

Cibele Tais Puato de Almeida

**ESTUDO COMPARATIVO DA MECÂNICA
VENTILATÓRIA DE PACIENTES COM LESÃO RENAL
AGUDA SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE DIÁRIA OU A
DIÁLISE PERITONEAL CONTÍNUA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de
Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título
de Doutor

Orientador: Dr André Luis Balbi

Co-Orientador: Dra Daniela Ponce

Botucatu – 2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE- CRB 8/5651

Almeida, Cibele Taís Puato de.

Estudo comparativo da mecânica ventilatória de pacientes com lesão renal aguda submetidos a hemodiálise diária ou a diálise peritoneal contínua / Cibele Taís Puato de Almeida. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" , Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: André Luís Balbi

Coorientador: Daniela Ponce

Capes:40101002

1. Rins - Doenças. 2. Insuficiência renal aguda. 3. Diálise peritoneal. 4. Hemodiálise. 5. Respiração artificial

Palavras-chave: Diálise peritoneal contínua; Hemodiálise diária; Lesão Renal Aguda; Mecânica ventilatória; Ventilação mecânica invasiva.

Epígrafe

“Eu pensava que nós seguíamos caminhos já feitos, mas parece que não os há.

O nosso ir faz o caminho.”

(C.S.Lewis)

Dedicatória

Aos meus pais, Maria Cecília e Itagiba, que me mostraram o caminho a seguir e proporcionaram os meios necessários para minha formação. É por vocês que tudo isso faz sentido.

Aos meus irmãos, Neto e Vitor, que foram sempre o meu apoio, minha direção e o meu refúgio. Vocês são responsáveis pela realização desta conquista.

Ao meu orientador, Prof. Dr. André Luís Balbi, pela oportunidade, confiança e apoio. Minha eterna gratidão pela valiosa orientação que tornou real a realização de um sonho.

À minha admirável coorientadora, Dra. Daniela Ponce, por toda a disponibilidade, dinamismo, paciência e ensinamentos transmitidos.

À minha melhor amiga, Juliana Grejo, que foi fundamental para a conclusão deste trabalho me fortalecendo nos momentos difíceis.

Agradecimentos

À Deus, por todas as bênçãos recebidas.

Ao grupo de Apoio a Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, e em especial ao Prof. José Eduardo Corrente, pela prestimosa colaboração na análise estatística.

À minha tia, Guaraciaba, que contribuiu com a minha formação e é responsável pelo que sou hoje.

À Ana Carolina Demarchi, pelo apoio no trabalho e pela amizade e cumplicidade em todos os momentos.

Às funcionárias do grupo de Lesão Renal Aguda, Lau, Elzinha e Cris. Verdadeiros anjos, essenciais para a realização deste trabalho.

À equipe de nutricionistas do grupo de Lesão Renal Aguda, Marina, Milene e Cassiana, por toda colaboração na execução deste trabalho e pelo imenso carinho e amizade.

Ao médico intensivista Dr. Fábio Yamaguti, por seus ensinamentos, sua atenção e sua amizade.

Aos docentes, Dra. Ana Gut e Dra. Suzana Tanni, por todas as sugestões no exame geral de qualificação.

A toda equipe de médicos do Setor de Terapia Intensiva de Adultos, da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial ao Dr. Bira, Dr. Bazuca, Dr. Luís, Dra. Ana Cláudia, Dra. Alice e Dr. Iver, por toda ajuda na realização deste trabalho e por me acolherem com muito carinho.

Aos residentes em nefrologia, pela colaboração durante a coleta de dados.

À minha tia, Guaraciema, por todo seu apoio e carinho e todos os momentos.

A todos os meus amigos queridos, Juliana, Cassiana, Amanda, Carol, Paula ZM, Camila, Léo, Paula, Breno, Luciana, Larissa, Érica, Fábica, Bianca e Camilinha por terem feito parte da minha vida e por terem tornado toda a jornada mais leve e mais feliz.

Lista de Abreviaturas.....	8
Capítulo 1 – Revisão da Literatura	9
Implicações da Lesão Renal Aguda e dos Métodos de Diálise na Função Respiratória.....	9
I- Lesão Renal Aguda e Função Pulmonar	9
II- Implicações dos métodos dialíticos na função respiratória de pacientes com LRA.....	11
II.1. Diálise Peritoneal.....	12
II.2. Hemodiálise.....	13
Conclusões.....	16
Capítulo 2 – Proposta de 2 artigos científicos.....	17
2.1 Metodologia.....	17
Análise Estatística.....	21
2.2. Proposta de Artigo científico 1.....	22
Hemodiálise Diária na Função Respiratória de Pacientes com Lesão Renal Aguda em Ventilação Mecânica Invasiva.....	22
Resumo.....	22
Abstract.....	24
Introdução.....	25
Resultados.....	26
Avaliação Respiratória.....	28
Avaliação da Ultrafiltração e do Balanço Hídrico.....	28
Discussão.....	29

2.3. Proposta de Artigo científico 2	33
Estudo Comparativo da Mecânica Ventilatória de Pacientes com Lesão Renal Aguda submetidos a Hemodiálise Diária ou a Diálise Peritoneal Contínua	33
Resumo.....	33
Abstract.....	35
Introdução.....	37
Resultados.....	38
Avaliação da Mecânica Respiratória.....	41
1-Em cada Grupo.....	41
2-Entre os Grupos.....	42
Avaliação do Índice de Oxigenação.....	44
Avaliação da Ultrafiltração e do Balanço Hídrico.....	45
Discussão.....	48
 Capítulo 3 – Conclusões Finais	52
 Capítulo 4 – Referências Bibliográficas	53

Lista de Abreviaturas

- LRA:** Lesão Renal Aguda
- AKIN:** Acute Kidney Injury Network
- LPA:** Lesão Pulmonar Aguda
- SDRA:** Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
- VMI:** Ventilação Mecânica Invasiva
- PEEP:** Positive End-Expiratory Pressure
- DP:** Diálise Peritoneal
- HD:** Hemodiálise
- PIA:** Pressão Intra-Abdominal
- CPT:** Capacidade Pulmonar Total
- CRF:** Capacidade Residual Funcional
- DPAV:** Diálise Peritoneal de Alto Volume
- DRC:** Doença Renal Crônica
- Cest:** Complacência Estática
- Rsr:** Resistência do Sistema Respiratório
- Cdin:** Complacência Dinâmica
- TCLE:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- NTA:** Necrose Tubular Aguda
- DPC:** Diálise Peritoneal Contínua
- UF:** Ultrafiltração
- BH:** Balanço Hídrico
- Pplat:** Pressão de Platô
- PIP:** Pressão de Pico

Implicações da Lesão Renal Aguda e dos Métodos de Diálise na Função Respiratória

A Lesão Renal Aguda (LRA) pode ser definida como uma diminuição abrupta e sustentada da função renal, resultando em retenção de resíduos nitrogenados (uréia e creatinina) e não nitrogenados. Estima-se que 36 a 67% dos pacientes críticos apresentam um episódio de LRA durante o curso de sua doença, com mortalidade hospitalar geral elevada - cerca de 50% - apesar dos recentes avanços terapêuticos . Dos pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) que desenvolvem LRA, cerca de 13% necessitam de diálise, com mortalidade em torno de 80%¹⁻⁹.

Conforme proposto pelo *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*⁸, a LRA pode ser definida baseada em pequenos aumentos de creatinina sérica. Como aumento de 0,3 mg/dl nos níveis de creatinina para pacientes com creatinina sérica basal até 1,5 mg/dl ou aumento de 50 a 100% para pacientes com creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl .

Mais recentemente, foi proposto pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*¹⁰ uma nova definição de LRA associando a manutenção do critério diagnóstico utilizado pelo AKIN ao aumento da creatinina basal de 50% em até 7 dias. Entretanto, os estudos mais recentes ainda não utilizam este critério diagnóstico.

Como consequência da LRA, e dependendo da gravidade e duração, podem ocorrer distúrbios metabólicos - tais como acidose metabólica e hipercalemia - e mudanças no balanço dos fluidos corporais, com efeitos deletérios em todo o organismo⁴⁻⁹.

I- Lesão Renal Aguda e Função Pulmonar

Foi demonstrado, experimentalmente, que a LRA isquêmica leva a um aumento da circulação de citocinas e leucócitos ativados, resultando em infiltração celular de uma série de diferentes sistemas orgânicos. Considera-se, portanto, a LRA uma doença multissistêmica, que se relaciona à distância com outros órgãos e sistemas⁴⁻⁹.

Os rins e os pulmões são os órgãos mais frequentemente envolvidos na assim chamada “síndrome da falência de múltiplos órgãos”, havendo evidências de que a lesão renal pode afetar, de forma adversa, a função pulmonar.

Lesão Pulmonar Aguda (LPA) / Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e a LRA freqüentemente coexistem em um ambiente de terapia intensiva e esta combinação está associada com maior mortalidade. Estudos prévios descrevem a LRA como um fator de risco independente de óbito em pacientes criticamente enfermos, assim como no caso da insuficiência respiratória.

A LRA pode levar a complicações respiratórias relacionadas principalmente ao distúrbio ácido-básico, retenção hídrica, alteração de permeabilidade e inflamação induzidas pela uremia e pela presença de fatores inflamatórios¹¹⁻¹⁷.

Em condições normais, pulmões e rins mantêm o equilíbrio ácido-básico. A concentração de bicarbonato (HCO_3^-) é normalmente regulada pelos rins e a pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) é determinada pela ventilação alveolar. A acidose metabólica, presente na maioria dos casos de LRA, causa o aumento da demanda ventilatória através da alcalose respiratória compensatória e mais adiante pode surgir o rompimento da relação entre a necessidade ventilatória e a capacidade do paciente¹².

O edema pulmonar, muito freqüente nos pacientes com LRA, ocorre quando o líquido contido nos capilares pulmonares acumula-se no interstício e/ou espaço alveolar. Este acúmulo pode ser causado por aumento da pressão hidrostática dentro dos capilares ou por mecanismos anormais de *clearance* alveolar^{16,17}.

Estudos demonstram que a LRA pode aumentar a permeabilidade vascular pulmonar e subregular os canais iônicos críticos para absorção de fluidos pelos pulmões¹⁸.

Na década de 50 surgiram os primeiros estudos sobre a interação pulmão-rim relacionada à uremia¹⁹. Desde então, vem sendo utilizado o termo “pulmão urêmico” para referir-se ao aumento da permeabilidade e conseqüente congestão pulmonar devido à presença do soro urêmico. Mesmo após curto período de tempo após indução

experimental da LRA ocorre, nos pulmões, importante alteração da permeabilidade à água e a macromoléculas. Essa alteração é acompanhada por saída de água para o espaço extravascular e aumento da inflamação tecidual²⁰⁻²².

Os efeitos restritivos do edema pulmonar intersticial e alveolar aumentam o trabalho da respiração espontânea e podem contribuir para o desenvolvimento de insuficiência ventilatória aguda com necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI), sendo esta um preditor independente de mortalidade na LRA. Estes pacientes têm duas vezes mais chances de necessitar de VMI do que pacientes sem LRA, sendo esta necessidade ainda maior em pacientes dialíticos¹⁶. Vieira e cols²³ observaram que a capacidade de desmame ventilatório de pacientes com LRA também é prejudicada. Eles demonstraram que a duração do desmame da VMI, em dias, foi significativamente maior no grupo de pacientes com LRA em relação ao grupo controle.

A VMI pode alterar a perfusão renal através de mecanismos que incluem redução do débito cardíaco, redistribuição do fluxo intra-renal, estimulação de vias hormonais e simpáticas e liberação de mediadores inflamatórios (biotrauma)¹¹⁻¹³. Além disso, a VMI com o uso de estratégias ventilatórias não-protetoras, ou seja, sem limitação das pressões inspiratórias e do volume corrente e com uso inadequado de pressão positiva expiratória final (PEEP), podem lesar ainda mais os rins. Imai e cols²⁴ demonstraram que uma estratégia ventilatória não-protetora aumentou a apoptose de células epiteliais renais e elevou os níveis de marcadores bioquímicos de disfunção renal.

II- Implicações dos métodos dialíticos na função respiratória de pacientes com LRA

O suporte renal agudo disponível para os pacientes com LRA inclui a diálise peritoneal (DP) e a hemodiálise (HD) e pode ser realizado de modo intermitente ou contínuo^{2,3,5-7}. Não existem, até o presente momento, evidências da superioridade de qualquer um dos métodos para o tratamento dialítico dos pacientes com LRA e desta forma, a escolha do método dialítico depende da experiência do nefrologista e da

condição clínica do paciente no momento da indicação²⁵. Entretanto, qualquer método dialítico utilizado também pode promover efeitos sobre a função pulmonar.

II.1. Diálise Peritoneal:

A DP pode levar a alterações respiratórias relacionadas principalmente ao aumento da pressão intra-abdominal (PIA). Após a infusão do dialisato ocorre aumento da PIA com elevação e hipomobilidade diafragmática e disfunção dos músculos respiratórios devido a alterações em sua relação força-comprimento. Como consequência ocorre diminuição das pressões inspiratórias e expiratórias, da capacidade pulmonar total (CPT) e da capacidade residual funcional (CRF)²⁶⁻²⁸.

O pulmão, a caixa torácica e a cavidade abdominal compõem um sistema fechado, sendo o diafragma a interface de conexão entre eles. Quando há um aumento da pressão abdominal e diafragmática, conseqüentemente a pressão pleural é alterada levando a uma diminuição da complacência pulmonar e da capacidade pulmonar total como um todo²⁹. Um valor de PIA considerado normal para indivíduos hígidos, em respiração espontânea, varia de subatmosférica a zero mmHg. Em pacientes graves, internados em UTI, é tolerado um valor maior, entre 5 e 7 mmHg³⁰.

Pelosi e cols³¹, em modelo experimental com LPA, relatam que uma PIA de 12 mmHg é suficiente para causar importante diminuição na complacência pulmonar. Em um modelo experimental de LPA, o edema pulmonar aumentou em duas vezes o seu valor com a aplicação de uma PIA de 15 mmHg³².

Histologicamente são observadas grandes placas de atelectasia, nos lobos pulmonares inferiores, com a aplicação de uma PIA de 30 mmHg³³. PIA aumentada leva a ativação de neutrófilos com aumento do infiltrado inflamatório pulmonar e edema alveolar. Ambos, aumento das áreas de atelectasia e formação de edema, são importantes causas de diminuição da complacência pulmonar³⁴.

Por outro lado, nosso grupo mostrou recentemente, em estudo clínico, que pacientes submetidos a DP de alto volume (DPAV) sob VMI³⁵ não apresentaram aumento estatístico significativo da PIA. Além disso, o aumento apresentado não foi

sustentado, retornando a valores muito próximos do basal no terceiro dia de diálise, sem prejuízo da mecânica respiratória.

Da mesma forma, Werner e cols³⁶ avaliando 32 crianças com LRA submetidas à DP, encontraram redução da pressão média de vias aéreas, o que sugere melhora da mecânica ventilatória.

A DP pode afetar também os músculos respiratórios. A cavidade abdominal tem grande importância na função dos músculos do aparelho respiratório e como consequência da administração de líquidos podem ocorrer deslocamento da parede abdominal e alongamento da musculatura. Isto leva a alterações na relação força-comprimento dos músculos e, conseqüentemente, diminuição das pressões inspiratória e expiratória máximas^{27,37}. Siafakas e cols³⁷ mostraram que ambas as pressões são reduzidas durante a DP, voltando ao normal após a drenagem do dialisato. No entanto, estas alterações referem-se a pacientes com doença renal crônica, submetidos à DP ambulatorial contínua.

Sugere-se que a DP possa levar à redução da CRF. Esta, quando reduzida, pode ocasionar o colapso de pequenas vias aéreas, que por sua vez causa uma diminuição na relação ventilação-perfusão e, conseqüentemente, hipoxemia arterial²⁸. No entanto, Sagy e Silver³⁸ encontraram aumento da relação PaO₂/FiO₂ com a utilização da DP em pacientes pediátricos com LRA.

Da mesma forma, nosso grupo mostrou que a hipoxemia apresentada pelos pacientes não foi piorada pela DP. Ao contrário, a relação PaO₂/FiO₂ aumentou progressivamente.

II.2. Hemodiálise:

A HD também pode influenciar a função respiratória. Uma dessas alterações é a hipóxia, principalmente quando se utilizam membranas não biocompatíveis. O contato entre o sangue e o circuito extracorpóreo pode levar a uma estimulação de neutrófilos que causa acúmulo de células nos pulmões^{16,17}. No entanto, atualmente esse problema foi corrigido com membranas mais biocompatíveis, como a polisulfona.

Além disso, a hipoxemia pode ser explicada por diminuição da ventilação alveolar em resposta à difusão de CO₂ dentro do dialisato. Com isso, o conteúdo de CO₂ no sangue venoso reduz e, conseqüentemente, ocorre diminuição do estímulo ventilatório central e da ventilação minuto. Como a ventilação alveolar diminui e a extração de O₂ permanece a mesma, a PaO₂ também diminui^{16,17}.

Estudos demonstram que a pressão arterial de oxigênio reduz após o início da HD, chegando ao menor valor após 30-60 minutos e então retornando aos níveis pré-díalise no término do procedimento^{16,17}.

Por outro lado, os métodos dialíticos poderiam melhorar a função pulmonar através da correção de distúrbios eletrolíticos, retirada de volume, mediadores inflamatórios e toxinas urêmicas.

A intensa reposição volêmica, bastante utilizada em pacientes sépticos internados em UTI possui efeitos adversos bem evidentes nos pulmões. Estudos clínicos associam balanço hídrico positivo a um pior prognóstico pulmonar³⁸⁻⁴⁰.

Lopes e cols⁴¹ avaliaram 80 pacientes com LRA e Doença Renal Crônica (DRC) e observaram um aumento da Compacência Estática (Cest) após a HD. Esse comportamento foi justificado pelos autores pela ocorrência de redistribuição da ventilação pulmonar após a retirada de volume pela ultrafiltração.

Huang e cols⁴² avaliaram 14 pacientes com LRA e DRC em VMI e observaram melhora em parâmetros de mecânica respiratória, tais como Resistência do Sistema Respiratório (Rsr) e Complacência Dinâmica (Cdin), atribuindo tais resultados à ultrafiltração alcançada. Chen e cols⁴³ em avaliação com 14 pacientes com LRA e DRC, observaram melhora da Rsr correlacionada com a perda volêmica ($r=0,71$; $p<0,005$). Os autores sugeriram que o balanço negativo produzido pela HD poderia levar à diminuição do edema peribrônquico.

Steinhorst⁴⁴ avaliou a influência da HD na mecânica respiratória de pacientes com LRA e DRC sob VMI e não encontrou nenhuma alteração significativa no período de 4 horas. Em contrapartida, observou que houve uma relação significativa entre a melhora da Cdin com a diminuição da creatinina plasmática, sugerindo que a possível

retirada de toxinas urêmicas durante a HD seja capaz de melhorar a mecânica respiratória.

Honore e cols⁴⁵ avaliaram os efeitos da hemofiltração de alto volume em pacientes com choque séptico e encontraram melhores resultados, por exemplo, na saturação do sangue venoso misto e na entrega de oxigênio aos tecidos no grupo hemofiltração veno-venosa contínua.

Nosso grupo avaliou, em estudo anterior, 68 pacientes com LRA submetidos a HD e encontraram melhora na mecânica ventilatória e também da oxigenação, mostrada pelo aumento da Cest e da relação PaO₂/FiO₂ após a HD⁴⁶.

No entanto, Hoste e cols⁴⁷ avaliaram uma única sessão de 24 horas de hemodiálise venovenosa contínua, em pacientes com LRA e LPA associadas, não encontrando alterações significativas na mecânica ventilatória. Apesar disso, a relação PaO₂/FiO₂ apresentou tendência a melhora, com 20% de aumento durante a terapia, sem diferença estatística significativa.

É provável também que a retirada de mediadores inflamatórios durante a HD possa ter influência sobre a função respiratória. As interleucinas 6 e 8 parecem ter um papel fundamental no desenvolvimento da LPA e seu peso molecular (21kDa e 8kDa, respectivamente) está abaixo do ponto de corte dos filtros da HD⁴⁸. Em modelo experimental com LPA, a hemofiltração promoveu melhora da oxigenação e da função pulmonar, independentemente da retirada de líquidos⁴⁹. Su e cols⁵⁰, em modelo experimental, encontraram diminuição significativa das interleucinas 6 e 8 no plasma, no grupo submetido a hemofiltração. Além disso, houve diminuição da concentração de albumina no lavado broncoalveolar no mesmo grupo, sugerindo que a retirada de mediadores inflamatórios pela HD leva à diminuição da permeabilidade vascular pulmonar e com isso diminuição da inflamação tecidual e do edema pulmonar.

Com base nessa hipótese, estudos clínicos com a utilização da HD no tratamento de pacientes com sepse têm sido realizados. Piccini e cols⁵¹ avaliaram retrospectivamente 80 casos de pacientes com choque séptico associados à SDRA. Eles compararam 40 indivíduos que receberam hemofiltração isovolêmica precoce com 40 indivíduos que receberam apenas o tratamento convencional e encontraram que o grupo

que recebeu hemofiltração aumentou significativamente a relação PaO₂/FiO₂, refletindo melhora da oxigenação. Os resultados deste estudo poderiam ser, pelo menos parcialmente, atribuídos ao controle do volume minuto dos pacientes avaliados. No entanto, Huang e cols⁴² avaliaram pacientes sob suporte ventilatório parcial, no modo pressão de suporte, e encontraram estabilidade no padrão respiratório sem hipoventilação ou hipoxemia arterial durante a HD.

A avaliação sequencial da resposta ventilatória com o tratamento dialítico sugere indicadores sobre a progressão da doença e permite o ajuste adequado dos parâmetros ventilatórios, respeitando os limites fisiológicos, com o intuito de aperfeiçoar a assistência, facilitar a sincronia do paciente com o respirador, auxiliar no programa de retirada da VM e proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes.

Conclusões

Apesar dos avanços tecnológicos, a mortalidade da LRA permanece elevada, principalmente quando associada a disfunção de órgãos distantes. As complicações respiratórias são particularmente comuns nesses pacientes e podem alterar adversamente o prognóstico. Dentre as complicações respiratórias, predominam as resultantes do edema pulmonar, mas também podem estar relacionadas a ação inflamatória de toxinas urêmicas e mediadores inflamatórios.

Os métodos dialíticos utilizados no tratamento dos pacientes com LRA, como a HD e a DP, podem afetar a função pulmonar. Em relação a DP, estudos avaliando a função respiratória de pacientes com LRA são muito escassos e de difícil comparação pela diferença metodológica. Considerando os dados mais consistentes sugere-se melhora da mecânica respiratória e da oxigenação. Estudos clínicos e experimentais também mostram melhora da mecânica pulmonar e da oxigenação após a HD.

Devem ser realizados outros estudos para melhor estabelecer o inter-relacionamento entre LRA dialítica e lesão pulmonar e seu impacto no desfecho dos pacientes.

Capítulo 2- Propostas de 2 artigos científicos

A seguir são apresentadas propostas de dois artigos científicos a partir de uma mesma metodologia e dos resultados obtidos neste trabalho.

2.1 Metodologia

Estudo tipo coorte prospectiva que avaliou pacientes internados no Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Botucatu e acompanhados pelo Grupo da LRA da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, durante 48 meses consecutivos.

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (Parecer 520362). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado por um responsável pelo paciente no momento da primeira avaliação.

Foram estudados pacientes portadores de LRA de origem renal por Necrose Tubular Aguda (NTA), com necessidade de diálise, submetidos a entubação orotraqueal e VMI, internados em leitos de UTI do HC-UNESP .

LRA foi definida de acordo com os valores de creatinina sérica, conforme proposto pelo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)⁸, com aumento de 0,3 mg/dl nos níveis de creatinina para pacientes com creatinina sérica basal até 1,5 mg/dl ou aumento de 50 a 100% para pacientes com creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl.

Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, aqueles submetidos à transplante renal, gestantes com qualquer idade gestacional, pacientes submetidos à traqueostomia, naqueles que não foi possível realizar as medidas de mecânica respiratória adequadamente por impossibilidade de sedação profunda, pacientes em recrutamento alveolar (com PEEP > 10 cmH₂O) e portadores de DRC avançada (creatinina sérica basal > 4 mg/dL)

As indicações clássicas de diálise foram a presença de pelo menos um dos critérios abaixo:

- uremia (pacientes com sintomas urêmicos, independente dos níveis de uréia sérica);
- azotemia (níveis séricos de uréia igual ou superior a 250 mg/dl);
- hiperpotassemia refratária ao tratamento clínico, na presença de potássio sérico acima de 6 mEq/l;
- acidose metabólica de difícil controle (bicarbonato sérico abaixo de 10 mEq/l com acidemia persistente apesar da reposição);
- hipervolemia clínica resistente à terapêutica diurética agressiva.

Métodos de diálise utilizados:

HD

Uma sessão de HD durou, pelo menos, 3 horas e as sessões foram realizadas seis vezes por semana. Um cateter duplo lúmen para o acesso venoso central (jugular, subclávia ou veia femoral, dependendo da facilidade de acesso) foi inserido cegamente à beira do leito, por nefrologistas sob anestesia local. Foram utilizadas máquina de HD com controle volumétrico (*Fresenius 4008F*) e dialisadores de polissulfona (*HF 6 ou 8*) com Kt/V prescrito de 1,2 por sessão. As concentrações de bicarbonato, potássio e sódio do dialisato foram ajustados de acordo com as necessidades individuais.

DPC

A DPC foi realizada utilizando cicladora, cateter flexível e grande volume de líquido de diálise, conforme descrito em estudos anteriores^{25,52}. Cada sessão de DPC teve duração de 24 horas, e as sessões foram contínuas, ou seja, realizadas 7 vezes por semana. O volume de dialisado total por sessão variou de 36 a 44 L. O acesso peritoneal foi estabelecido através do implante percutâneo do cateter de *Tenckhoff* utilizando-se trocarer, realizado por nefrologista. A solução de diálise utilizada foi a *Dianeal Baxter* (Na=135 mEq/L, Ca=3.5mEq/L, K=0 mEq/L, Mg=1.5 mEq/l, lactato=40 mEq/L,

glicose= 1.5, 2.5 ou 4.25%), com trocas realizadas por meio da *Cicladora Homechoice (Baxter)*. O Kt/V prescrito foi de 0,60 por sessão.

A escolha do método dialítico para cada paciente foi realizada pelo médico nefrologista assistente, baseado em protocolo elaborado pelo Grupo de Lesão Renal Aguda do HC-FMB.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos, de acordo com o método de diálise utilizado:

- Grupo DPC: pacientes submetidos à diálise peritoneal contínua de alto volume
- Grupo HD: pacientes submetidos a hemodiálise diária

O protocolo de estudo foi composto por dados gerais, avaliação da mecânica respiratória, da oxigenação, da Ultrafiltração (UF) ocorrida durante cada sessão de diálise e do BH de 24 horas.

Na avaliação geral foram verificados número de sessões de diálise, gênero, idade, etiologia da NTA (isquêmica / associada a sepse ou mista), presença de sepse, presença de oligúria, indicação de diálise (azotemia, hipervolemia ou outra), uso de drogas vasoativas, escores prognósticos geral (APACHE II) e específico para LRA (ATN-ISS), Proteína C reativa (PCR), e relação PaO₂/FiO₂.

A avaliação da mecânica ventilatória foi composta pela Complacência Estática (Cest) e pela Resistência do Sistema Respiratório (Rsr).

Os pacientes foram avaliados nos períodos pré e pós- diálise, compreendendo até 2 horas antes e após o término do procedimento. Cada paciente foi avaliado por até três sessões de diálise consecutivas. Para o artigo científico 1 os pacientes foram avaliados nos momentos M1, M3 e M5 (antes de cada sessão de diálise) e M2, M4 e M6 (após cada sessão de diálise), enquanto que para o artigo científico 2 as avaliações foram nos momentos 1, 2 e 3 (Pré-diálise) e 1, 2 e 3 (Pós-diálise).

Antes de cada avaliação da mecânica ventilatória, os pacientes foram submetidos à hiperinsuflação manual com bolsa reservatório (AMBU) e aspiração traqueal

conforme recomendações da *American Association of Respiratory Care*⁵³, para evitar a presença de secreções e rolhas nas vias aéreas.

As medidas de complacência e resistência necessitaram da curarização do paciente para eliminar o esforço inspiratório espontâneo⁵⁴⁻⁵⁷. Porém, como os pacientes com insuficiência renal podem ter maior dificuldade na metabolização de relaxantes musculares, o que pode prolongar o bloqueio neuromuscular, aqueles que não estavam previamente sedados (em alguns casos também curarizados) foram temporariamente sedados (em “bolus”), de acordo com avaliação e prescrição do médico plantonista da unidade, até atingirem nível de sedação profunda (-5 na escala de *Richmond de Agitação-Sedação* – RASS⁷²) e ausência de esforço inspiratório espontâneo.

Todos os pacientes incluídos no estudo estavam sendo ventilados com respiradores mecânicos da marca *Hamilton Medical*, linha *Galileo* ou *Raphael*.

Para a cálculo da Cest foi necessária a monitorização do Volume Corrente (Vt), da Pressão de Platô (PPLAT) e da PEEP total e para o cálculo de Rsr foi necessária a monitorização da pressão de pico inspiratória (PIP), da PPLAT e do fluxo inspiratório (V’).

Após verificação de ausência de esforço respiratório através do sensor do respirador, os parâmetros ventilatórios foram alterados. Foi utilizado o modo ventilatório controlado a volume, com fluxo constante (onda quadrada), pausa inspiratória de pelo menos 2 segundos, PEEP de 0 cmH₂O e volume corrente de 6 ml/Kg (peso ideal)⁵⁴⁻⁵⁷.

A eficiência das trocas gasosas foi avaliada pelo índice de oxigenação (IO) que corresponde à relação da pressão arterial de oxigênio sobre a fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂)⁵⁴.

Foram avaliados os parâmetros de UF por sessão de diálise e BH de 24 horas nos dias 1, 2 e 3.

Os pacientes foram acompanhados, pela mesma pesquisadora, a partir do momento de indicação de diálise até o término do protocolo do estudo.

Análise Estatística

O cálculo do tamanho amostral foi realizado considerando um teste de hipótese monocaudal, com aumento de 20% no parâmetro Cest após a sessão dialítica (ou com diferença de 20% no parâmetro Cest entre os momentos pré e pós diálise), erro alfa de 5% e poder do teste de 80%. Estimou-se uma necessidade de 38 sessões de diálise analisadas para cada momento.

Para análise dos dados foi utilizado o programa SAS for Windows, versão 9.1.3.

A apresentação das características da população estudada foi realizada por meio de estatísticas descritivas de posição e variabilidade, sendo utilizada média com desvio padrão.

A comparação entre as características iniciais dos pacientes foi realizada através do teste *t de student*, *qui-quadrado* ou exato de *fisher*.

Para comparação das variáveis Cest e Rsr no tempo foi utilizado o modelo Anova de medidas repetidas, considerando uma distribuição Gama (assimétrica), seguido do teste de comparações múltiplas de *Wald*.

Para comparação das variáveis BH, UF e IO foi utilizado o modelo Anova de medidas repetidas e comparações múltiplas ajustado por *Tukey*.

Em todos os testes realizados, foi considerado o nível de significância de 5%.

2.2. Proposta de Artigo científico 1:

Hemodiálise Diária na Função Respiratória de Pacientes com Lesão Renal Aguda em Ventilação Mecânica Invasiva

Resumo

A Hemodiálise (HD) diária é uma alternativa para o tratamento de pacientes com Lesão Renal Aguda (LRA). Estudos mostram que esta modalidade de diálise pode levar a alterações da função pulmonar com impacto no prognóstico. A hipoxemia pode ocorrer pelo contato do sangue com o circuito extracorpóreo e pela difusão do CO₂ no dialisato. Por outro lado, a retirada de líquidos, mediadores inflamatórios e toxinas urêmicas pela HD pode levar à redução do edema pulmonar e conseqüentemente melhorar a função respiratória. O objetivo desse estudo foi avaliar a mecânica respiratória e a oxigenação de pacientes com LRA internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em Ventilação Mecânica Invasiva (VMI), submetidos à HD Diária. Metodologia: Estudo tipo coorte prospectivo que avaliou 94 pacientes com LRA em 234 sessões de HD. Foram avaliados, por até 3 dias, os parâmetros de mecânica respiratória como Complacência Estática (Cest) e Resistência do Sistema Respiratório (Rsr) e o Índice de Oxigenação (IO). Os pacientes foram avaliados nos momentos M1, M3 e M5 (pré-diálise) e M2, M4 e M6 (pós-diálise) em relação a Cest e Rsr e nos momentos 1, 2 e 3 em relação ao IO. Para comparação das variáveis Cest, Rsr e IO no tempo foi utilizado o modelo Anova de medidas repetidas, seguido do teste de comparações múltiplas de *Wald* ou *Tukey*. Foi considerado um nível de significância de 5%. Resultados: A Cest aumentou progressivamente (M1=39,4±21,4, M2=42,2±19, M3= 39,9±19, M4= 45,4±18, M5= 45,3±21 e M6= 55,5±25,2), com diferença estatística quando comparados os momentos M4 vs M1 (p= 0,004), M4 vs M3 (p= 0,0001), M4 vs M6 (p < 0,0001), M5 vs M1 (p= 0,04), M5 vs M3 (p= 0,018), M5 vs M6 (p < 0,0001), M6 vs M1 (p < 0,0001), M6 vs M2 (p < 0,0001) e M6 vs M3 (p < 0,0001). Da mesma

forma, a Rsr melhorou, apresentando diminuição após as sessões de HD (M1= 11,1±6,3, M2= 10,4±6,7, M3= 11,2±5,2, M4= 9,9±5, M5= 11±5,8, M6= 8,8±4,2). Houve diferença estatística quando comparados os momentos; M6 vs M1 (p= 0,0027), M6 vs M2 (p= 0,04), M6 vs M3 (p= 0,0015), M6 vs M5 (p= 0,0014) e M4 vs M3 (p= 0,0015). Conclusão: Este estudo mostra que pacientes com LRA, sob VMI, submetidos a HD Diária apresentam melhora da mecânica respiratória e da oxigenação.

Palavras-Chave: Lesão Renal Aguda, Hemodiálise Diária, Mecânica Respiratória, Oxigenação e Ventilação Mecânica Invasiva.

Abstract

Hemodialysis (HD) is an alternative treatment for acute kidney injury (AKI) patients. Studies have showed that the dialysis modality may lead to changes in pulmonary function with impact on prognosis. The hypoxemia may occur due to blood contact with the extracorporeal circuit and the diffusion of CO₂ in the dialysate. However, the removal of liquids, uremic toxins and inflammatory mediators by HD can lead to reduction of pulmonary edema and improve lung function. The aim of this study was to evaluate the respiratory mechanics and oxygenation of AKI patients admitted to Intensive Care Unit (ICU) undergoing invasive mechanical ventilation (IMV), and daily HD. Methodology: This prospective cohort study evaluated 94 AKI patients and 234 HD sessions. The respiratory mechanics parameters such as Static Compliance (C_{est}) and Resistance of the Respiratory System (R_{sr}) and Oxygenation Index (OI) were assessed for three days. Patients were evaluated at M1, M3 and M5 (pre-dialysis), and M2, M4 and M6 (after dialysis) in relation to C_{est} and R_{sr} and at times 1, 2 and 3 in relation to the OI. ANOVA model for repeated measures was used to compare the variables C_{est}, R_{sr} and OI followed by the multiple comparison Tukey or Wald Test. Significance level was 5%. Results: C_{est} increased progressively (M1 = 39.4 ± 21.4, M2= 42.2 ± 19, M3= 39.9 ± 19, M4 = 45.4 ± 18, M5 = 45.3 ± 21 and M6 = 55.5 ± 25.2), and there was significant statistically difference between M4 vs M1 (p = 0.004), M4 vs M3 (p = 0.0001), M4 vs M6 (p <0.0001), M5 vs M1 (p = 0.04), M3 vs M5 (p = 0.018), M5 vs M6 (p <0.0001), M1 vs M6 (p <0.0001), M2 vs M6 (p <0.0001) and M3 vs M6 (p <0.0001). Similarly, R_{sr} improved after HD sessions (M1 = 11.1 ± 6.3, M2= 10.4 ± 6.7, M3= 11.2 ± 5.2, M4 = 9.9 ± 5, M5 = 11 ± 5.8 e M6= 8.8 ± 4.2) and there was significant statistically difference between M1 vs M6 (p = 0.0027), M6 vs M2 (p = 0.04), M6 vs M3 (p = 0.0015), M5 vs M6 (p = 0.0014) and M3 vs M4 (p = 0.0015). Conclusion: This study showed that AKI patients undergoing IMV and daily HD have improved their respiratory mechanics and oxygenation.

Keywords: Acute Kidney Injury, Daily Hemodialysis, Respiratory Mechanics, Oxygenation and Invasive Mechanical Ventilation.

Introdução

A mortalidade da Lesão Renal Aguda (LRA) permanece elevada, especialmente quando associada à disfunção de outros órgãos como a lesão pulmonar aguda (LPA). No ambiente de terapia intensiva, são freqüentes pacientes com múltiplas disfunções orgânicas que necessitam de suporte dialítico e ventilatório^{13,18}.

A LRA pode aumentar a permeabilidade vascular pulmonar e subregular os canais iônicos críticos para absorção de fluidos pelos pulmões, levando a inflamação pulmonar, hemorragia, edema septal e apoptose¹⁸.

O suporte renal agudo disponível para os pacientes com LRA inclui a hemodiálise (HD) que pode ser realizado de modo intermitente ou contínuo. Estudos recentes demonstraram que a HD pode também ter impacto sobre a função pulmonar.

O contato entre o sangue e o circuito extracorpóreo pode levar a uma estimulação de neutrófilos que causa acúmulo de células leucocitárias nos pulmões²⁶. Estudos mostram que a pressão arterial de oxigênio (PaO₂) reduz após o início da HD. A magnitude da queda da PaO₂ varia de acordo com a composição química do dialisato e do tipo de membrana usada. Esta hipoxemia pode ser explicada também por diminuição da ventilação alveolar em resposta à difusão de CO₂ dentro do dialisato. Com isso, o conteúdo de CO₂ no sangue venoso reduz e, conseqüentemente, ocorre diminuição do estímulo ventilatório central e da ventilação minuto. Como a ventilação alveolar diminui e a extração de O₂ permanece a mesma, a PaO₂ também diminui^{16,17}.

Por outro lado, estudos clínicos mostram que o balanço hídrico (BH) positivo está associado a um pior prognóstico pulmonar, aumentando o tempo de ventilação mecânica invasiva (VMI) e dificultando a retirada da mesma³⁸⁻⁴⁰. Desta forma, é possível sugerir que a HD, através da retirada de líquidos e redução do BH, possa melhorar a mecânica ventilatória em pacientes com LRA. Baseado ainda em dados experimentais^{20-22,50,58}, a HD, ao reduzir os mediadores inflamatórios e as toxinas urêmicas, também pode, por este caminho, melhorar a mecânica ventilatória na LRA.

Apesar da importante associação entre LRA dialítica e comprometimento pulmonar com relação ao prognóstico e a mortalidade, os estudos avaliando a mecânica

ventilatória de pacientes com LRA em HD são muito escassos e de difícil comparação pela diferença metodológica.

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar a mecânica respiratória e a oxigenação de pacientes com LRA internados em UTI em VMI, submetidos à HD Diária.

Resultados

Foram avaliados 110 pacientes. Destes, 16 (15%) foram excluídos pelos seguintes motivos: óbito precoce (10%), traqueostomia (2,5%) e sedação insuficiente para promover ausência de esforço inspiratório espontâneo (2,5%).

Dos 94 pacientes restantes, 57,1% estavam em HD Estendida e 42,9% em HD Convencional. Trinta pacientes (31,9%) tiveram apenas 1 sessão avaliada, 18 (19,1%) 2 sessões e 46 (48,9%) 3 sessões, totalizando 234 sessões. A tabela 1 descreve os dados clínicos dos pacientes estudados.

Tabela 1- Apresentação clínica de pacientes estudados

	Hemodiálise
	(n= 94)
Sessões de Diálise	234
Gênero Masculino	61,7%
Idade	60±15
Etiologia da NTA:	
- Isquêmica / associada a sepse	84%
- Mista	16%
Presença de Sepse	90,6%
Presença de Oligúria	59,4%
Indicação de Diálise	
- Hipervolemia	35,2%
- Azotemia	33,8%
Uso de Droga Vasoativa	79,2%
APACHE II	24,7±4,5
ATN-ISS	0,64±0,18
PCR	21,9±14
PaO2/FiO2	226,8±85,3

NTA: Necrose Tubular Aguda; APACHE II: *Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II*; ATN-ISS: *Acute Tubular Necrosis – Individual Severity Score*; PCR: Proteína C-Reativa; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva. Dados expressos em valores absolutos, média e desvio padrão.

Avaliação Respiratória

A Cest aumentou progressivamente, com diferença estatística a partir da segunda sessão de HD. Da mesma forma, a Rsr melhorou, apresentando diminuição após a segunda sessão de HD. A tabela 2 apresenta estes resultados.

Tabela 2 - Mecânica Respiratória dos pacientes estudados

	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Cest (ml/cmH2O)	39,4 ±21,4	42,2±19	39,9±19	45,4±18*	45,3±21*	55,5±25,2*
Rsr (cmH2O/l/s)	11,1±6,3	10,4±6,7	11,2±5,2	9,9±5*	11±5,8	8,8±4,2*

Cest: Complacência Estática; Rsr: Resistência do Sistema Respiratório. Dados expressos em média e desvio padrão.

Cest:* M4 vs M1 p= 0,004, M4 vs M3 p= 0,0001, M4 vs M6 p < 0,0001; * M5 vs M1 p= 0,04, M5 vs M3 p= 0,018, M5 vs M6 p< 0,0001; * M6 vs M1 < 0,0001, M6 vs M2 p< 0,0001, M6 vs M3 p< 0,0001. **Rsr:** *M6 vs M1 p= 0,0027, M6 vs M2 p= 0,04, M6 vs M3 p= 0,0015, M6 vs M5 p= 0,0014; *M4 vs M3 p= 0,0015.

O IO apresentou melhora (1º Dia= 228±85, 2º Dia= 257±84 e 3º Dia= 312,1±111,5) com diferença estatística no terceiro dia de avaliação em relação aos demais (p= 0,0001 vs 1º Dia e p= 0,0268 vs 2º Dia).

Avaliação da Ultrafiltração e do Balanço Hídrico

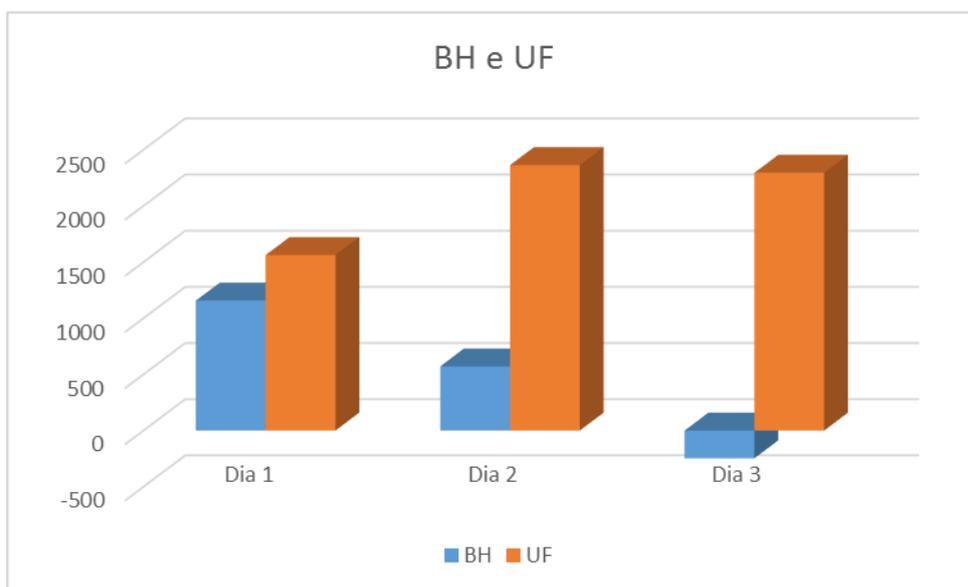
O gráfico 1 apresenta os dados de UF por sessão de HD e BH de 24 horas por dia de avaliação.

A UF média no primeiro dia foi de 1563,8±117,3 ml, aumentou no segundo dia (2363,2±144,9 ml) e manteve-se constante no terceiro dia (2295,2±194,9 ml). Houve

diferença estatística quando comparados os dias 1 vs 2 ($p= 0,0002$) e também 1 vs 3 ($p=0,0061$).

O BH apresentou redução progressiva; no primeiro dia de avaliação foi de $1157,7\pm 193,7$ ml, no segundo dia $571\pm 258,1$ ml e no terceiro dia $-247\pm 356,3$ ml. Foi encontrada diferença estatística quando comparados os momentos 3 vs 1 ($p= 0,0029$).

Gráfico 1 – Balanço Hídrico e Ultrafiltração dos pacientes estudados



Discussão

Este estudo teve como objetivo avaliar as repercussões respiratórias da HD nos pacientes com LRA, submetidos à VMI. Os resultados sugerem que houve melhora da mecânica respiratória e da oxigenação.

Um dos possíveis efeitos benéficos da HD nos pulmões está relacionado à redução da pressão hidrostática vascular pulmonar que pode ser alcançada através da retirada de líquidos. Estudos clínicos mostram que o BH negativo em pacientes com LPA aumenta o tempo livre do ventilador mecânico e que o oposto também ocorre, ou seja, o BH positivo está associado com pior prognóstico pulmonar³⁸⁻⁴⁰. Mitchell e cols⁶²,

em estudo prospectivo, mostraram que pacientes com LPA, tratados com BH negativo e diminuição da água pulmonar extravascular, tiveram menor tempo de VMI.

Em modelo experimental, Su e cols⁵⁰ encontraram diminuição significativa da pressão arterial pulmonar (9-10 mmHg) com 4 horas de hemofiltração, associada a melhora de todos os parâmetros de mecânica ventilatória e oxigenação, sugerindo um efeito de diminuição da pressão hidrostática capilar pulmonar pela hemofiltração. Honore e cols⁴⁵, em estudo clínico, encontraram melhora de parâmetros respiratórios, tais como resistência vascular pulmonar e saturação do sangue venoso misto no grupo submetido à hemofiltração venovenosa contínua.

Steinhorst e cols⁴⁴ avaliaram a mecânica ventilatória de pacientes submetidos a HD, sob VMI e não encontraram nenhuma alteração significativa. No entanto, estes autores estudaram apenas um período de 4 horas, em uma sessão de HD, o que difere do presente estudo que avaliou evolutivamente os pacientes por 3 dias consecutivos. Além disso, foram incluídos tanto pacientes com LRA quanto pacientes com doença renal crônica (DRC), o que pode ter influenciado os resultados. Giles e cols⁶³ compararam a mortalidade de pacientes com LRA dialítica e DRC e encontraram uma diferença muito significativa (57% vs 11%), mostrando que a evolução desses pacientes na UTI é muito diferente e provavelmente o acometimento pulmonar também.

Hoste e cols⁴⁷ avaliaram uma única sessão de 24 horas de HD venovenosa contínua, em pacientes com LRA e LPA associadas, não encontrando alterações significativas na mecânica ventilatória. Apesar disso, o IO apresentou tendência a melhora, com 20% de aumento durante a terapia, sem diferença estatística significativa. O presente estudo encontrou melhora na oxigenação dos pacientes após HD, mostrada pelo aumento do IO. Após a terceira sessão de HD houve aumento significativo no IO em relação aos valores do primeiro e segundo dia. Esses resultados são diferentes daqueles de Pierson¹⁷, que associou hipoxemia arterial com a HD. Segundo esse autor, a HD leva à hipoxemia arterial principalmente por dois mecanismos: em resposta à difusão de CO₂ dentro do dialisato, que leva a diminuição do estímulo ventilatório central e conseqüentemente diminuição da ventilação alveolar; e pelo contato do sangue com o circuito extracorpóreo, que pode levar à estimulação de neutrófilos e o acúmulo de células leucocitárias nos pulmões. Huang e cols⁶¹ encontraram uma diminuição

significativa dos glóbulos brancos, logo após o início da HD (15 minutos); no entanto essa queda não se manteve e não refletiu piora da pressão arterial de oxigênio (PaO₂).

Embora não tenha sido analisado no presente estudo, é provável que a retirada de mediadores inflamatórios durante a HD também possa ter influência sobre a função respiratória. As interleucinas 6 e 8 parecem ter um papel fundamental no desenvolvimento da LPA e o peso molecular destas (21kDa e 8kDa, respectivamente) está abaixo do ponto de corte dos filtros da HD⁴⁸. Em modelo experimental com LPA, a hemofiltração promoveu melhora da oxigenação e da função pulmonar, independentemente da retirada de líquidos⁴⁹.

Piccini e cols⁵¹ avaliaram retrospectivamente 80 casos de pacientes com choque séptico associados à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Eles compararam 40 indivíduos que receberam hemofiltração isovolêmica precoce com 40 indivíduos que receberam apenas o tratamento convencional e encontraram que o grupo que recebeu hemofiltração aumentou significativamente o IO, refletindo melhora da oxigenação.

Também pode ser considerado, que a retirada de toxinas urêmicas pela HD possa melhorar a função pulmonar de pacientes com LRA. Mesmo após curto período de tempo após indução experimental da LRA ocorre, nos pulmões, importante alteração da permeabilidade à água e a macromoléculas. Essa alteração é acompanhada por saída de água para o espaço extravascular e aumento da inflamação tecidual²⁰⁻²². Harper e cols²¹ encontraram aumento significativo da permeabilidade vascular pulmonar a água e a proteínas na presença de soro urêmico de pacientes com DRC. O aumento da permeabilidade vascular pode levar a formação de edema e este pode interferir na expansibilidade pulmonar.

Dentre os principais fatores limitantes deste estudo estão o fato ter sido realizado em pequeno número de sessões por paciente e em um único centro.

Os resultados aqui apresentados fortalecem a necessidade de realização de novos trabalhos, de modo a ampliar os conhecimentos sobre a função pulmonar em pacientes com LRA e necessidade dialítica, possibilitando intervenções adequadas e a melhora do prognóstico destes pacientes.

Em conclusão, os resultados obtidos neste estudo sugerem que pacientes com LRA, sob VMI, submetidos a HD Diária apresentam melhora da mecânica respiratória e da oxigenação.

2.3. Proposta de Artigo científico 2

Estudo Comparativo da Mecânica Ventilatória de Pacientes com Lesão Renal Aguda submetidos a Hemodiálise Diária ou a Diálise Peritoneal Contínua

Resumo

A Diálise Peritoneal Contínua (DPC) e a Hemodiálise (HD) diária são opções para o tratamento de pacientes com Lesão Renal Aguda (LRA). A DPC pode causar alterações na função respiratória principalmente relacionadas ao aumento da Pressão Intra-Abdominal (PIA) e a HD pode levar a hipoxemia pelo contato do sangue com o circuito extracorpóreo e pela difusão do CO₂ no dialisato. No entanto, ambos os métodos podem melhorar a mecânica respiratória e a oxigenação pela retirada de líquidos e conseqüentemente redução do edema pulmonar. O objetivo principal deste estudo foi comparar os efeitos da DPC e da HD diária na mecânica ventilatória e oxigenação de pacientes com LRA sob Ventilação Mecânica Invasiva (VMI). Metodologia: Estudo tipo coorte prospectivo que avaliou 154 pacientes, sendo 37 em DPC e 94 em HD. Foram avaliados, por até 3 dias, os parâmetros de mecânica respiratória como Complacência Estática (Cest) e Resistência do Sistema Respiratório (Rsr) e também o Índice de Oxigenação (IO). Os pacientes foram avaliados nos momentos 1, 2 e 3 (pré-diálise) e 1, 2 e 3 (pós-diálise) em relação a Cest e Rsr e nos momentos 1, 2 e 3 em relação ao IO. Para comparação entre as características clínicas iniciais dos pacientes foram utilizados os testes *t de student*, *qui-quadrado* e *exato de fisher*. Para comparação das variáveis Cest, Rsr e IO no tempo foi utilizado o modelo Anova de medidas repetidas, seguido do teste de comparações múltiplas de *Wald* ou *Tukey*. Foi considerado um nível de significância de 5%. Resultados: Na comparação dos parâmetros clínicos iniciais entre os dois grupos, todas as características foram iguais, exceto a idade que foi maior entre aqueles em DPC (70,8±11,6 Vs 60±15,8 - p<0,0001). Nos dois grupos a Cest aumentou significativamente, sem diferença entre os grupos – Pré-Diálise (DPC: 40±17,4, 42,8±17,2, 48±19; HD: 39,1±21,3, 39,5±18,9,

45,2±21) Pós-Diálise (DPC: 42,8±17,2, 48±19, 57,1±18,3; HD: 42±19, 45±18,5, 56±24,8). A Rsr permaneceu estável entre os pacientes em DPC (Pré-Diálise: 10,4±5,1, 13,3±7,7, 13,5±10,3; Pós-Diálise: 13,3±7,7, 13,5±10,3, 11,1±5,9) e diminuiu entre os pacientes em HD (Pré-Diálise: 10,4±5,1, 10,4±5,1, 10,4±5,1; Pós-Diálise: 10,5±6,8, 10±4,9, 8,9±4,2). Houve diferença estatística na Rsr entre os grupos, no pós-diálise 1 e 2 ($p=0,03$). O IO aumentou nos dois grupos (DPC: 260,7±119, 252,7±87,1, 287,3±88,4; HD: 228±85, 257±84, 312,1±111,5), sem diferença estatística entre eles. Conclusão: Os resultados obtidos no presente trabalho sugerem que pacientes com LRA, sob VMI, submetidos tanto a DPC quanto a HD Diária apresentam melhora da mecânica ventilatória e da oxigenação, sem diferença entre os grupos.

Palavras-Chave: Lesão Renal Aguda, Diálise Peritoneal Contínua, Hemodiálise Diária, Mecânica Respiratória, Oxigenação e Ventilação Mecânica Invasiva.

Abstract

The Continuous Peritoneal Dialysis (CPD) and daily Hemodialysis (HD) are options for the treatment of Acute Kidney Injury (AKI) patients. The CPD can cause changes in respiratory function mainly related to increase Intra-Abdominal Pressure (IAP) and HD can lead to hypoxemia due to blood contact with the extracorporeal circuit and the diffusion of CO₂ in the dialysate. However, both methods can improve respiratory mechanics and oxygenation due to the fluid removal and consequently reduced pulmonary edema. The aim of this study was to compare the effects of the CPD and daily HD on respiratory mechanics and oxygenation of AKI patients undergoing Invasive Mechanical Ventilation (IMV). Methodology: A prospective cohort study evaluated 154 patients, 37 on CPD and 94 on HD. The respiratory mechanics parameters such as Static Compliance (C_{est}) and Resistance of the Respiratory System (R_{sr}) and Oxygenation Index (OI) were assessed for three days. Patients were evaluated at moments 1, 2 and 3 (pre-dialysis) and 1, 2 and 3 (post-dialysis) in relation to C_{est} and R_{sr} and at times 1, 2 and 3 in relation to the IO. The *student t test*, *chi-square* and *fisher exact* were used to compare the baseline patients characteristics. ANOVA model for repeated measures was used to compare the variables C_{est}, R_{sr} and OI, followed by the multiple comparison *Tukey* or *Wald Test*. Significance level was 5%. Results: Comparing the initial clinical parameters between the two groups, all characteristics were similar except that the age that was higher among those on CPD (70.8 ± 11.6 vs 60 ± 15.8 - p <0.0001). In both groups, C_{est} increased significantly, with no difference between the two groups – Pre-Dialysis (CPD: 40 ± 17.4, 42.8 ± 17.2, 48 ± 19; HD: 39.1 ± 21.3, 39.5 ± 18.9, 45.2 ± 21) Post-Dialysis (CPD: 42.8 ± 17.2, 48 ± 19, 57.1 ± 18.3; HD: 42 ± 19, 45 ± 18.5, 56 ± 24.8). The R_{sr} remained stable among patients on CPD (Pre-Dialysis: 10.4 ± 5.1, 13.3 ± 7.7, 13.5 ± 10.3, Post-Dialysis: 13.3 ± 7.7, 13.5 ± 10.3, 11.1 ± 5.9) and decreased among HD patients (Pre-Dialysis: 10.4 ± 5.1, 10.4 ± 5.1, 10.4 ± 5, 1, Post-Dialysis: 10.5 ± 6.8, 10 ± 4.9, 8.9 ± 4.2) There was significant statistically difference in R_{sr} between the two groups at the post-dialysis moments 1 and 2 (p = 0.03). OI increased in both groups (CPD: 260.7 ± 119, 252.7 ± 87.1, 287.3 ± 88.4; HD: 228 ± 85, 257 ± 84, 312.1 ± 111.5), although there was not significant statistically difference between them. Conclusion: This study

showed that AKI patients undergoing IMV and daily HD or CPD had improvement in the mechanical ventilation and oxygenation, with no difference between the two groups.

Keywords: Acute kidney injury, Continuous Peritoneal Dialysis, Daily Hemodialysis, Respiratory Mechanics, Oxygenation and Invasive Mechanical Ventilation.

Introdução

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação frequente em unidades de terapia intensiva (UTI) e a mortalidade permanece elevada apesar dos avanços terapêuticos ocorridos nos últimos anos¹⁻⁹. Estudo multicêntrico recente, que avaliou a ocorrência de LRA em UTI pela classificação KDIGO, mostrou que esta síndrome ocorre em mais da metade dos pacientes (57,3%), com necessidade de diálise em 13,5% dos casos¹.

A LRA raramente ocorre isolada, sendo evidente que o risco aumentado de óbito é, na verdade, derivado de complicações extra-renais, geralmente relacionadas com disfunção de órgãos distantes⁶⁴.

Estudos experimentais mostraram que a LRA isquêmica leva a um aumento da circulação de citocinas, quimiocinas e leucócitos ativados, resultando em infiltração celular de uma série de diferentes sistemas orgânicos, inclusive os pulmões^{65,66}.

Os rins e os pulmões são os órgãos mais frequentemente envolvidos na síndrome da falência de múltiplos órgãos. Nas UTIs é comum pacientes com necessidade de suporte dialítico e ventilatório. Esta associação entre LRA e Lesão Pulmonar Aguda (LPA) pode resultar em mortalidade maior do que 80%⁶⁴.

Não há consenso na literatura sobre o melhor método de diálise para o tratamento da LRA. A Hemodiálise (HD) intermitente e a Diálise Peritoneal (DP) contínua são alternativas viáveis, embora na HD possa ocorrer instabilidade hemodinâmica e na DP dificuldade de adequação²⁵. Há relatos que os métodos dialíticos podem alterar também a função respiratória.

Quando são analisados os efeitos da HD sobre a função pulmonar, os resultados são controversos. Enquanto alguns estudos clínicos e experimentais^{41,42,45,49-51,58,59,60} mostraram melhora de parâmetros de mecânica respiratória e/ou oxigenação, outros não conseguiram demonstrar diferença significativa^{44,47,61,67}. A HD, por mecanismos que incluem difusão do CO₂ dentro do dialisato, ativação do sistema complemento e supressão do centro respiratório, pode levar a hipoxemia.^{16,17,67} Por outro lado, pode ocorrer melhora da função pulmonar pela retirada de líquidos, toxinas urêmicas e mediadores inflamatórios^{45, 49,50, ,51, 58}.

Em relação à DP, Bunchman e cols⁶⁸ mostraram que após infusão do dialisato ocorre aumento da Pressão Intra-Abdominal (PIA), com piora da mecânica respiratória e oxigenação. Entretanto, estudo realizado anteriormente, pelo nosso grupo, mostrou melhora da mecânica respiratória e da relação PaO₂/FiO₂ após três sessões de DP³⁵.

Dados clínicos de crianças com LRA em DP mostraram melhora da mecânica respiratória e da troca gasosa, sendo estes resultados atribuídos principalmente à retirada de líquidos pelo processo da diálise^{36,69,70,71}.

Apesar da importante associação entre LRA dialítica e comprometimento pulmonar com relação ao prognóstico e a mortalidade, os estudos avaliando a mecânica ventilatória de pacientes com LRA em diálise são muito escassos e de difícil comparação pela diferença metodológica. Além disso, não há na literatura nenhum estudo comparando a influência da HD quando comparada à DP na mecânica ventilatória de pacientes com LRA sob VMI.

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar e comparar os efeitos da HD diária e da Diálise Peritoneal Contínua (DPC) na mecânica ventilatória e oxigenação de pacientes com LRA sob VMI.

Resultados

Foram avaliados 154 pacientes, sendo 23 excluídos (15%). Dos 131 pacientes reestantes, 94 foram avaliados no Grupo HD e 37 no Grupo DPC. A figura 1 mostra esta distribuição, as causas de exclusão e o número de avaliações em cada grupo.

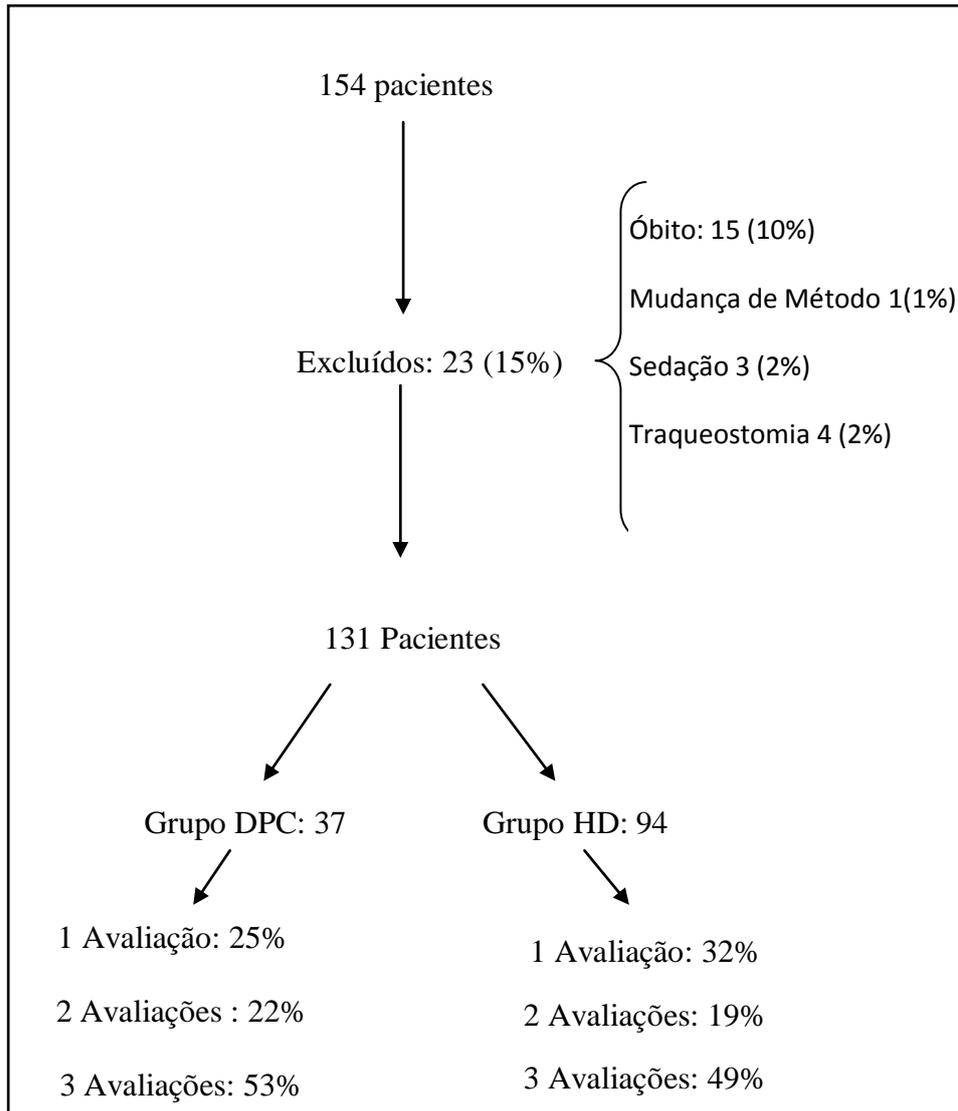


Figura 1 – Pacientes avaliados no estudo

As características clínicas dos pacientes estudados no momento da primeira avaliação e de acordo com a modalidade de diálise escolhida são descritas na tabela 1. Os grupos foram semelhantes em todas as características avaliadas, exceto idade, cuja média foi maior no grupo DPC ($70,8 \pm 11,6$ anos) quando comparada ao HD ($60 \pm 15,8$ - $p < 0,0001$)

Tabela 1 – Apresentação clínica dos pacientes estudados

	Hemodiálise	Diálise Peritoneal	p
	(n= 94)	(n= 37)	
Sessões de Diálise	204	85	
Gênero Masculino	61,7%	75,6%	0,26
Idade	60±15,8	70,8±11,6*	<0,0001*
Etiologia da NTA:			
- Isquêmica/associada a sepse	84%	82,3%	1,0
- Mista	16%	17,6%	1,0
Presença de Sepse	90,7%	75,7%	0,07
Presença de Oligúria	59,4%	48,5%	0,2
Indicação de Diálise			
- Azotemia	33,8%	63,6%	0,51
- Hipervolemia	35,2%	21,2%	0,37
Uso de Droga Vasoativa	79,2%	70%	0,32
APACHE II	24,7±4,5	23,9±4,9	0,41
ATN-ISS	0,66±0,16	0,68±0,16	0,74
PCR	21,9±14	16,1±12	0,14
PaO2/FiO2	226,8±85,3	260,7±117,1	0,16

NTA: Necrose Tubular Aguda; APACHE II: *Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II*; ATN-ISS: *Acute Tubular Necrosis – Individual Severity Score*; PCR: Proteína C-Reativa; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva. Dados expressos em valores absolutos, média, desvio padrão ou mediana com intervalo interquartil. *p<0,05

Avaliação da Mecânica Respiratória:

1- Em cada grupo:

A tabela 2 mostra os resultados da Cest e Rsr nos momentos pré e pós diálise no grupo DPC

Em relação à Cest, houve diferença estatística nos valores pré-diálise quando comparados o dia 1 com o 3 ($p=0,02$) e pós diálise quando comparados os dias 2 com o 3 ($p= 0,03$) e 1 com 3 ($p= 0,0001$), mostrando desta forma melhora deste parâmetro a partir do segundo dia de tratamento.

Em relação à Rsr houve aumento significativo somente no pré-diálise quando comparados os dias 1 e 2 ($p=0,004$)

Tabela 2 – Avaliação da Complacência Estática e Resistência do Sistema Respiratório dos pacientes submetidos a Diálise Peritoneal Contínua

Pré-Diálise

Dia	Cest	Rsr
1	40±17,4	10,4±5,1
2	42,8±17,2	13,3±7,7****
3	48±19*	10,4±5,1

Pós - Diálise

Dia	Cest	Rsr
1	42,8±17,2	13,3±7,7
2	48±19**	13,5±10,3
3	57,1±18,3***	11,1±5,8

Cest: Complacência Estática, Rsr: Resistência do Sistema Respiratório Dados expressos em média e desvio padrão.

* $p=0,02$ X 1 - ** $p=0,03$ X 3 - *** $p=0,0001$ X 1 - **** $p= 0,004$ X 1

A tabela 3 mostra os resultados da Cest e Rsr nos momentos pré e pós diálise no grupo HD.

Os pacientes submetidos a HD apresentaram aumento progressivo da Cest, com diferença significativa no pré-diálise quando comparados os dias 2 e 3 ($p=0,009$) e dias 1 e 3 ($p=0,02$). No pós-diálise houve diferença estatística quando comparados os dias 2 e 3 ($p<0,0001$) e dias 1 e 3 ($p<0,0001$).

A avaliação da Rsr nos pacientes submetidos a HD mostrou redução dos valores, com diferença significativa no pós diálise quando comparados os dias 1 e 3 ($p=0,03$).

Tabela 3 – Avaliação da Complacência Estática e Resistência do Sistema Respiratório dos pacientes submetidos a HD

Pré-Diálise

Dia	Cest	Rsr
1	39,1±21,3	11,1±6,2
2	39,5±18,8*	11,3±5,2
3	45,2±20,6**	11,4±6

Pós - Diálise

Dia	Cest	Rsr
1	42±19	10,5±6,8
2	45±18,5***	10±4,9
3	56±24,8****	8,9±4,2*****

Cest: Complacência Estática, Rsr: Resistência do Sistema Respiratório Dados expressos em média e desvio padrão.

* $p=0,009$ X 1 - ** $p=0,02$ X 1 - *** $p<0,0001$ X 2 - **** $p<0,0001$ X 1 - ***** $p=0,03$ X 1

2- Entre os grupos:

Os parâmetros da mecânica respiratória foram comparados entre os 2 grupos nos momentos pré-diálise (1, 2 e 3) e pós-diálise (1, 2 e 3).

A tabela 4 mostra os resultados da Cest nos momentos pré e pós diálise. Não houve diferença significativa entre os grupos nos três dias de avaliação.

Tabela 4 – Avaliação da Complacência Estática nos pacientes dos 2 grupos

Pré-diálise

Grupo	Dia	Cest	Grupo	Dia	Cest	p
DPC	1	40±17,4	HD	1	39,1±21,3	0,8
DPC	2	42,8±17,2	HD	2	39,5±18,9	0,35
DPC	3	48±19	HD	3	45,2±21	0,54

Pós-diálise

Grupo	Dia	Cest	Grupo	Dia	Cest	p
DPC	1	42,8±17,2	HD	1	42±19	0,8
DPC	2	48±19	HD	2	45±18,5	0,46
DPC	3	57,1±18,3	HD	3	56±24,8	0,83

Cest: Complacência Estática. Dados expressos em média e desvio padrão.

Em relação à Rsr, não houve diferença estatística significativa entre os grupos nos momentos pré-diálise, enquanto no pós-diálise os valores nos dias 1 e 2 do grupo HD foram menores quando comparado ao grupo DPC. Estes dados são apresentados na tabela 5.

Tabela 5 – Avaliação da Resistência do Sistema Respiratório nos pacientes dos 2 grupos

Pré-diálise

Grupo	Dia	Rsr	Grupo	Dia	Rsr	p
DPC	1	10,4±5,1	HD	1	11,1±6,2	0,48
DPC	2	13,3±7,7	HD	2	11,3±5,2	0,14
DPC	3	13,5±10,3	HD	3	11,4±6	0,26

Pós-diálise

Grupo	Dia	Rsr	Grupo	Dia	Rsr	p
DPC	1	13,3±7,7	HD	1	10,5±6,8	0,03*
DPC	2	13,5±10,3	HD	2	10±4,9	0,03*
DPC	3	11,1±5,9	HD	3	8,9±4,2	0,07

Rsr: Resistência do Sistema Respiratório. Dados expressos em média e desvio padrão. *p<0,05.

Avaliação do índice de oxigenação

Nos pacientes em DPC houve uma melhora do índice de oxigenação, em valores absolutos, embora sem diferença estatística entre os momentos (1° dia=260,7±119, 2° dia= 252,8±87,1 e 3° dia= 287,3±88,4).

Em relação aos pacientes em HD, o índice de oxigenação apresentou melhora (1° dia=228±85, 2° dia= 257±84 e 3° dia= 312,1±111,5) com diferença estatística no terceiro dia de avaliação em relação aos demais (3° dia vs 1° dia - p= 0,0001; 3° dia vs 2° dia - p= 0,0268).

A tabela 6 mostra os valores comparativos entre os grupos em cada momento, não havendo diferença estatística entre eles.

Tabela 6 – Avaliação do Índice de Oxigenação nos pacientes dos 2 grupos

Grupo	Dia	IO	Grupo	Dia	IO	p
DPC	1	260,7±119	HD	1	228±85	0,16
DPC	2	252,8±87,1	HD	2	257±84	0,84
DPC	3	287,3±88,4	HD	3	312,1±111,5	0,38

IO (PaO₂/FiO₂). Dados expressos em média e desvio padrão.

Avaliação da Ultrafiltração e do Balanço Hídrico

A tabela 7 apresenta os dados de Balanço Hídrico (BH) e Ultrafiltração (UF) nos pacientes nos dois grupos, sendo feita uma avaliação em cada grupo.

Nos pacientes submetidos a DPC, o BH apresentou redução progressiva, havendo diferença estatística quando comparados os momentos 3 vs 1 ($p= 0,0007$). A UF aumentou no segundo dia, com diferença significativa em relação ao dia 1 (dias 1 vs 2; $p= 0,01$) e reduziu no terceiro dia, sem diferença significativa.

Nos pacientes submetidos a HD, o BH apresentou redução progressiva. Foi encontrada diferença estatística quando comparados os momentos 3 vs 1 ($p= 0,0029$). Em relação a UF houve aumento, com diferença significativa quando comparados os dias 1 vs 2 ($p= 0,0002$) e também 1 vs 3 ($p=0,0061$).

Tabela 7 – Avaliação do Balanço Hídrico e da Ultrafiltração nos pacientes dos 2 grupos

BH

Dia	DPC	HD
1	1853,9±1564,4	1157,7±193,7
2	1110,3±1183,4	571±258,1
3	-121,9±578,2*	-247±356,3***

UF

Dia	DPC	HD
1	54,7±1014	1563,8±117,3
2	1155,6±988**	2363,2±144,9****
3	493,7±647,1	2295,2±194,9*****

BH: Balanço Hídrico de 24h, UF: Ultrafiltração por sessão. Dados expressos em média e desvio padrão.

*p= 0,0007 X 1 - **p=0,01 X 1 - ***p=0,002 X 1 - ****p=0,0002 X 1 - *****p= 0,006 X 1.

Os gráficos 2 e 3 mostram, respectivamente, os valores comparativos do BH e UF diários entre os grupos. Em relação ao BH, não houve diferença nos momentos avaliados, enquanto a UF foi menor no grupo DPC quando comparado ao HD nos três momentos avaliados.

Gráfico 1 – Avaliação comparativa do Balanço Hídrico entre os dois grupos

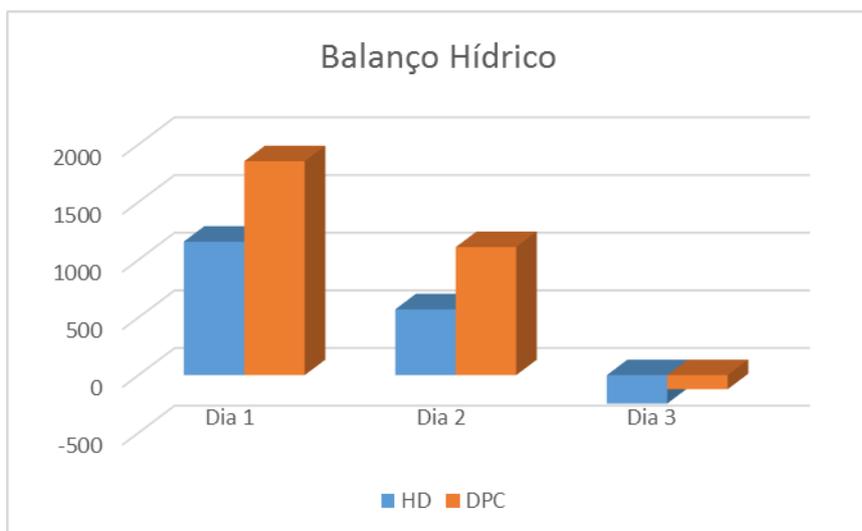
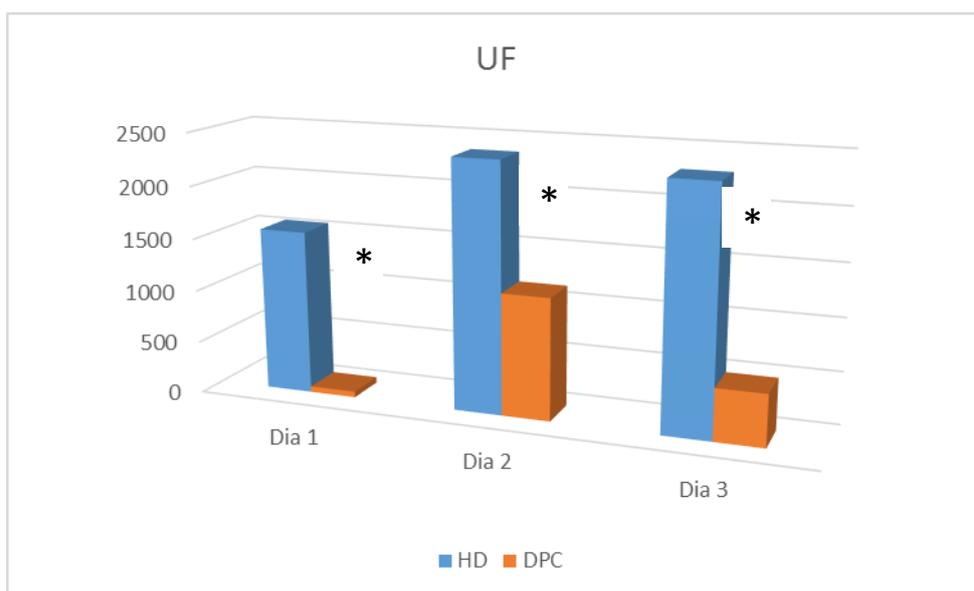


Gráfico 2 – Avaliação comparativa da Ultrafiltração entre os dois grupos



* Dia 1 $p < 0,001$, Dia 2 $p < 0,001$ e Dia 3 $p = 0,005$

Discussão

O presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos da HD e DPC, na função respiratória de pacientes com LRA em VMI. Os resultados sugerem melhora da mecânica respiratória e da oxigenação, sem diferenças entre os grupos.

Em relação à DP, podem ocorrer alterações na função pulmonar durante e após a infusão do dialisato na cavidade abdominal, principalmente relacionadas ao aumento da PIA. Quando há um aumento da pressão abdominal e diafragmática, a pressão pleural é alterada levando à diminuição da complacência pulmonar e da capacidade pulmonar total como um todo²⁹.

Bunchman e cols⁶⁸ avaliaram 4 crianças com LRA em DP, submetidas à VMI e encontraram redução da Cest e aumento da Rsr durante a infusão do dialisato. Esta piora da mecânica ventilatória foi atribuída ao aumento da PIA. Morris e cols⁷⁰ avaliaram diferentes volumes de dialisato (0, 10, 20 e 30ml/Kg) e encontraram aumento da PIA com o aumento do volume do dialisato, não sendo, entretanto, associado a nenhum efeito deletério na função pulmonar.

Dados de estudo prévio, realizado por nosso grupo sugerem que pacientes em DPC sob VMI apresentam melhora de mecânica respiratória. Neste estudo foi mostrado, que a PIA apresenta aumento apenas temporário, retornando a valores muito próximos do basal no terceiro dia de diálise não havendo, desse modo, prejuízo na mecânica respiratória³⁵.

Da mesma forma, no presente estudo observou-se aumento progressivo da Cest nos pacientes em DPC, refletindo melhora da mecânica ventilatória. Além disso, a Rsr manteve-se constante e o IO melhorou em valores absolutos. Este achado pode estar relacionado à UF obtida durante o procedimento dialítico que foi capaz de reduzir significativamente o BH. Dados clínicos sugerem que BH positivo e oligúria, contribuem negativamente para o prognóstico pulmonar³⁸⁻⁴⁰.

De modo semelhante aos achados neste estudo, Werner e cols³⁶ avaliaram 32 crianças com LRA submetidas à DP e encontraram redução da pressão média de vias aéreas. Eles sugerem que a DP pode ser um método efetivo na retirada de líquidos e

consequentemente redução do edema pulmonar. Da mesma forma, Bolkariia e cols⁷¹ encontraram melhora da função pulmonar em crianças com LRA após 4 dias de DP.

Em relação a HD, este estudo também mostrou melhora da mecânica ventilatória e da oxigenação.

O acúmulo de fluidos ao redor de pequenas vias aéreas resulta em fechamento prematuro e em aprisionamento de ar, levando ao aumento do trabalho respiratório. Essas alterações levam à diminuição da complacência pulmonar e ao aumento da resistência de vias aéreas⁴¹. Dessa forma, é possível sugerir que a melhora da função pulmonar, encontrada no presente estudo, foi resultado da redução do edema pulmonar alcançado através da retirada de líquidos pela ultrafiltração durante as sessões de HD.

Huang e cols⁴² avaliaram 14 pacientes, com LRA e DRC, e observaram melhora na Rsr e Complacência dinâmica, atribuindo tais resultados à ultrafiltração alcançada. Chen e cols⁴³ observaram melhora da mecânica respiratória em pacientes com LRA e DRC submetidos a HD, e descreveram que a redução na Rsr estava correlacionada com a perda volêmica ($r=0,71$; $p<0,005$). Os autores sugeriram que o balanço negativo produzido pela hemodiálise poderia levar à diminuição do edema peribrônquico.

Stein e cols⁵⁸, sugerem no entanto, que a remoção do edema pulmonar sozinho não é suficiente para explicar a melhora da função pulmonar. Apesar de não ter sido analisado no presente estudo, é provável que a retirada de mediadores inflamatórios durante a HD também possa ter influência sobre a função respiratória. As interleucinas 6 e 8 parecem ter um papel fundamental no desenvolvimento da LPA e o peso molecular destas (21kDa e 8kDa, respectivamente) está abaixo do ponto de corte dos filtros da HD⁴⁸.

Lu e cols⁵⁹, em modelo experimental de LPA, avaliaram os efeitos da hemodiafiltração venovenosa contínua na função pulmonar de porcos e encontraram melhora da mecânica ventilatória e da oxigenação após 6 horas de diálise. Eles sugerem que a melhora da função pulmonar com a HD seja tanto pela redução do edema pulmonar, quanto dos mediadores inflamatórios, como TNF-alfa. Da mesma forma, em estudo clínico prospectivo, Lopes e cols⁴¹ mostraram aumento da Cest em pacientes com LRA e DRC após HD, independente da redução da volemia.

Por outro lado, Steinhorst e cols⁴⁴ e Huang e cols⁶¹, avaliaram a mecânica ventilatória de pacientes submetidos a HD, sob VMI e não encontraram nenhuma alteração significativa.

Há relatos na literatura, relacionando a HD com hipoxemia por diversos mecanismos. Um destes mecanismos seria a ativação do sistema complemento. O contato entre o sangue e o circuito extracorpóreo pode levar a uma estimulação de neutrófilos que causa acúmulo de células leucocitárias nos pulmões com consequente hipoxemia¹⁷. Este tipo de problema, no entanto, foi resolvido atualmente com a utilização de membranas mais biocompatíveis, como é o caso da polisulfona, utilizada no presente estudo.

Além disso, a possível hipoxemia pode ser explicada pela diminuição da ventilação alveolar em resposta à difusão de CO₂ dentro do dialisato. Com isso, o conteúdo de CO₂ no sangue venoso reduz e, conseqüentemente, ocorre diminuição do estímulo ventilatório central e da ventilação minuto. Como a ventilação alveolar diminui e a extração de O₂ permanece a mesma, a PaO₂ também diminui¹⁷. Contudo, encontramos, no presente estudo, melhora da troca gasosa com aumento significativo do IO. Estes resultados sugerem que a redistribuição da ventilação pulmonar após a retirada de volume pela ultrafiltração, permite a ventilação de alvéolos anteriormente preenchidos por líquidos.

Outra hipótese que pode ser considerada, para a melhora da mecânica respiratória, tanto nos pacientes em DPC, quanto nos pacientes submetidos a HD é a retirada de toxinas urêmicas pelo método dialítico. Harper e cols²¹, avaliaram pacientes com DRC, e encontraram aumento significativo da permeabilidade vascular pulmonar a água e a proteínas na presença de soro urêmico. O aumento da permeabilidade vascular pode levar a formação de edema e este pode interferir na expansibilidade pulmonar.

Ao comparar a função pulmonar em pacientes submetidos a DPC e a HD, este estudo mostrou resultados semelhantes.

A Cest não teve diferença entre os grupos em todos os momentos, pré e pós-dialise. Da mesma forma o IO mostrou resultados semelhantes entre os grupos nos 3

momentos. Já a Rsr mostrou diferença significativa nas duas primeiras sessões pós-diálise, com resultados mais satisfatórios entre aqueles que foram submetidos a HD.

A Rsr, no entanto, pode ser influenciada por fatores pontuais, tais como broncoespasmo, presença de secreções, condensações de líquidos no sistema do respirador mecânico, entre outros, o que a torna ferramenta de avaliação do parênquima pulmonar menos adequada que a mensuração da Cest.

Dentre as limitações deste estudo, a principal foi a impossibilidade de randomização dos pacientes para os grupos DPC e HD. Mesmo assim, os grupos estudados foram semelhantes em diversos aspectos clínicos e laboratoriais.

Em conclusão, os resultados obtidos no presente trabalho sugerem que pacientes com LRA, sob VMI, submetidos tanto a DPC quanto a HD Diária apresentam melhora da mecânica ventilatória e da oxigenação, sem diferença entre os grupos.

Capítulo 3: Conclusões Finais

A LRA, síndrome frequente no ambiente de terapia intensiva, pode afetar adversamente os pulmões. As complicações respiratórias são particularmente comuns em pacientes com LRA e aumentam significativamente a mortalidade. Estas complicações são predominantemente devido ao edema pulmonar, mas também podem estar relacionadas a ação inflamatória de toxinas urêmicas e mediadores inflamatórios.

Os métodos dialíticos disponíveis para pacientes com LRA também podem alterar a função pulmonar. A DPC pode afetar a mecânica respiratória pelo aumento da PIA após a infusão do dialisato na cavidade abdominal. A HD diária pode levar a hipoxemia pela ativação do sistema complemento e pela difusão do CO₂ no dialisato. Entretanto, ambos os métodos podem melhorar a função pulmonar pela retirada de líquidos, toxinas urêmicas e mediadores inflamatórios.

No presente estudo, encontramos melhora da mecânica respiratória e da oxigenação na DPC e na HD diária. Quando comparamos os resultados entre os grupos, não houve diferença. Ou seja, ambos os métodos podem melhorar a função respiratória de pacientes com LRA. Os resultados foram atribuídos a UF alcançada que foi capaz de reduzir o BH e dessa forma diminuir o edema pulmonar.

Mais estudos são necessários para esclarecer os efeitos dos métodos dialíticos na função pulmonar de pacientes com LRA, e dessa forma melhorar a assistência e o prognóstico desses pacientes.

Capítulo 4: Referências Bibliográficas

- 1- Hoste et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intens Care Med.* 2015; 41: 1411-23.
- 2- Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Edpidemiology of acute kidney injury in intensive care medicine. *Crit Care Res Pract.* 2013; 1: 1-10.
- 3- Lameire N, Biensen WV, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005; 365: 417-430.
- 4- Dennen P, Douglas I S, Anderson R. Acute Kidney Injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Crit Care Med.* 2010; 38: 268-275.
- 5- Uchino et al. Acute renal failure in critically ill patients. *JAMA.* 2005; 294 (7): 813-818.
- 6- Balbi AL, Gabriel DP, Barsante RC, Caramori JT, Martin LC, Barretti P. Mortalidade e prognóstico específico em pacientes com insuficiência renal aguda. *Rev Assoc Med Bras.* 2005; (6): 318-322.
- 7- Uchino S et al. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. *Crit Care Med.* 2005; 33 (9): 1961-1967.
- 8- Mehta RL et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:31-38.
- 9- Nin N et al. Early and small changes in serum creatinine concentrations are associated with mortality in mechanically ventilated patients. *Shock.* 2010;34 (2):109-116.
- 10- Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). Acute kidney injury group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2(1):1-138.
- 11- Kuiper JW, Groeneveld J, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med.* 2005; 33 (6): 1408-1415.
- 12- Ricci Z, Ronco C. Pulmonary/renal interaction. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:000-000.

- 13- Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 562-570.
- 14- Pannu N, Mehta RL. Mechanical ventilation and renal function: na área for concern?. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 616-624.
- 15- Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif.* 2010;29: 52-68.
- 16- Faubel S. Pulmonary Complications After Acute Kidney Injury. *Adv Chr Kid Dis.* 2008; 15(3): 284-296.
- 17- Pierson D J. Respiratory Considerations in the patient with renal failure. *Resp Care.* 2006; 51 (4): 413-422.
- 18- Abreu K et al. Lesão renal aguda em pacientes com doença pulmonar: interação rim-pulmão. *Rev bras ter intensiva.* 2013; 25(2): 1-12.
- 19- Bass HE, Greenberg D, Singer E, Miller MA. Pulmonary changes in uremia. *JAMA.* 1952; 148 (9): 724-726.
- 20- Harper SJ, Bates DO. Endothelial permeability in uremia. *Kidney Int.* 2003;63(84): S41-S44.
- 21- Harper SJ, Tomson CRV, Bates DO. Human uremic plasma increases microvascular permeability to water and protein in vivo. *Kidney Int.* 2002. 61: 1416-1422.
- 22- Deng J, Hu X, Yuen PST, Star RA, α -melanocyte-stimulating hormone inhibits lung injury after renal ischemia/reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169 (6):749–756.
- 23- Vieira JM, Castro I, Curvello-Neto A, Denarzo S, Caruso P, Pastore L, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007; 35 (1): 184-190.
- 24- Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003; 289: 2104-2112.
- 25- Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: A randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney int.* 2008; 73: 87-93.

- 26- Gavelli G, Zompatori. Thoracic complications in uremic patients and in patients undergoing dialytic treatment: state of the art. *Eur Radiol.* 1997; 7: 708-717.
- 27- Hughes G C, Ketchersid TL, Lenzen JM, Lowe JE. Thoracic complications of peritoneal dialysis. *Ann Thorac Surg.* 1999; 67:1518-1522.
- 28- Mahale AS, Katyal A, Khanna R. Complications of peritoneal dialysis related to increased intra-abdominal pressure. *Adv Perit Dial.* 2003; 19: 130-135.
- 29- Torquato JÁ, Lucato JJJ, Antunes T, Barbas CV. Interaction between intra-abdominal pressure and positive-end expiratory pressure. *Clinics.* 2009; 64(2): 105-112.
- 30- Cheatham ML, Malbrain MLNG, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care med.* 2007; 33:951-962.
- 31- Pelosi P, Quintel M, Malbrain MLNG. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. *Acta Clin Belg.* 2007; 62(1): 78-88.
- 32- Quintel M, Pelosi P, Caironi P, et al. An increase of abdominal pressure increases pulmonary oedema in oleic acid induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 534-541.
- 33- Toens CH, Schachtrupp A, Hoer J, et al. Porcine model of abdominal compartment syndrome. *Shock.* 2002; 18: 37-45.
- 34- Resende-Neto JB, Moore EE, Melo de Andrade MV, et al. Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: atage for multiple organ failure. *J Trauma.* 2002; 53: 1121-1128.
- 35- Almeida CP, Ponce D, De Marchi AC, Balbi AL. Effect of Peritoneal Dialysis on Respiratory Mechanics in Acute Kidney Injury Patients. *Perit Dial Int.* 2014 ; 34(5) : 544-549.
- 36- Werner HA, Wensley DF, Lirenman DS et al - Peritoneal dialysis in children after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:64-70.

- 37- Siafakas NM, Argyrakopoulos T, Andreopoulos K, et al. Respiratory muscle strength during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Eur Respir J*. 1995; 8: 109-113.
- 38- Lewis CA, Martin GS. Understanding and managing fluid balance in patients with acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10(1): 13-17.
- 39- Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Fluid Balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6: 107-115.
- 40- Payen D, Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*. 2008; 12: 74-80.
- 41- Lopes FM, Ferreira JR, Flores DG. Impacto da terapia renal substitutiva na função respiratória de pacientes sob ventilação mecânica. *Rev bras ter intensiva*. 2013; 25(3): 1-10.
- 42- Huang CC et al. Respiratory drive and pulmonary mechanics during haemodialysis with ultrafiltration in ventilated patients. *Anaesth Intens Care*. 1997; 25: 464-470.
- 43- Chen HY et al. Respiratory mechanics before and after hemodialysis in mechanically ventilated patients. 1998; 97(4): 271-7.
- 44- Steinhorst RC, Vieira JM, Abdulkader RCRM. Acute Effects of Intermittent Hemodialysis and Sustained Low-Efficiency Hemodialysis (SLED) on the Pulmonary Function of Patients under Mechanical Ventilation. *Renal Fail*. 2007; 29: 341-345.
- 45- Honore PM, Jamez J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, et al. Prospective evaluation of short term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med*. 2000; 28 (11): 3581-8.
- 46- Almeida CP, De Marchi AC, Ponce D, Balbi AL: Avaliação da Mecânica Ventilatória de Pacientes com Lesão Renal Aguda submetidos a Diálise Peritoneal Contínua ou a Hemodiálise Diária. Apresentado no Anais do XVI Congresso Paulista de Nefrologia, Atibaia, Sao Paulo, Brazil, September 16–19, 2011.

- 47- Hoste EAJ, Vanholder RC, Lameire NH, Roosens LCDVK, Decruyenaere JMA, Blot SI, et al. No early respiratory benefit with CVVHDF in patients with acute renal failure and acute lung injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 2153-2158.
- 48- De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, et al. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies?. *Int Care Med.* 1999; 25(9): 903-910.
- 49- Ullrich R, Roeder G, Lorber C, et al. Continuous venovenous hemofiltration improves arterial oxygenation in endotoxin-induced lung injury in pigs. *Anesth.* 2001;95: 428-436.
- 50- Su X, Chunxue B, Qunying H, et al. Effect of continuous hemofiltration on hemodynamics, lung inflammation and pulmonary edema in canine model of acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 2034-2042.
- 51- Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Liaeta E, Marafon S, Zamperetti N, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 80-86.
- 52- Ponce D, Berbel MN, Goes CR, Almeida CTP, Balbi AL. High-volume peritoneal dialysis in acute kidney injury: Indications and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 887-94.
- 53- AARC clinical practice guideline. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated adults and children with artificial airways. American Association for Respiratory Care. *Respir Care.* 1993;38(5):500-4.
- 54- Vieira SRR, Plotnik R, Filkow L. Monitorização da mecânica respiratória durante a ventilação mecânica. In Carvalho CRR. *Ventilação Mecânica - Volume I - Básico.* 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 215-252.
- 55- Faustino E A. Mecânica pulmonar de pacientes em suporte ventilatório na unidade de terapia intensiva. Conceitos e monitorização. *Rev Bras Ter Intens.* 2007; 19 (2): 161-169.
- 56- Chazal I, Hubmayr RD. Novel aspects of pulmonary mechanics in intensive care. *Br J Anaesth.* 2003; 91: 81-91.

- 57- Grinnan DC, Truwit JD. Clinical review: Respiratory mechanics in spontaneous and assisted ventilation. *Crit Care*. 2005; 9: 472-484.
- 58- Stein B, Pfenninger E, Guünert A, et al. The consequences of continuous haemofiltration on lung mechanics and extravascular lung water in a porcine endotoxic shock model. *Intensive Care Med*. 1991; 17(5): 293-298.
- 59- Lu GP et al. Effect of continuous veno-venous hemodiafiltration on endotoxin-induced acute lung injury of the piglets. *Pediatric Crit Care Med*. 2011; 12 (2): 73-78.
- 60- Wang H et al. Clinical effects of continuous high volume hemofiltration on severe acute pancreatitis complicated with multiple organ dysfunction syndrome. 2003; 9 (9): 2096-99.
- 61- Huang C C, Lin MC, Yang CT, et al. Oxygen, arterial blood gases and ventilation are unchanged during dialysis in patients receiving pressure support ventilation. *Respir Med*. 1998; 92: 534-540.
- 62- Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster D. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Ver Respir Dis*. 1992; 145:990-998.
- 63- Gilles C, Acker CG, Angus DC, et al. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int*. 2002; 62: 986-996.
- 64- Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-Lung Crosstalk in the Critically Ill Patient. *Blood Purif*. 2009; 28: 75-83.
- 65- Rabb H, Wang Z, Nemoto T, Hotchkiss J, Yokota N, Soleimani M. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int*. 2003;63(2):600-6.
- 66- Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(6):1549-58.
- 67- Safa J et al. Effect of Hemodialysis on Pulmonary Function Tests and Plasma Endothelin Levels. *Saudi J Kidney Transpl*. 2014; 25(4): 781-87.
- 68- Bunchman TE et al. Pulmonary function variation in ventilator dependent critically ill infants on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 1992; 8: 75-78.

- 69- Sagy M, Silver P. Continuous flow peritoneal dialysis as a method to treat severe anasarca in children with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1999. 27(11): 2532-2536.
- 70- Morris KP, Butt WW, Karl TR. Effect of peritoneal dialysis on intra-abdominal pressure and cardio-respiratory function in infants following cardiac surgery. *Cardiol Young.* 2004; 14(3): 293-98.
- 71- Bokariia LA et al. Peritoneal dialysis in the newborn and infants after radical correction of complex congenital heart defects. *Anesthesiol Reanimol.* 2002; 2: 42-48.
- 72- Ely WE et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients – Reliability and Validity of the Richmond Agitation – Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 2003; 289: 2983-2991.