

Bianca Ballarin Albino

**AVALIAÇÃO DA MORTALIDADE E RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO
RENAL DE PACIENTES SÉPTICOS COM LESÃO RENAL AGUDA
SUBMETIDOS A DIFERENTES DURAÇÕES DE HEMODIÁLISE
PROLONGADA**

Tese 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 Doutor

Orientadora: Prof Adj Daniela Ponce

Co-orientador: Prof. Adjunto André Luis Balbi

Botucatu

2017

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

Albino, Bianca Ballarin.

Avaliação da mortalidade e recuperação da função renal de pacientes sépticos com lesão renal aguda submetidos a diferentes durações de hemodiálise prolongada / Bianca Ballarin Albino. - Botucatu, 2017

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

Orientador: Daniela Ponce
Coorientador: Andre Luis Balbi
Capes: 40101134

1. Hemodiálise. 2. Insuficiência renal aguda.
3. Pacientes - Recuperação. 4. Mortalidade.

Palavras-chave: Hemodiálise prolongada; Lesão renal aguda; Mortalidade; Recuperação função renal.

Epígrafe

*“Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!”*

(Mário Quintana)

Dedicatória

*Aos meus pais, Érika e Luiz Geraldo,
que estiveram ao meu lado em cada passo da minha vida,
me ensinando, incentivando e apoiando.*

E fizeram de mim, quem eu sou...

Meu amor e gratidão por vocês são infinitos!

Aos meus irmãos, Rômulo e Marina,

*por serem tão presentes, companheiros e
dedicados em tudo o que fazem ...*

Minhas melhores fontes de inspiração!

Amo muito vocês!

Ao meu noivo Marcos,

por estar ao meu lado em todo e qualquer momento.

Pelo carinho, amor, zelo e paciência...

Você é o meu amor eterno!

Agradecimentos Especiais

*À minha orientadora Prof^ª. Dra. Daniela Ponce,
que me guiou durante toda a nossa trajetória
e acreditou em meu potencial.*

*Me faltam palavras para expressar minha gratidão e admiração por
você, sempre tão dedicada, interessada, competente e amiga.
Guardarei com carinho todos os seus ensinamentos.*

*À querida enfermeira Mariele,
pelo companheirismo e colaboração durante
a coleta de dados e orientação da equipe de enfermagem.
Desejo muito sucesso a você, sempre!*

*Aos queridos pacientes,
razão de meu empenho e trabalho,
pela participação e contribuição.*

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

Agradecimentos

À Deus, por me abençoar, iluminar, e me conceder a possibilidade de realizar mais um sonho.

À toda minha família, meu alicerce 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 ímpar desta equipe!

Às minhas queridas amigas enfermeiras da Unidade de Diálise, especialmente Enf^a Marcela, pelo apoio e amizade. Dividir esse aprendizado com vocês foi muito agradável. Obrigada pela colaboração.

À todos os médicos residentes e contratados da nefrologia, pela grande colaboração na coleta de dados e no desenvolvimento do nosso trabalho.

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

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

SUMÁRIO

CAPITULO 1 – REVISÃO LITERÁRIA	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	10
DESFECHOS CLÍNICOS	11
CONCLUSÃO	14
REFERÊNCIAS	15
CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO EXPANDIDO	20
AVALIAÇÃO DA MORTALIDADE E RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES SÉPTICOS COM LESÃO RENAL AGUDA SUBMETIDOS A DIFERENTES DURAÇÕES DE HEMODIÁLISE PROLONGADA	20
RESUMO	20
ABSTRACT	22
INTRODUÇÃO	24
METÓDOS	27
POPULAÇÃO ESTUDADA	27
PROTOCOLO DO ESTUDO	28
ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
RESULTADOS	30
DISCUSSÃO	41
REFERÊNCIAS	47
ANEXO 1- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA	53
ANEXO 2- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	57
ANEXO 3 - COMPROVANTE REGISTRO TRIAL	59
ANEXO 4- PROTOCOLO DE ESTUDO	60
CAPÍTULO 3 - ARTIGOS SUBMETIDOS	62

MORTALITY AND RECOVERY OF KIDNEY FUNCTION IN ACUTE KIDNEY INJURY PATIENTS TREATED WITH PROLONGED INTERMITTENT HEMODIALYSIS SESSIONS LASTING 10 VS. 6 HOURS: RESULTS OF A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL	62
ABSTRACT	62
INTRODUCTION	63
METHODS	64
STUDIED POPULATION	64
STUDY PROTOCOL	65
STATISTICAL ANALYSIS	66
RESULTS	67
DISCUSSION	69
CONCLUSION	73
REFERENCES	74
FLUID OVERLOAD IS A PREDICTOR OF MORTALITY FOR SEPTIC ACUTE KIDNEY INJURY PATIENTS UNDERGOING PROLONGED HAEMODIALYSIS	85
ABSTRACT	85
INTRODUCTION	86
METHODOLGY	86
STUDY POPULATION	86
STUDY PROTOCOL	87
STATISTICAL ANALYSIS	88
RESULTS	89
DISCUSSION	90
REFERENCES	93

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), em torno de 50%. Apesar dos avanços tecnológicos ocorridos e da redução da taxa de mortalidade na última década, o prognóstico da LRA continua grave e a taxa de óbito permanece elevada, principalmente em pacientes com necessidade de suporte dialítico, podendo chegar a 62%²⁻⁶.

Em pacientes críticos, a principal etiologia da LRA é a sepse⁷, e conseqüentemente a instabilidade hemodinâmica e nesses pacientes a necessidade de diálise é em torno de 50%⁸. 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)^{9,10}. 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 indicação^{11,12}.

Historicamente a DP foi um método muito utilizado no tratamento de pacientes com LRA, porém vem sendo progressivamente menos indicada e, substituída pelas terapias veno-

venosas 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^{8,12-15}. 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 peritoneais¹⁶. 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^{11,17}. 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^{11,18}. 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 hipotensão¹⁹.

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 contínuos²⁰.

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, respectivamente²¹. 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^{22,23}. 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, respectivamente²³. 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^{12,23-25}.

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 respectivamente¹⁹. 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^{20,26}. 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 UF²⁰. 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

citrato²². 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)	300-400	100-150	70-250
Fluxo dialisato (ml/min)	500	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 cols²⁷ 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 cols²⁸ 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 cols²⁹ 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 cols³⁰ 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 cols²² 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 cols³¹, 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 cols²⁶ 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.

Albino e cols³² desenvolveram estudo clínico prospectivo randomizado e avaliaram 75 pacientes críticos e sépticos com LRA submetidos à 195 sessões de HDP, as quais foram realizadas com fluxo sanguíneo e dialisato de 200 e 300ml/min respectivamente, com duração de 06 horas ou 10 horas. Não observaram diferença entre os grupos tratados com diferentes durações de HDP em relação às intercorrências dialíticas e concluíram que o método atingiu controles metabólico e volêmico satisfatórios.

Em meta-análise realizada, Zhang e cols²⁵ avaliaram 17 estudos comparativos entre HDC e HDP, publicados entre 2000 e 2014, incluindo 1208 pacientes. Os autores concluíram que a HDP é tão eficaz quanto à HDC, proporcionando controles metabólico e volêmico semelhantes à terapia contínua.

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 doentes¹⁹. É definida pela pressão arterial

sistólica abaixo de 90 mmHg, ou pela queda súbita da mesma em 20 mmHg, acompanhada de sintomas clínicos³³.

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 hipotensão³⁴. 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^{22,35}.

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 função³⁵.

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 cols³⁰ 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 cols¹⁸ 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 cols²⁶ 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%).

Ao avaliar intercorrências dialíticas, Albino e cols³² observaram presença de hipotensão em 59,5% das sessões de HDP, sendo que 85,2% necessitaram de aumento de droga vasoativa para manutenção da estabilidade hemodinâmica, e quando apesar das medidas, a queda da pressão arterial persistiu, a terapia foi suspensa, o que ocorreu em 19,1% das sessões.

Portanto, há controvérsias entre os estudos. Alguns relatam baixa prevalência de instabilidade hemodinâmica, enquanto outros descrevem que a hipotensão ocorre em até 60% 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 para até 12h pode ser uma alternativa, e para pacientes muito instáveis, a HDC pode ser a principal opção, porém, são necessários mais estudos nesta área^{19,22,27,30}.

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 hemodinâmica³⁶.

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 hemorragia¹⁹. Davenport⁷ 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^{22,28}.

Kumar e cols²⁸ 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, Berbeco e cols²² 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 cols²⁶, 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^{30,31}. Escassos são os estudos envolvendo anticoagulação regional na HDP, provavelmente por implicar em aumento dos custos.

Intercorrências pós dialíticas são menos frequentes, sendo hipocalemia e hipofosfatemia as mais citadas^{19,27,28}. 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 horas²⁰.

Marshall e cols²⁷ avaliaram 37 pacientes tratados por 145 sessões de HDP e encontraram hipocalemia, 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 cols²⁸ utilizaram suplementação de fósforo 3 a 4 dias após o início da HDP como medida para prevenção do desenvolvimento de hipofosfatemia.

Albino e cols³² observaram que dentre os 75 pacientes críticos com LRA que realizaram HDP, 10,6% e 20% apresentaram hipocalemia e hipofosfatemia, respectivamente, e não houve diferença em relação à estas intercorrências entre os grupos tratados por sessões com durações de 6 e 10 horas.

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 hipocalemia 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 sequencia. Todavia, o rebote de ureia pós diálise (saída dos tecidos para o sangue) também decresce neste sentido, o que resulta em controle metabólico semelhante²².

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^{26,37,38}. No entanto, *trials* realizados recentemente não identificaram associação entre dose de diálise e sobrevida, e concluíram que Kt/V semanal de 3,6 é suficiente³⁸⁻⁴¹. 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/h²⁶.

Ponce e cols²⁶ 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 $5,94 \pm 0,7$. Dados semelhantes foram encontrados por Marshall e cols^{27,30}, que observaram Kt/V médio de $1,43 \pm 0,28$ e UF de

1,9±1,5 l (0,0-6,0) ao avaliar 56 sessões de HDP e por Albino e cols³² que obtiveram UF real média em torno de 2000ml e Kt/V semanal próximo de 6,0, ao analisar 195 sessões de HDP.

Berbec e cols²² 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 cols²⁸ 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 cols¹⁸ 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 cols³¹ 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 HANDOUT⁴² 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 cols³⁹, 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 cols²⁶ 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 desenvolvimento⁴³⁻⁴⁵.

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	Observaciona I 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	Observaciona I Prospectivo	200	HDP	Adequados controle metabólico e volêmico Hipotensão em 49,6% das sessões Mortalidade=72,5%
Fieghen e cols ¹⁴	2010	Coorte	77	HDCxHDPxHDI	HDP: método seguro e estabilidade hemodinâmica semelhante à HDC
HANDOUT ³⁷	2009	Prospectivo randomizado	156	HDP padrão xHDP intensiva	Semelhantes em relação a mortalidade e recuperação da função renal após 28 dias
Albino e cols ²⁷	2015	Prospectivo randomizado	75	HDP: 6 x 10 horas	Não houve diferença entre os grupos em relação às intercorrências dialíticas. HDP método seguro e eficaz
Zhang e cols ²⁵	2015	Meta-análise	1208	HDCxHDP	Semelhantes em relação ao controle metabólico e volêmico.

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. Liborio AB, Leite TT, Neves FM, Teles F, Bezerra CT. AKI complications in critically ill patients: association with mortality rates and RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(1): 21-8.
5. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41:1411–23.
6. Caires RA, Abdulkader RC, Costa e Silva VT, Ferreira GS, Burdmann EA, Yu L, et al. Sustained low-efficiency extended dialysis (SLED) with single-pass batch system in critically-ill patients with acute kidney injury (AKI). *J Nephrol*. 2016; 29(3):401-409.
7. Davenport A. Dialytic treatment for septic patients with acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res*. 2011; 34(4):218-24.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisramé-Helms J, Darmon M et al. Acute Kidney Injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann. Intensive Care.* 2017; 7: 49.
13. Passadakis PS, Oreopoulos GD. Peritoneal dialysis in patients with acute renal failure. *Adv Perit Dial.* 2007; 23:277-82.
14. Ponce D, Caramori JT, Barretti P, Balbi AL. Peritoneal dialysis in acute kidney injury: Brazilian experience. *Perit Dial Int.* 2012 ;32(3):242-6.
15. Ponce D, Balbi AL. Peritoneal dialysis for acute kidney injury: a viable alternative. *Perit Dial Int.* 2011; 31(4):387-9.
16. 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.
17. 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.
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. Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2011; 24(2):164-8.
20. Yu L, Santos BCF, Burdmann EA, Suassuna JHR, Batista PBP. Diretrizes da Insuficiência Renal Aguda. *Soc Bras Nefrol.* 2007; 1-24.
21. Marshall MR, Golper TA. Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. *Semin Dial.* 2011; 24(2):142-8.
22. Berbece AN, Richardson RMA. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int.* 2006; 70:963-8.

23. 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.
24. 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.
25. Zhang L, Yang J, Eastwood GM, Zhu G, Tanaka A, Bellomo R. Extended daily dialysis versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66(2): 322-330.
26. 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.
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. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Albino BB, Balbi AL, Abrao JMG, Ponce D. Dialysis Complications in Acute Kidney Injury Patients Treated With Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy Sessions

- Lasting 10 Versus 6 Hours: Results of a Randomized Clinical Trial. *Artificial Organs*. 2015; 39 (5): 423-431.
33. Sulowicz W, Radziszewski A. Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension. *Kidney Int*. 2006; 70:S36-9.
34. 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.
35. Doshi M, Murray PT. Approach to intradialytic hypotension in intensive care unit patients with acute renal failure. *Artificial Organs*. 2003; 27(9):772-80.
36. 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.
37. 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.
38. Schifffl H, Lang S, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*. 2002; 346(5):305-10.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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 científico expandido

Avaliação da mortalidade e recuperação da função renal de pacientes sépticos com lesão renal aguda submetidos a diferentes durações de hemodiálise prolongada

Resumo

Introdução: 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. Objetivos: Este foi um estudo do tipo ensaio clínico com objetivo de avaliar e comparar mortalidade e recuperação da função renal em 28 dias de pacientes críticos com LRA submetidos a diferentes durações de HDP (sessões de 6 e 10h). Metodologia: 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. 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*. Para as comparações das variáveis por sessões foi utilizado o modelo misto de análise de medidas repetidas no tempo com ajuste para Tukey. Foi realizada regressão logística uni e multivariada para associação com fatores de risco para o óbito e não recuperação da função renal. O nível de significância considerado foi de 5%. Resultados: Cento e noventa e quatro pacientes foram tratados com 531 sessões de HPD durante 50 meses consecutivos. A idade média foi de $60,8 \pm 14,9$ anos, predomínio de sexo masculino (69,5%), o principal foco infeccioso foi pulmonar (41,2%) e o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) foi $14,2 \pm 2,9$. O óbito foi o desfecho principal (81,7%) e a recuperação completa da função renal ocorreu em 25,7 % dos sobreviventes e de maneira parcial em 68,5%. O balanço hídrico positivo (pré e pós diálise) foi identificado como fator de risco para o óbito, enquanto a sobrecarga de volume após 3 sessões e a creatinina pré diálise associaram-se negativamente com a recuperação da função renal em 28 dias. A prevalência de hipotensão, coagulação de sistema, hipofosfatemia e hipocalcemia foi de 50, 17,5, 20,5 e 11,2%, respectivamente. O G1

foi composto de 104 pacientes tratados por 276 sessões, enquanto o G2 foi composto de 90 pacientes tratados por 255 sessões. Ao se comparar as características clínicas e laboratoriais, os grupos apresentaram-se semelhantes quanto à predominância do sexo masculino (70,1 x 68,8%, $p=0,84$), idade ($61,4\pm 14,4$ x $60,5\pm 15,5$, $p=0,55$), prognóstico específico para NTA (ATN-ISS) ($0,76\pm 0,1$ x $0,77\pm 0,2$, $p=0,87$) e SOFA ($14,1\pm 3$ x $14,4\pm 2,9$, $p=0,47$). Quanto às complicações dialíticas, não houve diferença significativa entre os grupos em relação à hipotensão, hipocalemia e uso de anticoagulação no tratamento (46,7% x 53,7%, $p=0,13$; 11,5 x 10,9%, $p=0,93$ e 45,2 x 36,8%, $p=0,06$, respectivamente) e os grupos apresentaram diferenças quanto à coagulação de sistema, hipofosfatemia e interrupção do tratamento (12,3 x 23,1%, $p=0,002$; 15,5 x 25,8%, $p=0,005$ e 7,9 x 15,6%, $p=0,008$, respectivamente). Ao avaliar o controle metabólico e volêmico nas três primeiras sessões, os grupos apresentaram diferenças quanto a valores de taxa de redução da ureia (URR) (S1: $0,6 \pm 0,1$ x $0,68 \pm 0,1$, $p<0,0001$, S3: $0,56 \pm 0,1$ x $0,62 \pm 0,1$, $p=0,03$), valores séricos de potássio, fósforo e pH (S:3 $4,3 \pm 0,8$ x $3,9 \pm 0,6$, $p=0,04$; S3: $5,8 \pm 2,2$ x $4,1 \pm 1,6$, $p=0,009$ e S:3 $7,2 \pm 0,09$ x $7,2 \pm 0,1$, $p=0,03$ respectivamente), taxa de ultrafiltração (UF) prescrita (S1: 2064 ± 927 x 2580 ± 1000 , $p=0,0002$; S2: 2262 ± 852 x 2626 ± 1123 , $p=0,02$ e S3: 2217 ± 755 x 2656 ± 1004 , $p=0,03$) e UF real (S1: 1791 ± 963 x 2345 ± 1017 , $p=0,0006$). Não houve diferença entre os grupos quanto ao BH pré e pós três sessões de diálise. O óbito e a recuperação completa da função renal foram semelhantes entre os grupos (81,3 x 82,2%, $p=0,87$ e 21 x 31,2%, $p=0,7$, respectivamente). Conclusão: Não houve diferença na evolução clínica de pacientes submetidos a diferentes durações de HDP e o BH positivo foi identificado como fator de risco para óbito.

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 mortality and recovering of kidney function in critically ill AKI patients during different durations of EDD sessions (6 vs. 10h). 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. 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. Univariate and multivariate logistic regression was performed for association with risk factors for death and no recovering of renal function. One and ninety four patients were treated with 531 sessions EDD for 50 consecutive months. Age was 60.8 ± 14.9 years, predominantly male (69.5%), the main focus of infection was pulmonary (41.2%) and SOFA was 14.2 ± 2.9 . Death was the main outcome (81.7%) and complete recovery of renal function occurred in 25.7% of the survivors and partially in 68.5%. The positive fluid balance (pre- and post-dialysis) was identified as a risk factor for death, while volume overload after 3 sessions and pre-dialysis creatinine were negatively associated with recovery of renal function in 28 days. The prevalence of hypotension, filter clotting, hypophosphatemia and hypokalemia was 50, 17.5, 20.5 and 11.2%, respectively. G1 was composed of 104 patients treated by 276 sessions, while G2 was composed of 90 patients treated by 255 sessions. When comparing the clinical and laboratory characteristics, the groups were similar for the male predominance ($70.1 \times 68.8\%$, $p = 0.84$), age ($61.4 \pm 14.4 \times 60, 5 \pm 15.5$, $p = 0.55$), specific prognosis for NTA (ATN-ISS) ($0.76 \pm 0.1 \times 0.77 \pm 0.2$, $p = 0.87$) and SOFA ($14, 1 \pm 3 \times 14.4 \pm 2.9$ $p = 0.47$). As for dialysis complications, there was no significant difference between the groups regarding hypotension, hypokalemia and use of anticoagulation in the treatment ($46.7 \times 53.7\%$, $p = 0.13$, $11.5 \text{ vs. } 10.9\%$, $P = 0.93$ and $45.2 \text{ vs. } 36.8\%$, $p = 0.06$, respectively) and the groups showed differences in filter clotting, hypophosphatemia and treatment discontinuation ($12.3 \text{ vs. } 23.1\%$, $P = 0.002$, $15.5 \times 25.8\%$, $p = 0.005$ and $7.9 \times 15.6\%$, $p = 0.008$, respectively). When evaluating the metabolic and volume control in the first three sessions, the groups presented differences regarding urea

reduction rate (URR) (S1: 0.6 ± 0.1 x 0.68 ± 0.1 p <.0001 , S3: 0.56 ± 0.1 x 0.62 ± 0.1 p = 0.03), serum potassium, phosphorus and ph values (S3: 4.3 ± 0.8 x 3.9 ± 0 , 6, p = 0.04, S3: 5.8 ± 2.2 x 4.1 ± 1.6 , p = 0.009 and S3: 7.2 ± 0.09 x 7.2 ± 0.1 , p= 0.03, respectively), the prescribed ultrafiltration rate (UF) (S1: 2064 ± 927 x 2580 ± 1000 , p = 0.0002, S2: 2262 ± 852 x 2626 ± 1123 , p = 0.02 and S3: 2217 ± 755 x 2656 ± 1004 , p = 0.03) and real UF (S1: 1791 ± 963 x 2345 ± 1017 , p = 0.0006). There was no difference between the groups regarding fluid balance pre and post EDD sessions. Death and complete recovery of renal function were similar between groups (81.3 vs. 82.2%, p = 0.87 and 21 vs. 31.2%, p = 0.7, respectively). There was no difference in the clinical evolution of patients submitted to different durations of EDD and positive fluid balance was identified as a risk factor for death.

1. Introdução

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma síndrome 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 - 7%, sendo maior em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (até 50%). Apesar de ter reduzido nos últimos anos, a mortalidade dos pacientes com LRA permanece elevada, podendo chegar a 62% nos pacientes críticos e a 80% naqueles que necessitam de diálise²⁻⁵.

A principal etiologia da LRA em pacientes críticos está associada à sepse, e conseqüentemente, à instabilidade hemodinâmica. A presença de sepse se associa também com aumento de tempo em ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas, aumento de tempo de internação e diminui a probabilidade de recuperação da função renal^{6,7}. Nestes pacientes a necessidade de diálise é em torno de 50%⁸.

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), intermitente prolongada (HDP) e contínua (HDC)^{9,10}.

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 seqüência. Todavia, o rebote de ureia pós diálise (saída dos tecidos para o sangue) também decresce neste sentido, o que resulta em controle metabólico semelhante¹¹.

Os pacientes críticos com LRA, por serem hemodinamicamente instáveis, em uso drogas vasoativas, e hipercatabólicos devem ser tratados por HDC ou HDP¹². Até o presente momento, não há evidências da superioridade de um método em relação ao outro no que se refere à sobrevida ou controle metabólico do paciente¹⁰.

A HDC é definida como um tratamento contínuo, com duração de 24 horas e que utiliza fluxos de sangue e de dialisato menores que o convencional, entre 100 –150 ml/min e 1000-1500 ml/hora, respectivamente¹³. Trata-se de um método eficiente por proporcionar adequado controle metabólico e volêmico dos pacientes, sem prejudicar sua estabilidade hemodinâmica. 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 uma máquina específica para essa terapia^{11,14}.

A HDP consiste em um método híbrido, com características da HDI, como a utilização de máquinas e filtros semelhantes aos usados nos tratamentos de pacientes em diálise crônica, e da HDC, como menores fluxos de sangue e de dialisato, entre 70-250 ml/min e 70-300 ml/min respectivamente¹⁵. O tempo de terapia da HDP varia entre 6 e 18 horas¹⁰. É considerado um método tão eficiente como a contínua e intermitente convencional com relação ao controle metabólico e volêmico e apresenta vantagens quando comparada à HDC como um 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 intercorrência intradialítica mais comum em pacientes críticos com LRA em hemodiálise, é a hipotensão, que pode ocorrer em mais de 20% dos doentes¹⁵. É definida pela pressão arterial sistólica abaixo de 90mmHg, ou pela queda súbita da mesma em 20mmHg, acompanhada de sintomas clínicos¹⁶.

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, que remove líquido por meio da UF pode causar hipotensão¹⁷, e são fatores contributivos para o choque hipovolêmico a remoção excessiva e rápida de fluídos, a diminuição da osmolalidade sérica, a baixa concentração de sódio e a alta temperatura do dialisato^{11,18}.

A hipotensão pode acarretar a interrupção do tratamento dialítico, e dessa maneira, o paciente não receber a dose de diálise prescrita, prejudicando assim seu controle metabólico. Além disso, a queda da pressão arterial tem como consequência a dificuldade de retirada de volume do paciente, o que pode ocasionar hipervolemia, prolongando o tempo do paciente crítico em respiração mecânica e aumentando a probabilidade de adquirir pneumonia associada à ventilação mecânica. Outra complicação da hipotensão é a hipoperfusão renal, que ocasiona a injúria isquêmica aos rins, retardando, dessa maneira, a recuperação de sua função¹⁸.

Poucos estudos compararam a HDC vs HDP. Recentemente, Kitchlu e colaboradores¹⁹ descreveram um estudo comparativo entre HDP e HDC. Os autores concluíram que a terapia de HDP é eficaz, e os pacientes tratados por este método apresentaram evolução clínica semelhante aos que foram submetidos à HDC, o que a torna uma opção de suporte renal aos

pacientes críticos com LRA, principalmente em países em desenvolvimento. Zhang e cols²⁰ concluíram, em metanálise realizada em 2015, que HDP e HDC proporcionam controle metabólico e volêmico semelhantes. Dessa forma, a HDP é uma opção de tratamento dialítico para os pacientes instáveis hemodinamicamente. Entretanto, poucos são os estudos sobre este método e a maioria deles envolve número pequeno de pacientes.

Em geral, para pacientes que estejam recebendo noradrenalina em dose até 0,5ug/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 500mL/hora. Para pacientes em uso de noradrenalina em dose maior ou igual a 0,5ug/Kg/min, a sessão deve ter maior duração, isto é, 8 a 12 horas, a depender da necessidade de UF¹². Na literatura, até então, são escassos trabalhos que compararam evolução e intercorrências dialíticas de pacientes submetidos a diferentes durações de HDP.

Ponce e cols²¹ realizaram um estudo prospectivo observacional descrevendo a experiência com HDP em 200 pacientes no Hospital das Clínicas da Unesp de Botucatu e concluíram que se trata de um método que proporciona adequado controle metabólico e volêmico ao paciente, sendo idade, sepse foco abdominal e débito urinário identificados como fatores de risco para morte. Ao avaliar intercorrências dialíticas entre diferentes durações de HDP (100 sessões de 6h x 95 sessões de 10h), Albino e cols²² concluíram que a hipotensão é a principal complicação do tratamento hemodialítico prolongado, ocorrendo em 82% das sessões, e não observaram diferença significativa entre os grupos na prevalência de hipotensão, coagulação do sistema, hipocalcemia ou hipofosfatemia. Custodio e cols²³ publicaram revisão sobre HDP e concluíram que o método é eficiente, já que proporciona dose de diálise adequada e estabilidade hemodinâmica ao paciente, enquanto as taxas de mortalidade e recuperação da função renal foram semelhantes à de pacientes tratados por outros métodos de suporte renal agudo, como HDC ou convencional²⁴.

Até o presente momento não existem, na literatura, estudos que tenham avaliado e comparado as taxas de mortalidade e recuperação de função renal de pacientes com LRA submetidos a diferentes durações das sessões de HDP.

Ao estudar pacientes com LRA submetidos às sessões de HDP de diferentes durações (6 e 10 horas), este estudo teve com objetivo principal avaliar e comparar mortalidade e recuperação de função renal em 28 dias entre os grupos. Como objetivos secundários, foram avaliados dose de diálise recebida, controle metabólico e volêmico e complicações dialíticas.

2. Métodos

2.1 População estudada

Estudo do tipo ensaio clínico que avaliou a mortalidade e recuperação da função renal em 28 dias de pacientes maiores de 18 anos tratados por HDP e acompanhados pelo Grupo da LRA da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, durante 50 meses consecutivos, com início em janeiro de 2012 e término em março de 2016. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética médica da Plataforma Brasil (Protocolo CAAE 28146714.6.0000.5411) e termo de consentimento informado foi obtido de todos os participantes ou seus representantes legais (anexos 1 e 2). O estudo também foi registrado no *ISRCTN Registry* sob o número ISRCTN33774458 (anexo 3).

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*²⁵ e com LRA definida de acordo com os critérios de KDIGO²⁶, internados em UTI e 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 (sorteio), de acordo com o tempo de tratamento prescrito. A randomização foi informatizada pelo site *randomization.com*.

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

Grupo 2: 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 e que apresentassem LRA de outras etiologias, doença renal crônica estágio 4 e 5 ou necessidade de terapia renal substitutiva crônica (diálise ou transplante renal).

As sessões hemodialíticas foram acompanhadas pela mesma equipe pesquisadora até o desfecho clínico do paciente (recuperação da função renal, mudança de método dialítico ou óbito).

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 (*Fresenius 4008*) e capilar polissulfona (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 FX 80, enquanto no grupo 2 capilar FX 60 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 avaliados os desfechos óbito e recuperação da função renal em 28 dias. A recuperação da função renal foi avaliada pela relação da creatinina de referência com a creatinina de 28 dias após alta hospitalar (Cr referência/ Cr em 28 dias) e classificada como completa se acima de 0,9, parcial se entre 0,5 e 0,9 e ausente se valores abaixo de 0,5²⁷.

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)²⁸, o *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*²⁹, avaliado na primeira sessão de HDP, 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, diminuição ou 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 ureia (sendo Cr < 4 mg/dL e Ur < 100 mg/dL), mudança de método de diálise, mais de 28 dias de acompanhamento ou óbito do paciente (anexo 4).

2.3 Análise Estatística

Considerando-se erro alfa de 5%, erro beta de 20%, poder estatístico do teste de 80% e detecção de diferença de taxa de mortalidade entre os grupos de 15%, o tamanho da amostra calculado para cada grupo foi de 94 pacientes.

As variáveis com distribuição normal foram descritas como média \pm desvio-padrão e as variáveis com distribuição não normal como mediana e intervalo interquartil.

As comparações das variáveis contínuas entre os dois grupos foram realizadas utilizando o *teste t Student* para dados com distribuição normal e *teste de Mann-Whitney* para dados não normais. Para a análise comparativa das variáveis categóricas, foram usados os

testes do *Qui-Quadrado*. 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. A regressão linear uni e multivariada foi utilizada para associação com fatores de risco para óbito e não recuperação da função renal em 28 dias.

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 (desenvolvido no ano 2009, na cidade de Cary- Carolina do Norte, Estados Unidos).

3. Resultados

Cento e noventa e quatro pacientes com LRA associada à sepse receberam 531 sessões de HDP (figura 1). A média de idade foi de $60,8 \pm 14,9$ anos e 69,5% eram do sexo masculino. O principal foco infeccioso foi o pulmonar (41,2%) e dentre as comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais prevalente (52,5%). O índice prognóstico específico para LRA, o ATN-ISS, foi de $0,77 \pm 0,1$ e a média do SOFA foi de $14,2 \pm 2,9$.

O G1 foi composto de 104 pacientes tratados por 276 sessões, enquanto o G2 foi composto de 90 pacientes tratados por 255 sessões. Ao se comparar as características clínicas, ambos os grupos apresentaram-se semelhantes quanto à predominância de sexo masculino (70,1% no G1 e 68,8% no G2, $p=0,84$), idade média de $61,4 \pm 14,4$ anos no G1 e $60,2 \pm 15,5$ anos no G2 ($p=0,55$), presença de comorbidades como hipertensão e diabetes (55,7% x 48,8%, $p=0,33$ e 27,8% x 26,6%, $p=0,84$ respectivamente), prognóstico específico para NTA (ATN-ISS) e SOFA ($0,76 \pm 0,1$ x $0,77 \pm 0,2$, $p=0,87$ e $14,1 \pm 3$ x $14,4 \pm 2,9$ $p=0,47$ respectivamente). No grupo 1, o foco infeccioso pulmonar foi predominante (41,3%), enquanto no grupo 2 o foco principal foi abdominal (42,2%, $p=0,07$). A maioria dos pacientes encontravam-se em ventilação mecânica, sendo 94,2% no grupo 1 comparados com 93,3% no grupo 2 ($p=0,96$). Os grupos foram semelhantes em relação às doses de droga vasoativa inicial e final (0,55 x 0,56, $p=0,97$ e 0,69 x 0,7, $p=0,91$, respectivamente) conforme mostra a Tabela 1.

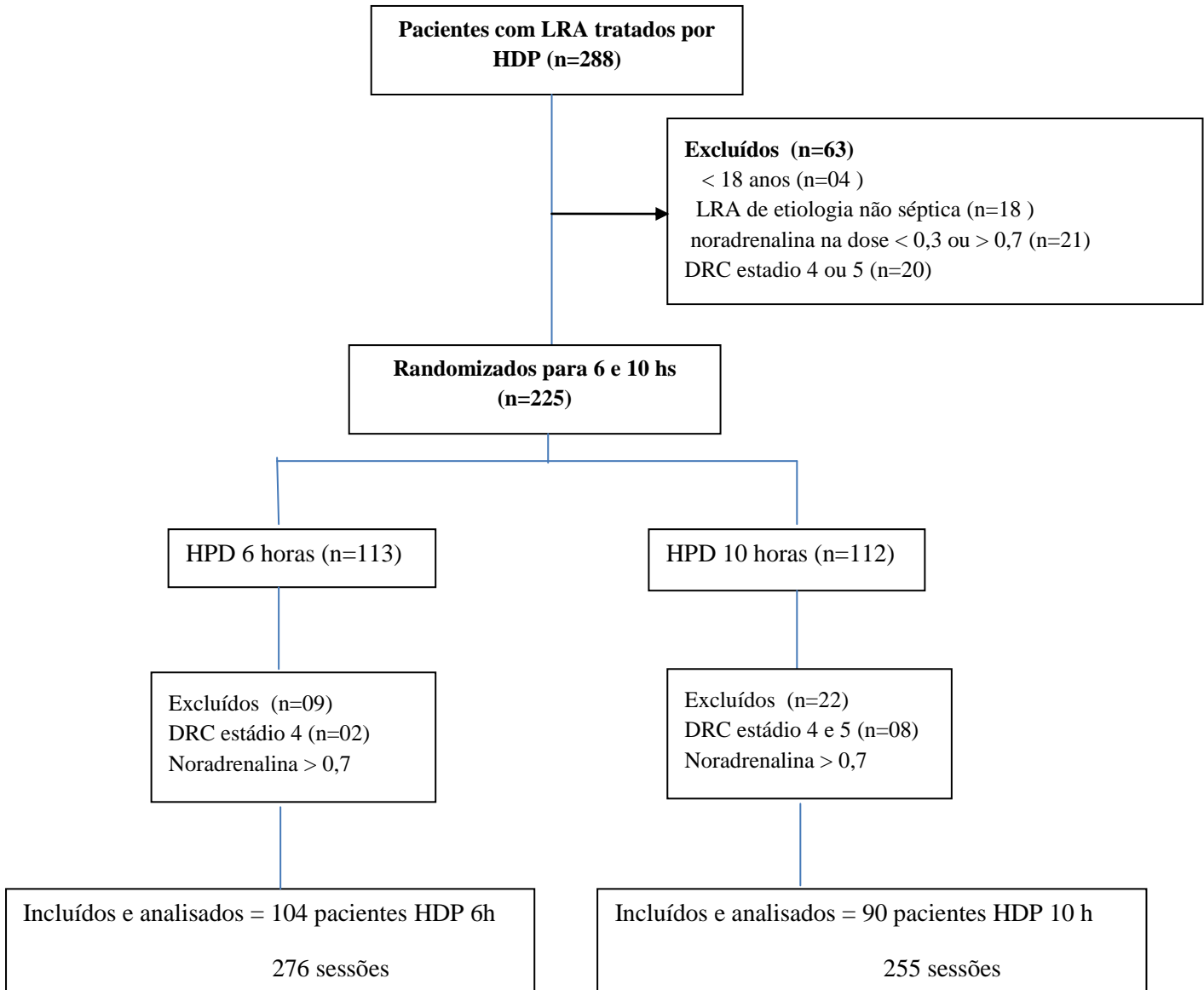


Figura 1. Pacientes incluídos no estudo.

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais de pacientes com LRA tratados por HDP.

Parâmetros	Geral (n=194)	G1 (n= 104)	G2 (n=90)	<i>p value</i>
Idade (anos)	60,8 ± 14,9	61,4 ± 14,4	60,2 ± 15,5	0,55
Sexo masculino n (%)	135 (69,5)	73 (70,1)	62 (68,8)	0,84
Peso	74,8 ± 22,5	74,1 ± 24	75,6 ± 20,8	0,63
Foco infeccioso n (%)				
Pulmonar	80 (41,2)	43 (41,3)	37 (41,1)	0,97
Abdominal	69 (35,5)	31 (29,8)	38 (42,2)	0,07
Comorbidades n (%)				
- HAS	102 (52,5)	58 (55,7)	44 (48,8)	0,33
- DM	53 (27,2)	29 (27,8)	24 (26,6)	0,84
- DRC	19 (9,7)	12 (11,5)	7 (7,7)	0,37
ATN ISS	0,77 ± 0,1	0,76 ± 0,1	0,77 ± 0,2	0,87
SOFA	14,2 ± 2,9	14,1 ± 3	14,4 ± 2,9	0,47
BH pré diálise (l)	3,36 ± 1,8	3,27 ± 1,9	3,47 ± 1,7	0,47
Ur (mg/dl)	155,3 ± 105,7	158,6 ± 59,5	151,6 ± 71,2	0,64
Cr (mg/dl)	3,7 ± 1,5	3,7 ± 1,4	3,6 ± 1,7	0,64
K (mEq/L)	4,7 ± 1	4,7 ± 1	4,8 ± 1	0,48
Bic (mEq/L)	19,1 ± 4,6	18,8 ± 4,7	19,5 ± 4,6	0,39
VM	182 (93,8)	98 (94,2)	84 (93,3)	0,96
Dose DVA inicial	0,55± 0,18	0,55± 0,17	0,56± 0,19	0,97
Dose DVA final	0,69± 0,19	0,69± 0,16	0,70± 0,20	0,91

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

LRA- Lesão renal aguda, HDP- Hemodiálise prolongada, HAS- Hipertensão arterial sistêmica, DM *diabetes mellitus*, DRC- Doença renal crônica, ATN-ISS- Escore de Severidade Individual na Necrose Tubular Aguda, SOFA- *Sequential Organ Failure Assessment score*, BH – Balanço hídrico, Ur – Uréia, Cr – Creatinina, K – Potássio, Bic- Bicarbonato, UF – Ultrafiltração.

A tabela 2 mostra a presença de intercorrências dialíticas durante as sessões de hemodiálise em geral e divididas por grupos. Dentre as intercorrências, a principal foi a hipotensão (50%), seguida de coagulação do sistema, hipofosfatemia e hipocalcemia ocorridas em 17,5%, 20,5% e 11,2% das sessões, respectivamente. Houve diferença significativa entre os grupos em relação coagulação de sistema (12,3% x 23,1%, $p=0,002$), hipofosfatemia (15,5% x 25,8%, $p=0,005$) e interrupção da sessão de hemodiálise devido à presença de hipotensão persistente após as medidas refratárias (7,9% x 15,6%, $p= 0,008$). Os grupos foram semelhantes quanto à hipotensão (46,7% x 53,7%, $p= 0,13$), hipocalcemia (11,5% x 10,9%, $p= 0,93$) e uso de anticoagulação nas sessões de HDP (45,2% x 36,8%, $p= 0,06$).

Tabela 2 – Complicações dialíticas por sessões de HDP de acordo com os grupos estudados.

Complicações	Geral (n=531)	G1 (n= 276)	G2 (n=255)	<i>p value</i>
Hipotensão n(%)	266 (50)	129 (46,7)	137 (53,7)	0,13
Coagulação de sistema n(%)	93 (17,5)	34 (12,3)	59 (23,1)	0,002
Hipocalemia n(%)	60 (11,2)	32 (11,5)	28 (10,9)	0,93
Hipofosfatemia n(%)	109 (20,5)	43 (15,5)	66 (25,8)	0,005
Uso de anticoagulação n(%)	219 (41,2)	125 (45,2)	94 (36,8)	0,06
Interrupção da sessão n(%)	62 (11,6)	22 (7,9)	40 (15,6)	0,008

Valores apresentados em proporções.
HDP- Hemodiálise prolongada.

O óbito foi o desfecho principal, presente em 81,7% da população geral. A recuperação da função renal (FR) foi avaliada entre os sobreviventes, sendo que 25,7% dos pacientes apresentaram recuperação completa, 68,5% obtiveram recuperação parcial e em 5,7% não houve recuperação de função. Não houve diferença entre os grupos em relação aos desfechos (óbito: 81,3% x 82,2%, $p=0,87$; recuperação completa da FR: 21% x 31,2%, $p= 0,7$; recuperação parcial da FR 68,4% x 68,7%, $p= 0,7$ e ausência de recuperação FR: 10,5% x 0%, $p= 0,48$), conforme mostra a tabela 3.

Tabela 3 – Principais desfechos de pacientes com LRA tratados por HDP de acordo com o tempo de duração da sessão de HDP.

Desfechos	Geral (n=194)	G1 (n= 104)	G2 (n=90)	p value
Óbito n(%)	157 (81,7)	83 (81,3)	74 (82,2)	0,87
Recuperação completa da FR n(%)	9 (25,7)	4 (21)	5 (31,2)	0,7
Recuperação parcial da FR n(%)	24 (68,5)	13 (68,4)	11 (68,7)	0,7
Ausência de Recuperação FR n(%)	2 (5,7)	2 (10,5)	0	0,48

Valores apresentados em proporções.

LRA- Lesão renal aguda, HDP- Hemodiálise prolongada, FR – Função renal.

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 apresentados na tabela 4. Os grupos apresentaram diferenças quanto a valores de taxa de redução da ureia (URR) na primeira e terceira sessões (S1: $0,6 \pm 0,1$ x $0,68 \pm 0,1$ p<.0001, S3: $0,56 \pm 0,1$ x $0,62 \pm 0,1$ p= 0,03), sendo maiores no G2; quanto aos valores séricos de potássio e fósforo ($4,3 \pm 0,8$ x $3,9 \pm 0,6$, p= 0,04; $5,8 \pm 2,2$ x $4,1 \pm 1,6$, p=0,009, respectivamente), sendo menores no G2; quanto à taxa de ultrafiltração (UF) prescrita nas três primeiras sessões (S1: 2064 ± 927 x 2580 ± 1000 , p= 0,0002; S2: 2262 ± 852 x 2626 ± 1123 , p=0,02 e S3: 2217 ± 755 x 2656 ± 1004 , p=0,03) e UF real na primeira sessão (1791 ± 963 x 2345 ± 1017 , p =0,0006), as quais foram maiores no G2. Entretanto, a UF em ml/h foi menor no G2 em todas as sessões estudadas. Os demais parâmetros avaliados foram semelhantes entre os grupos. O balanço hídrico foi avaliado antes da primeira sessão de HDP e após a terceira, e não houve diferença entre os grupos (S1: $3,27 \pm 1,9$ x $3,47 \pm 1,7$, p= 0,47 e S3: $1,33 \pm 2,6$ x $0,47 \pm 2,4$, p=0,09).

Tabela 4 – Controle metabólico e volêmico dos grupos estudados nas três primeiras sessões de HDP.

	G1=6h (n=sessões)			G2=10h (n=sessões)			P value*
	S1(n=104)	S2(n=70)	S3(n=38)	S1(n=90)	S2(n=63)	S3(n=44)	
Ur pré (mg/dl)	158 ± 59	123 ± 48	119 ± 44	137 ± 61 ^a	102 ± 140 ^b	89 ± 43 ^c	NS
URR	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,56 ± 0,1	0,68 ± 0,1 ^d	0,58 ± 0,1 ^b	0,62 ± 0,1 ^f	<.0001
Kt/V	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	1,03 ± 0,05	1,23 ± 0,06 ^d	1,04 ± 0,05	1,18 ± 0,06 ^f	0,01
Cr (mg/dl)	3,7 ± 1,4	2,8 ± 1,2	2,9 ± 1,1	3,6 ± 1,7 ^a	2,5 ± 1 ^b	2,4 ± 1,2 ^c	NS
K (mEq/L)	4,7 ± 1	4,4 ± 0,9	4,3 ± 0,8	4,8 ± 1 ^a	4,3 ± 0,8 ^b	3,9 ± 0,6 ^f	0,04
P (mEq/L)	6,5 ± 2,6	5,5 ± 2,1	5,8 ± 2,2	6 ± 2,5 ^a	5,5 ± 3,2 ^b	4,1 ± 1,6 ^f	0,009
Bic (mEq/L)	18,3 ± 4,3	20,3 ± 4	20,3 ± 4	19,2 ± 4,3 ^a	20,9 ± 5,5 ^b	22,1 ± 3,5 ^c	NS
pH	7,2 ± 0,1	8,4 ± 8,8	7,2 ± 0,09	7,2 ± 0,1 ^a	7,2 ± 0,1 ^b	7,2 ± 0,1 ^f	0,03
UF presc (ml)	2064 ± 927	2262 ± 852	2217 ± 755	2580 ± 1000 ^d	2626 ± 1123 ^e	2656 ± 1004 ^f	0,0002
UF real (ml)	1791 ± 963	2032 ± 930	1940 ± 931	2345 ± 1017 ^d	2097 ± 1494 ^b	2240 ± 1295 ^c	0,0006
UF real (ml/h)	298 ± 160	338 ± 156	331 ± 149	234 ± 98	209 ± 147	224 ± 129	0,003
BH (l)	3,27 ± 1,9	-	1,33 ± 2,6	3,47 ± 1,7	-	0,47 ± 2,4	NS

Valores apresentados em média e desvio padrão.

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

a: semelhante à S1 do G1, b: semelhante à S2 do G1, semelhante à S3 do G1.

d: diferente da S1 do G1, e: diferente da S2 do G1, f: diferente da S3 do G1.

NS: não significante (p>0,05).

Foi realizada a regressão logística para o desfecho óbito, e as variáveis peso, SOFA, balanço hídrico pré e pós 03 sessões e presença de hipocalemia foram identificados como fatores de risco. Após a análise multivariada, a associação se manteve apenas com balanço hídrico pré e pós 03 sessões. Esses dados estão contemplados nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5 – Regressão logística univariada das características clínicas, laboratoriais e intercorrências dialíticas associadas ao óbito dos pacientes com LRA tratados por HDP.

Parâmetro	OR	Intervalo de confiança	<i>p value</i>
Idade	1,01	0,99 – 1,03	0,24
Sexo	0,60	0,28 – 1,28	0,19
Peso	1,01	1,00 – 1,03	0,04
Foco infeccioso	0,95	0,33 – 2,70	0,87
HAS	0,84	0,40 – 1,75	0,64
DM	0,73	0,31 – 1,74	0,48
IRC	0,22	0,02 – 1,76	0,15
ATN-ISS	0,94	0,11- 7,98	0,95
SOFA	1,22	1,06 – 1,40	0,004
BH pré	1,47	1,12 – 1,93	0,004
BH pós	1,38	1,11 – 1,72	0,003
Ur pré	0,99	0,99 – 1,0	0,15
Ur pós	1,00	0,99 – 1,01	0,67
Cr pré	1,01	0,80 – 1,28	0,88
Cr pós	0,94	0,60 – 1,47	0,78
K pré	1,79	1,18 – 2,73	0,24
K pós	1,82	0,82 – 4,00	0,44
Bic pré	0,93	0,85 – 1,01	0,11
Bic pós	0,90	0,75 – 1,08	0,27
UF pré	0,93	0,78 – 1,12	0,49
UF pós	0,86	0,67 – 1,12	0,28
FR desfecho	1,0	0,18 - 1,99	0,85
Hipotensão	0,50	0,23 – 1,09	0,08
Coagulação	0,76	0,34 – 1,70	0,5
Hipocalemia	3,7	1,62 – 8,83	0,002
Hipofosfatemia	1,48	0,66 - 3,31	0,33

OR – Odds ratio.

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*, BH – Balanço hídrico, Ur – Uréia, Cr – Creatinina, K – Potássio, Bic- Bicarbonato, UF – Ultrafiltração, FR – Função renal. Pré= 1ª sessão e pós= 3ª sessão de HDP.

Tabela 6 – Regressão logística multivariada das características clínicas, laboratoriais e intercorrências dialíticas associadas ao óbito dos pacientes com LRA tratados por HDP.

Parâmetro	OR	Intervalo de confiança	<i>p value</i>
Peso	1,01	0,98 – 1,04	0,51
SOFA	1,08	0,34 – 1,38	0,52
BH pré	1,60	1,04 – 2,47	0,03
BH pós	1,54	1,16 – 2,04	0,002
Hipocalemia	1,69	0,39 – 7,22	0,47

OR – Odds ratio.

LRA- Lesão renal aguda, HDP- Hemodiálise prolongada, SOFA- *Sequential Organ Failure Assessment score*,
BH – Balanço hídrico.

O balanço hídrico foi analisado como preditor de óbito dos pacientes sépticos tratados por HDP e para tanto foi construída a área sob a curva do balanço hídrico cumulativo antes do início da terapia e após as três primeiras sessões de HDP. Observamos que tanto o balanço hídrico pré início da HDP como após três sessões de terapia foi preditor de óbito (AUC= 0,69 e 0,79, respectivamente), sendo 2,45 l o valor de *cutoff* no momento pré dialítico, com sensibilidade (S) de 77% e especificidade (E) de 74%, e de -0,5 l, com S=81% e E=82% após três sessões de HDP. Esses dados estão representados nas figuras 2,3,4 e tabela 7 abaixo.

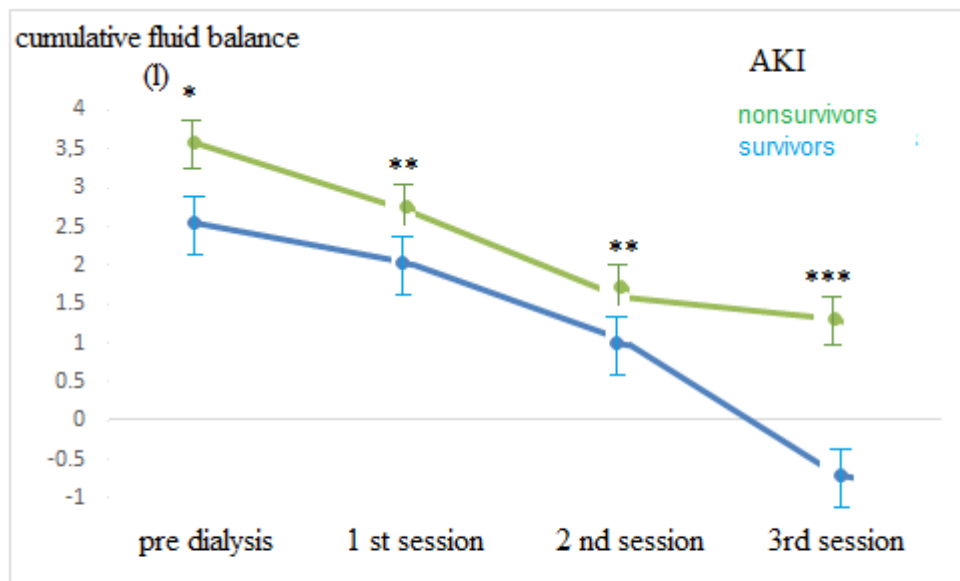


Figura 2 – Balanço hídrico cumulativo em pacientes com lesão renal aguda (LRA), sobreviventes e não sobreviventes, no início e nas três primeiras sessões de HDP. * $p=0.004$; ** $p>0.05$ e *** $p=0.003$.

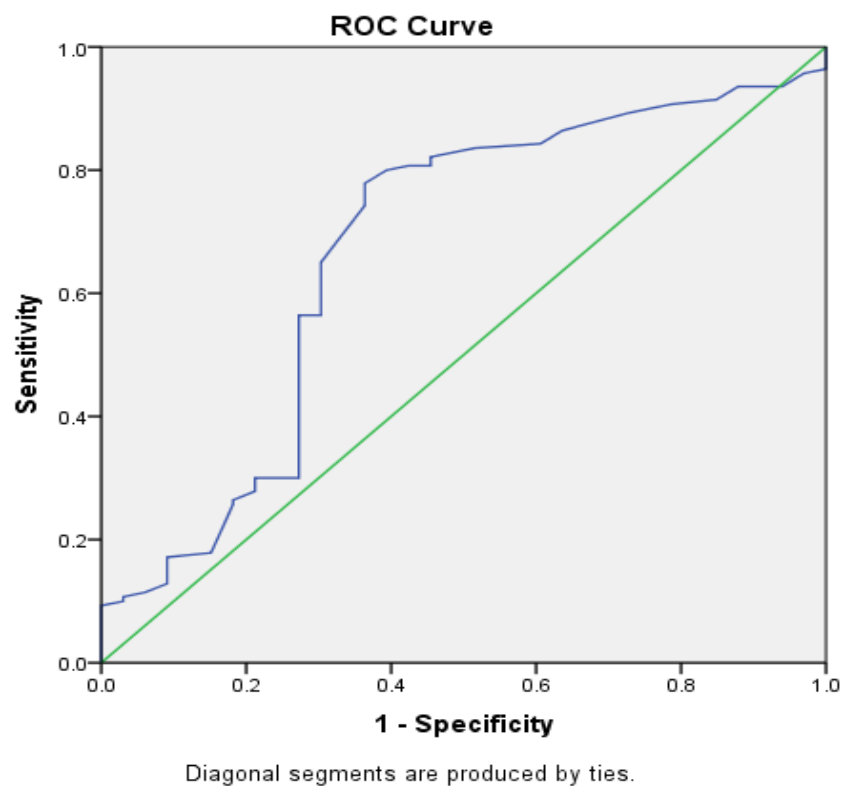


Figura 3 – Curva ROC realizada para análise do balanço hídrico antes do início da Hemodiálise Prolongada.

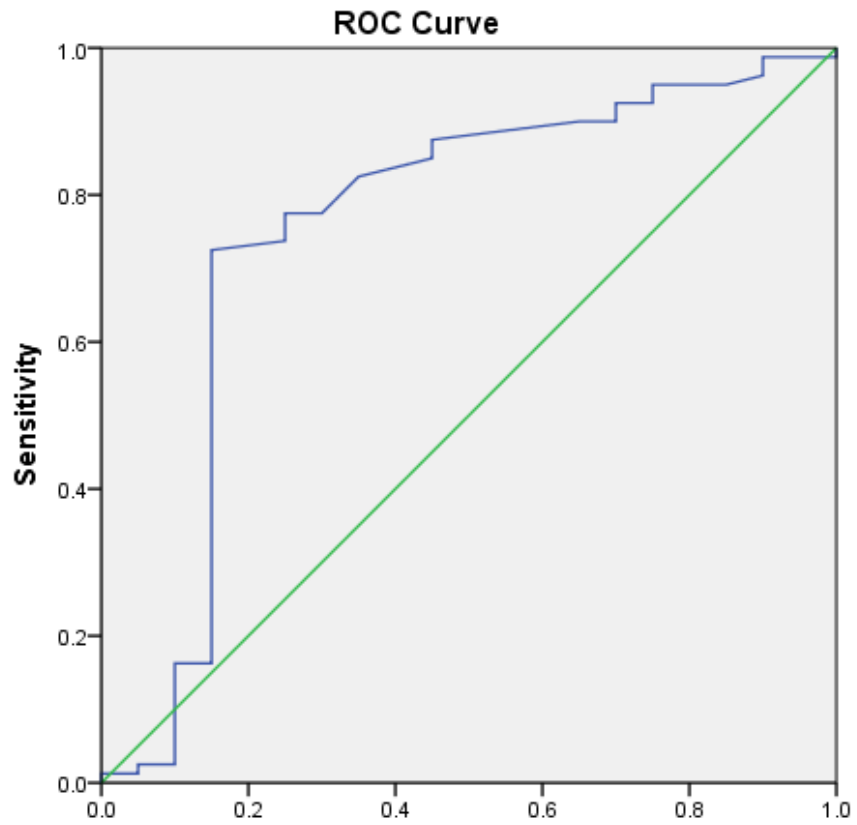


Figura 4 – Curva ROC realizada para análise do balanço hídrico após três primeiras sessões de Hemodiálise Prolongada.

Tabela 7 – Apresentação de dados curvas ROC (figuras 2 e 3).

	Área sob a curva	p	<i>cutoff</i>	Sensibilidade	Especificidade	IC (95%)
BH pré	0,69	0,004	2,45 1	77%	74%	(0,55 – 0,78)
BH pós	0,79	0,003	- 0,5 1	81%	82%	(0,61- 0,89)

BH – Balanço hídrico.

Assim como para o óbito, foi realizada a regressão logística para a recuperação da função renal em 28 dias, e os valores de balanço hídrico pós 3 sessões e creatinina pré apresentaram associação negativa significativa, a qual se manteve após a análise multivariada. Os dados estão representados nas tabelas 8 e 9.

Tabela 8– Regressão logística univariada das características clínicas, laboratoriais e intercorrências dialíticas associadas à recuperação da função renal em pacientes com LRA tratados por HDP.

Parâmetro	OR	Intervalo de confiança	<i>p value</i>
Idade	1,01	0,99 – 1,03	0,17
Sexo	0,74	0,37 – 1,50	0,41
Peso	0,99	0,97 – 1,00	0,27
Foco infeccioso	1,18	0,43 – 3,23	0,28
HAS	0,66	0,34 – 1,27	0,21
DM	0,98	0,48 – 1,97	0,95
IRC	1,9	0,52 – 7,2	0,32
ATN-ISS	1,17	0,15 – 9,18	0,87
SOFA	0,92	0,81 – 1,04	0,19
BH pré	0,93	0,78 – 1,10	0,41
BH pós	0,83	0,69 – 0,99	0,04
Ur pré	1,00	0,99 – 1,00	0,71
Ur pós	0,99	0,98 – 1,00	0,65
Cr pré	0,88	0,57 – 0,96	0,03
Cr pós	1,00	0,97 – 1,03	0,57
K pré	0,77	0,56 – 1,05	0,10
K pós	0,68	0,34 – 1,38	0,29
Bic pré	1,07	0,99 – 1,15	0,08
Bic pós	1,00	0,85 – 1,18	0,92
UF pré	1,09	0,94 – 1,27	0,24
UF pós	0,94	0,72 – 1,23	0,67
Hipotensão	1,8	0,92 – 3,67	0,08
Coagulação	0,86	0,44 – 1,69	0,67
Hipocalemia	0,74	0,33 – 1,67	0,47
Hipofosfatemia	1,10	0,53 – 2,29	0,78

OR – Odds ratio.

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*, BH – Balanço hídrico, Ur – Uréia, Cr – Creatinina, K – Potássio, Bic- Bicarbonato, UF – Ultrafiltração, FR – Função renal. Pré= 1ª sessão e pós= 3ª sessão de HDP.

Tabela 9– Regressão logística multivariada das características clínicas, laboratoriais e intercorrências dialíticas associadas à recuperação da função renal em pacientes com LRA tratados por HDP.

Parâmetro	OR	Intervalo de confiança	<i>p value</i>
SOFA	0,86	0,68-1,12	0,48
BH pré	0,94	0,72-1,08	0,08
BH pós	0,98	0,65-0,97	0,009
Cr pré	0,82	0,59-0,91	0,04

OR – Odds ratio.

LRA- Lesão renal aguda, HDP- Hemodiálise prolongada, SOFA- *Sequential Organ Failure Assessment score*, BH – Balanço hídrico, Cr pré – Creatinina 1ª sessão HDP.

4. Discussão

Este estudo tipo ensaio clínico teve como objetivo avaliar e comparar a mortalidade e recuperação da função renal 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 evolução clínica de pacientes em HDP de diferentes durações.

A hipotensão foi a complicação mais frequente e ocorreu em 50% das sessões, apesar do emprego de medidas preventivas, 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 cols³⁰, que observaram presença de hipotensão em 22 (56,4%) pacientes tratados por HDP. Ponce e cols²¹ 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 DVA. Em estudo realizado, Albino e cols²² observaram hipotensão em 59,5% das sessões de HDP.

Entretanto, não houve diferença entre os grupos tratados em nosso estudo (46,7% x 53,7%, $p=0,13$). O maior tempo de duração da sessão no grupo 2 resultou em taxa de ultrafiltração (ml/hora) menor, porém não houve prevenção e/ou melhora na frequência de

hipotensão. A dose de drogavasoativa foi superior ao final das sessões de HDP, quando comparado com o início, devido à tentativa de manter a pressão arterial estável durante a terapia, e foi semelhante entre os grupos.

Outra complicação dialítica frequente em nosso estudo foi a coagulação de sistema, que ocorreu em 93 sessões (17,5%), dados semelhantes aos relatados na literatura. Ao analisar 272 sessões de HDP, Caires e cols³ observaram coagulação de sistema em 15% das sessões e utilizaram heparina em 64% dos procedimentos. A coagulação de sistema ocorreu em 14,9% das sessões de HDP em estudo realizado por Albino e cols²². Ao comparar sessões de HDP *versus* HDC, Kitchlu e cols¹⁹ conseguiram realizar 86% das sessões de HDP sem heparina, enquanto apenas 6% das sessões de HDC foram realizadas sem anticoagulação. Berbec e cols¹¹ observaram coagulação do sistema em 18% de sessões de HDP realizadas com heparina e em 29% das sessões sem anticoagulação. Ponce e cols²¹ obtiveram coagulação de sistema em 12,4% das sessões de HDP. 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, ocorreu em 41,2% das sessões e não houve diferença entre os grupos (45,2 x 36,8%, $p=0,06$).

A prevalência de coagulação de sistema foi diferente entre os grupos (12,3 x 23,1%, $p=0,002$), assim como a interrupção do tratamento, que ocorreu em 7,9% das sessões no grupo 1 e 15,6% no grupo 2 ($p=0,008$). Estes fatos podem estar relacionados ao maior tempo de tratamento dos pacientes do Grupo 2, tornando-os mais susceptíveis à persistência de intercorrências intradialíticas.

Hipocalcemia e hipofosfatemia são complicações pós dialíticas que ocorreram em 11,2 e 20,5% das sessões, respectivamente. Estas intercorrências são pouco abordadas nos estudos realizados sobre HDP, o que dificulta a análise e comparação dos resultados obtidos em nosso trabalho. Marshall e cols³¹ analisaram 145 sessões de HDP em 37 pacientes e encontraram hipocalcemia e hipofosfatemia em 7 (4,8%) e 18 (12,4%) episódios, respectivamente, sendo esses resultados semelhantes aos encontrados em nosso estudo. De modo semelhante, Palevsky e cols³², no estudo ATN, encontraram prevalência de hipofosfatemia em 12,4% dos pacientes tratados por HDP. Albino e cols²² observaram hipocalcemia e hipofosfatemia em 10,6 e 20% dos pacientes respectivamente. Houve diferença entre os grupos estudados em à hipofosfatemia (1,5% x 25,8%, $p= 0,005$), provavelmente associada ao maior tempo de terapia e conseqüentemente maior depuração de solutos, e os grupos foram semelhantes em relação à hipocalcemia.

O controle metabólico e volêmico alvo foi atingido nos dois grupos estudados, com ureia inferior a 120 mg/dl, pH acima de 7,3, Kt/v semanal mínimo de 3,9 e balanço hídrico cumulativo próximo de zero após 3 sessões. Porém, houve diferença entre os grupos quanto aos níveis de ureia, que foram menores no grupo 2, URR e Kt/V que foram maiores no grupo 2, assim como os valores de potássio e fósforo, que foram menores no grupo 2, embora incidência de hipocalcemia ter sido semelhante. Apesar do uso de capilar com menor área para o grupo 2, devido ao tempo de tratamento de 10 horas, estes pacientes receberam Kt/v discretamente maior.

De acordo com os dados obtidos, o Kt/V semanal foi de 6.1 no G1 e 6.9 no G2 ($p=0.04$). Dados semelhantes foram encontrados na literatura, Ponce e cols²¹ obtiveram Kt/V semanal de $5,94\pm 0,7$ e queda significativa no balanço hídrico cumulativo após a terceira sessão, ao tratar 231 pacientes com HDP. Ao avaliar 165 sessões de HDP, Berbece e cols¹¹ observaram Kt/V semanal de 8.4 ± 1.8 . Embora o Kt/V tenha sido maior no grupo 2, a mortalidade foi semelhante entre os grupos, em concordância com estudos prévios que não mostraram que a diálise mais intensa associa-se a melhores desfechos^{32,33}.

O valor de ultrafiltração foi prescrito de acordo com o balanço hídrico do paciente e variou entre 1500 e 3000 ml por sessão. Houve diferença entre os grupos, sendo que o G2 teve maior UF prescrita e real, a qual foi em torno de 2200 e 1900 ml no G1 e de 2600 e 2200 ml no G2 respectivamente ($p=0,0002$). Porém apesar deste dado, o balanço hídrico foi semelhante entre as populações estudadas após 3 sessões de terapia.

Resultados semelhantes foram relatados na literatura. Caires e cols³ avaliaram 421 sessões de HDP em 106 pacientes e a média de UF de prescrita foi de 1500 ml, Fieghen e cols³⁰ encontraram média de ultrafiltração de 1915 ± 1302 em 39 sessões de HDP. Ponce e cols²¹ 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.

Nesse estudo foi realizada também a avaliação do balanço hídrico cumulativo pré e após 3 sessões de diálise e não houve diferença entre os grupos ($3,27 \pm 1,9$ x $3,47 \pm 1,7$, $p=0,47$ e $1,33 \pm 2,6$ x $0,47 \pm 2,4$, $p=0,09$, respectivamente). Estes dados são semelhantes ao encontrado na literatura, Caires e cols³ observaram balanço hídrico diário variável entre 1300 e -20 ml em 106 pacientes submetidos à HDP. Silversides e cols³⁴ avaliaram 492 pacientes

críticos em terapia renal substitutiva e observaram balanço hídrico diário de 708 (-69 – 1805) ml.

O óbito ocorreu em 81,7% da população geral e não houve diferença entre os grupos (81,3 x 82,2%, $p=0,87$). A taxa de mortalidade encontrada foi superior à relatada em estudos prévios, realizados em países europeus e na América do Norte, como em estudo realizado em Toronto por Kitchlu e cols¹⁹, que observaram óbito em 54% dos pacientes tratados com HDP. Nossa mortalidade, porém, foi semelhante à observada em pacientes críticos com LRA em países em desenvolvimento. Em estudos brasileiros, Ponce e cols²¹ observaram 72,5% de óbito ao avaliar 231 pacientes que realizaram HDP, enquanto Caires e cols³ avaliaram 106 pacientes críticos em HDP e a taxa de mortalidade hospitalar foi de 62%. Costa e Silva e cols³⁵ encontraram mortalidade de 67,8% ao avaliar 366 pacientes com LRA em estudo brasileiro, assim como Lima e cols³⁶ que observaram taxa de óbito de 85% em pacientes críticos. Dados semelhantes ao descrito por George e cols³⁷, que realizaram estudo comparativo na Índia e obtiveram mortalidade acima de 75% em pacientes com LRA.

Considerando que foram incluídos pacientes com LRA associada à sepse e com índices prognósticos elevados (ATN-ISS e SOFA de $0,77 \pm 0,1$ e $14,2 \pm 2,9$, respectivamente), os pacientes estudados foram graves, o que justifica o desfecho desfavorável. Cabe ressaltar que neste estudo foram avaliados apenas pacientes sépticos, o que não ocorreu nos outros trabalhos.

Como fator associado ao óbito foi identificado apenas o balanço hídrico cumulativo pré diálise e após 3 sessões de HDP. Semelhante ao encontrado na literatura, visto que Ponce e cols²¹ observaram em seu estudo que idade, foco abdominal, baixo débito urinário e balanço hídrico positivo se associaram com o óbito. Em um estudo de coorte, Silversides e cols³⁴ observaram que balanço hídrico positivo e presença de hipotensão se associaram negativamente com o óbito em 492 pacientes críticos que receberam terapia renal substitutiva. Ao avaliar pacientes com LRA em unidades de terapia intensiva, Chang e cols² observaram que o índice prognóstico SOFA acima de 10 é um fator de risco para a mortalidade.

O balanço hídrico não apenas associou-se à mortalidade, como também foi preditor de óbito na população de pacientes sépticos com LRA tratados por HDP, com ASC após três sessões de HDP prolongada de 0,79 e S e E maiores que 80%.

Semelhante ao encontrado em nosso estudo, Bagshaw e cols³⁸ realizaram estudo prospectivo observacional multicêntrico em pacientes com LRA e concluíram que o balanço hídrico positivo acima de 3 litros em 24 horas, ao iniciar a terapia renal substitutiva foi associado à maior mortalidade.

O balanço hídrico positivo pode ter impacto no desfecho do paciente, como aumento no tempo de internação, ventilação mecânica e mortalidade. Em estudo multicêntrico europeu, Payen e cols³⁹ observaram balanço hídrico positivo como fator de risco para mortalidade em 60 dias em paciente críticos com LRA. Ponce e cols⁴⁰ realizaram estudo de coorte com 301 pacientes com LRA em diálise peritoneal e identificaram balanço hídrico positivo como fator de risco independente para óbito. Em nosso estudo, não identificamos dose de diálise como fator de risco para óbito, dados semelhantes ao descrito na literatura em estudos clínicos realizados, como Bellomo e cols³³ que compararam 1508 pacientes com LRA submetidos à terapias renal substitutivas de maior e menor intensidade e não observaram redução de mortalidade com aumento da dose de diálise. Da mesma maneira, Palevsky e cols³² avaliaram 1124 pacientes com LRA submetidos à diferentes doses de diálise e a mortalidade foi semelhantes entre os grupos.

A recuperação da função renal foi avaliada entre os sobreviventes, sendo que 25,7% apresentaram recuperação total e 68,5% obtiveram recuperação parcial. Dados semelhantes foram relatados na literatura. Em estudo retrospectivo, Rennie e cols⁴¹ avaliaram 178 pacientes com LRA em terapia renal substitutiva e observaram que um quarto dos pacientes obteve recuperação total da função renal. Ao comparar métodos de substituição renal em pacientes críticos com LRA, Truche e cols⁴² constataram que após 30 dias, 23,8% dos sobreviventes ainda necessitavam de diálise. Em nosso estudo, o valor de creatinina pré diálise e o balanço hídrico após 03 sessões foram identificados como fatores de risco para a recuperação da função renal. Hamzić-Mehmedbašić e cols⁴³ avaliaram 84 pacientes sobreviventes após LRA e identificaram sexo feminino, aumento de comorbidades e diagnóstico de sepse como fatores de risco para pior evolução da função renal.

Nosso estudo apresenta várias limitações, como o pequeno número de pacientes estudados e a realização em centro único. Devido ao tempo de tratamento ser diferente entre os grupos, não foi possível realizar a randomização de maneira cega. A avaliação da sobrevida em longo prazo também não foi realizada. Além disso, o tempo de duração das sessões de HDP do grupo 2 foi definido como 10 e não como 12 horas devido à restrição de

recursos humanos. Apesar dessas limitações, esse foi o primeiro estudo a avaliar a evolução clínica de pacientes com LRA submetidos a diferentes durações de HDP.

Quanto aos desfechos, nossos resultados mostram que a mortalidade e a recuperação da função renal são semelhantes entre os grupos tratados com 6 e 10 h de HDP, porém o grupo 2 apresentou maior incidência de intercorrências dialíticas, como coagulação de sistema e hipofosfatemia, provavelmente relacionadas ao tempo de terapia estendido. 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 os pacientes apresentaram alta taxa de mortalidade, o que pode estar associado à presença de comorbidades e diagnóstico de sepse. 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 métodos, e possivelmente identificar qual seria o mais indicado para o tratamento de pacientes críticos com LRA.

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. Chang CH, Fan PC, Chang MY, Tian YC, Hung CC, Fang JT, et al. Acute kidney injury enhances outcome prediction ability of sequential organ failure assessment score in critically ill patients. *Plos One*. 2014; 9(10): e109649.
3. Caires RA, Abdulkader RC, Costa e Silva VT, Ferreira GS, Burdmann EA, Yu L, et al. Sustained low-efficiency extended dialysis (SLED) with single-pass batch system in critically-ill patients with acute kidney injury (AKI). *J Nephrol*. 2016; 29(3):401-409.
4. Ikizler TA, Himmelfarb J. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney international*. 2007; 71: 971-976.
5. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisrame-Helms J, Darmon M, et al. Acute Kidney Injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann. Intensive Care*. 2017; 7 – 49.
6. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute Kidney Injury in Sepsis. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 816- 828.
7. Pereira M, Rodrigues N, Godinho I, Gameiro J, Neves M, Gouveia J, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the ‘Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease’ (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classifications. *Clinical Kidney Journal*. 2017; 10 (3): 332- 340.

8. 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): 813-818.
9. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008; 299(7): 793–805.
10. 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 (05): 494-501.
11. Berbece AN, Richardson RMA. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: Cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney International*. 2006; 70: 963-968.
12. Yu L, Santos BCF, Burdumann EA, Suassuna JHR, Batista PBP. Diretrizes da Insuficiência Renal Aguda. In Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2007; 1-24.
13. Marshall MR, Golper TA. Low-Efficiency Acute Renal Replacement Therapy: Role in Acute Kidney Injury. *Seminars in Dialysis*. 2011; 24 (2): 142-148.
14. Fliser D, Kielstein JT. Technology insight: treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis. *Nature*. 2006; 2(1): 32-39.
15. Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of Complications in Renal Replacement Therapy. *Seminars in Dialysis*. 2011; 24 (2): 164-168.

16. Sulowicz W, Radziszewski A. Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension. *Kidney International*. 2006; 70: S36-S39.
17. 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. 158-164.
18. Doshi M, Murray PT. Approach to Intradialytic Hypotension in Intensive Care Unit Patients with Acute Renal Failure. *International Society for Artificial Organs*. 2003; 27(9): 772-780.
19. Kitchlu A, Adhikari N, Burns KEA, Friedrich JO, Garg AX, Klein D, et al. Outcomes of sustained low efficiency dialysis versus continuous renal replacement therapy in critically ill adults with acute kidney injury: a cohort study. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 127.
20. Zhang L, Yang J, Eastwood G, Zhu G, Tanaka A, Bellomo R. Extended Daily Dialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015; 66(2): 322-330.
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. Albino BB, Balbi AL, Abrao JMG, Ponce D. Dialysis Complications in Acute Kidney Injury Patients Treated With Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy Sessions

Lasting 10 Versus 6 Hours: Results of a Randomized Clinical Trial. *Artificial Organs*. 2015; 39 (5): 423-431.

23. Custodio FB, Lima EQ. Hemodiálise estendida em lesão renal aguda. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2013; 35 (2): 142-146.

24. 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.

25. Levy MM, Delinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J et al. Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010; 38: 367-74.

26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)*. 2013;3:1-150.

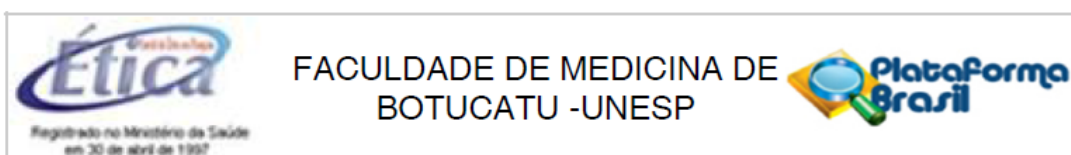
27. Lafrance, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 345-52.

28. 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: 21-3.

29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Silversides JA, Pinto R, Kuint R, Wald R, Hladunewich MA, Lapinsky SE, et al. Fluid balance, intradialytic hypotension, and outcomes in critically ill patients undergoing renal replacement therapy: a cohort study. *Crit Care.* 2014; 18(6): 624- 628.
35. 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.
36. 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.

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. Bagshaw SM, Wald R, Barton J, Burns KE, Friedrich JO, House AA, et al. Clinical factors associated with initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury—a prospective multicenter observational study. *J Crit Care.* 2012; 27(3): 268–75.
39. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care.* 2008; 12 (3): R74.
40. Ponce D, Buffarah MB, Goes C, Balbi A. Peritoneal Dialysis in Acute Kidney Injury: Trends in the Outcome across Time Periods. *Plos One.* 2015; 10 (5): e0126436.
41. Rennie TJ, Patton A, Dreischulte T, Bell S. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury Requiring Renal Replacement Therapy: A Retrospective Cohort Study. *Nephron.* 2016; 133(4): 239 – 246.
42. Truche AS, Darmon M, Bailly S, Clec'h C, Dupuis C, Misset B, et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (9): 1408 – 1417.
43. Hamzić-Mehmedbašić A, Rašić S, Balavac M, Rebić D, Delić-Šarac M, Durak-Nalbantić A. Prognostic indicators of adverse renal outcome and death in acute kidney injury hospital survivors. *J Renal Inj Prev.* 2016; 5 (2): 61-68.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA MORTALIDADE E RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA SUBMETIDOS A DIFERENTES DURAÇÕES DE HEMODIÁLISE PROLONGADA

Pesquisador: Bianca Ballarin Albino

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 28146714.6.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 655.327

Data da Relatoria: 20/05/2014

Apresentação do Projeto:

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma síndrome caracterizada pela redução abrupta da função renal, geralmente seguida de acúmulo de produtos nitrogenados, desequilíbrio eletrolítico e sobrecarga hídrica.

Sua incidência em pacientes hospitalizados varia entre 5-7%, sendo maior em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (30%). A mortalidade dos pacientes com LRA permanece elevada, em torno de 50%, podendo chegar a 80% nos pacientes críticos que necessitam de diálise. A principal etiologia da LRA em pacientes críticos está associada à sepse, e conseqüentemente, à instabilidade hemodinâmica. Nesses pacientes, a necessidade de diálise é em torno de 50%. 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), intermitente prolongada (HDP) e contínua (HDC). 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 seqüência. Todavia, o rebote de uréia pós diálise (saída dos tecidos para o sangue) também decresce neste sentido, o que resulta em controle metabólico semelhante.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

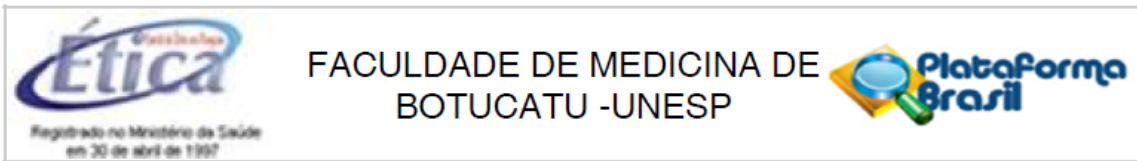
UF: SP

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

Município: BOTUCATU

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 655.327

Os pacientes críticos com LRA, por serem hemodinamicamente instáveis, em uso drogas vasoativas, e hipercatabólicos devem ser tratados por HDC ou HDP.

Até o presente momento, não há evidências da superioridade de um método em relação ao outro no que se refere à sobrevida ou controle metabólico do paciente.

A hipótese do estudo é que a mortalidade e a recuperação da função renal de pacientes com LRA associada à sepse tratados por sessões de hemodiálise prolongada, com duração de 10 e 6h diferem estatisticamente, sendo maior a mortalidade e menor a recuperação da função renal nos pacientes dialisados por 6h.

Objetivo da Pesquisa:

Principal: avaliar e comparar mortalidade e recuperação de função renal.

Secundários: avaliar e comparar dose de diálise recebida, controle metabólico e volêmico e complicações dialíticas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Considerando que a modalidade de Hemodiálise Prolongada (HDP) já é realizada na Instituição, o procedimento que será aplicado no projeto não oferece riscos adicionais ao paciente. A população a ser estudada é composta de pacientes críticos, devido a gravidade e as condições apresentadas pelos mesmos e, portanto há risco de mortalidade.

Benefícios: acredita-se que os pacientes com lesão renal aguda tratados por 10h de Hemodiálise Prolongada apresentem menor taxa de mortalidade e maior recuperação da função renal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de ensaio clínico que avaliará a mortalidade e recuperação da função renal de pacientes maiores de 18 anos, tratados por HDP e acompanhados pelo Grupo da LRA da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, durante 24 meses consecutivos, com início em julho de 2014 e término em julho de 2016.

Os pacientes serão alocados em dois grupos de modo aleatório, de acordo com o tempo de tratamento prescrito, sendo:

- Grupo 1: Pacientes submetidos a sessões de HDP com duração de seis horas;
- Grupo 2: Pacientes submetidos a sessões de HDP com duração de dez horas.

Considerando-se que, atualmente, quatro pacientes com LRA associada à sepse são tratados mensalmente por HDP no HC-FMB, submetidos em média a quatro sessões hemodialíticas até o desfecho clínico, estima-se que em 2 anos, 96 pacientes tratados por 380 sessões de HPD sejam

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

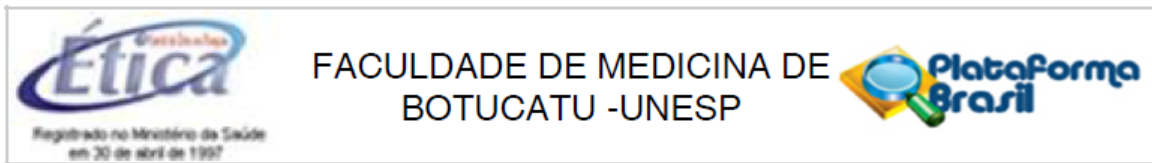
UF: SP

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

Município: BOTUCATU

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 655.327

incluídos no estudo. As sessões hemodialíticas serão acompanhadas pela mesma equipe pesquisadora até o desfecho clínico do paciente (recuperação da função renal, mudança de método dialítico ou óbito). Após diagnóstico da LRA associada à sepse e indicação de HDP como terapia dialítica, será implantado o cateter venoso central para início do tratamento dialítico, que serão realizadas por auxiliares de enfermagem da equipe sob responsabilidade do serviço.

Serão levantados dados clínicos, laboratoriais, dialíticos e de avaliação das intercorrências dialíticas apresentadas pelo paciente durante o período de tratamento por HDP. Serão avaliados também o número de sessões realizadas; filtro utilizado; fluxos de sangue (Qb) e de dialisato (Qd); tempo de duração da sessão; volume de ultrafiltrado (em mL) por sessão e em ml/h; dose de diálise obtida, diária e semanal, pelo cálculo do $spKt/V_{22}$, intercorrências relacionadas ao procedimento como hipotensão e coagulação do sistema.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Constam anexados ao processo os termos de apresentação obrigatória, necessários à aprovação do estudo.

Recomendações:

O projeto tinha como pendência readequação do TCLE, em virtude de ter sido redigido para um paciente consciente e em condições de decidir sobre o tratamento instituído. Além do que, não apresentava uma sequência de informações lógicas a respeito do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora realizou as adequações sugeridas no TCLE.

A pesquisa tem fundamentação científica e está adequada à Resolução CNS/MS 466/12. Sugiro sua aprovação sem necessidade de envio à Conep.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO em reunião EXTRAORDINÁRIA do CEP de 20 de maio de 2014, sem necessidade de envio à CONEP.

Ao final do projeto deverá ser apresentado o Relatório Final de Atividades.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 655.327

BOTUCATU, 21 de Maio de 2014

Assinado por:
Eliana Aguiar Petri Nahas
(Coordenador)

Anexo 2- 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 da Mortalidade e Recuperação da Função Renal 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 mortalidade e recuperação da função renal de pacientes submetidos a 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, Botucatu-SP

Email : dponce@fmb.unesp.br

Anexo 3 – Comprovante Registro Trial

The screenshot shows a web browser window displaying the ISRCTN registry page for trial ISRCTN33774458. The browser's address bar shows the URL www.isrctn.com/ISRCTN33774458. The BioMed Central logo is visible at the top. The page features a search bar and navigation links: "View all studies", "Why register?", "Register your study", "Login", and "Sign up".

The trial details are as follows:

ISRCTN33774458 DOI 10.1186/ISRCTN33774458

Mortality and recovery of renal function in acute kidney injury patients treated with extended dialysis

Condition category: Prospective/Retrospective
 Urological and Genital Diseases: Retrospectively registered

Date applied: Overall trial status
 25/03/2014: Completed

Date assigned: Recruitment status
 16/04/2014: No longer recruiting

Last edited: 16/04/2014

At the bottom of the page, there is a link for "Plain English Summary". The Windows taskbar at the bottom shows the system tray with the date and time: 22:02 12/6/2016.

Anexo 4 – Protocolo de Estudo

Protocolo de avaliação da mortalidade e recuperação da função renal de pacientes com LRA submetidos a diferentes sessões de HDP

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: _____ SOFA: _____
 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)							
Bic							
pH							
Diurese (ml)							
Kt/V presc							
Kt/V receb							
DVA pré HDP							
DVA pós 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							

2- Avaliação a cada 3 dias:

Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Proteínas totais(g/dl)							
PCR (mg/dl)							
Hemog. (g/dl)							
Hemat. (%)							

Capítulo 3 - Artigos submetidos

Mortality and Recovery of Kidney Function in Acute Kidney Injury Patients Treated With Prolonged Intermittent Hemodialysis Sessions Lasting 10 vs. 6 Hours: Results of a Randomized Clinical Trial

Abstract

Background: Prolonged hemodialysis (PHD) has emerged as an alternative to continuous renal replacement therapy (CRRT) in the management of hemodynamically unstable patients with acute kidney injury (AKI), mainly in developed countries. This trial aimed to compare mortality and recovery of renal function in critically ill patients with AKI treated with different durations of PHD sessions (6h vs. 10h). We included patients with sepsis-associated AKI, older than 18 years, and admitted to the intensive care unit in use of a norepinephrine dose ranged from 0.3 to 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. **Results:** One hundred and ninety four patients were treated with 531 sessions of PHD for 50 consecutive months (G1= 104 and G2= 90 patients). The two groups were similar in age (61.4 ± 14.4 x $60, 5 \pm 15.5$, $p = 0.55$) and SOFA score ($14, 1 \pm 3$ x 14.4 ± 2.9 $p = 0.47$). Regarding complications related to PHD, there was no significant difference between the two groups in hypotension, hypokalemia and use of anticoagulation during PHD sessions. The two groups showed differences in filter clotting, hypophosphatemia and treatment discontinuation (12.3 vs. 23.1%, $p=0.002$, 15.5 vs. 25.8%, $p=0.005$ and 7.9 vs. 15.6%, $p=0.008$, respectively). There was no difference between the two groups in fluid balance pre and post PHD sessions. Death and complete recovery of renal function were similar between the groups (81.3 vs. 82.2%, $p=0.87$ and 21 vs. 31.2%, $p= 0.7$, respectively). At logistic regression, the positive fluid balance pre and post dialysis was identified as a risk factor for death, while volume overload after 3 PHD sessions and pre-dialysis creatinine value were negatively associated with recovery of renal function in 28 days. **Conclusion:** There was no difference in the mortality and recovery of kidney function of patients with AKI submitted to different durations of PHD and patients treated with PHD lasting 10h presented higher filter clotting, hypophosphatemia, and treatment discontinuation.

1. Introduction

Acute Kidney Injury (AKI) is a complex and frequent syndrome in septic patients admitted to intensive care units (34%). Despite the reduction of its mortality rate in recent years, it still remains high, reaching 62% in critical patients and 80% in those who require dialysis¹⁻⁵.

Peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD) are options for acute kidney injury support. Depending on their duration and flow of blood and dialysate they can be classified as conventional intermittent hemodialysis (IHD), prolonged intermittent hemodialysis (PHD) and continuous renal replacement therapy (CRRT)^{6,7}. So far there has been no evidence of one method being superior to the others.

PHD consists of a hybrid method with IHD characteristics, such as the use of machines and filters similar to those used in the treatment of chronic dialysis patients. It also has CRRT characteristics, such as smaller flow of blood and dialysate, between 70-250 ml/min and 70-300 ml/min, respectively⁸⁻¹⁰. The duration of PHD therapy varies between 6 and 18 hours^{7,9-11}. This method is considered to be as effective as conventional IHD and CRRT in regards to metabolic and volume control. It also has advantages when compared to CRRT, such as a lower cost, a reduced need for anticoagulation, and time optimization, with the possibility of having the patient undergo exams and procedures away from the ICU.

Few studies have compared CRRT to PHD. Recently, Kitchlu et al. described a comparative study between PHD and CRRT. The authors concluded that PHD therapy is effective, and the patients treated with this method presented clinical evolution similar to those who underwent CRRT, which makes it a kidney support option for critical patients with AKI, mainly in developing countries¹². In a meta-analysis performed in 2015, Zhang et al.¹³ concluded that PHD and CRRT provide similar metabolic and volume control. Therefore, PHD is an option of dialysis treatment for hemodynamically unstable patients. However, there are few studies on this method and most of them involve a small number of patients.

At the moment the literature does not include any studies that have evaluated and compared mortality rates and recovery of renal function in patients with AKI treated with PHD sessions of different durations.

By studying patients with AKI treated with PHD sessions of different durations (6 and 10 hours), this study's main objective was to evaluate and compare mortality rates and

recovery of renal function in 28 days between the two groups. As secondary objectives, we assessed dialysis doses received, metabolic and volume control, and dialysis complications.

2. Methods

2.1 Studied population

This study was a clinical trial evaluating the mortality rate and recovery of renal function in 28 days of patients over the age of 18. Those patients were treated with PHD and accompanied for 50 consecutive months by the IKA group of the Nephrology discipline, of the Department of Internal Medicine from the Clinical Hospital of the Botucatu Medical School, from January 2012 to March 2016. This study was approved by the medical Ethics Committee of the Brazil Platform (CAAE Protocol: 28146714.6.0000.5411) and terms of informed consent were signed by all participants or their legal representatives. The study also was registered in the ISRCTN Registry under the number ISRCTN33774458.

The inclusion criteria were that patients had to be aged 18 or over, be septic according to the criteria proposed by the International Guideline for management of severe sepsis and septic shock¹⁴, have AKI according to the criteria of KDIGO¹⁵, and be admitted to the ICU using noradrenaline in a dose ranged from 0.3 to 0.7 ug/kg/min.

The patients were randomly assigned to two groups, according to the treatment duration prescribed. The randomization was computerized by the randomization.com website.

Group 1: Patients treated with PHD sessions lasting 6 hours

Group 2: Patients treated with PHD sessions lasting 10 hours

We excluded from the study patients who were pregnant or using a type of dialysis other than PHD at the time. We also excluded those who presented AKI of other etiologies, stage 4 or 5 chronic kidney disease, or a need for chronic renal replacement therapy (dialysis or kidney transplantation).

The hemodialysis sessions were accompanied by the same research team until the patient's final clinical outcome (recovery of kidney function, change of dialysis method, or death).

2.2 Study protocol

After diagnosing the sepsis-associated AKI and indicating PHD for dialysis, the central venous catheter was implanted to initiate treatment. We used proportion machines (Fresenius 4008) and capillary polysulfone membranes (surface areas of 1.0 and 1.2 m²) for the sessions.

The PHD sessions were performed with blood and dialysate flows of 200 and 300 mL/min, respectively. For Group 1 we used FX 80 capillary dialysers, while for group 2 we used FX 60 capillary dialysers in order to minimize the difference between the dialysis doses provided. During the sessions, the patients were anticoagulated with a 50 to 100 IU/kg bolus dose of heparin, and then with 500 to 1000 IU/hour in the following hours. In cases of contraindication to anticoagulation, the system was washed with 50ml of 0.9% sodium chloride every 30 minutes, throughout the entire procedure. The concentrations of bicarbonate (26-36 mEq/L), potassium (1-3 mEq/L), sodium (140-145 mEq/L) and calcium (2.5 to 3.5 mEq/L) of the dialysis bath were adjusted according to the exams and individual needs of the patients. The ultrafiltration rate (UF) did not exceed 500 ml/hour and the bath temperature ranged from 35 to 35.5 °C.

We evaluated hypotension and filter clotting as intradialytic complications. Hypotension was defined as systolic blood pressure (BP) below 90 mmHg, or as a sudden BP drop of 20 mmHg. Filter clotting was defined as the presence of blood clots in the circuit, composed of a dialyzer and lines, precluding the continuation of therapy. As preventive measures to hypotension we used UF rates not exceeding 500 ml/h, dialysate temperature between 35 and 35.5° C, and high dialysate sodium concentration (140-145 mEq/L). When we observed the presence of thrombi and blood clots in the system, we conducted saline flushes or administered an extra dose of heparin to prevent coagulation, according to medical prescription. As post-dialysis complications we evaluated the presence of hypokalemia and hypophosphatemia, characterized by serum levels below 3.5 mEq/l and 3.5 mg/dl, respectively. We evaluated the outcomes of death and recovery of renal function in 28 days. The recovery of renal function was assessed using the relationship between the reference creatinine level and the creatinine level at 28 days after hospital discharge (reference Cr/Cr at 28 days) and classified the recovery as complete if above 0.9, partial if between 0.5 and 0.9, and as non-recovery if below 0.5¹⁶.

We collected the following clinical data: name, gender, age, race, presence of comorbidities (diabetes, chronic kidney disease and hypertension), primary diagnosis, sepsis etiology, IKA specific prognostic score (ATN-ISS)¹⁷, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)¹⁸, date of hospitalization, PHD starting date, concentration of vasoactive drug pre and post PHD. We quantified urea, creatinine, sodium, potassium, phosphorus, calcium, and venous gas every day, pre and post HD.

As dialytic therapy data we evaluated the number of sessions performed and of filters used, blood and dialysate flows, volume of UF prescribed and obtained, urea removal rate, BP every 30 minutes, and the presence of hypotension and filter clotting as previously defined. To solve hypotension during PHD, we applied protocols which included saline infusion, decreasing or discontinuing UF and increasing the vasoactive drug, according to the clinical and volume conditions of the patient. Therapy was interrupted when, despite taking these measures, hemodynamic instability persisted and presented risks to the patient.

The protocol was suspended when we reached: recovery of renal function (urine output greater than 1000 mL/24h) associated with the progressive decline of creatinine and urea serum values (with Cr < 4 mg/dL and Ur < 100 mg/dL), a change of dialysis method, over 28 days of monitoring, or the death of the patient (annex 4).

2.3. Statistical Analysis

Considering alpha error as 5%, beta error as 20%, statistical power of the test as 80% and detecting a 20% mortality rate difference between groups, the sample size for each group was calculated as 64 patients.

We described the variables with normal distribution as mean value \pm standard deviation and the variables with non-normal distribution as mean value and interquartile range.

We performed comparisons of the continuous variables between the two groups using Student's t-test for data with normal distribution and the Mann-Whitney test for non-normal data. For the comparative analysis of categorical variables we used the Chi-squared tests. For comparing variables by session between the groups we used the mixed model of repeated measures over time with an adjustment for Tukey's test. We used univariate and multivariate

linear regression for the association of risk factors for death and non-recovery of renal function in 28 days.

We considered a 5% significance level in all of the tests performed.

For data analysis we used the SAS program for Windows, version 9.2 (developed in 2009, in Cary - North Carolina, USA).

3. Results

A hundred and ninety four patients with sepsis-associated AKI received 531 PHD sessions (Figure 1). The mean age was 60.8 ± 14.9 years, and 69.5% of the patients were male. The main infection focus was pulmonary (41.2%) and hypertension was the most prevalent of the comorbidities (52.5%). The specific prognosis index for AKI, the ATN-ISS, was 0.77 ± 0.1 and the mean SOFA score was 14.2 ± 2.9 .

G1 was composed of 104 patients, treated for 276 sessions. G2 was composed of 90 patients, treated for 255 sessions. When comparing clinical characteristics, both groups were similar in relation to the predominance of males (70.1% in G1 and 68.8% in G2, $p=0.84$), mean age of 61.4 ± 14.4 years in G1 and 60.2 ± 15.5 years in G2 ($p=0.55$), presence of comorbidities such as hypertension and diabetes (55.7% x 48.8%, $p=0.33$ and 27.8% x 26.6%, $p=0.84$, respectively), specific prognosis for ATN (ATN-ISS) and SOFA (0.76 ± 0.1 x 0.77 ± 0.2 , $p=0.87$ and 14.1 ± 3 x 14.4 ± 2.9 $p=0.47$, respectively). In Group 1, pulmonary infection focus was prevalent (41.3%), while in Group 2, the main focus was abdominal (42.2%, $p = 0.07$). Most patients were on mechanical ventilation, 94.2% in Group 1, compared to 93.3% in Group 2 ($p = 0.96$). The groups were similar regarding initial and final doses of vasoactive drug (0.56 x 0.55 , $p = 0.97$ and 0.69 and 0.7 , $p = 0.91$, respectively) as shown in Table 1.

Table 2 shows the presence of dialysis complications during hemodialysis sessions, in general and divided by groups. The main complication among them was hypotension (50%), followed by filter clotting, hypophosphatemia, and hypokalemia, which happened in 17.5%, 20.5%, and 11.2% of the sessions, respectively. There was a significant difference between the groups in relation to filter clotting (12.3% x 23.1%, $p = 0.002$), hypophosphatemia (15.5% x 25.8%, $p = 0.005$) and hemodialysis session interruption due to the presence of persistent hypotension after refractory measures (7.9% x 15.6%, $p = 0.008$). Both groups were similar in

relation to hypotension (46.7% x 53.7%, $p = 0.13$), hypokalemia (11.5% x 10.9%, $p = 0.93$) and the use of anticoagulation in the PHD sessions (45.2% x 36.8%, $p = 0.06$).

The main outcome was death, present in 81.7% of the general population. Recovery of renal function (RF) was assessed among the survivors: 25.7% presented complete recovery, 68.5% presented partial recovery, and 5.7% presented non-recovery. There was no difference between the groups in relation to outcomes (death: 81.3% x 82.2%, $p = 0.87$; complete recovery of FR: 21% x 31.2%, $p = 0.7$; partial recovery of RF: 68.4% x 68.7%, $p = 0.7$; non-recovery of RF: 10.5% x 0%, $p = 0.48$), as shown in Table 3.

The metabolic and volume controls of the AKI patients treated with PHD sessions lasting 6 and 10 hours were assessed after the first three sessions and are presented in Table 4. The groups showed differences in the values of urea reduction ratio (URR) on the first and third sessions (S1: 0.6 ± 0.1 x 0.68 ± 0.1 $p < .0001$, S3: 0.56 ± 0.1 x 0.62 ± 0.1 $p = 0.03$), being higher in G2. Regarding potassium and phosphorous serum values (4.3 ± 0.8 x 3.9 ± 0.6 , $p = 0.04$; 5.8 ± 2.2 x 4.1 ± 1.6 , $p = 0.009$, respectively), being lower in G2. Regarding the rate of ultrafiltration (UF) prescribed in the first three sessions (S1: 2064 ± 927 x 2580 ± 1000 , $p = 0.0002$; S2: 2262 ± 852 x 2626 ± 1123 , $p = 0.02$, and S3: 2217 ± 755 x 2656 ± 1004 , $p = 0.03$) and real UF in the first session (963 x 2345 $1791 \pm \pm 1017$, $p = 0.0006$), which were higher in G2. However, the UF in ml/h was lower in G2 in all sessions we studied. The other parameters assessed were similar between the groups. Fluid balance was assessed before the first and third sessions of PHD, and there was no difference between the groups (S1: 3.27 ± 1.9 x 3.47 ± 1.7 , $p = 0.47$ and S3: 1.33 ± 2.6 x 0.47 ± 2.4 , $p = 0.09$).

A logistic regression was conducted for the death outcomes and the variables of weight, SOFA, fluid balance pre and post 3 sessions and the presence of hypokalemia were identified as risk factors. After the multivariate analysis, the association remained only for fluid balance pre and post 3 sessions. This data is included in tables 5 and 6.

Similarly, the logistic regression was carried out for the recovery of renal function in 28 days, and the values of fluid balance post 3 sessions and creatinine pre-session presented significant negative association, which remained after the multivariate analysis. This data is shown in tables 7 and 8.

4. Discussion

This clinical trial study aimed to assess and compare the mortality rate and recovery of renal function in critical patients with AKI, treated with PHD sessions of different durations (6 and 10 hours). There are very few studies on PHD in the literature and, until now, none of them compared the clinical evolution of patients in PHD of different durations.

Hypotension was the most common complication and occurred in 50% of the sessions, despite the use of precautionary measures, such as low dialysate temperature (35 to 35.5° C), high sodium concentrations (142-145 mEq/L) and UF rate not exceeding 500 ml/h. Similar results were reported by Fieghen et al.¹⁹, who observed the presence of hypotension in 22 patients (56.4%) treated with PHD. Ponce et al.²⁰ evaluated 1367 PHD sessions in 231 patients and noted BP dropping in 49.6% of the sessions, out of which 18.8% required an increase of vasoactive drug. Albino et al.²¹ observed hypotension in 59.5% of the PHD sessions in their study.

However, there was no difference between the groups treated in our study (46.7% x 53.7%, $p=0.13$). The longest session duration time in group 2 resulted in a lower ultrafiltration rate (ml/hour), though it did not prevent and/or improve the frequency of hypotension. The dose of the vasoactive substance was higher at the end of the PHD sessions, when compared to the dose at the beginning, in an attempt to keep arterial pressure steady during therapy, and it was similar between the groups.

Another frequent dialysis complication in our study was filter clotting, which occurred in 93 sessions (17.5%), similar to the data reported in the literature. When analyzing 272 sessions of PHD, Caires et al.³ observed filter clotting in 15% of the sessions, and used heparin in 64% of the procedures. Filter clotting occurred in 14.9% of the PHD sessions in a study carried out by Albino et al.²¹. When comparing PHD sessions to CRRT, Kitchlu et al.¹² carried out 86% of the PHD sessions without heparin, while only 6% of the CRRT sessions were carried out without anticoagulation. Berbece et al.²² observed filter clotting in 18% of PHD sessions carried out with heparin, and in 29% of the sessions carried out without anticoagulation. Ponce et al.²⁰ encountered filter clotting in 12.4% of their PHD sessions. The use of anticoagulation in the PHD sessions of our study was carried out according to the

comorbidities and bleeding risk related to the patient. Anticoagulation occurred in 41.2% of the sessions and there was no difference between the groups (45.2 x 36.8%, $p = 0.06$).

The prevalence of filter clotting was different between the groups (12.3 x 23.1%, $p = 0.002$), as was treatment discontinuation, which occurred in 7.9% of Group 1 sessions and 15.6% of Group 2 sessions ($p = 0.008$). These facts may be related to the longer duration of treatment of the Group 2 patients, making them more susceptible to the persistence of intradialytic complications.

Hypokalemia and hypophosphatemia are post-dialysis complications that occurred in 11.2% and 20.5% of the sessions, respectively. These complications are rarely addressed in the studies conducted on PHD, which complicates the analysis and comparison of the results obtained in our study. Marshall et al.²³ analyzed 145 PHD sessions in 37 patients and found hypokalemia and hypophosphatemia in 7 (4.8%) and 18 (12.4%) occurrences, respectively, and these results are similar to those found in our study. Similarly, Palevsky et al.²⁴ found a prevalence of hypophosphatemia in 12.4% of the patients treated with PHD in their ATN study. Albino et al.²¹ observed hypokalemia and hypophosphatemia in 10.6% and 20% of their patients, respectively. There was a difference between the groups we studied in relation to hypophosphatemia (1.5% x 25.8%, $p = 0.005$), probably associated to the longer therapy duration and consequently greater removal of solutes, and the groups were similar in relation to hypokalemia.

The target metabolic and volume control was reached in both groups we studied, with urea lower than 120 mg/dl, pH above 7.3, minimum weekly Kt/v of 3.9, and cumulative fluid balance close to zero after 3 sessions. However, there was no difference between the groups regarding the levels of urea, which were lower in Group 2, URR and Kt/V, which were higher in Group 2, as well as potassium and phosphorus values, which were lower in Group 2, although the incidence of hypokalemia was similar. Despite the use of capillaries with a smaller area for Group 2, due to the 10 hour treatment duration, these patients received a slightly higher Kt/v.

According to the data obtained, the weekly Kt/V would be 6.1 for G1 and 6.9 for G2 ($p = 0.04$). Similar data was found in the literature: Ponce et al.²⁰ obtained a weekly Kt/V of 5.94 ± 0.7 and a significant drop in cumulative fluid balance after the third session, when treating 231 patients with PHD. When evaluating 165 sessions of PHD, Berbeco et al.²² observed a weekly Kt/V of 8.4 ± 1.8 . Although the Kt/V was higher in Group 2, the mortality

rate was similar between the groups, in accordance with previous studies that showed that more intensive dialysis is not associated with better outcomes^{25,26}.

The ultrafiltration value was prescribed according to the fluid balance of the patient, and it ranged between 1500 and 3000 ml per session. There was a difference between the groups. Group 2 had higher prescribed and actual UF, which were around 1900 and 2200 ml in G1, and 2600 and 2200 ml in G2, respectively ($p = 0.0002$). Despite this piece of data, fluid balance was similar between the studied populations after 3 sessions of therapy.

Similar results were reported in the literature. Caires et al.³ evaluated 421 sessions of PHD in 106 patients and the mean value of UF prescribed was 1500 ml. Fieghen et al.¹⁹ found a mean value of ultrafiltration of 1915 ± 1302 in 39 sessions of PHD. Ponce et al.²⁰ evaluated 1367 PHD sessions performed with dialysate and blood flow of 200 and 300 ml/min, respectively, lasting between 6 and 8 hours, and obtained a mean value of UF of 2450 ± 586 ml.

In our study we also conducted the evaluation of cumulative fluid balance pre and after 3 dialysis sessions. There was no difference between the groups (3.27 ± 1.9 x 3.47 ± 1.7 , $p = 0.47$ and 1.33 ± 2.6 x 0.47 ± 2.4 , $p = 0.09$, respectively). This data is similar to that found in the literature. Caires et al.³ observed daily fluid balance varying between 1300 and -20 ml in 106 patients undergoing PHD. Silversides et al.²⁶ evaluated 492 critical patients in renal replacement therapy and observed daily fluid balance of 708 (-69 – 1805) ml.

Death occurred in 81.7% of the general population and there was no difference between the groups (81.3 x 82.2% , $p = 0.87$). The mortality rate we found was higher than those reported in previous studies carried out in European countries and in North America, such as in a study conducted in Toronto by Kitchlu et al.¹², who observed death in 54% of patients treated with PHD. Our mortality rate, however, was similar to those observed in critical patients with AKI in developing countries. In Brazilian studies, Ponce et al.²⁰ observed 72.5% of death occurrences when evaluating 231 patients who underwent PHD, while Caires et al.³ evaluated 106 critical patients in PHD, and the hospital mortality rate was of 62%. Costa e Silva et al.²⁷ found a 67.8% mortality rate when evaluating 366 patients with AKI in a Brazilian study, as well as Lima et al.²⁸, who observed a mortality rate of 85% in critical patients. This data is similar to what was described by George et al.²⁹, who performed a comparative study in India and obtained a mortality rate of over 75% in patients with AKI.

Considering we included patients with sepsis-associated AKI and elevated prognostic indexes (ATN-ISS and SOFA of 0.77 ± 0.1 and 14.2 ± 2.9 , respectively), the patients studied were in grave conditions, which justifies the unfavorable outcomes. It is important to emphasize that in this study we only evaluated septic patients, which was not the case in other studies.

We identified cumulative fluid balance pre dialysis and after 3 sessions of PHD as the only death-associated factor. Similar to what is found in the literature, as Ponce et al.²⁰ observed in their study that age, abdominal focus, low urine output and positive fluid balance are associated with death. In a cohort study, Silversides et al.²⁶ observed that positive fluid balance and the presence of hypotension associated negatively with death in 492 critical patients who received renal replacement therapy. When evaluating patients with AKI in intensive care units, Chang et al.² observed that the SOFA prognosis index being above 10 is a risk factor for mortality.

Positive fluid balance can have an impact on the patient's outcome, such as an increased in durations of hospitalization, mechanical ventilation and mortality. In an European multicenter trial, Payen et al.³⁰ observed positive fluid balance as a risk factor for mortality in 60 days in critical patients with AKI. Ponce et al.³¹ conducted a cohort study with 301 patients with AKI in peritoneal dialysis and identified positive fluid balance as an independent risk factor for death. In our study we couldn't identify dialysis dose as a risk factor for death, similar to the data described in the literature of clinical studies performed, such as Bellomo et al.²⁵, who compared 1508 patients with AKI submitted to renal therapies of higher and lower intensity, but did not observe mortality reduction with an increase of the dialysis dose. Similarly, Palevsky et al.²⁴ evaluated 1124 patients with AKI submitted to different dialysis doses, and mortality was similar between the groups.

Recovery of renal function (RF) was assessed among the survivors: 25.7% had complete recovery and 68.5% had partial recovery. Similar results were reported in the literature. In a retrospective study, Rennie et al.³² evaluated 178 patients with AKI in renal replacement therapy and observed that a quarter of the patients obtained complete recovery of renal function. When comparing renal replacement methods in critical patients with AKI, Truche et al.³³ found that after 30 days, 23.8% of the survivors still needed dialysis. In our study, the pre-dialysis creatinine value and fluid balance after 03 sessions were identified as risk factors for the recovery of renal function. Hamzić-Mehmedbašić et al.³⁴ evaluated 84 AKI

survivor patients and identified that the female gender, increase in comorbidities, and sepsis diagnosis are risk factors for a worse evolution of renal function.

5. Conclusion

Our study presents several limitations, such as the small number of studied patients and its execution in a single center. Due to the different duration of treatment between the groups, we were not able to perform the randomization blindly. The assessment of long-term survival was also not performed. Despite these limitations, this was the first study to assess the clinical evolution of patients with AKI treated with different durations of PHD.

As for the outcomes, our results show that mortality and recovery of renal function are similar between the groups treated with 6 and 10 hours of PHD. However, Group 2 showed a higher incidence of dialysis complications, such as filter clotting and hypophosphatemia, probably related to the extended duration of therapy. Therefore, there is no benefit in treating patients with 10 hour sessions.

PHD remains a treatment option for patients with AKI, especially in developing countries, by providing appropriate metabolic control and being affordable. However, the patients presented a high mortality rate, which may be associated with the presence of comorbidities and sepsis diagnosis. Due to the serious hemodynamic instability of the patients of this study, we question whether the most appropriate acute renal support would not be continuous therapy.

Finally, more and larger studies need to be performed to evaluate other methods, and to possibly identify which would be the most suitable for the treatment of critical patients with AKI.

References

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. Chang CH, Fan PC, Chang MY, Tian YC, Hung CC, Fang JT et al. Acute kidney injury enhances outcome prediction ability of sequential organ failure assessment score in critically ill patients. *Plos One*. 2014; 9(10): e109649.
3. Caires RA, Abdulkader RC, Costa e Silva VT, Ferreira GS, Burdmann EA, Yu L et al. Sustained low-efficiency extended dialysis (SLED) with single-pass batch system in critically-ill patients with acute kidney injury (AKI). *J Nephrol*. 2016; 29(3):401-409.
4. Ikizler TA, Himmelfarb J. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney international*. 2007; 71: 971-976.
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): 813-818.
6. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network. 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 (05): 494-501.

8. Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of Complications in Renal Replacement Therapy. *Seminars in Dialysis*. 2011; 24 (2): 164-168.
9. Sulowicz W, Radziszewski A. Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension. *Kidney International*. 2006; 70: S36-S39.
10. 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. 158-164.
11. Doshi M, Murray PT. Approach to Intradialytic Hypotension in Intensive Care Unit Patients with Acute Renal Failure. *International Society for Artificial Organs*. 2003; 27(9): 772-780.
12. Kitchlu A, Adhikari N, Burns KEA, Friedrich JO, Garg AX, Klein D et al. Outcomes of sustained low efficiency dialysis versus continuous renal replacement therapy in critically ill adults with acute kidney injury: a cohort study. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 127.
13. Zhang L, Yang J, Eastwood G, Zhu G, Tanaka A, Bellomo R. Extended Daily Dialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015; 66(2): 322-330.
14. Levy MM, Delinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J et al. Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010; 38: 367-74.

15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)*. 2013;3:1-150.
16. Lafrance, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 345-52.
17. 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: 21-3.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Albino BB, Balbi AL, Abrao JMG, Ponce D. Dialysis Complications in Acute Kidney Injury Patients Treated With Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy Sessions Lasting 10 Versus 6 Hours: Results of a Randomized Clinical Trial. *Artificial Organs*. 2015; 39 (5): 423-431.

22. Berbece AN, Richardson RMA. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: Cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney International* 2006; 70: 963-968.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Silversides JA, Pinto R, Kuint R, Wald R, Hladunewich MA, Lapinsky SE et al. Fluid balance, intradialytic hypotension, and outcomes in critically ill patients undergoing renal replacement therapy: a cohort study. *Crit Care.* 2014; 18(6): 624- 628.
27. 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.
28. 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.
29. 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.

30. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care.* 2008; 12 (3): R74.
31. Ponce D, Buffarah MB, Goes C, Balbi A. Peritoneal Dialysis in Acute Kidney Injury: Trends in the Outcome across Time Periods. *Plos One.* 2015; 10 (5): e0126436.
32. Rennie TJ, Patton A, Dreischulte T, Bell S. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury Requiring Renal Replacement Therapy: A Retrospective Cohort Study. *Nephron.* 2016; 133(4): 239 – 246.
33. Truche AS, Darmon M, Bailly S, Clec'h C, Dupuis C, Misset B, et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (9): 1408 – 1417.
34. Hamzić-Mehmedbašić A, Rašić S, Balavac M, Rebić D, Delić-Šarac M, Durak-Nalbantić A. Prognostic indicators of adverse renal outcome and death in acute kidney injury hospital survivors. *J Renal Inj Prev.* 2016; 5 (2): 61-68.

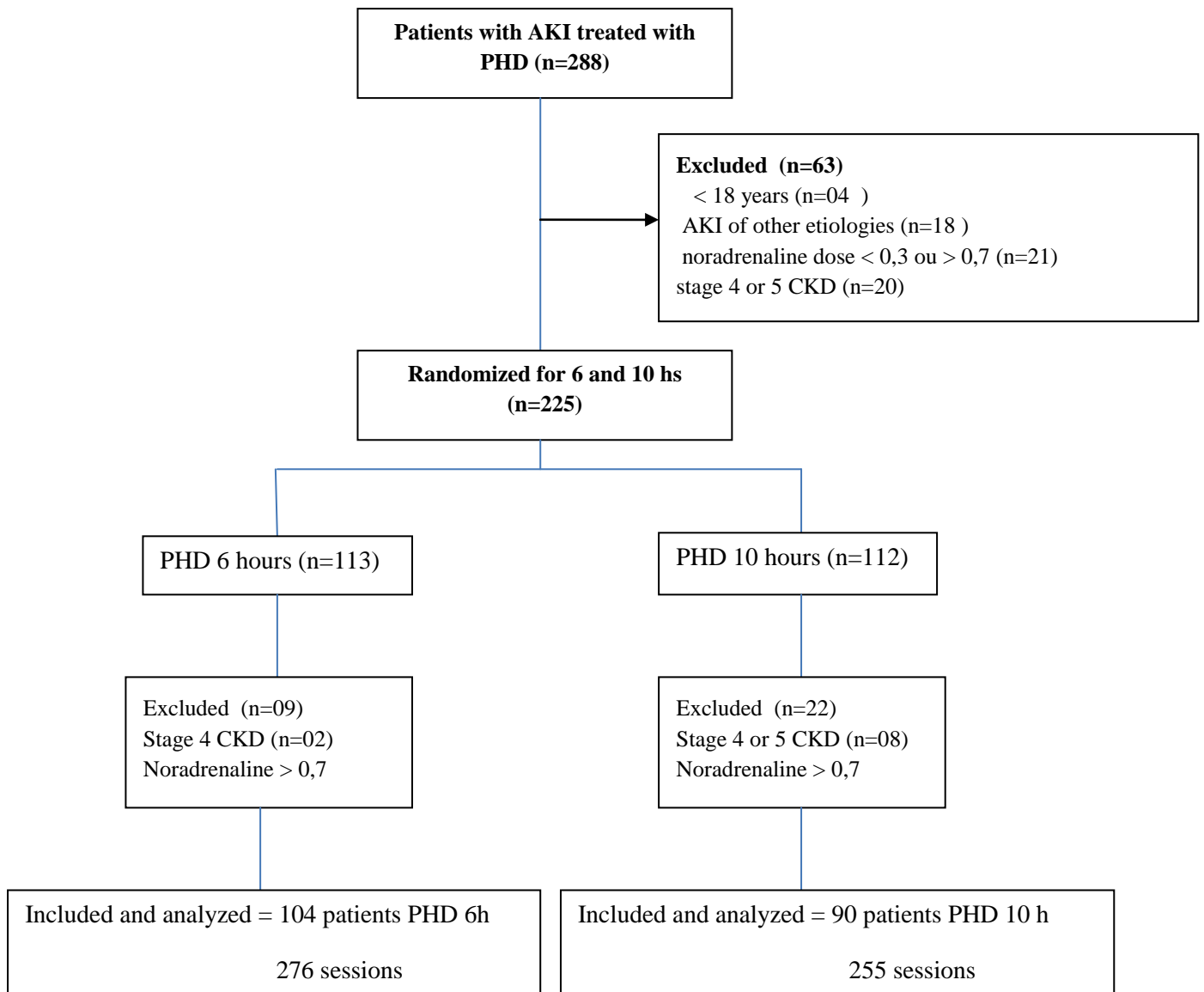


Figure 1. Patients included in the study.

Table 1 – Clinical and laboratory characteristics of patients with AKI treated with PHD.

Parameters	General (n = 194)	G1 (n = 104)	G2 (n = 90)	p value
Age (in years)	60.8 ± 14.9	61.4 ± 14.4	60.2 ± 15.5	0.55
Males, n (%)	135 (69.5)	73 (70.1)	62 (68.8)	0.84
Weight	74.8 ± 22.5	74.1 ± 24	75.6 ± 20.8	0.63
Infectious focus n (%)				
Pulmonary	80 (41.2)	43 (41.3)	37 (41.2)	0.97
Abdominal	69 (35.5)	31 (29.8)	38 (42.2)	0.07
Comorbidities, n (%)				
- SAH	102 (52.5)	58 (55.7)	44 (48.8)	0.33
- DM	53 (27.2)	29 (27.8)	24 (26.6)	0.84
- CKD	19 (9.7)	12 (11.5)	7 (7.7)	0.37
ATN-ISS	0.77 ± 0.1	0.76 ± 0.1	0.77 ± 0.2	0.87
SOFA	14.2 ± 2.9	14.1 ± 3	14,4 ± 2,9	0.47
Pre-dialysis FB (l)	3.36 ± 1.8	3.27 ± 1.9	3.47 ± 1.7	0.47
Ur (mg/dl)	155.3 ± 105.7	158.6 ± 59.5	151.6 ± 71.2	0.64
Cr (mg/dl)	3.7 ± 1.5	3.7 ± 1.4	3.6 ± 1.7	0.64
K (mEq/L)	4.7 ± 1	4.7 ± 1	4.8 ± 1	0.48
Bic (mEq/L)	19.1 ± 4.6	18.8 ± 4.7	19.5 ± 4.6	0.39
Mechanical Ventilation	182 (93.8)	98 (94.2)	84 (93.3)	0.96
Initial vasoactive drug dose	0.55 ± 0.18	0.55 ± 0.17	0.56 ± 0.19	0.97
Final vasoactive drug dose	0.69 ± 0.19	0.69 ± 0.16	0.70 ± 0.20	0.91

Values are presented in frequency, mean values and standard deviation, median and proportions.

AKI - Acute Renal Injury, PHD - Prolonged Hemodialysis, SAH - Systemic Arterial Hypertension, DM - diabetes mellitus, CKD - Chronic Kidney Disease, ATN-ISS - Acute Tubular Necrosis Individual Severity Score, SOFA - Sequential Organ Failure Assessment score, FB - fluid balance, Ur - urea, Cr - creatinine, K - potassium, Bic - bicarbonate, UF - ultrafiltration.

Table 2 – Dialysis complications by PHD sessions according to the groups studied.

Complications	General (n = 531)	G1 (n = 276)	G2 (n = 255)	p value
Hypotension, n (%)	266 (50)	129 (46.7)	137 (53.7)	0.13
Filter clotting, n (%)	93 (17.5)	34 (12.3)	59 (23.1)	0.002
Hypokalemia, n (%)	60 (11.2)	32 (11.5)	28 (10.9)	0.93
Hypophosphataemia, n (%)	109 (20.5)	43 (15.5)	66 (25.8)	0.005
Use of anticoagulation, n (%)	219 (41.2)	125 (45.2)	94 (36.8)	0.06
Treatment discontinuation, n (%)	62 (11.6)	22 (7.9)	40 (15.6)	0.008

Values are presented in proportions.
PHD - Prolonged Hemodialysis

Table 3 – Main outcomes of patients with AKI treated with PHD according to the duration of the PHD sessions.

Outcomes	General (n = 194)	G1 (n = 104)	G2 (n = 90)	p value
Death, n (%)	157 (81.7)	83 (81.3)	74 (82.2)	0.87
Complete recovery of RF, n (%)	9 (25.7)	4 (21)	5 (31.2)	0.7
Partial recovery of RN, n (%)	24 (68.5)	13 (68.4)	11 (68.7)	0.7
Non-recovery of RF, n (%)	2 (5.7)	2 (10.5)	0	0.48

Values are presented in proportions.
AKI - Acute Renal Injury, PHD - Prolonged Hemodialysis, RF - Renal Function.

Table 4 – Metabolic and volume control of the studied groups in the first three sessions of PHD.

	G1 = 6h (n = sessions)			G2 = 10h (n = sessions)			p value*
	S1 (n = 104)	S2 (n = 70)	S3 (n = 38)	S1 (n = 90)	S2 (n = 63)	S3 (n = 44)	
Pre-dialysis Ur (mg/dl)	158 ± 59	123 ± 48	119 ± 44	137 ± 6 ^a	102 ± 140 ^b	89 ± 43 ^c	NS
URR	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.56 ± 0.1	0.68 ± 0.1 ^d	0.58 ± 0.1 ^b	0.62 ± 0.1 ^f	<.0001
Kt/V	1.05 ± 0.05	1.06 ± 0.05	1.03 ± 0.05	1.23 ± 0.06 ^d	1.04 ± 0.05	1.18 ± 0.06 ^f	0,01
Cr (mg/dl)	3.7 ± 1.4	2.8 ± 1.2	2.9 ± 1.1	3.6 ± 1.7 ^a	2.5 ± 1 ^b	2.4 ± 1.2 ^c	NS
K (mEq/L)	4.7 ± 1	4.4 ± 0.9	4.3 ± 0.8	4.8 ± 1 ^a	4.3 ± 0.8 ^b	3.9 ± 0.6 ^f	0.04
P (mEq/L)	6.5 ± 2.6	5.5 ± 2.1	5.8 ± 2.2	6 ± 2.5 ^a	5.5 ± 3.2 ^b	4.1 ± 1.6 ^f	0.009
Bic (mEq/L)	18.3 ± 4.3	20.3 ± 4	20.3 ± 4	19.2 ± 4.3 ^a	20.9 ± 5.5 ^b	22.1 ± 3.5 ^c	NS
pH	7.2 ± 0.1	8.4 ± 8.8	7.2 ± 0.09	7.2 ± 0.1 ^a	7.2 ± 0.1 ^b	7.2 ± 0.1 ^f	0.03
Presc. UF (ml)	2064 ± 927	2262 ± 852	2217 ± 755	2580 ± 1000 ^d	2626 ± 1123 ^e	2656 ± 1004 ^f	0.0002
Real UF (ml)	1791 ± 963	2032 ± 930	1940 ± 931	2345 ± 1017 ^d	2097 ± 1494 ^b	2240 ± 1295 ^c	0.0006
Real UF (ml/h)	298 ± 160	338 ± 156	331 ± 149	234 ± 98	209 ± 147	224 ± 129	0.003
FB (1)	3.27 ± 1.9	-	1.33 ± 2.6	3.47 ± 1.7	-	0.47 ± 2.4	NS

Values are presented in mean and standard deviation.

PHD - Prolonged Hemodialysis, Ur - urea, URR - Urea Reduction Ratio, Cr - creatinine, K - potassium, P - phosphorus, Bic - bicarbonate, UF - ultrafiltration, Presc. - prescribed.

a: similar to S1 of G1, b: similar to S2 of G1, c: similar to S3 of G1.

d: different from S1 of G1, e: different from S2 of G1, f: different from S3 of G1.

NS: not significant (p >0.05).

Table 5 – Univariate logistic regression of clinical and laboratory characteristics, and dialysis complications associated with the death of patients with AKI treated with PHD.

Parameter	OR	Confidence Interval	p value
Age	1.01	0.99 – 1.03	0.24
Gender	0.60	0.28 – 1.28	0.19
Weight	1.01	1.00 – 1.03	0.04
Infectious focus	0.95	0.33 – 2.70	0.87
SAH	0.84	0.40 – 1.75	0.64
DM	0.73	0.31 – 1.74	0.48
CKD	0.22	0.02 – 1.76	0.15
ATN-ISS	0.94	0.11- 7.98	0.95
SOFA	1.22	1.06 – 1.40	0.004
Pre FB	1.47	1.12 – 1.93	0.004
Post FB	1.38	1.11 – 1.72	0.003
Pre Ur	0.99	0.99 – 1.0	0.15
Post Ur	1.00	0.99 – 1.01	0.67
Pre Cr	1.01	0.80 – 1.28	0.88
CR post	0.94	0.60 – 1.47	0.78
Pre K	1.79	1.18 – 2.73	0.24
Post K	1.82	0.82 – 4.00	0.44
Pre Bic	0.93	0.85 – 1.01	0.11
Post Bic	0.90	0.75 – 1.08	0.27
Pre UF	0.93	0.78 – 1.12	0.49
Post UF	0.86	0.67 – 1.12	0.28
RF outcome	1.0	0.18 – 1.99	0.85
Hypotension	0.50	0.23 – 1.09	0.08
Coagulation	0.76	0.34 – 1.70	0.5
Hypokalemia	3.7	1.62 – 8.83	0.002
Hypophosphataemia	1.48	0.66 - 3.31	0.33

Or - Odds ratio.

AKI - Acute Renal Injury, PHD - Prolonged Hemodialysis, SAH - Systemic Arterial Hypertension, DM - diabetes mellitus, CKD - Chronic Kidney Disease, ATN-ISS - Acute Tubular Necrosis Individual Severity Score, SOFA - Sequential Organ Failure Assessment score, FB - fluid balance, Ur - urea, Cr - creatinine, K - potassium, Bic - bicarbonate, UF - ultrafiltration, RF - renal function. Pre = 1st session, Post = 3rd session of PHD.

Table 6 – Multivariate logistic regression of clinical and laboratory characteristics, and dialysis complications associated with the death of patients with AKI treated with PHD.

Parameter	OR	Confidence Interval	p value
Weight	1.01	0.98 – 1.04	0.51
SOFA	1.08	0.34 – 1.38	0.52
Pre FB	1.60	1.04 – 2.47	0.03
Post FB	1.54	1.16 – 2.04	0.002
Hypokalemia	1.69	0.39 – 7.22	0.47

Or – Odds ratio.

AKI - Acute Kidney Injury, HDP - Prolonged Hemodialysis, SOFA - Sequential Organ Failure Assessment score, FB – fluid balance.

Table 7 – Univariate logistic regression of clinical and laboratory characteristics, and dialysis complications associated with the recovery of renal function in patients with AKI treated with PHD.

Parameter	OR	Confidence Interval	p value
Age	1.01	0.99 – 1.03	0.17
Gender	0.74	0.37 – 1.50	0.41
Weight	0.99	0.97 – 1.00	0.27
Infectious focus	1.18	0.43 – 3.23	0.28
SAH	0.66	0.34 – 1.27	0.21
DM	0.98	0.48 – 1.97	0.95
CKD	1.9	0.52 – 7.2	0.32
ATN-ISS	1.17	0.15 – 9.18	0.87
SOFA	0.92	0.81 – 1.04	0.19
Pre FB	0.93	0.78 -1.10	0.41
Post FB	0.83	0.69 – 0.99	0.04
Pre Ur	1.00	0.99 – 1.00	0.71
Post Ur	0.99	0.98 – 1.00	0.65
Pre Cr	0.88	0.57 – 0.96	0.03
Post Cr	1.00	0.97- 1.03	0.57
Pre K	0.77	0.56 – 1.05	0.10
Post K	0.68	0.34 – 1.38	0.29
Pre Bic	1.07	0.99 – 1.15	0.08
Post Bic	1.00	0.85 – 1.18	0.92
Pre UF	1.09	0.94 – 1.27	0.24
Post UF	0.94	0.72 – 1.23	0.67
Hypotension	1.8	0.92 – 3.67	0.08
Coagulation	0.86	0.44 – 1.69	0.67
Hypokalemia	0.74	0.33 – 1.67	0.47
Hypophosphataemia	1.10	0.53 – 2.29	0.78

OR – Odds ratio.

AKI - Acute Renal Injury, PHD - Prolonged Hemodialysis, SAH - Systemic Arterial Hypertension, DM - diabetes mellitus, CKD - Chronic Kidney Disease, ATN-ISS - Acute Tubular Necrosis Individual Severity Score, SOFA - Sequential Organ Failure Assessment score, FB - fluid balance, Ur - urea, Cr - creatinine, K – potassium, Bic - bicarbonate, UF - ultrafiltration, RF - renal function. Pre = 1st session, Post = 3rd session of PHD.

Table 8 – Multivariate logistic regression of clinical and laboratory characteristics, and dialysis complications associated with the recovery of renal function in patients with AKI treated with PHD.

Parameter	OR	Confidence Interval	p value
SOFA	0.86	0.68-1.12	0.48
Pre FB	0.94	0.72-1.08	0.08
Post FB	0.98	0.65-0.97	0.009
Pre Cr	0.82	0.59-0.91	0.04

OR – Odds ratio.

AKI - Acute Kidney Injury, HDP - Prolonged Hemodialysis, SOFA - Sequential Organ Failure Assessment score, FB – fluid balance, Pre Cr - creatinine at 1st PHD session.

Fluid Overload is a Predictor of Mortality for Septic Acute Kidney Injury Patients Undergoing Prolonged Haemodialysis

Abstract

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is common in critically ill patients and fluid overload is one of the main consequences, which is associated with increased mortality. We evaluated the influence of fluid balance (FB) on mortality in intensive care unit (ICU) patients with AKI treated with prolonged hemodialysis (PHD) sessions. **Methods:** It was a prospective observational study that included patients with sepsis-associated AKI, older than 18 years, admitted to the ICU in use of a norepinephrine dose ranged from 0.3 to 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and treated with PHD. The daily FB was recorded, and the cumulative FB was registered at initiation of PHD and after 72 hours. Univariate and multivariate logistic regressions were performed for association with risk factors for death. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to compare the predictive values of cumulative FB before and after PHD sessions for 28-day mortality. **Results:** Among the 194 patients included, the survivors group consisted of 35 patients. The multivariate logistic regression revealed that FBs before PHD initiation and after 72 hours were the only independent risk factors for 28-day mortality (OR=1.6, IC 1.04-2.47, $p=0.03$ and OR=1.54, IC 1.16-2.04, $p=0.002$, respectively). The area under the ROC curve for FB before PHD initiation was 0.69, cut-off point of 2.45l, sensitivity (S) of 77% and specificity (E) of 74%, which is far lower than the area under the ROC curve for FB after three sessions of PHD (AUC= 0.79), cut-off point of -0.51 l, S = 81% and E = 82%. **Conclusion:** Higher FB was an important factor associated with 28-day mortality among AKI patients on PHD. FB measured throughout the dialysis treatment period was good predictor of the short-term outcome. Cumulative FB higher than -0.5l after three session of RRT was better predictor of death than cumulative FB before dialysis initiation.

1. Introduction

Acute Kidney Injury (AKI) is a common complication in critically ill patients with an incidence of around 35%^{1,2}. The main etiology of AKI in patients admitted to intensive care units (ICU) is that associated with septic shock, and carries an observed in-hospital mortality as high as 62%, particularly when renal replacement therapy (RRT) is required^{3,4}.

Early and aggressive volume resuscitation is fundamental in the treatment of hemodynamic instability in critically ill patients and improves patient survival. However, one important consequence of fluid administration is the risk of developing fluid overload (FO). Clinically, FO manifests as an expansion of interstitial space and increased venous pressure, resulting in tissue edema, organ dysfunction, and adverse outcomes as increased need for mechanical ventilation, higher severity of AKI and need for dialysis and increased risk for mortality^{5,6}.

In a European multicenter trial, Payen et al.⁷ observed positive FB as a risk factor for mortality in 60 days in critical AKI patients. Wang et al.⁸ in a multicenter ICU study showed the FB was greater in patients with AKI than in patients without AKI and that a higher cumulative FB was an important factor associated with 28-day mortality following AKI. A retrospective analysis of post-operative percentage FO in patients at AKI stage 3 after cardiac surgery showed that FO >7.2% was significantly associated with reduced 90-day survival ($p < 0.001$)⁹.

Consequently, instigation of RRT, mainly in the ICU setting, is often triggered by low urine output and FO despite a paucity of data supporting this approach. We aimed to evaluate the influence of FB on mortality in ICU patients with AKI treated with PHD sessions.

2. Methodology

2.1 Studied population

It was a prospective study that evaluated the influence of FB on outcomes among critically ill patients older than 18 years with AKI treated by PHD. Patients were followed up by the AKI Team in a Brazilian University Hospital for 50 consecutive months, from January 2012 until March 2016. This study was approved by the medical ethics committee of

Plataforma Brasil (Protocol CAAE 28146714.6.0000.5411) and informed consent term was obtained from all participants or their legal representatives. The study was also registered in the ISRCTN Registry under the number ISRCTN33774458.

The inclusion criteria were age higher 18, presence of sepsis according to the criteria proposed by the International Guideline for Management of Severe Sepsis and Septic Shock¹⁰, AKI according to the criteria of KDIGO¹¹, and admission to ICU using noradrenaline in a dose ranged from 0.3 to 0.7 ug/kg/min.

We excluded from the study patients who were pregnant, treated by a type of dialysis other than PHD, who presented AKI of other etiologies, stage 4 or 5 chronic kidney disease, or a need for chronic RRT (dialysis or kidney transplantation).

HD sessions were accompanied by the same research team until the patient's final clinical outcome (recovery of kidney function or death).

2.2 Study protocol

After diagnosing the sepsis-associated AKI and indicating PHD as dialysis method, the central venous catheter was implanted to initiate treatment. We used proportion machines (Fresenius 4008) and filter polysulfone membranes (surface areas of 1.0 and 1.2 m²).

PHD sessions were performed with blood flows of 200 ml/min and dialysate flows of 300 ml/min. We used filters FX 60 or 80 filters, according to the patients' weight. During the sessions, the patients were anticoagulated with a 50 to 100 IU/kg bolus dose of heparin, and then with 500 to 1000 IU/hour in the following hours. In cases of contraindication to anticoagulation, the system was washed with 50ml of 0.9% sodium chloride every 30 minutes, throughout the entire procedure. The concentrations of bicarbonate (26-36 mEq/L), potassium (1-3 mEq/ L), sodium (140-145 mEq/L) and calcium (2.5 to 3.5 mEq/L) of the dialysis bath were adjusted according to the exams and individual needs of the patients. The ultrafiltration rate (UF) did not exceed 500 ml/hour and the bath temperature ranged from 35 to 35.5 °C. To solve hypotension during PHD, we applied protocols, which included saline infusion, decreasing or discontinuing UF and increasing the vasoactive drug, according to the clinical and volume conditions of the patient. Therapy was interrupted when, despite taking these measures, hemodynamic instability persisted and presented risks to the patient.

We collected clinical data (name, sex, age, comorbidities, main diagnosis, etiology of sepsis, score specific for AKI¹² and sequential organ failure assessment (SOFA)¹³. We also

evaluated parameters related to PHD sessions as number of sessions, filter used, blood and dialysate flows, ultrafiltration (UF) prescribed and obtained, urea removal rate (URR) and intradialytic complication. Hypotension was defined as systolic blood pressure (BP) below 90 mmHg, or as a sudden BP drop of 20 mmHg. Filter clotting was defined as the presence of blood clots in the circuit, composed of a dialyzer and lines, precluding the continuation of therapy. When we observed the presence of thrombi and blood clots in the system, we conducted saline flushes or administered an extra dose of heparin to prevent coagulation, according to medical prescription. As post-dialysis complications we evaluated the presence of hypokalemia and hypophosphatemia, characterized by serum levels below 3.5 mEq/l and 3.5 mg/dl, respectively^{14,15}.

Daily pre and post blood urea nitrogen (BUN), creatinine, sodium, potassium, phosphorus, calcium, venous blood gases) were quantified. The daily FB was recorded, daily and the cumulative FB was registered at pre dialysis moment and at 24, 48, and 72 h. To quantify the cumulative FB over 3 days, we used the following formula: sum of daily (fluid intake [liters] – total output [liters])¹⁶.

The protocol was interrupted when there were RRF (urine output greater than 1000 mL/24h associated with the progressive decline of creatinine (<4 mg/dl) and blood urea nitrogen (BUN) values (< 50 mg/dL), over 28 days of follow up or the death of the patient¹⁵.

2.3 Statistical Analysis

We described the variables with normal distribution as mean value \pm standard deviation and the variables with non-normal distribution as mean value and interquartile range.

We performed comparisons of the continuous variables between the two groups using Student's t-test for data with normal distribution and the Mann-Whitney test for non-normal data. For the comparative analysis of categorical variables we used the Chi-squared tests. We used univariate and multivariate logistic regression for the association of risk factors for death in 28 days.

We performed a receiver operating characteristic (ROC) analysis in order to derive the predictive FO at pre dialysis moment and after 24, 48 and 72 h RRT initiation and the whole

ICU stay for 28-day mortality. We considered a 5% significance level in all of the tests performed.

For data analysis we used the SAS program for Windows, version 9.2 (developed in 2009, in Cary - North Carolina, USA).

3. Results

A hundred and ninety four patients with sepsis-associated AKI received 531 PHD sessions. Age was 60.8 ± 14.9 years, and 69.5% were male. The main infection focus was pulmonary and hypertension was the most prevalent of the comorbidities (52.5%), ATN-ISS was 0.77 ± 0.1 and SOFA score was 14.2 ± 2.9 .

Survivors group (G1) was composed of 35 patients, while non survivors group (G2) was composed of 159 patients. When comparing clinical characteristics, both groups were similar in relation to gender, age, comorbidities as hypertension and diabetes, ATN-ISS and SOFA and need for mechanical ventilation. The groups presented differences in weight (68.0 ± 18 vs. 76.3 ± 23.2 , $p = 0.04$), SOFA (12 ± 2.5 vs. 13.4 ± 3.3 $p = 0.01$), pre and post dialysis FB (2.5 ± 1.5 vs. 3.67 ± 3.3 , $p = 0.002$ and -0.48 ± 0.4 x 1.27 ± 2.3 , $p = 0.003$ respectively), and final vasoactive drug dose (0.53 ± 0.32 x 0.74 ± 0.52 $p = 0.026$), as shown in Table 1.

Logistic regression was conducted for death and the variables weight, SOFA, pre and post three PHD sessions FB, presence of hypotension and hypokalemia were identified as risk factors. After the multivariate analysis, the association was maintained only with FB before and after three PHD sessions (OR=1.6, IC 1.04-2.47, $p=0.03$ and OR=1.54, IC 1.16-2.04, $p=0.002$, respectively). These data are shown in Tables 2 and 3.

The ROC curves of cumulative FB before and after the first threes PHD sessions were employed to predict the 28-day mortality. We observed that cumulative positive FB at initiation of dialysis was predictor of death (AUC = 0.69), cut-off point was 2.45 l, sensitivity (S) was 77% and specificity (E) was 74%, as well as the cumulative FB after three PHD sessions. with AUC = 0.79, cutoff value was -0.5 l, S = 81% and E = 82%. There was no significant difference in FB between G1 and G2 after the first and second PHD sessions. These data are shown in the figures 1 to 3 and table 4.

4. Discussion

We investigated the influence of FB on mortality among critically ill AKI patients associated with sepsis treated by PHD in a University Hospital from a developing country. There are few studies in the literature that evaluated this association at the moment of dialysis initiation and during treatment.

Our study has shown that FB during different time periods in septic patients undergoing PHD lead to a worsened prognosis. The mean FB was higher in non-survivors group. According to the multivariable model, the presence of higher cumulative FB at moment of dialysis indication and after 72 h of PHD treatment were independent factor associated with increased 28-day mortality, and these findings are consistent with those of prior studies^{8,16-18}.

Wang et al⁸ in a multicenter prospective, observation study conducted in 30 ICUs among 28 tertiary hospitals in China showed the FB was greater in patients with AKI than in patients without AKI. Fluid overload (FO) was an independent risk factor for the incidence of AKI and increased the severity of AKI and a higher cumulative FB was an important factor associated with 28-day mortality following AKI.

Bouchard et al¹⁶ evaluated 618 critically adult population with AKI in the PICARD study and found that, at the time of AKI diagnosis, the percentage of fluid accumulation in relation to the patient's weight upon ICU admission was lower among survivors than non-survivors ($p = 0.01$). When the rate of fluid accumulation of all patients was greater than 10 %, the mortality at 30 and 60 days climbed from 25 % to 37 % ($P = 0.02$) and from 35 % to 48 % ($P = 0.01$), respectively. Patients who maintained fluid accumulation after dialysis treatment had higher mortality proportional to fluid buildup ($p < 0.001$).

Kim et al¹⁷ studied 341 AKI patients treated by continuous HD and concluded that in septic patients and / or high SOFA, the presence of FO was associated with lower survival. Silversides et al¹⁸ carried out a study with 492 AKI patients on dialysis and identified positive FB and presence of hypotension as risk factors for death.

Vaara et al.¹⁹ demonstrated a direct association between cumulative FO at RRT initiation and an increased risk of 90-day mortality.

The relationship of positive cumulative FB and mortality associated with AKI is complex. It is not possible to determine whether the positive FB found in AKI patients was

the cause or the consequence of a more severe illness. Maybe there was a higher severity of illness and hypotension among those patients who received more fluids, which are well-known clinical risk factors for mortality. There are many factors that affect the prognosis of AKI patients and we need to perform a propensity analysis to explore the confounding factors. Anyway, positive FB is directly related to death because it can cause consequences such as interstitial edema, oxygen diffusion and impaired metabolites, increased intra-abdominal pressure and higher time in mechanical ventilation, which aggravates the patient's clinical status^{5,6}.

In fact, several lines of evidence suggest that fluid therapy, rather than preserving renal function, actually precipitates or worsens AKI by causing FO. However, the cutoff value is not clear, because an elaborate ROC curve analysis is required.

In our study, the ROC curves of cumulative FB before and after PHD initiation were employed to predict the 28-day mortality. The results suggest that the areas under the ROC for the moment pre dialysis indication and after 72 hours of therapy were relatively larger (around 0.7 and up to 0.75, respectively). In our study, the best cut-off values of FO were 2.45 l (S=77% and E= 74%) before dialysis initiation and -0.5 l after three sessions (S and E higher than 80%).

Our findings are in agreement with several other studies also showed positive FB increased mortality among ICU patients^{7-9, 16-21}. Bagshaw et al²⁰ carried out a prospective multicenter observational study in patients with AKI and concluded that a positive FB above 3 liters at initiation of RRT (OR 2.3, 95 % CI 1.2–4.5) or FO >5 % (OR 2.3, 95 % CI 1.2–4.7) were associated with higher mortality.

Xu et al²¹ performed a retrospective analysis in 280 patients with AKI stage 3 after cardiac surgery and the ROC curves of FO within 24 hours, before and after RRT initiation, and FO during the whole ICU stay postoperatively, were employed to predict the 90-day mortality. The results suggest that the area under the ROC for the whole ICU stay period was relatively larger (up to 0.752), with a cut-off point of 7.2%.

According to a narrative review conducted in the UK, positive FB has been identified as an important short-term effect of AKI, directly related to worsening morbidity and mortality²². FO is also directly related to the presence of sepsis and may accelerate the need for the initiation of RRT, which can increase the association with risk for death because it is an invasive procedure²². In a meta-analysis performed, Zhang et al²³ that included 5,095 patients from 12 published studies between 2008 and 2014, a significant association between

FO and mortality in patients with AKI was identified, with similar findings for septic and non-septic patients. They also described a significant relationship between mean FB and mortality, considering it a risk factor for death in patients with AKI.

Therefore, FO before RRT initiation has always been considered to be an important predictor of mortality. However, the higher cumulative FB before RRT initiation can indicate a severe illness status, and this may account for the higher mortality in patients with a higher fluid load before RRT initiation. In the present study, the area under the ROC curve for FB before RRT initiation was 0.69, which is far lower than the area under the ROC curve for FB (area 0.79) after three sessions of PHD. We believe that FB before RRT initiation, which seemingly did not incorporate the effect of subsequent RRT on prognosis, may not be a very good indicator of outcome. The prognosis may be improved if the FB is controlled after RRT treatment, so that the FB during the RRT may be a better predictor of the outcome.

Our study provides a significant breakthrough method, by using FB to predict outcomes for critically ill septic patients with AKI before and after dialysis initiation. However, it has some limitations. It is important to note that our research was as a single-center study with a relatively small sample size and some bias may have existed. In our study, fluid overload (positive FB/dry weight) was not analyzed. The long-term survival evaluation was also not performed and the predictive values of the FB were only identified until after the third session of PHD.

In agreement with previous studies, our results conclude that higher FB was an important factor associated with 28-day mortality among AKI patients on PHD. FB was higher in the non-survivors AKI group than in the survivors AKI group. FB measured throughout the dialysis treatment period was good predictor of the short-term outcome. Cumulative FB higher than -0.5l after three session of RRT was better predictor of death than cumulative FB before dialysis initiation.

Further studies are needed to investigate the mechanisms underlying the role of FB in patients with AKI and to identify techniques and strategies for volume control in critical patients undergoing HD. Nevertheless, we think that our results provide guidance for the volume control of critically ill septic Aki patients on RRT.

References

1. Md Ralib A, Mat Nor Mb. Acute Kidney Injury in a Malaysian intensive care unit: assessment of incidence, risk factors and outcome. *J Crit Care*. 2015; 30 (3): 636-642.
2. Chang CH, Fan PC, Chang MY, Tian YC, Hung CC, Fang JT et al. Acute kidney injury enhances outcome prediction ability of sequential organ failure assessment score in critically ill patients. *Plos One*. 2014; 9(10): e109649.
3. Singh S, Patra AK, Patel B, Ramesh GS, Sharma VK, Ravishankar V et al. Acute renal failure in the ICU setting: A prospective observational study. *Med J Armed Forces India*. 2016; 72(3): 236-241.
4. Caires RA, Abdulkader RC, Costa e Silva VT, Ferreira GS, Burdmann EA, Yu L et al. Sustained low-efficiency extended dialysis (SLED) with single-pass batch system in critically-ill patients with acute kidney injury (AKI). *J Nephrol*. 2016; 29(3):401-409.
5. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care*. 2016; 20: 160.
6. Granada RCL, Metha RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol*. 2016; 17: 109.
7. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care*. 2008; 12 (3): R74.

8. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM, Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) workgroup. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015; 19: 371.
9. Xu J, Shen B, Fang Y, Liu Z, Zou J, Liu L et al. Postoperative fluid overload is a useful predictor of the short-term outcome of renal replacement therapy for acute kidney injury after cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(33): e1360.
10. Levy MM, Delinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J et al. Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010; 38: 367-74.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3:1-150.
12. 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: 21-3.
13. 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.
14. Bellomo R, Baldwin I, Fealy N. Prolonged intermittent renal replacement therapy in the intensive care unit. *Crit Care Resusc*. 2002;4:281-290.
15. 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.

16. Kim IY, Kim JH, Lee DW, Lee SB, Rhee H, Seongy EY et al. Fluid overload and survival in critically ill patients with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy. *Plos One*. 2017; Feb 14; 12(2): e0172137. doi: 10.1371/journal.pone.0172137.
17. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikilzer TA et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009;76:422–427.
18. Silversides JA, Pinto R, Kuint R, Wald R, Hladunewich MA, Lapinsky SE et al. Fluid balance, intradialytic hypotension, and outcomes in critically ill patients undergoing renal replacement therapy: a cohort study. *Crit Care*, 2014; 18(6): 624- 628.
19. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care*. 2012;16:R197
20. Bagshaw SM, Wald R, Barton J, Burns KE, Friedrich JO, House AA et al. Clinical factors associated with initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury - a prospective multicenter observational study. *J Crit Care*. 2012; 27(3):268–75.
21. Xu J, Shen B, Fang Y, Liu Z, Zou J, Liu L et al. Postoperative fluid overload is a useful predictor of the short-term outcome of renal replacement therapy for acute kidney injury after cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(33): e1360.

22. Doyle JF, Forni LG. Acute kidney injury: short-term and long-term effects. *Crit Care*. 2016; 20: 288.

23. Zhang L, Chen Z, Diao Y, Yang Y, Fu P. Associations of fluid overload with mortality and kidney recovery in patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2015; 30(4): 860.

Table 1 – Clinical and laboratory characteristics of patients with AKI treated with PHD.

Parameters	General (n=194)	Survivors (n=35)	Non- survivors (n=159)	<i>p value</i>
Age (years)	60.8 ± 14.9	58.1 ± 16.1	61.4 ± 14.6	0.22
Males, n (%)	135 (69.5)	21 (60)	114 (71.6)	0.24
Weight	74.8 ± 22.5	68.0 ± 18	76.3 ± 23.2	0.04
Infectious focus n				
(%)				
Pulmonary	80 (41.2)	17 (48.5)	63 (39.6)	0.43
Abdominal	69 (35.5)	10 (28.5)	59 (37.1)	0.44
Comorbidities n				
(%)				
- Hypertension	102 (52.5)	17 (48.5)	85 (53.4)	0.73
- DM	53 (27.2)	8 (22.8)	45 (28.3)	0.65
- CKD	19 (9.7)	1 (2.8)	18 (11.3)	0.22
ATN ISS	0.67 ± 0.1	0.66 ± 0.1	0.66 ± 0.2	0.96
SOFA	12.8 ± 2.9	12 ± 2.5	13.4 ± 3.3	0.01
Pre-dialysis FB (l)	3.36 ± 1.8	2.5 ± 1.5	3.67 ± 2	0.002
Post dialysis FB (l)	0.88±0.90	-0.48±0.4	1.27±2.3	0.003
Ur (mg/dl)	149.3 ± 65.7	149 ± 77.4	147.3 ± 59.3	0.88
Cr (mg/dl)	3.7 ± 1.5	3.6 ± 1.5	3.7 ± 1.5	0.89
K (mEq/L)	4.7 ± 1	4.3 ± 0.9	4.8 ± 1	0.72
Bic (mEq/L)	19.1 ± 4.6	20.4 ± 4.3	18.8 ± 4.7	0.23
Mechanical ventilation	182 (93.8)	30 (85.7)	152 (95.5)	0.07
Initial vasoactive drug dose	0.55± 0.18	0.45± 0.23	0.58± 0.43	0.07
Final vasoactive drug dose	0.69± 0.19	0.53± 0.32	0.74± 0.52	0.026

Values are presented in frequency, mean values and standard deviation, median and proportions.

AKI - Acute Renal Injury, PHD - Prolonged Hemodialysis, SAH - Systemic Arterial Hypertension, DM - diabetes mellitus, CKD - Chronic Kidney Disease, ATN-ISS - Acute Tubular Necrosis Individual Severity Score, SOFA - Sequential Organ Failure Assessment score, FB - fluid balance, Ur - urea, Cr - creatinine, K - potassium, Bic - bicarbonate, UF - ultrafiltration.

Table 2 – Univariate logistic regression of clinical and laboratory characteristics, and dialysis complications associated with the death of patients with AKI treated with PHD.

Parameter	OR	Confidence Interval	p value
Age	1.01	0.99 – 1.03	0.24
Gender	0.60	0.28 – 1.28	0.19
Weight	1.01	1.00 – 1.03	0.04
Infectious focus	0.95	0.33 – 2.70	0.87
Hypertension	0.84	0.40 – 1.75	0.64
DM	0.73	0.31 – 1.74	0.48
CKD	0.22	0.02 – 1.76	0.15
ATN-ISS	0.94	0.11- 7.98	0.95
SOFA	1.22	1.06 – 1.40	0.004
Pre FB	1.47	1.12 – 1.93	0.004
Post FB	1.38	1.11 – 1.72	0.003
Pre Ur	0.99	0.99 – 1.0	0.15
Post Ur	1.00	0.99 – 1.01	0.67
Pre Cr	1.01	0.80 – 1.28	0.88
CR post	0.94	0.60 – 1.47	0.78
Pre K	1.79	1.18 – 2.73	0.24
Post K	1.82	0.82 – 4.00	0.44
Pre Bic	0.93	0.85 – 1.01	0.11
Post Bic	0.90	0.75 – 1.08	0.27
Pre UF	0.93	0.78 – 1.12	0.49
Post UF	0.86	0.67 – 1.12	0.28
RF outcome	1.0	0.18 – 1.99	0.85
Hypotension	0.50	0.23 – 1.09	0.08
Coagulation	0.76	0.34 – 1.70	0.5
Hypokalemia	3.7	1.62 – 8.83	0.002
Hypophosphataemia	1.48	0.66 - 3.31	0.33

Or - Odds ratio.

AKI - Acute Renal Injury, PHD - Prolonged Hemodialysis, DM - diabetes mellitus, CKD - Chronic Kidney Disease, ATN-ISS - Acute Tubular Necrosis Individual Severity Score, SOFA - Sequential Organ Failure Assessment score, FB - fluid balance, Ur - urea, Cr - creatinine, K - potassium, Bic - bicarbonate, UF - ultrafiltration, RF - renal function. Pre = 1st session, Post = 3rd session of PHD.

Table 3 – Multivariate logistic regression of clinical and laboratory characteristics, and dialysis complications associated with the death of patients with AKI treated with PHD.

Parameter	OR	Confidence Interval	p value
Weight	1.01	0.98 – 1.04	0.51
SOFA	1.08	0.34 – 1.38	0.52
Pre FB	1.60	1.04 – 2.47	0.03
Post FB	1.54	1.16 – 2.04	0.002
Hypokalemia	1.69	0.39 – 7.22	0.47

Or – Odds ratio.

AKI - Acute Kidney Injury, HDP - Prolonged Hemodialysis, SOFA - Sequential Organ Failure Assessment score, FB – fluid balance.

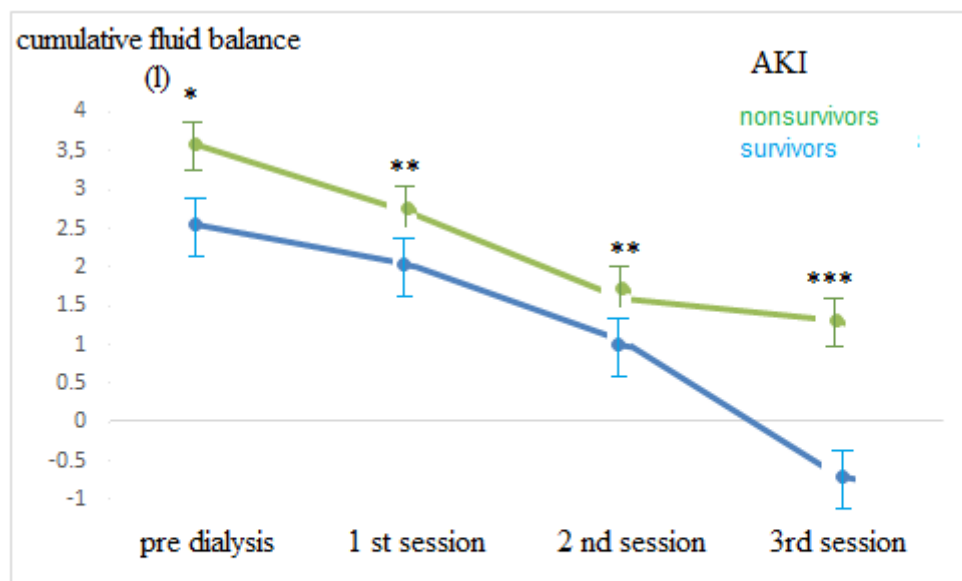


Figure 1 - Cumulative fluid balance in patients with acute kidney injury (AKI), survivors and nonsurvivors, at the beginning and in the first three sessions of PHD. * p= 0.004; **p>0.05 e *p=0.003.**

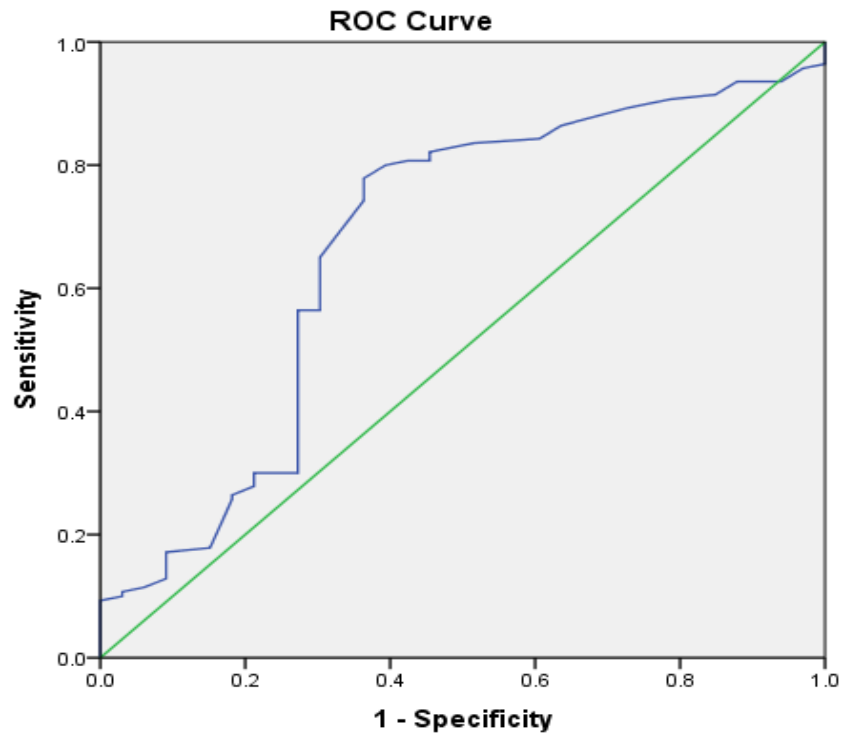
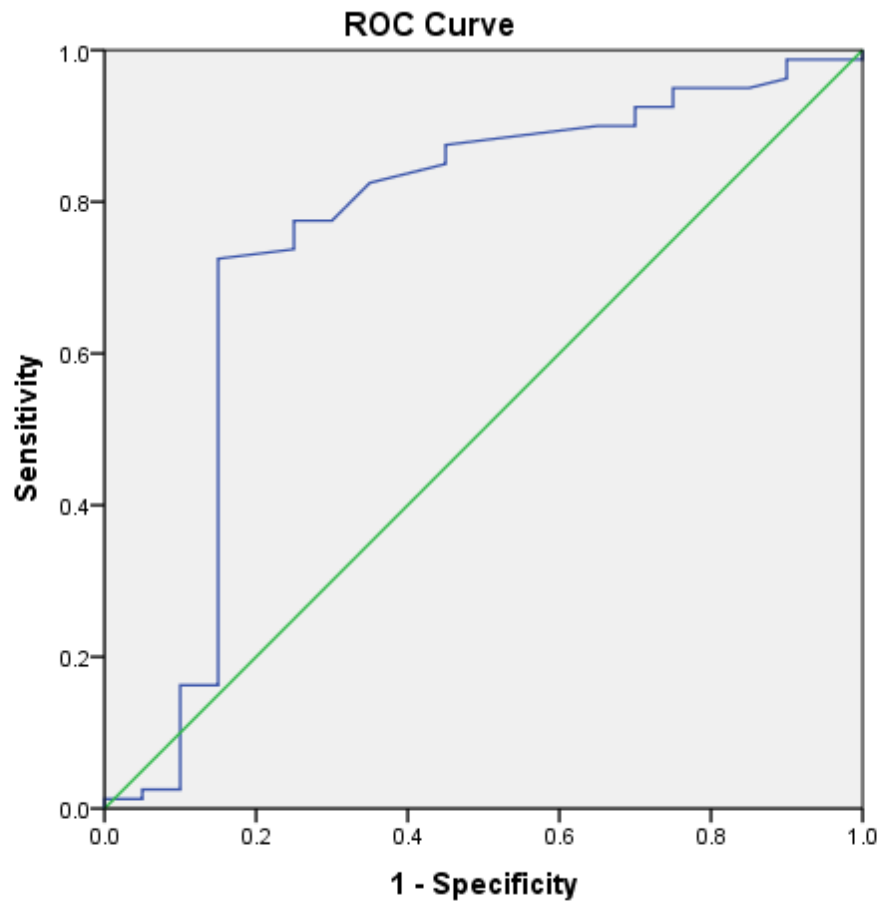


Figure 2 - ROC curve performed to analyze the fluid balance before the start of Prolonged Hemodialysis.



Diagonal segments are produced by ties.

Figure 3 - ROC curve performed for fluid balance analysis after three first sessions of Prolonged Hemodialysis.

Table 4 – Fluid balance sensitivity and specificity in septic AKI patients on prolonged hemodialysis.

	Área sob a curva	p	<i>cutoff</i>	Sensibilidade	Especificidade	IC (95%)
Pre dialysis FB	0.69	0.004	2.45 1	77%	74%	(0.55 – 0.78)
Post dialysis FB	0.79	0.003	- 0.51	81%	82%	(0.61- 0.89)

FB – Fluid balance.