis Patients. Am. J. Nephrol.; 11: 123-126, 1991.
148. Streicher, E., Shneider, H.: The next generation of dialysis membranes: barriers are pathways. Contr. Nephrol.; 44: 125-136, 1985.
149. Tagnér R. and Lindholm B.: Vibratory perception threshold compared with nerve conduction velocity in the evaluation of uremic neuropathy. Acta Neurol. Scand.; 71: 284-289, 1985.

150. Takesawa S., Ohashi H., Hidai H., Sakai K.: Effects of Membrane Structure on Removal of Low Molecular Weight Proteins. Artificial Organs; 11(6): 495-497, 1991.
151. Taneva O.S., Masin G., Polenakovic M., Stoccev S., Stojkovski L.: Autonomic Nervous System Dysfunction and Volume Nonresponsive Hypotension in Hemodialysis Patients. Am. J. Nephrol.; 11:123-126, 1991.
152. Taniguchi H., Ejiri K. and Baba S.: Improvement of Autonomic Neuropathy after Mecobolamin Treatment in Uremic Patients on Hemodialysis. Clinical Therapeutics; 9(6): 607-615, 1987.
153. Tattersall J.E., Cramp M., Shannon M., Farrington K. and Greenwood R.N.: Rapid high-flux dialysis can cure uraemic peripheral neuropathy. Nephrol. Dial. Transpl.; 7: 539-540, 1992.
154. Teschan P.E.: Clinical Estimates of Treatment Adequacy. Artificial Organs; 10(3): 201-204, 1986.
155. Tinghitella and Edberg S.C.: Agglutination Tests and Limulus Assay for the Diagnosis of Infectious Diseases. In: Diagnostic Technologies in Clinical Microbiology, cap.9: 61-70 1991.
156. USRDS Annual Data Report 1991: IV. Methods of ESRD Treatment. Am. J. of Kidney Dis., XVIII(5), Suppl2: 38-48, 1991.
157. Van Holder R., Ringoir S., Dhondt A., et al: Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients: A prospective and cross-sectional study. Kidney Int.;39: 320-327, 1991.
158. Van Ravenswaaij-Arts C.M.A., Kollée, Stoeltinga et cols.: Heart Rate Variability. Annals of Internal Medicine; 118(6): 434-447, 1995.
159. Vita G., Savica V., Pugliese R.M., Marabello L., Bellingeri G. and Messina C.: The course of autonomic neural function in chronic uraemic patients during haemodialysis treatment. Nephrol. Dial. Transplant; 7: 1022-1025, 1992.

160. Vlcek D.L., Burrws-Hudson S.: Q.A. Challenges in Short Dialysis. Nephrology News and Issues; :12-14, 1990.
161. Vlcek D.L., BA, CHT: Staying Tuned in to the High-Tech World. Part 2: Dialysis Delivery Systems. Dialysis & Transplantation, 18(8): 453-458, 1989.
162. Vlcek K.D.L., BA, CHT: Staying Tuned in to the High-Tech World: Part 3: Water treatment update. Dialysis & Transplantation, 19(3): 119-121, 1990.
163. von Albertini B., Bosch J.P.: Short Hemodialysis. Am. J. Nephrol.; 11: 169-173, 1991.
164. von Albertini B., Miller J.H., Gardner P.W., Shinaberger J.H.: High-Flux Hemodiafiltration: Under six hours/week Treatment. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs; XXX: 227-231, 1984.
165. von Albertini B.: High-Efficiency Hemodialysis: An Overview. Contr. Nephrol., 61:37-45, 1988.
166. Vybiral T., Bryg R.J., Maddens M.E., Bhasin S.S., Cronin S., Boden W.E., Lehmann M.H.: Effects of transdermal scopolamine on heart variability in normal subjects. Am. J. Cardiol.; 65: 604-608, 1990.
167. Vybiral T., Bryg R.J., Maddens M.E., Boden W.E.: Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. Am. J. Cardiol.; 63: 1117-1120, 1989.
168. Wauters, J. P., Bercini-Pansiot S., Gilliard N., Stauffer J.C.: Short hemodialysis: Long-Term Mortality and Morbidity. Artificial Organs; 10(3): 182-184, 1986.
169. Zar J.H.: Bioestatistical Analysis. 2nd Ed., Prentice Hall Inc. Englewood Cliffs, New Jersey, 1984.
170. Zehnder C. and Blumberg A.: Influence of dialyzer clearance measurement accuracy on haemodialysis prescription based on Kt/V. Nephrol. Dial. Transplant.; 9: 753-757, 1994.

171.Zucchelli P., Santoro A.: Inorganic phosphate removal during different dialysis procedures. Int. J. Artif. Organs; 10: 173-178, 1987.