



Bianca Ballarin Albino

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS INTERCORRÊNCIAS
DIALÍTICAS DE PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA
SUBMETIDOS A SESSÕES DE HEMODIÁLISE
PROLONGADA DE 6 E 10 HORAS**

Dissertação apresentada junto ao Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP para obtenção do título de Mestre

Orientadora: Prof Dra Daniela Ponce

Co-orientador: Prof. Adjunto André Luis Balbi

**Botucatu
2013**

Bianca Ballarin Albino

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS INTERCORRÊNCIAS
DIALÍTICAS DE PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA
SUBMETIDOS A SESSÕES DE HEMODIÁLISE
PROLONGADA DE 6 E 10 HORAS**

Dissertação apresentada junto ao Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP para obtenção do título de Mestre

Orientadora: Prof Dra Daniela Ponce

Co-orientador: Prof. Adjunto André Luis Balbi

**Botucatu
2013**

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

Albino, Bianca Ballarin.

Avaliação comparativa das intercorrências dialíticas de pacientes com lesão renal aguda submetidos a sessões de hemodiálise prolongada de 6 e 10 horas / Bianca Ballarin Albino. - Botucatu, 2013

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Daniela Ponce

Coorientador: André Luis Balbi

Capes: 40101134

1. Rins - Doenças. 2. Insuficiência renal. 3. Hemodiálise. 4. Hipertensão.

Palavras-chave: Hemodiálise prolongada; Intercorrências; Lesão renal aguda.

Epigrafe

*“Renda-se como eu me rendi.
Mergulhe no que você não conhece como eu mergulhei.
Não se preocupe em entender, viver ultrapassa qualquer
entendimento.”*

(Clarice Lispector)



Dedicatória

Dedicatória

*Aos meus pais, Érika e Luiz Geraldo,
que iluminam meu caminho, com amor incondicional,
dedicação e incentivo.
Vocês são os melhores exemplos que eu poderia ter!*

*Aos meus irmãos, Rômulo e Marina,
pelo companheirismo, apoio e motivação...
Pensar em vocês é o melhor estímulo para seguir em frente!
Amo muito vocês!*

*Ao meu namorado Paulo,
por ser tão presente em todos os momentos.
Obrigada pelo amor, carinho, compreensão e paciência...
Com você ao meu lado tudo se torna mais fácil! Amo você!*



Agradecimentos Especiais

Agradecimentos Especiais

*À minha orientadora Prof^ª. Dra. Daniela Ponce,
exemplo de profissionalismo e comprometimento,
pela dedicação, interesse e confiança depositados em mim.
Sempre tão disponível... Obrigada por todos os ensinamentos e
paciência . Trabalharmos juntas e tê-la como exemplo me despertou o
interesse em ir mais além...*

*À minha querida amiga Marcela,
Pela amizade e companheirismo em todos os momentos. Sua companhia
foi muito agradável... Obrigada por dividir comigo cada passo dessa
caminhada.*

*À Cassiana, minha companheira de pós-graduação,
pela grande ajuda durante todo o mestrado.
Sempre disposta a colaborar e dividir comigo sua experiência.
Obrigada pela amizade e atenção.*

*Ao Prof. Adjunto Dr. André Luis Balbi,
pelos ensinamentos, orientação e confiança
depositada em mim.*



Agradecimientos

Agradecimentos

À Deus, por iluminar meus passos e me conceder a possibilidade de viver momentos como este.

À minha família, meu porto seguro em todos os momentos.

À toda equipe de enfermagem do grupo de Lesão Renal Aguda. Andréa, Cris, Daniela, Elza, Vânia e Thaís, sem vocês esse trabalho não seria possível. Sou grata pela disposição, comprometimento e dedicação da equipe!

Às minhas queridas amigas enfermeiras da Unidade de Diálise, Daniele, Edwa, Laudilene, Mariele e Vanessa pelo apoio e amizade. Dividir esse aprendizado com vocês foi muito agradável. Obrigada pela colaboração.

Às médicas residentes da nefrologia, Fabíola, Hong, Cristiane, Beatriz, Dayana, Érica e Isabela pela grande colaboração na coleta de dados e companheirismo.

Aos professores Dr. Pasqual Barretti, Dra. Jacqueline Caramori e Dr. Luis Cuadrado, pelo aprendizado e ajuda na construção de minha carreira profissional.

À toda equipe da Unidade de Diálise pela contribuição no meu trabalho e amizade durante todos esses anos de convivência. Tenho um grande carinho por todos vocês.



Sumário

SUMÁRIO

CAPITULO 1 – REVISÃO DA LITERATURA.....	1
O PAPEL DA HEMODIÁLISE PROLONGADA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA.....	1
LESÃO RENAL AGUDA E SUPORTE DIALÍTICO.....	1
HEMODIÁLISE PROLONGADA.....	3
EXPERIÊNCIAS CLÍNICAS.....	4
INTERCORRÊNCIAS DIALÍTICAS.....	6
CONTROLE METABÓLICO E VOLÊMICO.....	9
DESFECHOS CLÍNICOS.....	10
CONCLUSÃO.....	13
REFERÊNCIAS.....	14
CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO.....	18
AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS INTERCORRÊNCIAS DIALÍTICAS DE PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA SUBMETIDOS A SESSÕES DE HEMODIÁLISE PROLONGADA DE 6 E 10 HORAS.....	18
RESUMO.....	18
ABSTRACT.....	20
INTRODUÇÃO.....	21
METODOLOGIA.....	22
POPULAÇÃO ESTUDADA.....	22
PROTOCOLO DO ESTUDO.....	23
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
RESULTADOS.....	25

DISCUSSÃO	33
REFERÊNCIAS	38
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA	41
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	42
ANEXO 3 – PROTOCOLO DE ESTUDO	43
CAPÍTULO 3- ARTIGO SUBMETIDO	45
DIALYSIS COMPLICATIONS IN AKI PATIENTS TREATED WITH EXTENDED DAILY DIALYSIS: IS THE DURATION OF THERAPY IMPORTANT?	45
ABSTRACT	45
BACKGROUND	46
PATIENTS AND METHODS	47
STUDY POPULATION	47
CRITERIA FOR INITIATING AND STOPPING EDD AND PATIENT RANDOMISATION	48
DIALYSIS PRESCRIPTION AND DIALYSIS COMPLICATIONS	49
STATISTICAL ANALYSIS	51
RESULTS	51
DISCUSSION	53
REFERENCES	60



Capítulo 1
Revisão da Literatura

Capítulo 1 – Revisão da Literatura

O papel da hemodiálise prolongada no tratamento de pacientes com lesão renal aguda

Lesão Renal Aguda e Suporte Dialítico

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma desordem complexa caracterizada pela redução abrupta da função renal, geralmente seguida de acúmulo de produtos nitrogenados, desequilíbrio eletrolítico e sobrecarga hídrica¹. Sua incidência em pacientes hospitalizados varia entre 5 e 7%, sendo maior em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (30%). Apesar dos avanços tecnológicos ocorridos nas últimas décadas, o prognóstico da LRA continua grave, com mortalidade elevada, em torno de 50%, e quando há necessidade de suporte dialítico, a mortalidade aumenta ainda mais, podendo chegar a 80%^{2,3}.

Em pacientes críticos, a principal etiologia da LRA é a sepse⁴, e conseqüentemente a instabilidade hemodinâmica e nesses pacientes a necessidade de diálise é em torno de 50%⁵. Ao indicar diálise como suporte renal agudo para estes pacientes, espera-se que a terapia corrija as anormalidades bioquímicas, restaure o equilíbrio hidro-eletrolítico, preserve os órgãos e não piore a instabilidade hemodinâmica, permitindo a recuperação da função renal. Questiona-se, atualmente, se existe tratamento dialítico para LRA capaz de atingir todos objetivos mencionados acima.

São opções de suporte renal agudo, a diálise peritoneal (DP) e a hemodiálise (HD), que pode ser classificada de acordo com sua duração e fluxos de sangue e dialisato em intermitente convencional (HDI) e contínua (HDC)^{6,7}. Até o presente momento, não há consenso, na literatura, sobre qual é o melhor método de diálise para pacientes com LRA, sendo a escolha do método realizada pelo nefrologista, de acordo com sua experiência e condição clínica do paciente no momento da indicação⁸.

Historicamente a DP foi um método muito utilizado no tratamento de pacientes com LRA, porém vem sendo progressivamente menos indicada e, substituída pelas terapias venovenosas contínuas. Apesar do declínio na sua utilização, a DP, por sua natureza contínua e por ser tecnicamente de fácil execução, não deve ser descartada como alternativa terapêutica

potencialmente válida em grupos selecionados de pacientes com LRA, principalmente nos países em desenvolvimento^{5,9-11}. Poucas são as contra-indicações à DP, entre elas, a não integridade da membrana peritoneal, como nas cirurgias abdominais recentes, e de modo relativo a presença de íleo adinâmico e de fibrose ou aderências peritoneais¹². Como limitações nos pacientes com LRA, a DP apresenta menor efetividade que a HD no tratamento de edema agudo de pulmão, envenenamento ou intoxicação por drogas e pode não ser o tratamento dialítico de escolha para pacientes com LRA em ventilação mecânica com taxa de FIO₂ elevada (acima de 70%) ou com catabolismo severo, pois dificilmente fornecerá dose adequada de diálise, sendo a HDI ou HDC a primeira opção nestes pacientes^{8,13}. Portanto, a DP é opção para um grupo selecionado de pacientes e estudos recentes sugerem que quando indicada, deve ser realizada de maneira contínua, com grandes volumes de dialisato e por meio de cateter flexível e cicladora, com resultados de sobrevida semelhante à de pacientes tratados com HDI.

A HDI caracteriza-se por fluxos sanguíneos e de dialisato altos, entre 300-400 ml/min e 500 ml/min, respectivamente, duração de 3 a 5 horas e custo acessível por utilizar máquinas e filtros semelhantes aos utilizados na diálise crônica^{7,14}. A HDI está indicada em pacientes com LRA que se apresentem hemodinamicamente estáveis e pode ser feita em dias alternados ou diariamente, de acordo com as condições clínicas e laboratoriais dos pacientes, a fim de manter o balanço hídrico e controlar a geração de uréia. A necessidade de retirada de grandes volumes em curto espaço de tempo (3 a 5 horas) pode causar episódios de hipotensão arterial. A utilização de banho de diálise com bicarbonato no lugar de acetato, máquinas com ultrafiltração controlada, temperatura do dialisato entre 35 e 35,5°C e banho com conteúdo variável de sódio (135-150 mEq/L) oferecem segurança adicional, mas não evitam totalmente os episódios de hipotensão¹⁵.

Portanto, alguns autores têm sugerido que os pacientes críticos com LRA, por serem hemodinamicamente instáveis, em uso drogas vasoativas, e hipercatabólicos devem ser tratados por métodos contínuos¹⁶.

A HDC é definida como um tratamento longo e contínuo, com duração de 24 horas e que utiliza fluxos de sangue e do dialisato menores que o convencional, entre 100 –150 ml/min e 1000-1500 ml/hora, respectivamente¹⁷. Trata-se de método eficiente por proporcionar adequado controle metabólico e volêmico sem prejudicar a estabilidade hemodinâmica do paciente. Porém, apresenta algumas desvantagens como o custo elevado, tanto em relação ao material utilizado como aos recursos humanos, a necessidade de

anticoagulação contínua e a utilização de máquina específica para essa terapia^{18,19}. Considerando estas dificuldades, buscou-se um método intermediário, que proporcionasse estabilidade hemodinâmica e controle metabólico adequado do paciente, com custo acessível e menor duração, surgindo a hemodiálise prolongada (HDP).

Hemodiálise Prolongada

A partir de 1988, surge então a HDP, inicialmente descrita como método semicontínuo, desenvolvida como opção para tratamento de pacientes críticos com LRA, com vantagens das terapias intermitentes e contínuas, como utilização de equipamentos inicialmente desenvolvidos para o suporte dialítico de pacientes crônicos e a manutenção da estabilidade hemodinâmica, respectivamente¹⁹. Também chamada de diálise sustentada de baixa eficiência (SLED- *Sustained low efficiency dialysis*), diálise sustentada de baixa eficiência diária (SLEDD- *Sustained low efficiency daily dialysis*) e diálise estendida diária (EDD- *Extended daily dialysis*).

Dessa forma, a HDP consiste em método híbrido e por possuir características da HDI e HDC, proporciona adequado controle volêmico e metabólico ao paciente crítico com custo inferior ao da HDC^{19,20}.

A HDP é realizada com menores fluxos de sangue e do dialisato, quando comparada com a HDI, entre 70-250 ml/min e 70-300 ml/min respectivamente¹⁵. O tempo de terapia varia entre 6 e 18 horas e a frequência é, em média, seis vezes por semana, de acordo com condição clínica do paciente e a experiência do serviço^{16,21}. Em geral, para pacientes que estejam recebendo noradrenalina em dose até 0,5 ug/kg/min, pode-se prescrever sessão de HDP com duração mínima de 6 horas, levando em consideração a necessidade de ultrafiltração (UF) dos mesmos e tentando não ultrapassar a taxa de UF máxima de 500 mL/hora. Para pacientes em uso de noradrenalina em dose maior ou igual a 0,5 ug/kg/min, a sessão deve ter maior duração, isto é, 8 a 18 horas, a depender da necessidade de UF¹⁶. Os dialisadores e dialisato são semelhantes aos utilizados em tratamento crônico e a anticoagulação pode ser realizada com heparina fracionada, *flush* de soro fisiológico e citrato¹⁸. É considerado método tão eficiente quanto à contínua e intermitente convencional com relação ao controle metabólico e volêmico, e apresenta vantagens quando comparada à HDC como custo inferior, menor necessidade de anticoagulação e otimização do tempo, com

a possibilidade do paciente ser submetido a exames e procedimentos realizados externamente da UTI. A tabela 1 apresenta as características da HDP comparadas com outros métodos.

Tabela 1- Comparação dos métodos dialíticos

Características	HDI	HDC	HDP
Tempo	3-5h	24h	6-18h
Fluxo sanguíneo (ml/min)	250-350	100-150	70-250
Fluxo dialisato (ml/min)	500-800	1000-1500*	70-300
Anticoagulação	Intermitente	Contínua	Intermitente
Indicação	Pacientes estáveis hemodinamicamente	Pacientes instáveis hemodinamicamente	Pacientes instáveis hemodinamicamente
Custo operacional	Baixo	Alto	Baixo

* Parâmetro apresentado em ml/h.

Experiências Clínicas

Com o desenvolvimento da HDP, estudos foram realizados relatando o emprego do método em pacientes críticos com LRA e o comparando com outras terapias de substituição renal. Entretanto, os estudos existentes ainda são escassos, e envolvem número pequeno de pacientes.

Marshall e cols²² analisaram 145 sessões de HDP em 37 pacientes tratados com máquinas convencionais modelo Fresenius 2008H com fluxos sanguíneo e do dialisato de 200 e 100 ml/min, respectivamente. Esses pacientes haviam sido tratados previamente com HDI e não foi obtido sucesso com o método devido ao não controle metabólico observado em 2 pacientes e à instabilidade hemodinâmica presente em 35 pacientes. Com o emprego da HDP, foi obtida estabilidade hemodinâmica em 134 sessões, adequado controle metabólico e a mortalidade foi de 62%, semelhante à estimada pelo escore *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II* (APACHE 2).

Kumar e cols²³ em estudo prospectivo avaliaram 42 pacientes críticos com LRA, sendo 17 tratados por HDC e 25 tratados por HDP. A média de tratamento foi de 19,5 horas

para HDC *versus* 7,5 horas para HDP. Não houve diferença em relação à pressão arterial média (PAM) entre os grupos, e a média de UF também foi semelhante (HDC= 3000 ml/d vs HDP=3028 ml/d, $p=0,51$). A necessidade de anticoagulação foi significativamente menor no grupo tratado por HDP ao comparar com HDC (HDC= 21,100 U/d vs HDP = 4000 U/d, $p<0,001$).

Em estudo randomizado e controlado, Kielstein e cols²⁴ avaliaram 33 pacientes críticos, em ventilação mecânica, com LRA oligúrica, submetidos a sessões de HDC e HDP, com duração de 24 e 12 horas, respectivamente. Não foi observada diferença em relação à PAM, frequência e débito cardíaco e uso de catecolaminas. A taxa de remoção da ureia também foi semelhante entre os grupos (HDP= 53% versus HDC= 52%, $p>0,05$).

Marshall e cols²⁵ atualizaram estudos prévios e em 2004, descreveram experiência com 56 sessões de HDP em 24 pacientes críticos com LRA. As sessões foram realizadas com fluxo de dialisato de 200 ml/min e sanguíneo entre 250-350 ml/min, de acordo com o acesso vascular. O tempo de duração foi de 8 horas, frequência foi diária ou em dias alternados e utilizou-se heparina não fracionada para anticoagulação. Como resultados, nenhum paciente apresentou hipotensão intradialítica, os pacientes apresentaram adequado controle volêmico e metabólico e a taxa de mortalidade foi de 46%.

Berbec e cols¹⁸ descreveram estudo observacional prospectivo, que relatou experiência e introdução da HDP em instituição de Toronto. Foram analisados e comparados 23 pacientes submetidos a 165 sessões de HDP com 11 pacientes tratados por HDC em 209 dias. A HDP foi realizada 8 horas/dia, 6 vezes por semana. O grupo tratado por HDP recebeu maior dose de diálise e apresentou menor número de complicações hemorrágicas, além de ter apresentado menor custo quando comparado com HDC.

Schwenger e cols²⁶, em estudo randomizado recentemente publicado, avaliaram, entre abril de 2006 e janeiro de 2009, 232 pacientes com LRA, submetidos a tratamentos de HDC e HDP. Foram realizadas 877 sessões de HDC de 24 horas em 117 pacientes e 817 sessões de HDP de 12 horas em 115 pacientes. Os grupos não apresentaram diferença significativa em relação à estabilidade hemodinâmica e mortalidade. O grupo tratado por HDP permaneceu menos dias em ventilação mecânica e em UTI, apresentou menor necessidade de transfusão sanguínea e menor custo relacionado ao tratamento, quando comparado com HDC.

Em estudo prospectivo observacional, Ponce e cols²¹ descreveram a experiência com HDP no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Duzentos e trinta e um pacientes críticos com LRA, que estavam em uso de droga vasoativa (DVA) com doses entre 0,3 e 1,0 ug/kg/min, foram tratados com 1367 sessões de HDP. Foram utilizados fluxos sanguíneo e do dialisato de 200 e 300 ml/min, respectivamente, e as sessões foram realizadas por 6-8 horas, 6 vezes por semana. O Kt/V semanal obtido foi de $5,94 \pm 0,7$ e a taxa de ultrafiltração foi em média de 2500 ml. A HDP proporcionou adequado controle metabólico e volêmico ao paciente, sendo idade, sepse de foco abdominal e débito urinário identificados como fatores de risco para mortalidade.

Até o momento, as experiências relatadas com o emprego da HDP mostram que se trata de um método adequado para pacientes críticos com LRA. A duração e frequência das sessões variam entre os autores, e quando comparada com HDC, a HDP apresenta resultados semelhantes e satisfatórios, porém, intercorrências dialíticas podem ocorrer durante as sessões.

Intercorrências Dialíticas

A complicação intradialítica mais frequente em pacientes críticos com LRA é a hipotensão, que pode ocorrer em mais de 20% dos doentes¹⁵. É definida pela pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg, ou pela queda súbita da mesma em 20 mmHg, acompanhada de sintomas clínicos²⁷.

As causas da hipotensão intradialítica podem estar relacionadas tanto ao paciente como ao tratamento dialítico. Comorbidades como sepse, doenças cardiovasculares e presença de hipovolemia podem contribuir para a queda da pressão arterial que ocorre durante a hemodiálise. Além disso, o próprio tratamento hemodialítico, por remover líquido por meio da UF, pode causar hipotensão²⁸. Também são fatores contributivos para a hipotensão a remoção excessiva e rápida de fluídos, a diminuição da osmolalidade sérica, a baixa concentração de sódio e a alta temperatura do dialisato^{18,29}.

A instabilidade hemodinâmica pode acarretar a interrupção do tratamento hemodialítico, e dessa maneira, o paciente não receber a dose de diálise prescrita, prejudicando assim seu controle metabólico e ácido-básico. Além disso, a queda da pressão arterial tem como consequência a dificuldade de retirada de volume do paciente, o que pode

ocasionar hipervolemia, prolongar o tempo do paciente crítico em ventilação mecânica e aumentar a probabilidade de adquirir pneumonia associada à ventilação mecânica e evoluir a óbito. Outra complicação da hipotensão é a hipoperfusão renal, que ocasiona a injúria isquêmica aos rins, retardando dessa maneira a recuperação de sua função²⁹.

A princípio, a terapia dialítica indicada para pacientes graves e instáveis com LRA, com objetivo de evitar hipotensão intradialítica, era a HDC. Com o desenvolvimento da HDP, surge uma nova opção de tratamento para estes pacientes. Estudos foram realizados e avaliaram a eficiência desse método em relação à estabilidade hemodinâmica.

Ao analisar 24 pacientes críticos com LRA, tratados por 56 sessões de HDP, entre junho de 2002 e abril de 2003, Marshall e cols²⁵ não observaram episódios de hipotensão intradialítica. A PAM inicial foi $87,1 \pm 13,7$ mmHg e a final foi $85,9 \pm 14,0$ mmHg, e o uso de inotrópicos pré tratamento não mudou ao final da sessão, exceto em quatro tratamentos.

Fieghen e cols¹⁴ avaliaram 77 pacientes críticos com LRA tratados por HDC, HDP e HDI, totalizando 223 sessões. Pacientes estáveis foram tratados por HDI, e os instáveis por HDC e HDP. Instabilidade hemodinâmica foi definida como redução igual ou superior a 20% na PAM. Ao comparar pacientes instáveis, queda da pressão arterial ocorreu em 22 (56,4%) pacientes tratados por HDP *versus* 43 (50%) pacientes tratados por HDC ($p=0,51$). Os autores concluíram que HDP é um método seguro e que proporciona controle hemodinâmico semelhante à HDC.

Ponce e cols²¹ avaliaram 1367 sessões de HDP em 231 pacientes e observaram queda da PA em 49,6% das sessões. Hipotensão intradialítica foi resolvida com medidas como infusão de solução salina e descontinuação da ultrafiltração. Duzentas e cinquenta e uma sessões (18,8%) necessitaram de aumento de DVA, além disso, a terapia foi suspensa, em casos de taquicardia ventricular ou aumento de noradrenalina acima de 1 ug/kg/min, em 19 ocasiões (1,4%).

Portanto, há controvérsias entre os estudos. Alguns relatam baixa prevalência de instabilidade hemodinâmica, enquanto outros descrevem que a hipotensão ocorre em até 50% das sessões. Medidas para minimizar a hipotensão devem ser realizadas, como o aumento da concentração de sódio, a diminuição da temperatura do dialisato, e a utilização de taxas de ultrafiltração menores. O aumento do tempo da terapia de 6 para 10 ou 12h pode ser uma

alternativa, e para pacientes muito instáveis, a HDC pode ser a principal opção, porém, são necessários mais estudos nesta área^{15,18,22,25}.

Outra importante complicação intradialítica é a coagulação do sistema, que é caracterizada pela coloração de sangue extremamente escura, sombras ou estrias negras no capilar, com alteração nas pressões venosa e transmembrana. Essa intercorrência implica em interrupção do tratamento e perda sanguínea do paciente, o que pode contribuir para a instabilidade hemodinâmica³⁰.

A anticoagulação é utilizada para evitar tais complicações, e pode ser realizada através do uso de agentes antitrombóticos, como heparina não fracionada e citrato. O emprego destas substâncias, porém, é restrito, devido à gravidade dos pacientes em questão e dos riscos oferecidos, relacionados à hemorragia¹⁵. Davenport⁴ relata que, em pacientes sépticos com LRA, o número de plaquetas, leucócitos e a cascata de coagulação estão aumentados. Então, outra alternativa bastante utilizada para evitar coagulação de sistema durante o tratamento é o uso de *flushes* salinos de 30 em 30 minutos^{18,23}.

Kumar e cols²³ compararam os métodos HDC e HDP em 42 pacientes em relação à coagulação do sistema. Como medidas para evitar esta complicação, foram realizados o uso de heparina (1.000 U em bolus inicial seguida de 500 U/h) ou *flushes* de solução salina. Heparina não foi utilizada em 117 sessões de HDP (31,9%) e em apenas 3 sessões de HDC (2,7%). Os autores observaram, no grupo de pacientes tratados por HDP, necessidade de anticoagulação significativamente menor ($p < 0,001$). Houve coagulação do sistema em 22,9% das sessões de HDP *versus* 27,4% sessões de HDC.

Em estudo observacional prospectivo, Berbece e cols¹⁸ avaliaram pacientes críticos com LRA tratados por HDC e HDP. A anticoagulação foi realizada com o uso de heparina em 35% das sessões de HDP, e em 65% utilizaram-se *flushes* salinos. Coagulação do sistema ocorreu em 18% das sessões realizadas com heparina e em 29% das realizadas com solução salina. Nenhum paciente apresentou perda sanguínea. O estudo concluiu que a HDP pode ser realizada sem uso de anticoagulação.

Ponce e cols²¹, em estudo prospectivo observacional com 1367 sessões de HDP, observaram episódios de coagulação do sistema em 12,8% das sessões. Anticoagulação foi realizada com heparina não fracionada (bolus de 1000 U seguido de 500 U/h) e quando contraindicada, foi utilizada solução salina (*flushes* de 100 ml a cada 30 min).

Concluindo, estudos indicam que a coagulação de sistema ocorre, em 12 a 30% das sessões de HDP e que se trata de método seguro, pois permite ser realizado sem o uso de anticoagulantes, evitando assim riscos ao paciente^{25,26}. Escassos são os estudos envolvendo anticoagulação regional na HDP, provavelmente por implicar em aumento dos custos.

Intercorrências pós dialíticas são menos frequentes, sendo hipocalcemia e hipofosfatemia as mais citadas^{15,22,23}. São definidas por níveis séricos de potássio e fósforo abaixo de 3,5 mEq/l e 3,5 mg/dl, respectivamente. Tais complicações, na HDP, podem estar associadas à remoção de pequenos solutos por longo período, considerando que as sessões variam entre 6 e 18 horas¹⁶.

Marshall e cols²² avaliaram 37 pacientes tratados por 145 sessões de HDP e encontraram hipocalcemia, após 12 horas de HDP, em 7 (4,8%) episódios, com necessidade de suplementação média de $41,4 \pm 14,6$ (20-60) mEq/L. Hipofosfatemia ocorreu em 18 (12,4%) episódios, e a suplementação de $21,3 \pm 7,5$ (10-40) mmol/L foi realizada nestes casos.

Em estudo prospectivo, Kumar e cols²³ utilizaram suplementação de fósforo 3 a 4 dias após o início da HDP como medida para prevenção do desenvolvimento de hipofosfatemia.

Dessa forma, o controle diário de parâmetros laboratoriais de pacientes críticos com LRA submetidos à HDP deve ser realizado para avaliação do equilíbrio hidro-eletrolítico e adequação da prescrição de diálise, evitando assim o desenvolvimento das complicações citadas acima. Quando hipocalcemia e hipofosfatemia estiverem presentes, deverá ser realizada suplementação, de acordo com a indicação do nefrologista, para evitar a evolução para distúrbios eletrolíticos mais graves.

Controle Metabólico e Volêmico

Existem diferenças na depuração de pequenos solutos entre as modalidades de terapia dialítica, sendo a eficiência (*clearance* instantâneo) maior na HDI, seguida das terapias prolongadas e menor na HDC, já que os fluxos de sangue e de dialisato prescritos são decrescentes nesta sequência. Todavia, o rebote de ureia pós diálise (saída dos tecidos para o sangue) também decresce neste sentido, o que resulta em controle metabólico semelhante¹⁸.

Na literatura, a dose de diálise indicada para pacientes com LRA é controversa. Alguns estudos relataram que o Kt/V semanal de pacientes tratados por HDP deveria ser entre

5,8 e 8,4^{21,31,32}. No entanto, *trials* realizados recentemente não identificaram associação entre dose de diálise e sobrevida, e concluíram que Kt/V semanal de 3,6 é suficiente³²⁻³⁵. O volume de ultrafiltração é prescrito de acordo com a necessidade de cada paciente, porém para pacientes instáveis é indicado taxas que não ultrapassem 500 ml/h²¹.

Ponce e cols²¹ avaliaram 1367 sessões de HDP, e obtiveram UF média de 2450 ± 586 ml, Kt/V por sessão em torno de 1,0, e semanal de 5,94 ± 0,7. Dados semelhantes foram encontrados por Marshall e cols^{22,25}, que observaram Kt/V médio de 1,43 ± 0,28 e UF de 1,9±1,5 l (0,0-6,0) ao avaliar 56 sessões de HDP.

Berbec e cols¹⁸ descreveram estudo comparativo entre HDC realizada por 209 dias e HDP, total de 165 sessões, e observaram Kt/V semanal de 7,1±2,1 para HDC *versus* 8,4±1,8 para HDP, p<0,001. O tempo médio de depuração da creatinina sérica também foi menor nos pacientes tratados por HDP.

Ao comparar grupos de pacientes com LRA submetidos a sessões de HDC e HDP, Kumar e cols²³ não encontraram diferença significativa em relação a volume de UF atingido (HDC= 3028ml/dia (1785-4707) vs HDP= 3000ml/dia (1763-4445), p=0,51). Fieghen e cols¹⁴ realizaram 39 sessões de HDP em 13 pacientes e obtiveram média de UF de 1915±1302 ml por sessão.

De acordo com dados encontrados na literatura, HDP fornece adequado controle metabólico e volêmico aos pacientes, semelhante ao proposto por outros métodos. Devido à sua baixa eficiência, a remoção de solutos é lenta, e evita assim, desequilíbrio eletrolítico. O Kt/V atingido é em média 1,0 por sessão, e volume de UF entre 2000 e 3000 ml, que pode ser o suficiente para adequar a maioria dos pacientes agudos.

Desfechos Clínicos

Existem dois desfechos bastante estudados em pacientes críticos com LRA: mortalidade e recuperação da função renal. Estes pacientes são considerados graves, com índices prognósticos desfavoráveis e mortalidade elevada.

Schwenger e cols²⁶ avaliaram 232 pacientes submetidos a sessões de HDC e HDP. Ao comparar a mortalidade após 90 dias entre os grupos, não encontraram diferença significativa,

sendo a taxa de mortalidade dos pacientes tratados por HDC de 55,6% e dos pacientes dialisados com HDP de 49,6% ($p=0,43$).

O estudo HANDOUT³⁶ comparou pacientes submetidos a diferentes doses de HDP em relação à sobrevida e taxa de recuperação renal. A HDP padrão foi realizada mantendo alvo de ureia sérica entre 120-150 mg/dl, enquanto HDP intensiva manteve uréia sérica abaixo de 90 md/dl. Não houve diferença entre os grupos em relação à mortalidade após 14 dias (70,4% x 70,7%), mortalidade após 28 dias (55,6% x 61,3%), ou recuperação da função renal entre os sobreviventes após 28 dias (60,0% x 63,0%).

Palevsky e cols³³, em *trial* recente, analisaram 1124 pacientes críticos com LRA, os quais foram divididos em dois grupos: o primeiro tratado de maneira intensiva (6x/semana ou 35 ml/kg/h) e o segundo com tratamento menos intensivo (3x/semana ou 20 ml/kg/h). Em ambos os grupos, os estáveis hemodinamicamente foram tratados por HDI e os instáveis realizaram HDP ou HDC. Ao analisar mortalidade após 60 dias, não houve diferença entre os grupos tratados de maneira intensiva e menos intensiva (53,6% x 51,5%, $p=0,47$). A taxa de recuperação da função renal total após 28 dias, entre os sobreviventes, também foi semelhante entre os grupos (Intensivo: 15,4% x Menos intensivo: 18,4%, $p=0,24$).

Ao descrever experiência em pacientes críticos com HDP, Ponce e cols²¹ observaram recuperação da função renal e taxa de mortalidade de 20 e 72,5%, respectivamente. Após dividirem os pacientes em sobreviventes e não sobreviventes, parâmetros como idade, sepse de foco abdominal, balanço hídrico e baixo débito urinário foram identificados como fatores de risco para mortalidade. A mortalidade encontrada foi superior à relatada por estudos prévios, porém semelhante à mortalidade observada em pacientes críticos com LRA em países em desenvolvimento³⁷⁻³⁹.

A mortalidade de pacientes críticos com LRA tratados por HDP permanece elevada, porém não difere da encontrada em pacientes submetidos a outros métodos de suporte renal agudo. A princípio, doses de diálises mais intensas não se relacionam com melhor sobrevida. A recuperação da função renal também é semelhante entre os métodos e não se beneficia de doses elevadas de diálise, porém pode estar relacionada inversamente com mortalidade.

A tabela 2 resume os principais estudos sobre HDP na LRA.

Tabela 2- Principais estudos sobre HDP na LRA.

Autores	Ano	Estudo	Pacientes (n)	Grupos	Resultados
Marshall e cols ²²	2001	Prospectivo	37	HDP	Estabilidade hemodinâmica e mortalidade=62%
Kumar e cols ²³	2000	Prospectivo	42	HDCxHDP	HDP: menor necessidade anticoagulação
Kielstein e cols ²⁴	2004	Randomizado controlado	33	HDCxHDP	Controle metabólico e estabilidade hemodinâmica semelhantes
Marshall e cols ²⁵	2006	Prospectivo	24	HDP	Não houve hipotensão Mortalidade= 46%
Berbecce e cols ¹⁸	2006	Observacional Prospectivo	23	HDCxHDP	HDP: maior dose HD, menores complicações e custos
Schwenger e cols ²⁶	2012	Randomizado	232	HDCxHDP	Menor necessidade de transfusão sanguínea e custo
Ponce e cols ²¹	2013	Observacional Prospectivo	200	HDP	Adequados controle metabólico e volêmico Hipotensão em 49,6% das sessões Mortalidade=72,5%
Fieghen e cols ¹⁴	2010	Coorte	77	HDCxHDPx HDI	HDP: método seguro e estabilidade hemodinâmica semelhante à HDC
HANDOUT ³⁶	2009	Prospectivo randomizado	156	HDP padrão xHDP intensiva	Semelhantes em relação a mortalidade e recuperação da função renal após 28 dias

Conclusão

A HDP é considerada modalidade efetiva e segura de suporte renal agudo para pacientes críticos. Estudos indicam que o método é eficaz, proporciona adequado controle metabólico e volêmico, além de oferecer vantagens em relação à HDC, como menor necessidade de anticoagulação e otimização do tempo. O custo acessível da HDP torna-a opção de tratamento em países em desenvolvimento. Sua principal intercorrência dialítica é a hipotensão, que pode estar relacionada às comorbidades dos pacientes e ao próprio tratamento dialítico. As taxas de mortalidade, embora elevadas, e recuperação da função renal são semelhantes a de pacientes submetidos a outros métodos de suporte renal.

Até o presente momento, os estudos sobre HDP são escassos e a maioria destes abrange pequeno número de pacientes. Desta maneira, são necessários mais e maiores estudos que avaliem o papel da HDP no tratamento da LRA, explorando a influência de diferentes durações de HDP na prevalência das complicações dialíticas, na mortalidade e recuperação da função renal desses pacientes.

Referências

1. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
2. Ikizler TA, Himmelfarb J. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Int*. 2007; 71:971-6.
3. Ricci Z, Ronco C. Dose and efficiency of renal replacement therapy: continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis versus slow extended daily dialysis. *Crit Care Med*. 2008; 36(4):S229-37.
4. Davenport A. Dialytic treatment for septic patients with acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res*. 2011; 34(4):218-24.
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinacional multicenter study. *JAMA*. 2005; 294(7):813-8.
6. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonneli M, Alberta KDN. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008; 299(7):793-805.
7. Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C. Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. *J Nephrol*. 2010; 23(5):494-501.
8. Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, Barreti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2008; 108:87-93.
9. Passadakis PS, Oreopoulos GD. Peritoneal dialysis in patients with acute renal failure. *Adv Perit Dial*. 2007; 23:277-82.
10. Ponce D, Caramori JT, Barretti P, Balbi AL. Peritoneal dialysis in acute kidney injury: Brazilian experience. *Perit Dial Int*. 2012 ;32(3):242-6.

11. Ponce D, Balbi AL. Peritoneal dialysis for acute kidney injury: a viable alternative. *Perit Dial Int.* 2011; 31(4):387-9.
12. Ponce D, Berbel MN, Almeida CTP, Goes CR, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis in acute kidney injury: indications and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(6):887-94.
13. Gabriel DP, Nascimento GV, Caramori JT, Martin LC, Barreti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis for acute renal failure. *Perit Dial Int.* 2007; 27(3):277-82.
14. Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE, Nisenbaun R, Adhikari NK, Hladunewich MA, et al. The hemodynamic and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol.* 2010; 11:32.
15. Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2011; 24(2):164-8.
16. Yu L, Santos BCF, Burdmann EA, Suassuna JHR, Batista PBP. Diretrizes da Insuficiência Renal Aguda. *Soc Bras Nefrol.* 2007; 1-24.
17. Marshall MR, Golper TA. Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. *Semin Dial.* 2011; 24(2):142-8.
18. Berbece AN, Richardson RMA. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int.* 2006; 70:963-8.
19. Fliser D, Kielstein JT. Technology insight: treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2(1):32-9.
20. Kihara M, Ikeda Y, Shibata K, Masumori S, Fujita H, Ebira H, et al. Slow hemodialysis performed during the day in managing renal failure in critically ill patients. *Nephron.* 1994; 67:36-41.
21. Ponce D, Albino BB, Abrao JMG, Balbi AL. Extended daily dialysis in acute kidney injury patients: metabolic and fluid control and risk factors for death. *Plos One.* 2013. Doi: 10.1371/journal.pone.0081697.
22. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alan MG, Chatoth DK. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2001; 60(2):777-85.

23. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis : a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36(2):294-300.
24. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, Hafer C, Bahr MJ, Haller H, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(2):342-9.
25. Marshall MR, Ma T, Galler D, Rankin AP, Williams AB. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-*f*) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards and adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(4):877-84.
26. Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O, Dikow R, Kihm LP, Seckinger J, et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the Renal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts. *Crit Care.* 2012; 16(4):R140.
27. Sulowicz W, Radziszewski A. Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension. *Kidney Int.* 2006; 70:S36-9.
28. Sherman RA, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 158-64.
29. Doshi M, Murray PT. Approach to intradialytic hypotension in intensive care unit patients with acute renal failure. *Artif Organs.* 2003; 27(9):772-80.
30. Davenport A, Lai KN, Hertel J, Caruana RJ. Anticoagulation. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 190-203.
31. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK. Urea kinetics during sustained low efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(3):556-70.
32. Schiffh H, Lang S, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med.* 2002; 346(5):305-10.

33. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008; 359(1):7-20.
34. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 361(17):1627-38.
35. Ponce D, Brito GA, Abrao JMG, Balbi AL. Different peritoneal dialysis doses and outcome of acute kidney injury patients. *Adv Perit Dial.* 2011; 27:118-24.
36. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(7):2179-86.
37. George J, Varma S, Kumar S, Tomas J, Golpi S, Pishrody R. Comparing continuous venovenous hemodiafiltration and peritoneal dialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a pilot study. *Perit Dial Int.* 2011; 31(4):422-9.
38. Costa e Silva VT, Liano F, Muriel A, Diez R, Castro I, Yu L. Nephrology Referral and Outcomes in Critically Ill Acute Kidney Injury Patients. *Plos One.* 2013; 8(8): e70482.
39. Lima EQ, Dirce MT, Castro I, Yu L. Mortality risk factors and validation of severity scoring systems in critically ill patients with acute renal failure. *Ren Fail.* 2005; 27:547-56.



Capítulo 2
Artigo Científica

Capítulo 2 - Artigo científico

Avaliação comparativa das intercorrências dialíticas de pacientes com lesão renal aguda submetidos a sessões de hemodiálise prolongada de 6 e 10 horas

Resumo

A Hemodiálise Prolongada (HDP) é opção de suporte renal para pacientes críticos com lesão renal aguda (LRA) e instabilidade hemodinâmica. O tempo de HDP pode variar de 6 a 18h e as intercorrências mais comuns são hipotensão e coagulação de sistema. Este foi um estudo prospectivo do tipo ensaio clínico com objetivo de avaliar e comparar as intercorrências dialíticas ocorridas durante diferentes durações de HDP (sessões de 6 e 10h) em pacientes críticos com LRA. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos com LRA associada à sepse, internados em Unidade de Terapia Intensiva, em uso de noradrenalina na dose de 0,3 a 0,7 ug/kg/min. Os pacientes foram alocados em dois grupos de modo aleatório, o grupo 1 (G1) foi submetido a sessões de 6 h e o grupo 2 (G2) a sessões de 10h. Para análise dos dados foi utilizado o programa *SAS for Windows*, versão 9.2. As comparações das variáveis contínuas entre os grupos foram realizadas através do *teste t Student* e *teste de Mann-Whitney*, e para as variáveis categóricas, os testes do *Qui-Quadrado* e *teste exato de Fisher*. Para as comparações das variáveis por sessões foi utilizado o modelo misto de análise de medidas repetidas no tempo com ajuste para Tukey. Foi considerado o nível de significância de 5%. Setenta e cinco pacientes foram tratados com 195 sessões de HPD durante 18 meses consecutivos. A idade média foi de 61,8±15,1 anos, predomínio de sexo masculino (70,6%), o principal foco infeccioso foi abdominal (42,6%) e o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) 13,6±2,7. A prevalência de hipotensão, coagulação de sistema, hipofosfatemia e hipocalcemia foi de 82,6, 25,3, 20 e 10,6%, respectivamente. O G1 foi composto de 38 pacientes tratados por 100 sessões, enquanto o G2 foi composto de 37 pacientes tratados por 95 sessões. Ao se comparar as características clínicas e laboratoriais, os grupos apresentaram-se semelhantes quanto à predominância do sexo masculino (65,7 x 75,6%, p=0,34), idade (63,6±14 x 59,9±15,5, p=0,28), prognóstico específico para NTA (ATN-ISS) (0,68±0,1 x 0,71±0,1, p=0,47) e SOFA (13,1±2,4 x 14,2±3,0 p=0,2). Quanto às complicações intra e pós-dialíticas, não houve

diferença significativa entre os grupos na prevalência de hipotensão e coagulação do sistema (81,5x83,7%, p=0,8 e 23,6x27%, p=0,73; respectivamente) e na prevalência de hipocalemia e hipofosfatemia (13,1x8,1%, p=0,71 e 18,4x21,6%, p=0,72; respectivamente). Porém, o grupo tratado com sessões de 10h apresentou maior refratariedade às medidas clínicas para hipotensão, sendo a terapia dialítica interrompida mais frequentemente (9,5%x30,1%, p=0,03). Ao avaliar as três primeiras sessões, os controles metabólico e volêmico foram semelhantes entre os grupos (Uréia: 159±60 x 152±69 mg/dl, p=1,0; Creatinina: 3,8±1,4 x 3,7±1,3 mg/dl, p=1,0, URR = 0,61±0,1 x 0,68±0,1, p= 0,91; Kt/V fornecido= 1,09±0,24 x 1,26±0,26, p=0,09; UF real: 1731±818 x 2332±947 ml, p=0,13). As intercorrências intradialíticas ocorreram principalmente na primeira sessão. Como conclusão, a hipotensão intra-dialítica foi frequente em pacientes críticos com LRA associada à sepse tratados com HDP, enquanto coagulação do sistema, hipocalemia e hipofosfatemia foram menos frequentes. Não houve diferença na prevalência de complicações dialíticas em pacientes submetidos a diferentes durações de HDP.

Abstract

Extended daily dialysis (EDD) has emerged as an alternative to CRRT in the management of hemodynamically unstable AKI patients, mainly in developed countries. This trial aimed to evaluate and compare the dialytics complications occurred during different durations of EDD sessions (6 vs. 10h) in critically ill AKI patients. We included patients older than 18 years with AKI associated with sepsis admitted to the intensive care unit in use of norepinephrine dose ranged from 0.3 to 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Patients were divided into two groups randomly, group 1 (G1) was performed to sessions of 6 h and group 2 (G2) of 10h. Seventy-five patients were treated with 195 sessions EDD for 18 consecutive months. Age was 61.8 ± 15.1 years, predominantly male (70.6 %), the main focus of infection was abdominal (42.6 %) and SOFA was 13.6 ± 2.7 . The prevalence of hypotension, filter clotting, hypokalemia, and hypophosphatemia was 82.6, 25.3, 20 and 10.6%, respectively. The G1 was composed of 38 patients treated with 100 sessions, whereas G2 consisted of 37 patients treated with 95 sessions. The two groups were similar in male predominance (65.7 vs. 75.6%, $p = 0.34$), age (63.6 ± 14 vs. 59.9 ± 15.5 , $p=0.28$), and SOFA (13.1 ± 2.4 vs. 14.2 ± 3.0 , $p=0.2$). There was no significant difference between the two groups in the prevalence of hypotension, filter clotting (81.5 vs. 83.7%, $p=0.8$ e 23.6 vs. 27%, $p=0.73$; respectively), hypokalemia and hypophosphatemia (13.1 vs. 8.1%, $p=0.71$ and 18.4 vs. 21.6%, $p=0.72$; respectively). However, the group treated with sessions of 10 hours showed higher refractory to clinical measures for hypotension and dialysis sessions were interrupted more often (9.5% vs. 30.1% , $p= 0.03$). When evaluating the first three sessions, control metabolic and ultrafiltration were similar between the two groups (BUN: 81 ± 30 vs. 73 ± 33 mg/dl, $p=1.0$; creatinine: 3.8 ± 1.4 vs. 3.7 ± 1.3 mg/dl, $p=1.0$, URR= 0.61 ± 0.1 vs. 0.68 ± 0.1 , $p= 0.91$; delivered $Kt/V=1.09 \pm 0.24$ vs. 1.26 ± 0.26 , $p=0.09$; and net UF: 1731 ± 818 vs. 2332 ± 947 ml, $p=0.13$). As conclusion, the intra-dialysis hypotension was common in critically ill AKI patients treated with EDD. There was no difference in the prevalence of complications in dialysis patients undergoing different durations of EDD.

1. Introdução

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma síndrome que acomete 5-7% de pacientes hospitalizados, sendo que em pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) sua incidência pode chegar a 30%^{1,2}. Nesses pacientes a necessidade de diálise varia em torno de 50%³.

A principal etiologia da LRA em pacientes críticos está associada à sepse, portanto o principal objetivo durante a diálise nesses pacientes é manter a estabilidade hemodinâmica, a fim de evitar intercorrências dialíticas e interrupção do tratamento³. Estudos sugerem que pacientes críticos, por serem instáveis hemodinamicamente e estarem em uso de droga vasoativa, devem ser tratados por Hemodiálise Contínua (HDC) ou Prolongada (HDP)⁴.

A HDC é caracterizada por duração de 24h, com fluxos de sangue e dialisato reduzidos em relação à hemodiálise intermitente convencional (HDI)⁵. Possui vantagens como adequado controle metabólico e estabilidade hemodinâmica do paciente, porém é um método com custo elevado, por necessitar de máquinas e equipe especializada^{6,7}. A HDP consiste em método híbrido, pois utiliza máquinas e filtros semelhantes à HDI e fluxos de sangue e dialisato reduzidos, como na HDC⁸. O tempo de terapia pode variar de 6 a 18h e possui vantagens como custo reduzido, menor necessidade de anticoagulação e otimização do tempo, possibilitando ao paciente a realização de exames e procedimentos externos à UTI⁴.

As intercorrências dialíticas mais comuns em pacientes críticos com LRA em hemodiálise (HD), são hipotensão, coagulação do sistema, hipocalemia e hipofosfatemia^{6,8,9}. Destas, a hipotensão é a complicação mais frequente e pode ocorrer em mais de 20% dos doentes⁸. Suas causas podem estar relacionadas tanto ao paciente, como à presença de comorbidades como sepse, a doenças cardiovasculares e à presença de hipervolemia, tanto quanto ao tratamento dialítico, como à remoção excessiva e rápida de fluidos e à queda na osmolalidade sérica^{6,9,10}. Com o objetivo de proporcionar ao paciente um suporte dialítico adequado, é importante prevenir a hipotensão durante a diálise, sendo a condição clínica do paciente fator determinante na escolha do método dialítico.

Os estudos encontrados na literatura sobre HDP são escassos e envolvem pequeno número de pacientes. Ponce e cols¹³ realizaram estudo prospectivo observacional descrevendo a experiência com HDP em 231 pacientes e concluíram que se trata de método que proporciona adequado controle metabólico e volêmico ao paciente, sendo idade, sepse foco

abdominal e débito urinário identificado como fatores de risco para o óbito. Marshall e cols¹¹ descreveram estudo comparativo entre HDP e HDC e concluíram que a HDP é eficaz, proporcionando controle metabólico, semelhante à HDC, o que a torna opção de suporte dialítico nos pacientes críticos com LRA, principalmente em países em desenvolvimento. Kumar e cols¹² concluíram, durante estudo comparativo, que não houve diferença em relação à estabilidade hemodinâmica entre pacientes submetidos à HDP e HDC. Ao avaliar pacientes tratados com HDP, Berbece e cols⁶ observaram coagulação do sistema em 18% dos pacientes anticoagulados com heparina *versus* 29% em pacientes com uso de solução salina, e concluíram que HDP pode ser realizada sem anticoagulação. Marshall e cols¹⁴ descreveram 145 sessões de HDP e notaram 25 episódios (17,2%) de hipocalcemia e hipofosfatemia, que necessitaram de suplementação. Quanto à hipotensão intra-dialítica, os resultados são controversos e diferentes estudos apontam que sua prevalência varia de 1 a 50%.

Até o momento não há trabalhos que tenham avaliado intercorrências dialíticas em pacientes com LRA tratados com diferentes durações de HDP. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar as intercorrências intra e pós-dialíticas de pacientes críticos com LRA, alocados aleatoriamente em dois grupos de acordo com a duração do tratamento dialítico (6 x 10 horas).

2. Métodos

2.1 População estudada

Estudo prospectivo do tipo ensaio clínico que avaliou as intercorrências dialíticas ocorridas em pacientes críticos com LRA internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, submetidos a sessões de HDP durante 18 meses consecutivos. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética médica em pesquisa local em 03 de Outubro de 2011 (Protocolo 4025-2011) e termo de consentimento informado foi obtido de todos os participantes ou seus representantes legais (anexos 1 e 2).

Os critérios de inclusão foram pacientes maiores de 18 anos, sépticos segundo critérios propostos pelo *International Guideline for management of severe sepsis and septic shock*¹⁵ e com LRA definida de acordo com os critérios de AKIN¹, internados em UTI e em uso de noradrenalina na dose de 0,3 a 0,7 ug/kg/min.

Considerando-se erro alfa de 5%, poder estatístico do teste de 80% e baseado na hipótese que a HDP com duração de 10h poderia resultar em redução da hipotensão intradialítica de 50 a 35%, o tamanho da amostra calculado para cada grupo foi de 59 sessões.

Os pacientes foram alocados em dois grupos de modo aleatório (sorteio), de acordo com o tempo de tratamento prescrito.

Grupo 1 (G1): Pacientes submetidos a sessões de HDP com duração de seis horas

Grupo 2 (G2): Pacientes submetidos a sessões de HDP com duração de dez horas

Foram excluídos do estudo pacientes gestantes, que estivessem em vigência de outra modalidade de suporte dialítico, que não a HDP, com LRA de outras etiologias, doença renal crônica avançada (creatinina sérica basal > 4 mg/dl) ou necessidade de terapia renal substitutiva crônica (diálise ou transplante renal).

2.2 Protocolo do estudo

Depois de diagnosticada a LRA associada à sepse e indicada HDP como terapia dialítica, o cateter venoso central foi implantado para início do tratamento. Para a realização das sessões foram utilizadas máquina de proporção (*Gambro K200S ou Fresenius 4008*) e capilar de acetato de celulose (áreas de superfície 1.0 e 1.2 m²).

As HDPs foram realizadas com fluxos de sangue e de dialisato de 200 e 300 mL/min, respectivamente. No grupo 1 foi utilizado capilar 170, enquanto no grupo 2 capilar 150 a fim de minimizar a diferença de dose de diálise fornecida. Durante as sessões, os pacientes foram anticoagulados com 50 a 100 UI/kg de heparina em bolus, e 500 a 1000 UI/ hora nas demais horas e na presença de contraindicação para anticoagulação, o sistema foi lavado com 50 mL de cloreto de sódio a 0,9% a cada 30 minutos durante o procedimento. Concentrações de bicarbonato (26-36 mEq/L), potássio (1-3 mEq/L), sódio (140-145 mEq/L) e cálcio (2,5 ou 3,5 mEq/L) do banho de diálise foram ajustados conforme a necessidade individual e exames dos pacientes. A taxa de ultrafiltração (UF) não excedeu a 500 ml/hora e a temperatura do banho variou de 35 a 35,5°C.

Foram avaliadas como intercorrências intradialíticas hipotensão e coagulação do sistema. Hipotensão foi definida como pressão arterial (PA) sistólica abaixo de 90 mmHg, ou como queda súbita da mesma em 20 mmHg, e coagulação do sistema, como presença de

coágulos de sangue no circuito composto por dialisador e linhas que impossibilitasse a continuidade da terapia. Como medidas preventivas para hipotensão foram utilizados taxa de UF não superior a 500 ml/h, temperatura do dialisato entre 35 e 35,5°C e concentração de sódio do dialisato elevada (140-145 mEq/L). Para evitar a coagulação, quando foi observada a presença de trombos e coágulos no sistema, foram realizados *flushes* de solução salina ou dose extra de heparina, de acordo com prescrição médica. Como intercorrências pós dialíticas foram avaliadas a presença de hipocalemia e hipofosfatemia, caracterizadas por níveis séricos abaixo de 3,5 mEq/l e 3,5 mg/dl respectivamente.

Foram coletados os seguintes dados clínicos: nome, sexo, idade, cor, presença de comorbidades (diabetes, doença renal crônica e hipertensão arterial sistêmica), diagnóstico principal, etiologia da sepse, escore prognóstico específico para LRA (ATN-ISS)¹⁶, o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)¹⁷, data de internação, data de início da HDP, concentração de droga vasoativa pré e pós HDP. Diariamente foram quantificados ureia pré e pós HD, creatinina, sódio, potássio, fósforo, cálcio e gasometria venosa.

Como dados da terapia dialítica foram avaliados números de sessões realizadas, filtro utilizado, fluxos de sangue e dialisato, volume de UF prescrito e obtido, taxa de remoção de ureia, PA a cada 30 minutos e presença de hipotensão e coagulação do sistema, conforme já definidos. Para solucionar a hipotensão durante a HDP, foram aplicados protocolos que incluíram infusão de solução salina, descontinuação da UF e aumento de DVA, de acordo com as condições clínicas e volêmicas do paciente. Quando, apesar das medidas acima, a instabilidade hemodinâmica persistiu, oferecendo riscos ao paciente, a terapia foi interrompida.

O protocolo foi suspenso quando houve recuperação da função renal (diurese maior do que 1000 mL/24 horas, associada à queda progressiva dos valores séricos de creatinina e uréia (sendo Cr < 4 mg/dL e Ur < 100 mg/dL), mudança de método de diálise, mais de 30 dias de acompanhamento ou óbito do paciente (anexo 3).

2.3 Análise Estatística

As variáveis com distribuição normal foram descritas como média \pm desvio-padrão.

As comparações das variáveis contínuas entre os dois grupos foram realizadas utilizando o *teste t Student* para dados com distribuição normal. Para a análise comparativa das variáveis categóricas, foram usados os testes do *Qui-Quadrado* e *teste exato de Fisher*. Para as comparações das variáveis entre os grupos por sessões foi utilizado o modelo misto de análise de medidas repetidas no tempo com ajuste para Tukey.

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

Para análise dos dados foi utilizado o programa *SAS for Windows*, versão 9.2.

3. Resultados

Setenta e cinco pacientes com LRA associada à sepse receberam 195 sessões de HDP. A média de idade foi de $61,8 \pm 15,1$ anos e 70,6% eram do sexo masculino. O principal foco infeccioso foi o abdominal (42,6%) e dentre as comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais prevalente (49,3%). O índice prognóstico específico para LRA, o ATN-ISS, foi de $0,69 \pm 0,1$ e a média do SOFA foi de $13,6 \pm 2,7$. A hipotensão foi a principal intercorrência dialítica (82,6%), seguida de coagulação do sistema, hipofosfatemia e hipocalcemia ocorridas em 25,3%, 20% e 10,6% dos pacientes, respectivamente. A tabela 1 mostra as características clínicas dos pacientes com LRA tratados por HDP.

Tabela 1- Características clínicas dos pacientes com LRA tratados por HDP.

Parâmetros	n=75
Idade (anos)	61,8 ± 15,1
Sexo Masculino n(%)	53 (70,6)
Foco infeccioso n(%)	
Abdominal	32 (42,6)
pulmonar	25 (33,3)
outros	18 (24)
Comorbidades n(%)	
HAS	37 (49,3)
DM	15 (20)
IRC	9 (12)
ATN-ISS	0,69 ± 0,1
SOFA	13,6 ± 2,7
Complicações dialíticas n(%)	
Hipotensão	62 (82,6)
Coagulação	19 (25,3)
Hipocalemia	8 (10,6)
Hipofosfatemia	15 (20)
Desfecho n(%)	
Recuperação função renal	10 (13,5)
Diálise crônica	6 (8,1)
Óbito	58 (78,3)

Valores apresentados em frequência, média e desvio padrão e proporções.

LRA- Lesão renal aguda, HDP- Hemodiálise prolongada, HAS- Hipertensão arterial sistêmica, DM- *diabetes mellitus*, IRC- Insuficiência renal crônica, ATN-ISS- Escore de Severidade Individual na Necrose Tubular Aguda, SOFA- *Sequential Organ Failure Assessment score*.

O G1 foi composto de 38 pacientes tratados por 100 sessões, enquanto o G2 foi composto de 37 pacientes tratados por 95 sessões. Ao se comparar as características clínicas, ambos os grupos apresentaram-se semelhantes quanto à predominância de sexo masculino (65,7% no G1 e 75,6% no G2, $p=0,34$), idade média de $63,6 \pm 14,7$ anos no G1 e $59,9 \pm 15,5$ anos no G2 ($p=0,28$), presença de comorbidades como hipertensão e diabetes (55,2% x 43,2%, $p=0,29$ e 21% x 18,9%, $p=0,8$ respectivamente), prognóstico específico para NTA (ATN-ISS) e SOFA ($0,68 \pm 0,1$ x $0,71 \pm 0,1$, $p=0,47$ e $13,1 \pm 2,4$ x $14,2 \pm 3,0$ $p=0,2$ respectivamente). No grupo 1, o foco séptico pulmonar foi predominante (34,2%), enquanto no grupo 2 o foco principal foi abdominal (54%, $p=0,002$). Estes resultados são representados na tabela 2.

A tabela 3 mostra as intercorrências dialíticas presentes nos dois grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às intercorrências intra e pós-dialíticas (hipotensão: 81,5% x 83,7%, $p=0,8$; coagulação de sistema: 23,6% x 27%, $p=0,73$; hipocalemia: 13,1% x 8,1%, $p=0,71$ e hipofostatemia: 18,4% x 21,6%, $p=0,72$).

Tabela 2- Características clínicas de pacientes com LRA tratados por diferentes durações de HDP.

Parâmetros	G1=6h(n=38)	G2=10h(n=37)	p value
Idade (anos)	63,6 ± 14,7	59,9 ± 15,5	0,28
Sexo Masculino n(%)	25 (65,7)	28 (75,6)	0,34
Foco infeccioso n(%)			
Abdominal	13 (34,2)	12 (32,4)	0,88
Pulmonar	12 (31,5)	20 (54,0)	0,002
Comorbidades n(%)			
HAS	21 (55,2)	16 (43,2)	0,29
DM	8 (21)	7 (18,9)	0,81
IRC	6 (15,7)	3 (8,1)	0,47
ATN-ISS	0,68 ± 0,1	0,71 ± 0,1	0,47
SOFA	13,1 ± 2,4	14,2 ± 3,0	0,20
Desfecho n(%)			
Recuperação Função Renal	4 (10,5)	6 (16,6)	0,21
Diálise crônica	4 (10,5)	2 (5,5)	0,28
Óbito	30 (78,9)	28 (77,7)	0,86

Valores apresentados em média, desvio padrão e proporções.

LRA- Lesão renal aguda, HDP- Hemodiálise prolongada, HAS- Hipertensão arterial sistêmica, DM- *diabetes mellitus*, IRC- Insuficiência renal crônica, ATN-ISS- Escore de Severidade Individual na Necrose Tubular Aguda, SOFA- *Sequential Organ Failure Assessment score*.

Tabela 3- Complicações dialíticas de pacientes com LRA tratados por diferentes durações

de HDP.

Complicações	G1=6h(n=38)	G2=10h(n=37)	p value
Hipotensão n(%)	31 (81,5)	31 (83,7)	0,80
Coagulação de sistema n(%)	9 (23,6)	10 (27)	0,73
Hipocalemia n(%)	5 (13,1)	3 (8,1)	0,71
Hipofosfatemia n(%)	7 (18,4)	8 (21,6)	0,72

Valores apresentados em proporções.

LRA- Lesão renal aguda, HDP- Hemodiálise prolongada.

Quando analisadas por sessão, hipotensão esteve presente em 116 sessões (59,5%), enquanto a coagulação do sistema em 29 sessões (14,9%). Os grupos também foram semelhantes quanto às intercorrências dialíticas. No G1 hipotensão esteve presente em 63 sessões (63%) e no G2 em 53 (55,8%), $p=0,21$, coagulação do sistema ocorreu em 11 sessões no G1 (11%) e em 18 sessões do G2 (18,9%), $p=0,72$, conforme mostra a tabela 4. Em 85,2% das sessões houve a necessidade de aumento da DVA e a sessão necessitou de interrupção em 19,1%. No G1, houve necessidade de aumento de DVA em 53 sessões (84,1%), enquanto no G2 em 44 sessões (83%), $p=0,89$, a terapia foi suspensa no G1 em 6 sessões (9,5%) e no G2 em 16 sessões (30,1%), $p=0,03$.

Tabela 4- Distribuição das complicações intra-dialíticas por sessões de HDP de acordo com os grupos estudados.

Complicações	G1=6h(n=100)	G2=10h(n=95)	p value
Hipotensão n(%)	63 (63%)	53 (55,8%)	0,21
Coagulação de sistema n(%)	11 (11%)	18 (18,9%)	0,72

Valores apresentados em proporções.
HDP- Hemodiálise prolongada.

Os controles metabólico e volêmico dos pacientes com LRA tratados por HDP com duração de 6 e 10 horas foram avaliados após as três primeiras sessões e são mostrados na tabela 5. Os grupos foram semelhantes quanto aos valores de uréia, creatinina, potássio, bicarbonato e pH, não havendo diferença entre eles quanto ao controle metabólico e UF real.

Ao avaliar concentração de droga vasoativa (DVA) e pressão arterial (PA) inicial e final nas três primeiras sessões observamos que os dois grupos foram semelhantes e que a dose de DVA foi maior no término das sessões quando comparada ao início, em ambos os grupos, o que sugere que a dose de DVA foi elevada na tentativa de manter ou restabelecer a PA. Esses dados se encontram na tabela 6.

Tabela 5 - Controle metabólico e volêmico dos grupos estudados nas três primeiras sessões de HDP.

	G1=6h (n=100 sessões)			G2=10h (n=95 sessões)			P value*
	S1(n=38)	S2(n=28)	S3(n=15)	S1(n=37)	S2(n=24)	S3(n=17)	
Ur pré (mg/dl)	159 ± 60	120 ± 50	105 ± 38	152 ± 69 ^a	94 ± 38 ^b	96 ± 37 ^c	NS
Ur pós (mg/dl)	64 ± 32	47 ± 17	44 ± 20	48 ± 25 ^a	43 ± 20 ^b	41 ± 22 ^c	NS
URR	0,61±0,1	0,59±0,1	0,62±0,1	0,68± 0,1 ^a	0,64±0,1 ^b	0,69±0,1 ^c	NS
Kt/V	1,09±0,24	1,07±0,25	1,09±0,25	1,26±0,26 ^a	1,21±0,24 ^b	1,28±0,27 ^c	NS
Cr (mg/dl)	3,8 ± 1,4	3,2 ± 1,3	2,8 ± 1,2	3,7 ± 1,3 ^a	2,7 ± 0,8 ^b	2,5 ± 0,6 ^c	NS
K (mEq/L)	4,4 ± 0,8	4,6 ± 1	4,4 ± 0,9	4,7 ± 1 ^a	4,2 ± 0,6 ^b	4 ± 0,5 ^c	NS
Bic (mEq/L)	17 ± 3	18,7 ± 3	19,9 ± 3,9	18,6 ± 4,2 ^a	19,7 ± 7,3 ^b	21 ± 2,5 ^c	NS
pH	7,2±0,09	7,2±0,1	7,2±0,09	7,2±0,1 ^a	7,3±0,1 ^b	7,3±0,09 ^c	NS
UF presc (ml)	1957±933	2182±857	2260±812	2524±916 ^a	2766±992 ^b	2611±977 ^c	NS
UF real (ml)	1731±818	1967±980	2146±820	2332±947 ^a	2214±1440 ^b	2376±1243 ^c	NS

Valores apresentados em média e desvio padrão.

HDP- Hemodiálise prolongada.

Ur - ureia, Cr – creatinina, URR- Taxa de redução da ureia, K- Potássio, Bic- Bicarbonato, UF- Ultrafiltração, presc – prescrita.

a: semelhante à S1 do G1.

b: semelhante à S2 do G1.

c: semelhante à S3 do G1.

NS: não significante (p>0,05).

Tabela 6- Dose de droga vasoativa e pressão arterial inicial e final de acordo com as sessões de hemodiálise prolongada dos grupos estudados.

	G1=6h (n=100 sessões)			G2=10h (n=95 sessões)			P value*
	S1(n=38)	S2(n=28)	S3(n=15)	S1(n=37)	S2(n=24)	S3(n=17)	
DVA inicial	0,55±0,5 ^d	0,68±0,6 ^d	0,52±0,3 ^d	0,53±0,2 ^{a,d}	0,59±0,4 ^{b,d}	0,61±0,4 ^{c,d}	NS
DVA final	0,70±0,5	0,78±0,7	0,64±0,5	0,74±0,4 ^a	0,75±0,6 ^b	0,70±0,5 ^c	NS
PAS inicial	118±23 ^e	128±28 ^e	113±27 ^e	128±23 ^{a,e}	114±29 ^{b,e}	128±26 ^{c,e}	NS
PAD inicial	67±16 ^f	64±16 ^f	56±14 ^f	68±15 ^{a,f}	64±18 ^{b,f}	68±13 ^{c,f}	NS
PAS final	114±26	121±27	136±13	124±22 ^a	133±23 ^b	123±17 ^c	NS
PAD final	63±16	65±15	69±17	68±15 ^a	73±15 ^b	67±9 ^c	NS

Valores apresentados em média e desvio padrão.

DVA- Droga vasoativa, PAS- Pressão arterial sistólica, PAD- Pressão arterial diastólica.

a: semelhante à S1 do G1.

b: semelhante à S2 do G1.

c: semelhante à S3 do G1.

d: diferente de DVA final, $p < 0,05$.

e: diferente de PAS final, $p > 0,05$.

f: diferente de PAD final, $p > 0,05$.

NS: não significativa ($p > 0,05$).

A tabela 7 mostra a distribuição das complicações intradialíticas de acordo com as sessões e os grupos estudados. Nota-se que as complicações ocorrem principalmente na primeira sessão, sendo menos frequentes a partir da segunda ou terceira sessão, o que indica melhor tolerância do paciente ao tratamento.

Tabela 7- Distribuição de episódios de complicações intradialíticas de acordo com as sessões e grupos estudados.

Sessão	Hipotensão(%)			Coagulação de sistema(%)		
	G1 (n=63)	G2 (n=53)	p value	G1 (n=11)	G2 (n=18)	p value
S1	36,5 ^{a,c}	37,7 ^b	1,0	45,4 ^b	33,3 ^{a,c}	0,7
S2	26,9 ^d	18,8 ^d	0,4	9,0 ^d	22,2 ^d	0,6
S3	17,4	20,7	0,8	9,0	16,6	0,9

Valores apresentados em proporções.

a: semelhante a S2, p=0,23.

b: diferente de S2 e S3, p<0,05.

c: diferente de S3, p=0,004.

d: semelhante a S3, p>0,05.

4. Discussão

Este estudo tipo ensaio clínico teve como objetivo avaliar e comparar as intercorrências intradialíticas (hipotensão e coagulação de sistema) e pós-dialíticas (hipocalemia e hipofosfatemia) em paciente críticos com LRA submetidos a sessões de HDP de diferentes durações (6 e 10 h). Existem poucos estudos na literatura sobre HDP, e até o presente momento, nenhum deles comparou sessões de HDP de diferentes durações.

A complicação intradialítica mais freqüente em pacientes críticos com LRA é a hipotensão, que pode ocorrer em mais de 20% dos doentes⁸. A queda da PA pode causar a interrupção do tratamento dialítico, o que impede o paciente de receber a dose de diálise prescrita, prejudicando assim o controle metabólico. Outra consequência é a hipoperfusão renal, que ocasiona a injúria isquêmica renal, retardando dessa maneira a recuperação de sua função¹⁰.

Esta foi a principal intercorrência dialítica, presente em 62 pacientes (82,6%) e em 116 sessões de HDP (58,9%), frequência acima da observada em outros estudos, apesar de adotadas as medidas para evitar hipotensão, como baixa temperatura do dialisato (35 a 35,5°C), sódio elevado (142-145 mEq/L) e taxa de UF não superior a 500 ml/h.

Resultados semelhantes foram apresentados por Fieghen e cols¹⁸, que ao avaliar estabilidade hemodinâmica em pacientes sépticos tratados por HDP e HDC, observaram presença de hipotensão em 22 (56,4%) pacientes tratados por HDP *versus* 43 (50%) pacientes tratados por HDC (p=0,51). Também Ponce e cols¹³ avaliaram 1367 sessões de HDP em 231 pacientes e observaram queda da PA em 49,6% das sessões, dentre essas 18,8% necessitaram de aumento de DVA¹³. Em nosso estudo, a dose de DVA ao final do tratamento foi superior à dose do início da sessão, sugerindo que houve tentativa de manter a PA às custas do aumento da dose de DVA.

Já Berbece e cols⁶ descreveram 165 sessões de HDP e observaram instabilidade hemodinâmica em apenas 14% das sessões, as quais foram resolvidas com descontinuação da UF, bolus de solução salina ou albumina, aumento de DVA ou quando necessário, suspensão da HDP. Para solucionar a hipotensão durante a HDP, em nosso estudo, foram aplicados protocolos que incluíram infusão de solução salina, descontinuação da UF e aumento de DVA, de acordo com as condições clínicas e volêmicas do paciente. Quando, apesar das medidas acima, a instabilidade hemodinâmica persistiu, oferecendo riscos ao paciente, a terapia foi suspensa, o que aconteceu em 22 sessões (19,1%). Houve diferença significativa entre os grupos em relação à suspensão da HDP, sendo maior no grupo tratado com sessões de 10h (G1: 9,5% x G2: 30,1%, p= 0,03). Este fato pode estar relacionado ao tempo de HD ser maior no grupo 2 e a interrupção da terapia, durante hipotensão grave, ser realizada como medida para evitar complicações maiores.

Ao comparar os grupos tratados por 6 e 10h de HDP, em relação aos níveis pressóricos no início e final da terapia, não houve diferença significativa. Os resultados encontrados neste estudo indicam prevalência de hipotensão maior do que a relatada na literatura. Tal fato pode ser explicado pela grave instabilidade hemodinâmica da população estudada, pois ao se considerar a elevada dose média de DVA inicial de 0,55 ucg/kg/min, o suporte renal agudo mais adequado para esses pacientes talvez fosse a terapia contínua.

A coagulação do sistema é outra importante complicação intradialítica, que implica em interrupção do tratamento e perda sanguínea do paciente, o que pode contribuir para a instabilidade hemodinâmica. É caracterizada pela coloração de sangue extremamente escura, sombras ou estrias negras no capilar, com alteração nas pressões venosa e transmembrana¹⁹. Neste estudo, a coagulação do sistema ocorreu em 19 pacientes (25,3%) e em 29 sessões (14,9%), dados semelhantes aos relatados na literatura. Berbece e cols⁶ observaram

coagulação do sistema em 18% de sessões de HDP realizadas com heparina e em 29% das sessões sem anticoagulação. Ao comparar sessões de HDP *versus* HDC, Kumar e cols¹² observaram que a necessidade de anticoagulação foi significativamente menor em pacientes tratados por HDP ($p < 0,001$). Marshall e cols¹¹ avaliaram 56 sessões de HDP e observaram 17 episódios de coagulação do sistema, ou seja, aproximadamente 30%. O uso de anticoagulação nas sessões de HDP em nosso estudo foi realizado de acordo com as comorbidades e o risco de hemorragia relacionado ao paciente, e quando inviável, foi utilizada infusão de solução salina a cada 30 minutos. Em nosso estudo, 16 (42,1%) pacientes foram anticoagulados no G1 e 15 (40,5%) pacientes no G2 ($p = 0,71$). Em relação às sessões, 41 (41%) foram anticoaguladas no G1 e 26 (27%) no G2 ($p = 0,09$). Não houve diferença entre os grupos quanto à prevalência de coagulação de sistema, sendo esta avaliada por paciente (23,6 x 27%, $p = 0,73$) ou por sessão (11 x 18,9%, $p = 0,72$).

Ao avaliar as intercorrências intradialíticas nas três primeiras sessões de HDP, observamos que tais complicações foram mais frequentes na primeira sessão, e a partir da segunda e terceira sessões tornam-se menos frequentes. Doshi e cols¹⁰ relataram que a hipotensão intradialítica possui fatores relacionados ao paciente, a comorbidades como hipovolemia, cardiopatias e sepse, e fatores dependentes da terapia, como remoção excessiva de fluídos e queda na osmolalidade sérica. Segundo Davenport²⁰, pacientes com LRA associada à sepse possuem aumento de plaquetas, leucocitose e ativação da cascata de coagulação, o que pode tornar a coagulação de sistema durante a hemodiálise comum. Acreditamos que após a primeira sessão, é possível melhor avaliar o paciente e suas complicações apresentadas durante a terapia, e dessa forma adequar o tratamento para as próximas sessões quanto à taxa de UF e/ou dose de heparina, o que explicaria melhor tolerância do paciente à HDP a partir de então.

Em relação às intercorrências pós-dialíticas, foram menos frequentes que as complicações intradialíticas. Hipocalemia e hipofosfatemia ocorreram em 10,6 e 20% dos pacientes, respectivamente. São escassos os estudos que compararam essas complicações após a terapia, o que dificulta a análise e comparação dos resultados obtidos em nosso trabalho. Marshall e cols¹⁴ analisaram 145 sessões de HDP em 37 pacientes e encontraram hipocalemia e hipofosfatemia em 7 (4,8%) e 18 (12,4%) episódios, respectivamente, sendo esses resultados semelhantes aos encontrados em nosso estudo. Não houve diferença entre os grupos estudados em relação às complicações pós-dialíticas. De modo semelhante, Palevsky e

cols²¹, no estudo ATN, encontraram prevalência de hipofosfatemia em 12,4% dos pacientes tratados por HDP.

O controle metabólico e volêmico dos pacientes estudados foi semelhante entre os grupos. Os níveis de uréia e creatinina foram mais elevados na primeira sessão em ambos os grupos, tendendo a estabilizarem-se a partir de então. URR foi constante em torno de 0,6 nos dois grupos, o que confere Kt/V próximo de 1,0 por sessão e 6,0 semanal, enquanto as taxas de UF real se mantiveram em torno de 2000 ml, sem exceder 500 ml/h. Resultados semelhantes foram relatados na literatura. Fieghen e cols¹⁸ avaliaram 39 sessões de HDP em 13 pacientes e obtiveram média de UF de 1915±1302 ml por sessão. Marshall e cols¹¹ observaram K_t/V médio de 1,43±0,28 ao avaliar 56 sessões de HDP realizadas por 8 horas com fluxo sanguíneo e de dialisato de 100 e 200ml/min, respectivamente. Ponce e cols¹³ avaliaram 1367 sessões de HDP realizadas com fluxo sanguíneo e do dialisato de 200 e 300 ml/min, respectivamente, e com duração entre 6 e 8 horas, e obtiveram UF média de 2450±586 ml e Kt/V semanal de 5,94±0,7. Estudo comparativo entre HDP intensiva (nível de ureia sérico maior ou igual a 15mmol/L) e HDP padrão (nível de ureia sérico entre 20 e 25 mmol/L) não observou diferença em relação à sobrevida e recuperação da função renal entre os pacientes²³. Berbec e cols⁶ compararam 11 pacientes tratados por 209 sessões de HDC com 23 pacientes tratados por 165 sessões de HDP e observaram que maior K_t/V semanal foi obtido nos pacientes tratados por HDP (7,1±2,1 x 8,4±1,8, p<0,001), porém sem impacto na sobrevida ou recuperação da função renal dos pacientes. O impacto da dose de diálise em pacientes com LRA é controverso e estudos recentes não evidenciaram melhores resultados com diálise mais intensa, sendo sugerida dose semanal (Kt/V) de 3,6 nos métodos intermitentes e 25 ml/kg/h nos contínuos^{21,22}.

A mortalidade encontrada neste estudo foi superior à relatada por estudos prévios realizados em países europeus e na América do Norte, porém semelhante à mortalidade observada em pacientes críticos com LRA em países em desenvolvimento^{13,24-26}. Considerando que foram incluídos pacientes com LRA associada à sepse e com índices prognósticos elevados (ATN-ISS e SOFA de 0,69 ± 0,1 e 13,6 ± 2,7, respectivamente), os pacientes estudados foram graves, o que justifica o desfecho desfavorável, ou seja, óbito em 78,3% dos pacientes, recuperação da função renal em 13,5% e evolução para diálise crônica em 8,1%. Ao avaliar 231 pacientes, Ponce e cols¹³ observaram 72,5% de óbito, 20% de recuperação da função renal e 4,5% de necessidade dialítica crônica. Himmelfarb e cols² relataram a gravidade do prognóstico de pacientes críticos com LRA, com mortalidade de 45

a 80% entre os pacientes com necessidade de suporte renal agudo. Fieghen e cols¹⁸ observaram SOFA de $14,0 \pm 4,1$ e mortalidade de 62% em pacientes tratados por HDP. É importante ressaltar que no presente estudo foram avaliados apenas pacientes sépticos, o que não ocorreu nos outros trabalhos.

Nosso estudo apresenta várias limitações, como o pequeno número de pacientes estudados e a realização em centro único. O cálculo do balanço hídrico não foi realizado, sendo este importante para o suporte dialítico e prognóstico dos pacientes com LRA. Devido a tais limitações, não foi possível comparar mortalidade e recuperação da função renal entre os grupos. Apesar dessas limitações, esse foi o primeiro estudo a avaliar as intercorrências dialíticas de pacientes com LRA submetidos a diferentes durações de HDP.

Quanto às complicações dialíticas, nossos resultados mostram que a prevalência das intercorrências intra e pós-dialíticas são semelhantes entre os grupos tratados com 6 e 10 h de HDP, porém a suspensão da terapia foi significativamente maior no grupo tratado com 10 horas, o que sugere que apesar de prevalências semelhantes, a resposta às medidas clínicas para o restabelecimento da PA foi menos efetiva no grupo tratado com 10h. Sendo assim, não há benefícios em tratar os doentes com sessões de 10 h.

A HDP permanece sendo opção de tratamento para pacientes com LRA, principalmente nos países em desenvolvimento, por proporcionar adequado controle metabólico e ter custo acessível, porém com elevada frequência de hipotensão, o que pode estar associada à presença de comorbidades e a fatores da terapia dialítica. Devido à grave instabilidade hemodinâmica dos pacientes do presente estudo, questionamos se o suporte renal agudo mais adequado não seria a terapia contínua.

Por fim, mais e maiores estudos precisam ser realizados para avaliar outros desfechos, como o impacto da HDP com diferentes durações na recuperação da função renal e mortalidade de pacientes críticos com LRA.

5. Referências

1. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
2. Ikizler TA, Himmelfarb J. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Int*. 2007; 71:971-6.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinacional multicenter study. *JAMA*. 2005; 294(7):813-8.
4. Yu L, Santos BCF, Burdmann EA, Suassuna JHR, Batista PBP. Diretrizes da Insuficiência Renal Aguda. *Soc Bras Nefrol*. 2007; 1-24.
5. Marshall MR, Golper TA. Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. *Semin Dial*. 2011; 24(2):142-8.
6. Berbece AN, Richardson RMA. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int*. 2006; 70:963-8.
7. Fliser D, Kielstein JT. Technology insight: treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2(1):32-9.
8. Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2011; 24(2):164-8.
9. Sherman RA, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 158-64.
10. Doshi M, Murray PT. Approach to intradialytic hypotension in intensive care unit patients with acute renal failure. *Artif Organs*. 2003; 27(9):772-80.
11. Marshall MR, Ma T, Galler D, Rankin AP, Williams AB. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards and adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(4):877-84.

12. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis : a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36(2):294-300.
13. Ponce D, Albino BB, Abrao JMG, Balbi AL. Extended daily dialysis in acute kidney injury patients: metabolic and fluid control and risk factors for death. *Plos One.* 2013. Doi: 10.1371/journal.pone.0081697.
14. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alan MG, Chatoth DK. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2001; 60(2):777-85.
15. Levy MM, Delinger RP, Townsend SR et al. Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010; 38: 367-74.
16. Liano F, Gallego A, Pascual J, García-Martín F, Teruel JL, Marcén R et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron.* 1993; 63(1): 21-31.
17. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001; 286(14): 1754-58.
18. Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE, Nisenbaun R, Adhikari NK, Hladunewich MA, et al. The hemodynamic and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol.* 2010; 11:32.
19. Davenport A, Lai KN, Hertel J, Caruana RJ. Anticoagulation. In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of Dialysis* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 190-203.
20. Davenport A. Dialytic treatment for septic patients with acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34(4):218-24.
21. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008; 359(1):7-20.

22. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 361(17):1627-38.
23. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(7):2179-86.
24. George J, Varma S, Kumar S, Tomas J, Golpi S, Pishrody R. Comparing continuous venovenous hemodiafiltration and peritoneal dialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a pilot study. *Perit Dial Int*. 2011; 31(4):422-9.
25. Costa e Silva VT, Liano F, Muriel A, Diez R, Castro I, Yu L. Nephrology Referral and Outcomes in Critically Ill Acute Kidney Injury Patients. *Plos One*. 2013; 8(8): e70482.
26. Lima EQ, Dirce MT, Castro I, Yu L. Mortality risk factors and validation of severity scoring systems in critically ill patients with acute renal failure. *Ren Fail*. 2005; 27:547-56.



Anexas

Anexo 1- Aprovação do Comitê de Ética Médica



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de outubro de 2011.

Of. 446/2011 CEP

Ilustríssima Senhora
Prof^a. Dr^a. Daniela Ponce
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Prof^a Daniela,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa - (Protocolo CEP 4025-2011) "**Avaliação das intercorrências dialíticas de pacientes com lesão renal aguda submetidos a diferentes durações de hemodiálise prolongada**", a ser conduzido por Bianca Ballarin Albino, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator, parecer favorável, aprovado em reunião de 03/10/2011.

Situação do Projeto: **APROVADO** Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário CEP.

Anexo 2- Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ ou _____ representante legal do paciente na condição de _____ declaro estar ciente que apresento a doença chamada Lesão Renal Aguda (LRA), que é a incapacidade temporária dos rins executarem suas funções, resultando no acúmulo de água e solutos no sangue. Declaro que compreendi todas as explicações a mim dadas e que sei que devido minha doença necessito de Hemodiálise para sobreviver. Fui esclarecido (a) de que a hemodiálise é um tratamento de limpeza do sangue realizado através de uma máquina e de um filtro. Declaro também que entendi e que fui convidado e aceito participar da pesquisa “Avaliação das Intercorrências Dialíticas de Pacientes com Lesão Renal Aguda submetidos a diferentes durações de Hemodiálise Prolongada” realizada por Bianca Ballarin Albino, que tem como objetivo avaliar e comparar as intercorrências intra-dialíticas ocorridas durante as diferentes durações de hemodiálise prolongada em pacientes com lesão renal aguda. Também estou ciente de que posso ter acesso a qualquer momento às informações sobre os procedimentos da pesquisa, para esclarecer dúvidas. Além disso, tenho a liberdade de retirar meu consentimento e deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, e isto não trará qualquer prejuízo ao meu tratamento. Fui esclarecido (a) também que serão mantidos sob sigilo meus dados pessoais. Os resultados obtidos com a pesquisa poderão ser apresentados em congressos e/ou publicados em revistas científicas, sem qualquer identificação dos participantes. Fui comunicado que este documento foi elaborado em duas vias, sendo uma delas dada a mim, participante desta pesquisa, e a outra mantida em arquivo pelo pesquisador. Ciente de todas as informações desta pesquisa assino abaixo, aceitando dela participar. Qualquer dúvida adicional fui informado de que poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: 3811-6143. Este termo de consentimento foi elaborado de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos.

Botucatu, ____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente ou responsável

Assinatura do Pesquisador

Pesquisador responsável: Bianca Ballarin Albino.

Rua Emílio Garcia, 275. CEP: 18603-440, Botucatu-SP

Email: bibialbino@uol.com.br

Coordenadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Ponce

Rua Darciso Coneglian, 274 CEP : 10608033, Botucau-SP

Email : dponce@fmb.unesp.br

Anexo 3 – Protocolo de Estudo

Protocolo de Avaliação das Intercorrências Dialíticas de Pacientes com Lesão Renal Aguda submetidos a diferentes durações de Hemodiálise Prolongada

Nome: _____
 Idade: _____ Cor: _____ Sexo: () Feminino () Masculino
 UTI: _____ Leito: _____ Data de Internação: ___/___/___
 Diagnóstico principal: _____
 Doença de Base: () Clínica () Cirúrgica Etiologia da sepse: _____
 Presença de Comorbidades: () IRC () DM () HAS () Outras: _____
 Peso: _____ Índice Prognóstico específico para IRA: _____ APACHE II: _____
 Data início HDP: ___/___/___ Grupo I () Grupo II ()
 Evolução: () Recuperação da FR () Mudança de método () Sem recuperação FR
 () Óbito

1- Avaliação Diária:

Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Ur Pré (mg/dl)							
Ur Pós (mg/dl)							
Creat (mg/dl)							
Na (mEq/l)							
K (mEq/l)							
P (mg/dl)							
Ca (mg/dl)							
Kt/V presc							
Kt/V receb							
DVA pré HDP							
Dados dialíticos							
Filtro							
Qb (mL/min)							
Qd (mL/min)							
UF prescrita(ml)							
UF total (ml)							

Tempo prescrito (hs)							
Tempo realizado (hs)							
Anticoag. - Hepar.							
- SF 0,9%							
Coag. de sistema							
PA							
- 1ª hora							
- 2ª hora							
- 3ª hora							
- 4ª hora							
- 5ª hora							
- 6ª hora							
- 7ª hora							
- 8ª hora							
- 9ª hora							
- 10ª hora							



Capítulo 3
Artigo Submetido

Capítulo 3 – Artigo Submetido

Dialysis complications in AKI patients treated with extended daily dialysis: is the duration of therapy important?

Albino BB, Balbi AL, Abrao JMG, Ponce D.

Abstract

Extended daily dialysis (EDD) has emerged as an alternative to continuous renal replacement therapy (CRRT) in the management of haemodynamically unstable acute kidney injury (AKI) patients, mainly in developing countries. This trial aimed to evaluate and compare the dialysis complications occurring during different durations of EDD sessions (6 vs. 10 h) in critically ill AKI patients. We included patients older than 18 years with AKI associated with sepsis admitted to the intensive care unit and using a noradrenaline dose ranging from 0.3 to 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Patients were divided into two groups randomly: in group 1 (G1), 6-h sessions were performed; in group 2 (G2), 10-h sessions were performed. Seventy-five patients were treated with 195 EDD sessions for 18 consecutive months. The age was 61.8 ± 15.1 years; the patients were predominantly male (70.6 %). The main focus of infection was abdominal (42.6%) and SOFA was 13.6 ± 2.7 . The prevalence of hypotension, filter clotting, hypokalaemia, and hypophosphataemia was 82.6, 25.3, 20, and 10.6%, respectively. G1 was composed of 38 patients treated with 100 sessions, whereas G2 consisted of 37 patients treated with 95 sessions. G1 and G2 were similar in male predominance (65.7 vs. 75.6%, respectively, $p = 0.34$), age (63.6 ± 14 vs. 59.9 ± 15.5 years, respectively, $p=0.28$), and SOFA

(13.1 ± 2.4 vs. 14.2 ± 3.0 , respectively, $p=0.2$). There was no significant difference between the two groups in the prevalence of hypotension (81.5 vs. 83.7%, respectively, $p=0.8$), filter clotting (23.6 vs. 27%, respectively, $p=0.73$), hypokalaemia (13.1 vs. 8.1%, respectively, $p=0.71$), and hypophosphataemia 18.4 vs. 21.6%, respectively, $p=0.72$).). However, the group treated with sessions of 10 hours showed higher refractory to clinical measures for hypotension and dialysis sessions were interrupted more often (9.5 vs. 30.1%, $p=0.03$). When evaluating the first three sessions, metabolic control and ultrafiltration were similar between G1 and G2 (BUN: 81 ± 30 vs. 73 ± 33 mg/dl, respectively, $p=1.0$; creatinine: 3.8 ± 1.4 vs. 3.7 ± 1.3 mg/dl, respectively, $p=1.0$; urea rate removal (URR): 0.61 ± 0.1 vs. 0.68 ± 0.1 , respectively, $p=0.91$; delivered Kt/V: 1.09 ± 0.24 vs. 1.26 ± 0.26 , respectively, $p=0.09$; and net ultrafiltration (UF): 1731 ± 818 vs. 2332 ± 947 ml, respectively, $p=0.13$). In conclusion, intra-dialysis hypotension was common in critically ill AKI patients treated with EDD. There was no difference in the prevalence of dialysis complications in patients undergoing different durations of EDD.

1. Background

The high mortality rate among critically ill acute kidney injury (AKI) patients remains an unsolved problem in intensive care units (ICU) in spite of the considerable technological progress in renal replacement therapy (RRT)¹⁻³. Dialytic management of these patients is difficult because of the associated haemodynamic instability and multiple organ dysfunction, with mortality rates reaching 50–70%⁴.

There is no consensus in the literature on the best dialysis method; intermittent haemodialysis (IHD) and continuous renal replacement therapies (CRRT) have been used in AKI⁵⁻¹⁰. A hybrid therapy called extended daily dialysis (EDD) has emerged as an alternative

to CRRT in the management of haemodynamically unstable patients with AKI, mainly in developing countries^{11,12}. Its duration can range from 6 to 18 hours and it has advantages such as reduced cost, reduced need for anticoagulation, and time optimisation. The common dialysis complications in critically ill AKI patients are hypotension, coagulation system, hypokalaemia, and hypophosphataemia¹³⁻¹⁵. Hypotension is the most frequent complication and may occur in over 20% of AKI patients.

There are few studies in the literature on EDD in AKI patients and they involve a small number of patients^{9,13,15-18}. They have demonstrated that EDD is well tolerated in critically ill patients, with comparable ultrafiltration and solute removal to CRRT and peritoneal dialysis^{13,16}. Regarding intra-dialysis hypotension, the results are controversial and different studies suggest that its prevalence ranges from 0 to 50%^{9,13-18}. This prospective clinical trial was designed to evaluate and compare the intra- and post-dialysis complications in critically ill AKI patients undergoing EDD sessions lasting 6 or 10 h.

2. Patients and Methods

2.1 Study population

This is a prospective randomised clinical trial conducted from January 2012 to June 2013 in patients enrolled in the Brazilian University Hospital. The protocol was approved by the institutional Ethical Committee. Written informed consent was obtained from patients or their next of kin. Patients were eligible for enrolment if they were 18 years of age or older, with AKI associated with sepsis and on an noradrenaline dose ranging from 0.3 to 0.7

ug/kg/min. AKI was defined according to Acute Kidney Network criteria¹⁹ and sepsis was defined according to Survival Sepsis 2010²⁰.

Exclusion criteria were severe chronic kidney disease (basal creatinine higher than 4 mg/dl), previous chronic dialysis, kidney transplantation, and noradrenaline dose higher than 0.7 ug/kg/min. These last patients were excluded because they could not tolerate net ultrafiltration (UF) of 300–500 ml/h and, because of that, they were treated with CRRT.

The sample size was determined as at least 59 sessions per group based on the hypothesis that EDD lasting 10 hours would result in a reduction of intra-dialysis hypotension from 50 to 35% with two tailed $\alpha=0.05$ and $1-\beta=0.80$.

2.2 Criteria for initiating and stopping EDD and patient randomisation

The indications for dialysis were uraemic symptoms, BUN level >100 mg/dl (azotaemia), volume overload, electrolyte imbalance (potassium > 6 mEq/l after clinical treatment), or acid-base refractory disturbances (bicarbonate <10 mEq/l after reposition). A patient was considered for enrolment if the judgment of the treating nephrologists was that he or she required dialysis and the mean arterial blood pressure (BP) was higher than 80 mmHg, with a noradrenaline dose lower than 0.7 ug/kg/min in the 8 hours preceding randomisation.

Patients were divided into two groups randomly, according to prescribed treatment time:

Group 1 (G1), patients undergoing EDD sessions lasting 6 hours;

Group 2 (G2), Patients undergoing EDD sessions lasting 10 hours.

Dialysis was interrupted when there was partial renal function recovery (dialysis-independent) defined as restoration of urine output higher than 1000 ml/24 h associated with a progressive fall in serum values for creatinine (<4 mg/100 ml) and BUN (<50 mg/dl), a need to change dialysis method because of infectious, mechanical, or haemodynamic complications, more than 30 days of follow-up, or death.

2.3 Dialysis prescription and dialysis complications

The EDD session lasted 6 or 10 hours according to randomisation and, for practical reasons, it was decided that EDD would be carried out 6 days a week (Monday–Saturday). Dialysis nurses and dialysis technical nursing were responsible for EDD and operated the dialysis machines throughout the treatment. A double lumen catheter for central venous access (jugular, subclavian, or femoral vein, depending on the ease of access) was inserted blindly at the bedside by nephrologists, under local anaesthesia. An HD machine with volumetric control (*Fresenius 4008F* or *Gambro K200*) and cellulose acetate dialysers (CA 150 or 170 with surface areas of 1.2 and 1.5 m², respectively) were used for sessions of 6 and 10 hours, respectively). Blood flux was 200 ml/min and dialysate flux was 300 ml/min. Anticoagulation was achieved with unfractionated heparin (usually a 1000 U bolus followed by 500 U/h) or saline flushes of 100 ml given every 30 min if anticoagulation was contraindicated. If EDD was interrupted for procedures, it was restarted later, attempting to complete 6 or 10 h of treatment. UF was prescribed during dialysis treatment as per the daily requirements. UF was performed at 300 ml/h to 500 ml/h and adjusted according to the alteration in haemodynamic parameters and fluid status of individual patients.

Bicarbonate (26 to 35 mEq/l), potassium (2 or 3 mEq/l), and sodium dialysate concentrations (142–148 mEq/l) were adjusted according to individual requirements. Dialysate temperature was low (35.5°C) to prevent hypotension.

During the procedures, BP monitoring was performed every 30 min. Hypotension was defined as a single systolic BP of less than 90 mm Hg or a mean arterial pressure (MAP) of less than 60 mm Hg. To treat a hypotension episode during EDD, protocols were applied involving the infusion of saline, discontinuation of UF, and an increased dose of vasoactive drugs, according to the clinical condition and fluid status of the patient. If, despite the measures above, haemodynamic instability persisted, posing risks to the patient, the therapy was discontinued.

Filter clotting was diagnosed as the presence of blood clots in the circuit, composed of dialyser and lines, which prevented the continuation of therapy. Hypokalaemia and hypophosphataemia were considered post-dialysis complications, characterised by serum levels below 3.5 mEq/l and 3.5 mg/dl, respectively.

Treatment duration, episodes of filter clotting and replacement, vasoactive drug dose, and UF rate were recorded at the end of each session. Post-treatment BUN levels were measured by the slow flow method (with blood pump speed reduced to 50 ml/min). Blood samples were obtained from the arterial sampling port before the blood reached the dialyser. HD adequacy was determined by using urea kinetic modelling based on Kt/V^{21} . The delivered dose was determined by the single-pool Kt/V value, corrected for UF but not for the reappearance of urea nitrogen²¹. Blood urea nitrogen, arterial blood pH, serum levels of bicarbonate, potassium, and phosphate, urine output, and fluid balance were recorded daily. Other clinical data were collected: sex, age, the presence of comorbidities (diabetes, chronic kidney disease, and hypertension), primary diagnosis, the aetiology of sepsis, prognostic score

specific for AKI (ATN-ISS)²², SOFA²³, vasoactive drug dose before and after therapy, sessions numbers, the filter used, blood and dialysate flows, and net UF.

2.4 Statistical analysis

All analyses were performed according to the intention-to-treat principle. The results are presented as mean and standard deviation (s.d.), according to the normality characteristics for each variable, with a 5% ($p < 0.05$) significance level. The independent t-test was used to compare parametric variables between the two groups and the analysis of variance. For the analysis of repeated measures, the Tukey adjustment model was used. Statistical analysis was performed using the software *SAS for Windows*, version 9 (May, 2010).

3. Results

During the study period (January 2012 to June 2013), a total of 203 patients were treated by dialysis: 101 by EDD (49.6%); 45 by conventional IHD (22%); 14 by CRRT (6.9%); and 43 by high-volume peritoneal dialysis (PD; 21.1%). The modality chosen was based on patients' haemodynamic instability. PD was indicated when there was no contraindication for its use (recent abdominal surgery, multiple abdominal surgeries, severe hyperkalaemia with electrocardiogram changes, severe respiratory failure [$FiO_2 < 70\%$], and severe fluid overload). Conventional IHD was indicated for haemodynamically stable patients (without vasoactive drug use). EDD was indicated when patients were using a noradrenaline dose lower than 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and CRRT was indicated when this dose was higher than 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Twenty-six patients treated with EDD were withdrawn (25.7%) because of severe

kidney disease (baseline creatine higher than 4 mg/dl), kidney transplantation, or AKI of other aetiologies. The remaining 75 patients were treated with 195 EDD sessions and included in the final analysis (Figure 1).

The age was 61.8 ± 15.1 years and 70.6% of patients were male. The abdomen was the main focus of infection (42.6%) and, among the comorbidities, hypertension was the most prevalent (49.3%). The prognostic specific to acute tubular necrosis (ATN), the ATN-ISS, was 0.69 ± 0.1 , and the SOFA score was 13.6 ± 2.7 . Hypotension was the main dialysis complication (82.6%), followed by filter clotting, hypokalaemia, and hypophosphataemia, which occurred in 25.3%, 20%, and 10.6% of patients, respectively. Table 1 shows the clinical characteristics of AKI patients treated with EDD.

G1 consisted of 38 patients treated with 100 sessions, whereas G2 consisted of 37 patients treated with 95 sessions. Comparison of the clinical characteristics showed that G1 and G2 were similar in male predominance (65.7% vs. 75.6%, respectively, $p=0.34$), age (63.6 ± 14.7 vs. 59.9 ± 15.5 years, respectively, $p=0.28$), the presence of comorbidities such as hypertension (55.2% vs. 43.2%, respectively, $p=0.29$) and diabetes (21% vs. 18.9%, respectively, $p=0.8$), the prognosis specific to ATN (ATN-ISS) (0.68 ± 0.1 vs. 0.71 ± 0.1 , respectively, $p=0.47$), and SOFA score (13.1 ± 2.4 vs. 14.2 ± 3.0 , respectively, $p=0.2$). These results are shown in Table 2.

Table 3 shows the dialysis complications present in the two groups treated with EDD sessions of different durations. There was no significant difference between the groups in relation to intra- and post-dialysis complications.

When dialysis complications were analysed by session, hypotension was present in 116 sessions (59.5%), while filter clotting was present in 29 sessions (14.9%). An increased noradrenaline dose was needed in 85.2% of the sessions and 19.1% of the sessions were

interrupted. However, the group treated with sessions of 10 hours showed higher refractory to clinical measures for hypotension and dialysis sessions were interrupted more often (9.5 vs. 30.1%, $p=0.03$). The two groups were also similar regarding dialysis complications, as shown in Table 4. In G1, an increase in noradrenaline dose was needed in 53 sessions (84.1%), while it was needed in 44 sessions (83%) in G2 ($p=0.89$). Therapy was interrupted in six sessions (9.5%) in G1 and in 16 sessions (30.1%) in G2 ($p=0.03$).

The metabolic and fluid control of AKI patients treated with EDD lasting 6 and 10 hours are shown in Table 5. The two groups were similar in their levels of BUN, creatinine, potassium, and bicarbonate, pH, and net UF. When evaluating initial and final doses of noradrenaline and BP in the first three sessions, we found that the two groups were similar and that the final dose of VAD was higher than the initial dose, which suggests that BP was maintained due to the increased dose of VAD. These data are shown in Table 6.

Table 7 shows the distribution of intra-dialysis complications according to duration of the sessions. The complications occurred mainly in the first session, and they were less frequent after the second or third session, which indicates improved patient tolerance to treatment.

4. Discussion

This clinical trial evaluated and compared intra- and post-dialysis complications in critically ill AKI patients undergoing EDD sessions of different durations (6 vs. 10 h). There are few studies on EDD in AKI patients and most of them included a small number of patients or are review articles, and none of them compared dialysis complications of EDD sessions of different durations¹¹⁻¹⁹.

Hypotension is the main dialysis complication in critically ill AKI patients and it may occur in over 20% of patients²⁴. The decrease in BP can interrupt the dialysis treatment, leading to patients not receiving the prescribed dialysis dose, thereby affecting metabolic and fluid control. Another consequence is renal hypoperfusion, which leads to renal ischaemic injury and can delay the recovery of its function²⁵. In this study, hypotension was frequent and present in 62 patients (82.6%) and 116 EDD sessions (58.9%), despite the measures to avoid hypotension, such as the low temperature of dialysate (35 to 35.5°C), high sodium (142–145 mmol/l), and UF rate not exceeding 500 ml/h. There was no difference between the two groups treated with EDD sessions of 6 vs. 10 h in relation to hypotension episodes (63 vs. 55.8%, $p=0.21$).

To solve the problem of hypotension during EDD sessions, protocols including saline infusion, the discontinuation of UF, and an increase in noradrenaline dose were applied, according to the clinical condition of the patient and fluid status. If, despite the above measures, the instability of haemodynamics persisted, posing risks to the patient, the therapy was discontinued, which occurred in 22 sessions (19.1%).

The results of previous prospective investigations are controversial and hypotension during EDD sessions prevalence ranges from 0 to 50%^{9,13-18,26}. Similar results were reported by Fieghen et al.¹⁸, who evaluated haemodynamic stability in AKI septic patients treated with EDD vs. CRRT. Hypotension was observed in 22 (56.4%) patients treated with EDD and in 43 (50%) patients treated with CRRT ($p=0.51$). Ponce et al.⁹ also evaluated 1367 EDD sessions of 6 or 8 h in 231 AKI patients and observed hypotension in 49.6% of the sessions. In 18.4% of them, increased inotropic support was required, and in 19 sessions (1.4%), EDD was interrupted because of ventricular tachycardia or the increase of noradrenaline dose to higher than 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

In our study, the final noradrenaline dose was higher than the initial dose, suggesting that BP was kept stable due to the increase in noradrenaline dose. However, previous smaller prospective investigations showed that EDD was very well tolerated^{11-13,16-18,25-27}. Berbeco et al.¹³ described 165 EDD sessions in haemodynamically unstable patients and observed hypotension in only 14% of the sessions, which was solved with the discontinuation of UF, a bolus of saline or albumin, an increase in noradrenaline dose, or interruption of the EDD session.

The group treated with sessions of 10 hours showed higher refractory to clinical measures for hypotension and dialysis sessions were interrupted more often (9.5 vs. 30.1%, $p=0.03$). This may be related to the duration of EDD being longer in G2 and the discontinuation of therapy during severe hypotension performed as a measure to avoid major complications. There was no difference between the groups treated with 6 vs. 10 h of EDD in relation to initial and final BP.

The results of this study indicate a higher prevalence of hypotension than that reported in the literature^{9,13-18,26}. This can be explained by the severe haemodynamic instability of the population studied. Increasing the duration of the dialysis session to 10 hours was not an alternative to decrease number of hypotension. Other options would be to start EDD with a low UF rate and increasing it after 20–30 min to avoid the initial BP drop, considering a high initial noradrenaline dose, and treating many of these patients with CRRT.

Filter clotting is another important intra-dialysis complication. It involves treatment interruption and blood loss from the patient, which may contribute to the haemodynamic instability. It is characterised by staining blood extremely dark shadows or black striations in the capillary, with changes in venous and transmembrane pressures²⁸. In this study, filter clotting occurred in 19 patients (25.3%) and in 29 sessions (14.9%), similar to the data

reported in the literature. There was no difference in filter clotting between the groups treated with 6 vs. 10 h of EDD sessions (11 vs. 18.9%, $p=0.72$).

Berbecce et al.¹³ observed filter clotting in 18% of EDD sessions conducted with heparin and 29% of heparin-free treatments. Kumar et al.¹⁷ compared EDD sessions vs. CRRT and observed that the need for anticoagulation was significantly lower in patients treated with EDD ($p<0.001$). Marshall et al.¹¹ evaluated 56 EDD sessions and observed 17 episodes of filter clotting (30%). The anticoagulation treatment in EDD sessions in our study was performed according to the comorbidities and bleeding risk of the patient, and when it was not feasible, we applied saline infusion every 30 min. In our study, 16 patients (42.1%) in G1 and 15 patients (40.5%) in G2 received anticoagulation treatment ($p=0.71$). In terms of the sessions, 41 (41%) in G1 and 26 (27%) in G2 involved anticoagulation ($p=0.09$).

When we evaluated intra-dialysis complications in the first three EDD sessions, we observed that these complications were more frequent in the first session, and after, they became less frequent. Doshi and colleagues²⁶ reported that intra-dialysis hypotension had an aetiology associated with patient characteristics, with comorbidities such as hypovolaemia, sepsis, and heart failure, and with therapies such as removal of excess fluid and reduction of serum osmolality. According to Davenport²⁸, patients with AKI associated with sepsis had increased platelets, leukocytosis, and activation of the coagulation cascade, which could lead to filter clotting during an HD session. We believe that after the first session, you can better evaluate the patient and the complications presented during therapy, and thus adjust the treatment in the next sessions, such as the UF rate and heparin dose, which would explain the better patient tolerance to EDD after the first session.

Post-dialysis complications were less frequent than intra-dialysis complications and there was no difference between the two groups regarding post-dialysis complications.

Hypokalaemia and hypophosphataemia occurred in 10.6 and 20% of patients, respectively. There are few studies comparing these complications after dialysis, with which to compare our results. Marshall et al.¹⁶ analysed 145 sessions in 37 patients and showed hypokalaemia and hypophosphataemia in 7 (4.8%) and 18 (12.4%) episodes, respectively, similar to the results found in our study. Palevsky et al.²⁹ observed hypophosphataemia in 12.4% of patients treated with EDD in the ATN study.

Metabolic control and fluid status were similar in the groups treated with 6-h vs. 10-h EDD sessions. The BUN and creatinine levels were higher in the first session in both groups and stabilised thereafter. URR was constant, around 0.6 in both groups, while delivered Kt/V was close to 1.0 and net UF remained around 2000 ml per session, without exceeding 500 ml/h. Similar results have been reported in the literature. Fieghen et al.¹⁸ evaluated 39 EDD sessions in 13 AKI patients and obtained an UF of 1915 ± 1302 ml per session. Marshall et al.²⁷ evaluated 56 EDD sessions lasting 8 h and observed a Kt/V of 1.43 ± 0.28 . Ponce et al.⁹ evaluated 1367 EDD sessions lasting from 6 to 8 hours and performed with blood and dialysate flow of 200 and 300 ml/min, respectively, and observed an UF of 2450 ± 586 ml and weekly delivered Kt/V of 5.94 ± 0.7 .

Comparative study of intensive EDD (serum urea levels greater than or equal to 15 mmol/l) and standard EDD (serum urea levels between 20 and 25 mmol/l) did not showed a difference in patient survival or recovery of renal function³¹. Berbece et al.¹³ compared 11 patients treated with 209 CRRT sessions with 23 patients treated with 165 EDD sessions and reported that the weekly delivered Kt/V was higher in patients treated with EDD (CRRT: 7.1 ± 2.1 vs. EDD: 8.4 ± 1.8 , $p < 0.001$), but there was no impact on patient survival or recovery of renal function.

Previous studies showed weekly Kt/V values for EDD of between 5.8 and 8.4^{13,27,31}. Dialysis dose adequacy in AKI is a subject of controversy. Several recent trials have shown that the relationship between the dose of RRT and survival is not a linear one and a weekly delivered Kt/V of 3.6 seems to be enough²⁹⁻³³.

However, there is a limitation of Kt/V as a marker of efficacy for this treatment method. A study by Elloot et al.³⁴ showed that despite a comparable Kt/V, the total solute removal for creatinine and urea increased with dialysis time from 4 over 6 to 8 hours, i.e., better solute removal despite identical Kt/V. This was confirmed in a recent study by Schmidt et al.³⁵, who compared pre- and post-dialysis uraemic toxin concentrations and with the total removed based on analysis of the spent collected dialysate.

Concerning patient outcome, 13.5% of patients presented renal function recovery, 8.1% of patients remained on dialysis after 30 days, and 78.4% of patients died. In this study, the mortality rate was higher than that related in previous American and European studies, which showed an in-hospital mortality rate of AKI patients treated with EDD of 50 to 62%^{6,9,13,15,24}. However, studies performed in developing countries such as Brazil and India reported a similar mortality rate³⁶⁻³⁸. This study included severe septic and haemodynamically unstable AKI patients presenting high ATN-ISS and SOFA (0.69 ± 0.1 and 13.6 ± 2.7 , respectively), which explains the unfavourable outcome. There was no significant difference between the groups treated with EDD sessions lasting 6 vs. 10 h in relation to survival or recovery of kidney function, in agreement with Palevsky et al.²⁹, Bellomo et al.³⁰, and Faulhaber-Walter et al.³² in the trials ATN, RENAL, and HANDOUT, respectively.

Our study has several limitations. First, the small number of patients studied and the single-centre design weaken the comparison between mortality and recovery of kidney function, and the exclusion of the sickest patients (17 patients receiving a noradrenaline dose

higher than 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) may have biased the study towards a benefit for EDD. Parameters such as water balance were not examined. These are very important for dialysis support and the prognosis of AKI patients and further analysis will be undertaken shortly with the results of this study, such as costs, evaluation of the catabolic state of the patients, and improvement in nutritional status after each dialysis. In addition, patients should be evaluated according to different levels of prognostic score in order to define in the same range of severity, patients in both groups showed similar changes. Despite these limitations, this was the first study to evaluate dialysis complications in septic AKI patients undergoing different durations of EDD and there were enough treatment days to permit useful data for the parameters of interest to us.

Our results showed that intra- and post-dialysis complications were similar between the groups treated with EDD lasting 6 vs. 10 h and that the group treated with sessions of 10 hours showed higher refractory to clinical measures for hypotension and dialysis sessions were interrupted more often, with no benefit in treating AKI patients with more prolonged sessions. The findings of our study suggest that EDD lasting 6 or 10 h may provide adequate treatment for most AKI patients, achieving adequate metabolic control and net UF. However, hypotension was the most frequent complication with sessions of this dialysis method lasting 6 or 10 h and it certainly did not contribute to renal (or cardiac, brain, or gut) functional recovery. Due to the severe haemodynamic instability of the AKI patients in the present study, we questioned whether CRRT would not be the most appropriate therapy. Finally, larger studies in this area are needed to clarify the impact of EDD on patient survival and recovery of kidney function.

5. References

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational multicenter study. *JAMA*. 2005; 294(7):813-8.
2. Ricci Z, Ronco C, D'amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I et al. Practice Patterns in the Management of Acute Renal Failure in the Critically Ill Patient: An International Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(3): 690-6.
3. Ikizler TA, Himmelfarb J. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Int*. 2007; 71:971-6.
4. Mehta RL McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*. 2001; 60:1154-63.
5. Himmelfarb J. Continuous dialysis is not superior to intermittent dialysis in acute kidney injury of critically ill patient. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007; 3:120- 1.
6. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(8): 1630-7.
7. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44(6): 1000-7.
8. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicenter randomized trial. *Lancet*. 2006; 368(9533): 379-85.

9. Ponce D, Berbel MN, Abrao JMG, Goes CR, Balbi AL. A randomized clinical trial of high volume peritoneal dialysis versus extended daily hemodialysis for acute kidney injury patients. *Int Urol Nephrol*. 2013; 45(3): 869-78.
10. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008; 299(7):793-805.
11. Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C. Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. *J Nephrol*. 2010; 23(5):494-501.
12. Fliser D, Kielstein JT. Technology insight: treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2(1):32-9.
13. Berbece AN, Richardson RMA. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int*. 2006; 70:963-8.
14. Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2011; 24(2):164-8.
15. Sherman RA, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 158-64.
16. Marshall MR, Ma T, Galler D, Rankin AP, Williams AB. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards and adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(4):877-84.
17. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis : a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36(2):294-300.
18. Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE, Nisenbaun R, Adhikari NK, Hladunewich MA, et al. The hemodynamic and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2010; 11:32.

19. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
20. Levy MM, Delinger RP, Townsend SR et al. Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010; 38: 367-74.
21. Daugirdas JT. Physiologic principles and urea kinetic modeling. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p 23–53.
22. Liano F, Gallego A, Pascual J, García-Martín F, Teruel JL, Marcén R et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron*. 1993; 63(1): 21-31.
23. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001; 286(14): 1754-8.
24. Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2011; 24(2):164-8.
25. Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O, Dikowl R, Kihm LP, Seckinger J et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the REnal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts. *Cri Care*. 2012; 16: R140.
26. Doshi M, Murray PT. Approach to intradialytic hypotension in intensive care unit patients with acute renal failure. *Artif Organs*. 2003; 27(9):772-80.
27. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alan MG, Chatoth DK. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2001; 60(2): 777–85.

28. Davenport A, Lai KN, Hertel J, Caruana RJ. Anticoagulation. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. Handbook of dialysis. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 190-203.
29. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008; 359(1):7-20.
30. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(7):2179-86.
31. Schiffh H, Lang S, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*. 2002; 346(5):305-10.
32. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 361(17):1627-38.
33. Ponce D, Brito GA, Abrão JMG, Balbi AL. Different peritoneal dialysis doses and outcome of acute kidney injury patients. *Adv Perit Dial*. 2011; 27:118-24.
34. Eloit S, Van Biesen W, Dhondt A, Van de Wynkele H, Glorieux G, Verdonck P et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int*. 2008; 73(6):765-70.
35. Schmidt JJ, Hafer C, Clajus C, Hadem J, Beutel G, Schmidt BM, Kielstein JT. New high-cutoff dialyzer allows improved middle molecule clearance without an increase in albumin loss: a clinical crossover comparison in extended dialysis. *Blood Purif*. 2012; 34(3-4):246-52.
36. Costa e Silva VT, Liano F, Muriel A, Diez R, Castro I, Yu L. Nephrology Referral and Outcomes in Critically Ill Acute Kidney Injury Patients. *Plos One*. 2013; 8(8): e70482.

37. George J, Varma S, Kumar S, Tomas J, Golpi S, Pishrody R. Comparing continuous venovenous hemodiafiltration and peritoneal dialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a pilot study. *Perit Dial Int.* 2011; 31(4):422-9.

38. Lima EQ, Dirce MT, Castro I, Yu L. Mortality risk factors and validation of severity scoring systems in critically ill patients with acute renal failure. *Ren Fail.* 2005; 27:547-56.

Table 1- Clinical characteristics of AKI patients treated with EDD.

Parameters	n=75
Age (years)	61.8 ± 15.1
Male gender n(%)	53 (70.6)
Focus of infection n(%)	
Abdominal	32 (42.6)
Pulmonary	25 (33.3)
Others	18 (24)
Comorbidities n(%)	
Hypertension	37 (49.3)
DM	15 (20)
CKD	9 (12)
ATN-ISS	0.69 ± 0.1
SOFA	13.6 ± 2.7
Dialysis complications n(%)	
Hypotension	62 (82.6)
Filter clotting	19 (25.3)
Hypokalemia	8 (10.6)
Hypophosphatemia	15 (20)
Patient outcome n(%)	
Recovery of renal function	10 (13.5)
Chronic dialysis	6 (8.1)
Death	58 (78.3)

Amounts shown in frequency, mean, standard deviation and proportion.

AKI- Acute Kidney Injury, EDD- Extended daily dialysis, SAH- systemic arterial hypertension, DM- diabetes mellitus,CKD- Chronic Kidney Disease , ATN-ISS- prognostic specific to the NTA , SOFA- Sequential Organ Failure Assessment score.

Table 2 - Clinical characteristics of AKI patients treated with different durations of EDD.

Parameters	G1=6h(n=38)	G2=10h(n=37)	p value
Age (years)	63.6 ± 14.7	59.9 ± 15.5	0.28
Male gender n(%)	25 (65.7)	28 (75.6)	0.34
Focus of infection n(%)			
Abdominal	13 (34.2)	12 (32.4)	0.88
Pulmonary	12 (31.5)	20 (54.0)	0.002
Comorbidities n(%)			
Hypertension	21 (55.2)	16 (43.2)	0.29
DM	8 (21)	7 (18.9)	0.81
CKD	6 (15.7)	3 (8.1)	0.47
ATN-ISS	0.68 ± 0.1	0.71 ± 0.1	0.47
SOFA	13.1 ± 2.4	14.2 ± 3.0	0.20
Patient outcome n(%)			
Recovery of renal function	4 (10.5)	6 (16.6)	0.21
Chronic dialysis	4 (10.5)	2 (5.5)	0.28
Death	30 (78.9)	28 (77.7)	0.86

Amounts shown in frequency, mean, standard deviation and proportion.

AKI- Acute Kidney Injury, EDD- Extended daily dialysis, SAH- sistemic arterial hypertension, DM- diabetes mellitus,CKD- Chronic Kidney Disese , ATN-ISS- prognostic specific to the NTA , SOFA- Sequential Organ Failure Assessment score.

Table 3- Dialysis complications of AKI patients treated with different durations of EDD.

Complications n(%)	G1=6h(n=38)	G2=10h(n=37)	p value
Hypotension	31 (81.5)	31 (83.7)	0.80
Filter clotting	9 (23.6)	10 (27)	0.73
Hypokalemia	5 (13.1)	3 (8.1)	0.71
Hypophosphatemia	7 (18.4)	8 (21.6)	0.72

Amounts shown in proportion.

AKI- Acute Kidney Injury, EDD- Extended daily dialysis.

Table 4- Distribution of intra-dialytic complications by sessions of EDD according to different duration of sessions.

Complications n(%)	G1=6h(n=100)	G2=10h(n=95)	p value
Hypotension	63 (63%)	53 (55.8%)	0.21
Filter clotting	11 (11%)	18 (18.9%)	0.72

Amounts shown in proportion.

EDD- Extended daily dialysis.

Table 5 – Metabolic and fluid control of the groups in the first three sessions of EDD.

	G1=6h (n=100 sessions)			G2=10h (n=95 sessions)			P value*
	S1(n=38)	S2(n=28)	S3(n=15)	S1(n=37)	S2(n=24)	S3(n=17)	
BUN (mg/dl)	159 ± 60	120 ± 50	105 ± 38	152 ± 69 ^a	94 ± 38 ^b	96 ± 37 ^c	NS
BUN post (mg/dl)	64 ± 32	47 ± 17	44 ± 20	48 ± 25 ^a	43 ± 20 ^b	41 ± 22 ^c	NS
URR	0.61±0.1	0.59±0.1	0.62±0.1	0.68± 0.1 ^a	0.64±0.1 ^b	0.69±0.1 ^c	NS
Kt/V	1.09±0.24	1.07±0.25	1.09±0.25	1.26±0.26 ^a	1.21±0.24 ^b	1.28±0.27 ^c	NS
Cr (mg/dl)	3.8 ± 1.4	3.2 ± 1.3	2.8 ± 1.2	3.7 ± 1.3 ^a	2.7 ± 0.8 ^b	2.5 ± 0.6 ^c	NS
K (mEq/L)	4.4 ± 0.8	4.6 ± 1	4.4 ± 0,9	4.7 ± 1 ^a	4.2 ± 0,6 ^b	4 ± 0.5 ^c	NS
Bic (mEq/L)	17 ± 3	18.7 ± 3	19.9 ± 3.9	18.6 ± 4.2 ^a	19.7 ± 7.3 ^b	21 ± 2.5 ^c	NS
pH	7.2±0.09	7.2±0.1	7.2±0.09	7.2±0.1 ^a	7.3±0.1 ^b	7.3±0.09 ^c	NS
UF presc (ml)	1957±933	2182±857	2260±812	2524±916 ^a	2766±992 ^b	2611±977 ^c	NS
UF real (ml)	1731±818	1967±980	2146±820	2332±947 ^a	2214±1440 ^b	2376±1243 ^c	NS

Amounts shown in mean and standard deviation.

EDD- Extended daily dialysis.

BUN- blood urea nitrogen, Cr – creatinine, URR- Rate reduction of urea, K- Potassium, Bic- Bicarbonate, UF- Ultrafiltration, presc - prescribed.

a: similar to S1 of G1.

b: similar to S2 of G1.

c: similar to S3 of G1.

NS: not significant (p>0.05).

Table 6- Initial and final dose of vasoactive drugs and blood pressure according to the different duration of sessions.

	G1=6h (n=100 sessions)			G2=10h (n=95 sessions)			P value*
	S1(n=38)	S2(n=28)	S3(n=15)	S1(n=37)	S2(n=24)	S3(n=17)	
Initial VAD	0.55±0.5 ^d	0.68±0.6 ^d	0.52±0.3 ^d	0.53±0.2 ^{a,d}	0.59±0.4 ^{b,d}	0.61±0.4 ^{c,d}	NS
Final VAD	0.70±0.5	0.78±0.7	0.64±0.5	0.74±0.4 ^a	0.75±0.6 ^b	0.70±0.5 ^c	NS
SBP start	118±23 ^e	128±28 ^e	113±27 ^e	128±23 ^{a,e}	114±29 ^{b,e}	128±26 ^{c,e}	NS
DBP start	67±16 ^f	64±16 ^f	56±14 ^f	68±15 ^{a,f}	64±18 ^{b,f}	68±13 ^{c,f}	NS
SBP end	114±26	121±27	136±13	124±22 ^a	133±23 ^b	123±17 ^c	NS
DBP end	63±16	65±15	69±17	68±15 ^a	73±15 ^b	67±9 ^c	NS

Amounts shown in mean and standard deviation.

VAD- vasoactive drug, EDD- Extended daily dialysis, SBP- Systolic blood pressure, DBP- Diastolic blood pressure.

a: similar to S1 of G1.

b: similar to S2 of G1.

c: similar to S3 of G1.

d: different from VAD end, p<0.05.

e: different from SBP end, p>0.05.

f: different from DBP end, p>0.05.

NS: not significant (p>0.05).

Table 7 - Distribution of episodes of intra-dialytic complications according to sessions and groups.

Session	Hypotension(%)			Filter clotting(%)		
	G1 (n=63)	G2 (n=53)	p value	G1 (n=11)	G2 (n=18)	p value
S1	36.5 ^{a,c}	37.7 ^b	1.0	45.4 ^b	33.3 ^{a,c}	0.7
S2	26.9 ^d	18.8 ^d	0.4	9.0 ^d	22.2 ^d	0.6
S3	17.4	20.7	0.8	9.0	16.6	0.9

Amounts shown in proportion.

a: similar to S2, p=0.23.

b: different from S2 and S3, p<0.05.

c: different from S3, p=0.004.

d: similar to S3, p>0.05.

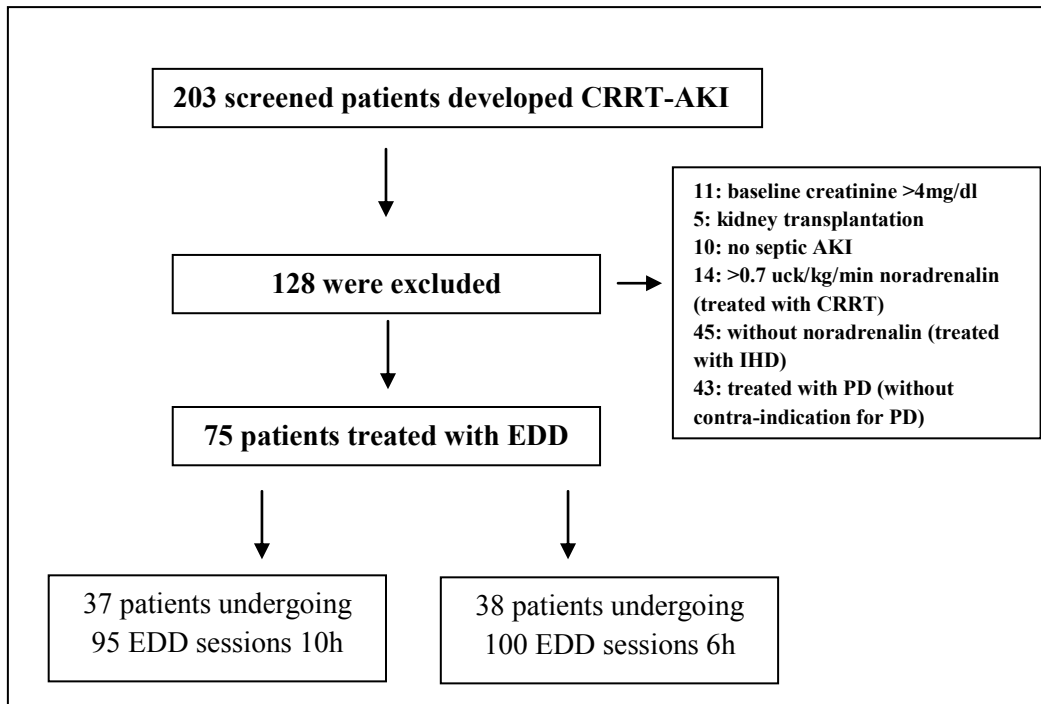


Figure 1- Inclusion of patients enrolled in the study