

**PONTIFÍCIA UNVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTAÇÃO EM NEFROLOGIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS EM HEMODIÁLISE SEM E COM A
UTILIZAÇÃO DE DUAS MODALIDADES DE SÓDIO VARIÁVEL: ESTUDO
RANDOMIZADO E COM *CROSS-OVER***

FERNANDA SALAZAR MEIRA

PORTO ALEGRE

2009

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEFROLOGIA**

**OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS EM HEMODIÁLISE SEM E COM A
UTILIZAÇÃO DE DUAS MODALIDADES DE SÓDIO VARIÁVEL: ESTUDO
RANDOMIZADO E COM *CROSS-OVER***

FERNANDA SALAZAR MEIRA

Orientador: Dr. Domingos O. d'Avila

Co-orientadora: Dr^a. Ana E. Figueiredo

Dissertação apresentada à Comissão Examinadora para obtenção do grau de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde – Área de Concentração em Nefrologia. Faculdade de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

PORTO ALEGRE

2009

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

M514o Meira, Fernanda Salazar

Ocorrência de efeitos adversos em hemodiálise sem e com a utilização de duas modalidades de sódio variável: estudo randomizado e com *cross over*/ Fernanda Meira Salazar. Porto Alegre: PUCRS , 2009.

39 p. il. tab.

Orientador: Prof. Dr. Domingos Otávio d'Ávila.

Co-orientadora: Profª Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Nefrologia.

1. DIÁLISE RENAL/efeitos adversos. 2. INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. 3. SOLUÇÕES PARA HEMODIÁLISE. 4. SÓDIO/uso terapêutico. 5. PRESSÃO ARTERIAL. 6. MASCULINO. 7. ESTUDOS PROSPECTIVOS. 8. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO ALEATÓRIO. I. D'Ávila, Domingos Otávio. II. Figueiredo, Ana Elizabeth Prado Lima. III. Título.

C.D.D. 616.61
78:661.32(043.3)

C.D.U. 616.61-

À minha família

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram para a realização desta dissertação de mestrado.

No entanto, não poderia deixar de agradecer a algumas pessoas em especial:

À Dr. Ana E. Figueiredo pela dedicação de sempre com seus alunos, meu exemplo deste a graduação;

Ao Dr. Poli pelas dicas e questionamentos que me ajudaram a aperfeiçoar este trabalho ao longo destes anos;

Ao meu orientador, Dr. Domingos: obrigada;

À enfermeira Jaqueline e às enfermeiras do Serviço de Hemodiálise do Hospital São Lucas da PUCRS pela dedicação no período da coleta de dados.

Ao Jucelino que realizou a análise estatística do estudo.

À minha chefe e parceira Andrea Conrad pela compreensão.

Aos meus amigos (as): Patrícia Treviso, Lilian Araújo, Vivian Secchi, Marco Rogério, Adriane Graciotto, Milene Cassalha, Andressa Urbim e, enfim, a todos que me incentivaram nas horas difíceis.

Ao Thiago meu namorado, amigo e o advogado que mais entende de sódio variável: muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	6
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	6
3 PACIENTES E MÉTODO.....	7
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	7
3.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	7
3.3 PACIENTES	7
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO ESTUDO.....	7
3.5 COLETA DE DADOS.....	8
3.6 DESENHO DO ESTUDO.....	8
3.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	10
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	10
4 RESULTADOS.....	11
5 DISCUSSÃO	16
6 CONCLUSÕES	19
ANEXO A. Instrumento de Avaliação do Projeto de Pesquisa	23
ANEXO B. Termo de Consentimento Livre e Informado	24
ANEXO C: Artigo apresentado para publicação.....	26
ANEXO D. Comprovante de Submissão do Artigo.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

h	hora
HD	Hemodiálise
IRCT	Insuficiência Renal Crônica Terminal
mEq/l	miliequivalente por litro
Na	Sódio
NaV	Sódio Variável
NaV_l	Sódio Variável <i>Linear</i>
NaV_s	Sódio Variável <i>Step</i>
UF	Ultrafiltração

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e demográficas (n=22):.....	11
Tabela 2. Ocorrência de eventos adversos por modalidade:	12
Tabela 3. Ganho de peso interdialítico e pressão pré e pós diálise:	13
Tabela 4. Ocorrência de eventos adversos transdiálise por paciente:	14

LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Sódio Variável Linear:	3
Figura 2. Sódio Variável Step:.....	4
Figura 3. Perfis de sódio programados no <i>software</i> da máquina:	9
Figura 4. Desenho do estudo:	9

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os eventos adversos que ocorrem com mais frequência no período transdiálise são hipotensão (20% a 30%) e câimbras (5% a 10%), e entre as condutas mais indicadas para o tratamento destas complicações está a utilização de *sódio variável (NaV)*.

OBJETIVOS: comparar a ocorrência de eventos adversos em hemodiálise (HD), o aumento de peso interdialítico e a pressão arterial pré e pós-diálise, sem e com a utilização de *NaV* e comparar a ocorrência de eventos adversos em HD com a utilização de duas modalidades de sódio variável: *step (NaV_s)* e *linear (NaV_l)*;

MÉTODO: estudo prospectivo, randomizado e com *cross-over* que incluiu 22 pacientes para dois grupos: um para tratamento com *NaV_s* durante 12 sessões de HD e outro para tratamento com *NaV_l* durante o mesmo período, precedidos por 12 sessões sem *NaV*. Após período de *wash-out*, ocorreu o *cross-over* entre os grupos. Analisaram-se: ocorrência de eventos adversos, ganho de peso interdialítico e pressão arterial (PA), antes e após o procedimento.

RESULTADOS: a média de idade foi de 61,2±15,2 anos e 11(50%) eram do sexo masculino. A ocorrência de eventos adversos foi significativamente diferente entre os períodos sem a utilização de *NaV* (48,5%) e com a utilização de *NaV_s* e *NaV_l*, (33,7% e 36%, respectivamente; $p<0,001$). Não houve diferença significativa de PA entre qualquer das modalidades de tratamento usadas; o mesmo ocorreu com o ganho de peso interdialítico.

CONCLUSÕES: a utilização de *NaV* reduz a ocorrência de eventos adversos em HD. Há menos hipotensão sintomática com *NaV_s* e tendência para redução de câimbras com o uso de *NaV_l*. *NaV* pode ser benéfico para alguns pacientes e sua prescrição deve ser individualizada.

Palavras chave: hemodiálise, sódio variável, perfil de sódio, eventos adversos

ABSTRACT

INTRODUCTION: The most frequent adverse events during dialysis are hypotension (20% to 30%) and muscle cramps (5% to 10%), and the most often prescribed treatment to these adverse events is the use of variable sodium (VNa) profiling.

OBJECTIVES: The aim of the current study was to compare the frequency of adverse events during hemodialysis (HD), interdialytic weight gain, and blood pressure before and after dialysis, with and without the use of VNa, as well as with the use of two variable sodium models: stepwise (VNa_s) and linear (VNa_l).

METHODS: a randomized, cross-over, prospective study that enrolled 22 patients in two groups: one to receive VNa_s for 12 HD sessions, and the other VNa_l, for a similar period after 12 sessions without VNa. After a wash-out period of 12 sessions, groups were crossed over. The following parameters were analyzed: adverse events, interdialytic weight gain, and blood pressure (BP) before and after dialysis.

RESULTS: Mean age was 61.2±15.2 years; 11 (50%) patients were male. The occurrence of adverse events was significantly different between the period without VNa (48.5%) and those with VNa_s and VNa_l (33.7% and 36%; $p < 0.001$). There were no significant differences in BP or interdialytic weight gain among treatment modalities.

CONCLUSION: The use of VNa was associated with a reduction in the number of adverse events. VNa_s resulted in less episodes of symptomatic hypotension; while VNa_l may be associated with reduced muscle cramps. VNa modeling is beneficial for selected patients, and should be individually prescribed.

Keywords: Adverse events, hemodialysis, renal dialysis, sodium modeling, sodium profile

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é um problema de saúde pública em todo o mundo. O termo *doença renal crônica* inclui condições que afetam o rim, com potencial para causar perda da função renal progressiva ou complicações resultantes desta, sendo definida como a presença de dano renal ou diminuição do nível de função por três meses ou mais. A insuficiência renal crônica terminal (IRCT) é o estágio mais avançado (estágio V), com taxa de filtração glomerular abaixo de 15 ml/min/1,73 m² ou necessidade de tratamento dialítico.¹ As opções de substituição da função renal na IRCT são: hemodiálise (HD), diálise peritoneal e transplante de rim.² A IRCT pode ser causada por doenças sistêmicas, como o diabetes melito, nefropatia hipertensiva, glomerulonefrite crônica, pielonefrite, obstrução do trato urinário, lesões hereditárias como: rim policístico, distúrbios vasculares, infecções, medicamentos ou agentes tóxicos.³

Em 2007, o número de pacientes mantidos em diálise no Brasil já era de 78.605, sendo 52.794 em HD (89,25%), 3.776 em diálise peritoneal ambulatorial contínua (6,38%), 275 em diálise peritoneal intermitente (0,47%) e 1963 em diálise peritoneal automática (3,32%).⁴

A HD é realizada por quatro horas, em média, três vezes por semana. Nela se utilizam filtros – dialisadores - feitos com membrana semipermeável à base de celulose, celulose modificada ou sintéticas. Cada dialisador tem especificidades diferentes, quanto a depuração de solutos e remoção de água. O fluxo sanguíneo no circuito extracorpóreo é mantido entre 200 e 300ml/min. Para manter o tratamento é necessário um acesso vascular, que pode ser temporário (cateter central) ou permanente (fístula artério-venosa). O líquido de diálise contém: sódio (Na) 138,0 mEq/l, potássio 1,5 mEq/l, cálcio 3,5 mEq/l, magnésio 1,1 mEq/l, cloro 109,3 mEq/l, acetato 4,0 mEq/l, bicarbonato 34,8 mEq/l; a osmolaridade é 288,5 mOsm/l e o pH entre 6,9–7,3. O fluxo do líquido de diálise é mantido em 500ml/min. Máquinas modernas permitem que se programe o volume de ultrafiltração (UF), que é a quantidade de água removida por hora, durante o procedimento, e a concentração de Na, pois possuem um dispositivo de controle

de sua variação [*sódio variável* (NaV), ou *perfil de sódio*] que permite programar a osmolaridade do líquido ao longo da HD, para reduzir a ocorrência de eventos adversos durante o procedimento.⁵

As variações dos valores de Na durante o tratamento são induzidas pelas bombas mecânicas do concentrado de bicarbonato das máquinas de HD, utilizando-se os perfis de NaV. Com isso, torna-se possível aumentar a concentração de Na no banho de diálise. As máquinas de HD, em geral, permitem um aumento de 8 a 14 mEq/l acima da linha de base (138 mEq/l). As máquinas usadas no Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas da PUCRS/HSL permitem usar seis tipos de perfil de Na, sendo que na rotina os perfis denominados *step* e *linear* são os mais empregados. O termo *step* (degrau), será empregado por ser a forma usual de referência a esta modalidade de tratamento.

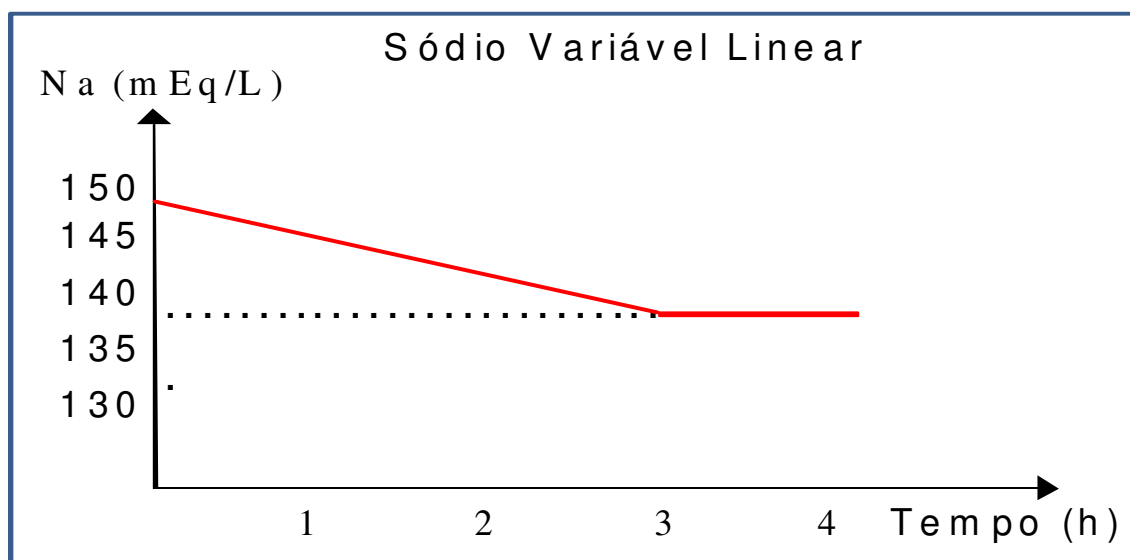
Muitos dos eventos adversos que ocorrem durante a HD dependem da incapacidade de o paciente alcançar seu *peso seco* - o peso estimado como ideal ao final da diálise, em que o paciente está com a volemia adequada, não apresenta dispnéia, edema ou hipertensão, sendo o mais baixo sem hipotensão postural. Se o peso seco é fixado muito alto, o paciente permanece com sobrecarga hídrica no final da sessão de diálise. Se o peso seco é determinado muito baixo, apresenta hipotensão após o término da HD. Os eventos adversos mais freqüentes durante a HD são, em ordem decrescente de freqüência: hipotensão (20%-30% das diálises), câimbras (5%-20%), náuseas e vômitos (5%-15%), cefaléia (5%), dor no peito (2%-5%), dor lombar (2%-5%), prurido (5%) e febre e calafrios (menos que 1%).⁷

A hipotensão durante a HD é um evento comum e é, principalmente, um reflexo da quantidade e da velocidade com que líquido é removido (para atingir o peso seco), em relação ao volume de plasma. Uma redução rápida do volume sanguíneo resulta em enchimento ventricular diminuído, que reduz o débito cardíaco e resulta em hipotensão. As condutas mais indicadas para o tratamento da hipotensão durante a HD são: reduzir a taxa de UF; colocar o paciente na posição de Trendelenburg; administrar soro fisiológico (100-500 ml) ou administrar

solução hipertônica (10-20 ml); aumentar a concentração de Na na solução de diálise através do dispositivo de *NaV*.⁷

Estas medidas permitem que a concentração de Na no líquido de diálise aumente acima do seu nível de base, no tempo e no perfil programado. A linha de base é determinada pelo ajuste das bombas dos concentrados ácido e de bicarbonato. Assim, a administração de *NaV* nada mais é do que o aumento da concentração de Na no líquido de diálise, para que esse se torne mais concentrado.⁸

Existem diferentes tipos de prescrição de *NaV*. Entre as modalidades mais comuns estão a prescrição de *Na variável step* (*NaV_s*) e *Na variável linear* (*NaV_l*). O *NaV_l* é caracterizado por elevação da concentração de Na no líquido de diálise com redução progressiva e constante ao longo do tempo programado, até a concentração final desejada, conforme ilustrado na figura 1. O *NaV_s* difere do *NaV_l*, pois a redução da concentração de Na se dá em “degraus” ao longo do período programado, conforme ilustrado na figura 2.



Nota: Figura elaborada para ilustrar a utilização de *sódio variável Linear*

Figura 1. Sódio Variável Linear:

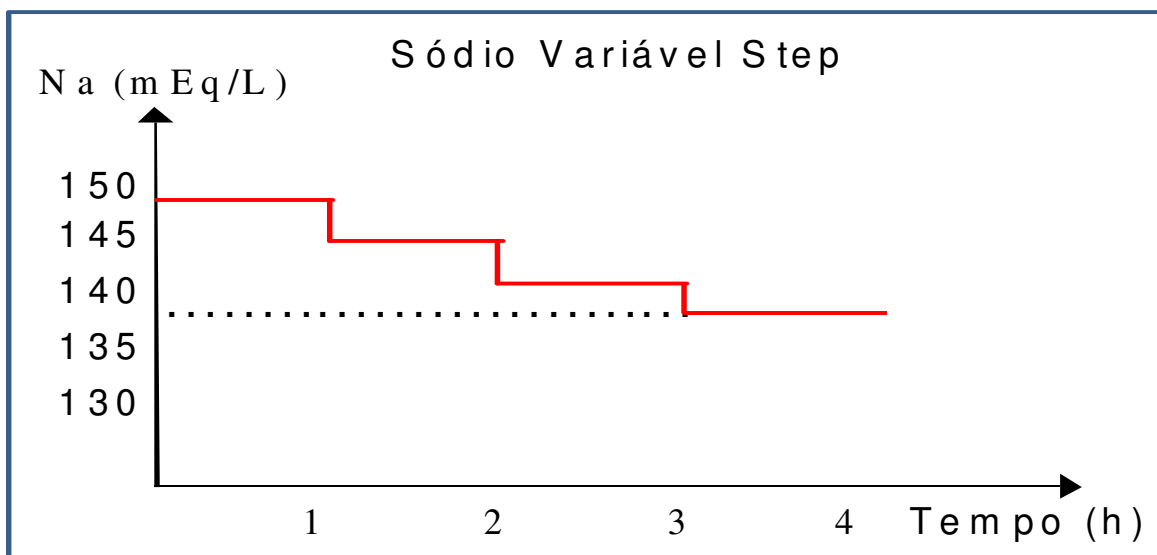


Figura 2. Sódio Variável Step:

Em estudo realizado por Figueiredo e col., o emprego de NaV reduziu os episódios de hipotensão transdiálise, e não alterou as pressões arteriais pré e pós-diálise, apesar de um aumento de peso interdialítico de 13% no grupo submetido a diálise com utilização de NaV ; no entanto, o período de observação foi curto (em torno de duas semanas), com um número reduzido de pacientes.⁹

Jenson e col., publicaram um estudo comparando um grupo de pacientes submetido a HD com a concentração de Na usual (140 mEq/l), com outro grupo submetido a HD com a utilização de NaV_i (145-140 mEq/l), e obtiveram os seguintes resultados: no grupo em que se utilizou NaV_i a ocorrência de hipotensão, câimbras, náuseas e vômitos foi menor do que no grupo submetido a HD com concentração de Na usual. Houve um aumento de peso interdialítico maior no grupo que utilizou NaV_i . A diferença da pressão pré e pós-diálise dos dois grupos não foi significativa.¹⁰

Siegfried e col., em artigo de revisão, comentam pesquisa recente realizada com nefrologistas de vários países sobre a utilização de NaV . Relatam que 26% são a favor da utilização de NaV para diminuição dos eventos adversos em HD. Entretanto, 33% daqueles acreditam que o $NaVs$ só deve ser usado em pacientes com ganho de peso excessivo, e 38% são a favor da utilização em pacientes selecionados.¹¹

No Serviço de Hemodiálise do Hospital São Lucas HSL/PUCRS, *NaV* é utilizado no tratamento de hipotensão e sua utilização pode ser determinada e prescrita tanto pelo médico como pela enfermeira, pois faz parte das atribuições da enfermeira o tratamento das intercorrências transdiálise. Este protocolo de intervenções nas intercorrências está registrado junto ao COREN-RS como parte do Regimento Interno da Unidade de Diálise.

Em estudo publicado por Meira e col., utilizando *NaV_s* para os pacientes suscetíveis a complicações transdiálise, mostrou-se que houve diminuição significativa da ocorrência de câimbras e tendência à diminuição de episódios de hipotensão.¹²

A finalidade do presente estudo foi verificar a ocorrência de eventos adversos, sem e com a utilização de *NaV_s* e *NaV_i* em pacientes suscetíveis a complicações transdiálise.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Comparar a ocorrência de eventos adversos em HD, sem e com a utilização de *NaV*.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Comparar a ocorrência de eventos adversos em HD com a utilização de duas modalidades de *NaV* (*NaV_s* e *NaV_i*);

Comparar o aumento de peso interdialítico sem a utilização de *NaV* e com a utilização de duas modalidades de *NaV* (*NaV_s* e *NaV_i*);

Comparar a pressão arterial pré e pós-diálise sem a utilização de *NaV* e com a utilização de duas modalidades de *NaV* (*NaV_s* e *NaV_i*).

3 PACIENTES E MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo prospectivo, randomizado, com *cross-over*.

3.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no Serviço de Hemodiálise HSL/PUCRS.

3.3 PACIENTES

Pacientes em HD no Serviço de Hemodiálise do HSL/PUCRS.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO ESTUDO

Os critérios de inclusão da população em risco neste estudo foram estar em tratamento por HD no Serviço de Hemodiálise do HSL/PUCRS por mais de três meses, ser maior de 18 anos e aceitar participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram selecionados, para a utilização de *NaV*, todos os pacientes que apresentaram, no mínimo, dois episódios de hipotensão transdiálise durante doze sessões de HD. Foram excluídos pacientes em trânsito no Serviço e aqueles que não desejaram participar.

3.5 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada através de um instrumento (ANEXO A), contendo questões relacionadas com a ocorrência de eventos adversos em HD, o aumento de peso interdialítico e a pressão arterial pré e pós-diálise de pacientes submetidos a HD sem e com a utilização de NaV .

3.6 DESENHO DO ESTUDO

Os pacientes incluídos no estudo foram randomizados para dois grupos, de acordo com o seu turno de diálise, usando sorteio simples. Um dos grupos recebeu, por 12 sessões de HD, tratamento com NaV_s , enquanto o outro grupo recebeu tratamento com NaV_i .

Após, foi realizado *wash-out* (período de eliminação) por 12 sessões de HD, para controlar os efeitos do tratamento anterior, seguido, por *cross-over* (cruzamento) entre os grupos: o grupo com tratamento com NaV_i , passou a receber tratamento com NaV_s e vice-versa, por 12 sessões.

Utilizaram-se máquinas *Fresenius 4008* (Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Alemanha) que permitem selecionar *perfis* pré-programados em seu *software* de NaV_i (*perfil 1* do menu da máquina, ilustrado na figura 3) e NaV_s (*perfil 3* do menu da máquina ilustrado na figura 4). O valor de Na inicial para os dois *perfis* foi de 147 mEq/l. O valor de Na final com a utilização dos *perfis* das máquinas foi de aproximadamente 138 mEq/l. A temperatura do líquido de diálise usada em todos os procedimentos foi entre 36°C e 37°C.



Nota: *Perfis* de NaV utilizados no estudo, de acordo com o manual de instruções do fabricante para o modelo 4008.

Figura 3. Perfis de sódio programados no *software* da máquina:

O registro dos eventos adversos foi realizado pelos técnicos de enfermagem da Unidade na folha de diálise de cada paciente, como realizado na rotina, supervisionados pela enfermeira do turno em que o paciente dialisava. Ao término do turno de diálise o enfermeiro responsável preenchia o instrumento elaborado do estudo (APÊNDICE B).

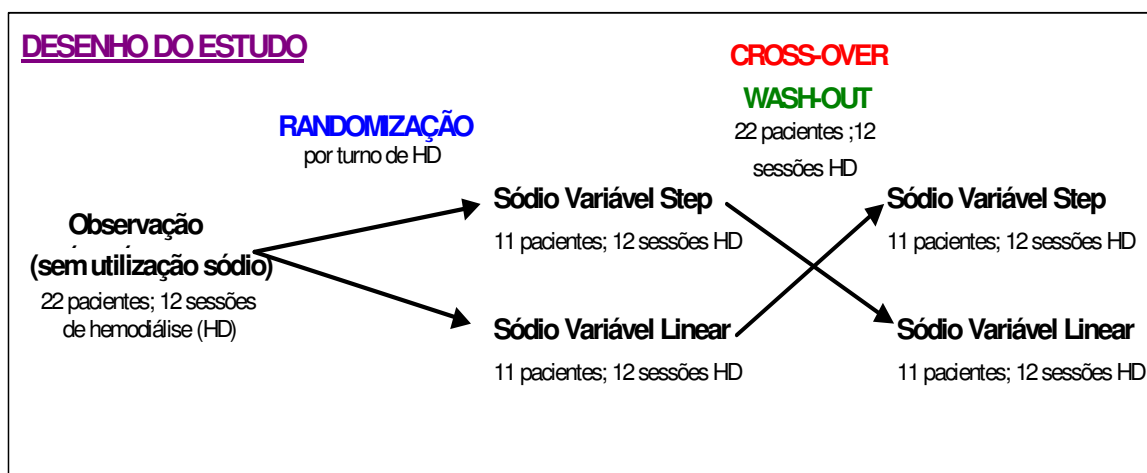


Figura 4. Desenho do estudo:

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O início do estudo ocorreu após avaliação e emissão do Parecer Consubstanciado de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS. Foram incluídos no estudo somente os pacientes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B), de acordo com o CONEP resolução nº. 196 de 10 de outubro de 1996.¹³

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dados categóricos foram descritos como freqüências e porcentagens. Para variáveis contínuas utilizou-se média e desvio padrão (ou mediana e intervalo interquartil). ANOVA para *cross-over* de medidas repetidas foi usado para comparações de três ou mais variáveis contínuas pareadas com auxílio do *Software* estatístico R for Windows 2.8.0, *software* livre.¹⁴ Testes não paramétricos de Mann-Whitney (U) e Kruskal-Wallis (Z) foram utilizados para diferenças de proporções entre os tratamentos, na análise por *unidade experimental* (paciente). O Teste chi-quadrado (χ^2) - ou Fisher exato - foi usado quando houve interesse em identificar relações de dependência entre dois ou mais grupos de variáveis categóricas. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,050$. Para estes cálculos usou-se o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, versão 15 para Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, EUA).¹⁵

4 RESULTADOS

Foram observados 82 (100%) pacientes em HD no Serviço de Hemodiálise do HSL/PUCRS, maiores de 18 anos e com mais de três meses de tratamento por HD. Todos os pacientes que apresentaram eventos adversos - em pelo menos duas sessões de HD das 12 observadas - foram convidados a participar do estudo. Dos 24 (29%) pacientes selecionados, um não concordou em participar e outro faleceu.

Vinte e dois (27%) pacientes foram incluídos no estudo e randomizados para dois grupos. O primeiro recebeu tratamento com NaV_s durante 12 sessões de HD e o outro recebeu tratamento com NaV_l , também durante 12 sessões. Foi realizado *cross-over* entre os grupos, após intervalo de *wash-out* (por 12 sessões). A Tabela 1 apresenta as características clínicas e demográficas dos pacientes:

Tabela 1. Características clínicas e demográficas (n=22):

Variável	Sumário
Idade (anos)	61,2±15,2
Sexo masculino: n (%)	11 (50)
Fístula artério-venosa: n (%)	21 (96)
Cateter de duplo lúmen: n (%)	1 (4)
Tempo em diálise (meses)	50,3±46,8
Doença de base: n (%)	
Nefropatia Hipertensiva	11 (50)
Diabete Melito	4 (18)
Diabete Melito + Nefropatia Hipertensiva	3 (14)
Outras:	4 (18)

Nota: Os dados são apresentados como média, desvio padrão, frequência ou percentual.

Nas sessões de HD realizadas sem a utilização de NaV (264 sessões), eventos adversos ocorreram em 48,5% das sessões, enquanto que com a utilização de NaV_s (264 sessões) e NaV_l (264 sessões) os percentuais foram de

33,7% e 36,0%, respectivamente. A diminuição na ocorrência de eventos adversos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) quando comparadas sessões com ou sem NaV (independente da modalidade de NaV). No entanto, na comparação entre NaV_s e NaV_l , a diferença na ocorrência de eventos adversos não foi estatisticamente significante ($p = 0,565$).

A ocorrência de hipotensão sem a utilização de NaV foi maior do que com a utilização de NaV ($p < 0,002$). Em relação à ocorrência de câimbras houve tendência a redução com o uso de NaV , porém a diferença não alcançou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,071$).

Quando comparada ocorrência de eventos adversos com a utilização de NaV_s versus NaV_l houve diminuição significativa no número de episódios de hipotensão com a utilização de NaV_s e tendência a redução de câimbras com a utilização de NaV_l , conforme mostrado na tabela 2.

Tabela 2. Ocorrência de eventos adversos por modalidade:

Evento	Sódio variável			p (*)	p (**)
	Sem	Step	Linear		
Hipotensão	26,8	13,6	22,7	0,002	0,007
Câimbra	10,2	8,3	4,9	0,071	0,116
Outra dor	9,1	6,4	5,7	0,276	0,716
Cefaléia	3,4	3,4	3,0	0,961	0,805
Mal estar	4,2	1,5	1,5	0,071	1,000
Náuseas/Vômitos	1,1	0,4	0,4	0,941	1,000
Outros	13,3	6,4	5,3	0,170	0,730
Sem eventos adversos	51,5	66,3	64,0	0,001	0,584

Nota: os dados são apresentados como percentual, utilizando-se o total de 264 sessões em cada modalidade de tratamento. (*): ANOVA de *cross-over* com medidas repetidas entre NaV , NaV_s e NaV_l . (**): ANOVA de *cross-over* com medidas repetidas entre NaV_s e NaV_l .

A média da PA sistólica pós-diálise foi maior, quando utilizado NaV_s , em comparação com NaV_l ($p = 0,014$). A tabela 3 mostra o ganho de peso interdialítico dos pacientes e os valores de PA pré e pós-diálise.

Tabela 3. Ganho de peso interdialítico e pressão pré e pós diálise:

Variável	Sódio variável			p(*)	p(**)
	Sem	Step	Linear		
Ganho de peso interdialise (Kg)	2,6±1,2	2,4±1,2	2,6±1,1	0,063	0,130
PA sistólica pré-diálise (mmHg)	149±18	148±22	147±21	0,860	0,620
PA sistólica pós-diálise (mmHg)	128±21	127±20	123±22	0,060	0,014
PA diastólica pré-diálise (mmHg)	85±13	83±13	82±12	0,570	0,337
PA diastólica pós-diálise (mmHg)	75±11	74±11	73±12	0,123	0,099

Nota: os dados são apresentados como percentual, utilizando-se o total de 264 sessões em cada modalidade de tratamento. PA: pressão arterial. (*): ANOVA de *cross-over* com medidas repetidas entre NaV , NaV_s e NaV_l ; (**): ANOVA de *cross-over* com medidas repetidas entre NaV_s e NaV_l .

Os dados acima avaliaram os resultados, comparando a ocorrência de eventos adversos por sessão de diálise. Para examinar o efeito do tratamento por paciente é necessário analisar cada indivíduo em separado, conforme mostra a tabela 4.

Tabela 4. Ocorrência de eventos adversos transdiálise por paciente:

Paciente	Sódio variável			p (*)	p (**)
	Sem	Step	Linear		
1	91,7	33,3	8,3	<0,001	0,140
2	75,0	8,3	33,3	0,004	0,140
3	16,7	75,0	66,7	0,010	0,660
4	83,3	66,7	25,0	0,018	0,045
5	83,3	25,0	58,3	0,019	0,105
6	75,0	25,0	25,0	0,028	1,000
7	16,7	41,7	66,7	0,050	0,229
8	66,7	33,3	16,7	0,050	0,356
9	25,0	16,7	58,3	0,142	0,039
10	25,0	0,0	25,0	0,203	0,070
11	25,0	8,3	0,0	0,293	0,317
12	33,3	8,3	16,7	0,451	0,546
13	33,3	58,3	33,3	0,525	0,229
14	58,3	33,3	33,3	0,525	1,000
15	41,7	25,0	16,7	0,534	0,623
16	41,7	16,7	33,3	0,543	0,356
17	58,3	33,3	50,0	0,592	0,418
18	66,7	66,7	50,0	0,757	0,418
19	50,0	66,7	50,0	0,765	0,418
20	25,0	16,7	33,3	0,887	0,356
21	50,0	50,0	58,3	1,000	0,688
22	25,0	33,3	33,3	1,000	1,000
Total	48,5	33,7	36,0	<0,001	0,565

Nota: os dados são apresentados como média e percentual, utilizando-se o total de 48 sessões por modalidade de tratamento e por sujeito. (*) Teste Kruskal-Wallis - entre NaV , NaV_s e NaV_l . (**) Teste de Mann-Whitney (U) - entre NaV_s e NaV_l .

A tabela 4 é uma análise individual dos pacientes, onde houve diferença estatística significativa na comparação entre a ocorrência de eventos adversos sem e com a utilização de NaV em 8/22 pacientes. Houve benefício em seis (27%) pacientes (em vermelho na tabela). Para dois (9%) pacientes, a utilização de NaV resultou em piora significativa dos eventos adversos (em verde na tabela). Não se observou diferença significativa na ocorrência de eventos adversos

comparando as duas modalidades (NaV_s e NaV_l), exceto em dois paciente (em roxo na tabela).

5 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a ocorrência de eventos adversos em HD sem e com a utilização de *NaV* e comparou o efeito de duas modalidades de *NaV* (*NaV_s* e *NaV_i*) na redução destes eventos.

A randomização para a utilização de *NaV_s* ou *NaV_i* foi realizada por sorteio simples, por turno de diálise dos pacientes para não confundir a equipe de enfermagem na colocação dos *perfis de Na* dos diversos pacientes participantes do estudo, concentrando assim o maior número de pacientes com o mesmo perfil no mesmo turno de diálise. O número de pacientes foi igual nos turnos e esta foi uma decisão operacional.

Na análise estatística usou-se análise de variância (ANOVA de *cross-over* com medidas repetidas) utilizando uma programação manual específica no *software R*¹⁴ para adequar a leitura e realizar a análise usando o *software* SPSS.¹⁵ A análise por *unidade experimental* (individual) foi realizada através de teste não-paramétrico.

A ocorrência de eventos adversos foi freqüente, sendo que aproximadamente 1/3 dos pacientes em hemodiálise no Serviço apresentavam algum efeito adverso, em pelo menos 2 sessões de HD; vale a pena salientar que a Unidade de Diálise do HSL/PUCRS faz parte de um Hospital de atendimento terciário, onde os pacientes tendem a ser mais doentes do que em unidades com pacientes de menor complexidade. A prescrição de *NaV* para pacientes em tratamento por HD que apresentam eventos adversos durante o tratamento vem sendo discutida há quase duas décadas. O presente estudo sugere que a utilização de *NaV* está associada a redução significativa na ocorrência de eventos adversos por sessões de diálise. Porém, a análise dos pacientes, individualmente, indica que a recomendação para uso de *NaV* deve ser individualizada. O uso de *NaV* diminuiu a ocorrência de eventos adversos em aproximadamente 1/3 dos pacientes em risco, porém o tratamento com *NaV* não resultou em melhora na maioria dos pacientes, tendo se associado a aumento de eventos adversos em dois (9%) casos.

Em estudo com delineamento semelhante ao atual - com randomização entre os pacientes selecionados e *cross-over* entre grupos - a ocorrência de eventos adversos com o uso de *NaV* foi significativamente menor, em relação à não utilização. Entretanto, a modalidade de Na utilizada foi a denominada *exponencial*, associada com o uso de UF profilática.¹⁶

A ocorrência de eventos adversos durante as sessões de HD - especialmente hipotensão e câimbras - é bastante comum. Neste estudo a ocorrência destes eventos sem a utilização de *NaV* foi significativamente maior do que com a utilização de *NaV_s* ou *NaV_l*, sugerindo que o uso de qualquer das modalidades, em termos de tratamento, é melhor que seu não uso. Em diversos estudos houve redução na ocorrência de hipotensão durante as sessões de HD com o emprego de *NaV_s*, em concordância com os achados do presente estudo.^{17,18,19,20,21,22,23} Em outros, houve redução na ocorrência de hipotensão com a utilização de *NaV*, quando associado ao uso das modalidades profiláticas de UF.^{10,24,25, 26,27} Os perfis de Na escolhidos para este estudo não associaram perfil de UF, ou seja, a velocidade de retirada de volume foi mantida constante ao longo de todo o processo de HD.

A redução significativa na ocorrência de câimbras tem sido relacionada à utilização de *NaV_l*.^{20,21,23} No presente estudo não houve diferença significativa na ocorrência de câimbras, na comparação entre *NaV_s* e *NaV_l*, ainda que pareça existir tendência à redução deste evento com a utilização de *NaV_l*. Não se pode, porém, descartar a presença de um efeito β , na presente série.

Em estudo prévio, por Hilali e col., a utilização de perfis de *NaV* associadas a modalidades de UF reduziram a ocorrência de eventos adversos durante as sessões de HD, independentemente da modalidade utilizada, e não ocorreu diferença estatística no ganho de peso interdialise e nos valores de PA pré e pós-diálise, em acordo com os achados do presente estudo.²⁶ Tang e col., utilizando *NaV_l*, mostraram redução significativa de episódios de hipotensão, câimbras e outros eventos adversos durante a HD, ao longo de quatro semanas.²⁸ Gerrish e col., em estudo randomizado compararam a ocorrência de eventos adversos sem *NaV* com *NaV_s* e *NaV_l* e mostraram que houve redução das complicações com as duas modalidades²⁹. Ocorreu diminuição da PA e do ganho

de peso interdialise com o uso de NaV_s e NaV_i , discordando do presente estudo e de outros, onde não houve diferença de PA e de ganho de peso interdialise entre qualquer modalidade de tratamento.^{16,18,20,26,29,31} Entretanto, os tempos de observação dos estudos citados são diferentes, variando de 2 a 12 semanas, e avaliando amostras relativamente pequenas. Os estudos tinham delineamentos diferentes, tempos de acompanhamento mais curtos e pequeno número de pacientes incluídos. No entanto, os achados apontam uma tendência na redução de eventos adversos com a utilização de NaV . As indicações de suas variantes, no entanto, não foram bem definidas.

Na análise de eventos adversos com diferentes tratamentos em cada unidade experimental, isto é, na análise individual dos pacientes, em cada modalidade terapêutica, verificou-se que a utilização de NaV , independente da modalidade, é benéfica para alguns pacientes – mas não para todos - como sugerido por estudo recente, reforçando a idéia de que a prescrição de NaV ser individualizada.³¹

O presente estudo apresenta algumas limitações. O número de indivíduos participantes foi relativamente pequeno, entretanto, a opção por um estudo com *cross-over* reduziu, de certa forma, o problema. Os pacientes incluídos no estudo tinham tempos de tratamento diversos – alguns há longo tempo em HD, outros há, relativamente, pouco tempo. Suas condições clínicas e co-morbidades podem ter variado significativamente, tornando a amostra menos homogênea. Entretanto, o período total de observação (48 sessões) equivale a quatro meses de tratamento continuado, o que tende a reduzir eventuais diferenças. Ainda, não foram avaliados os níveis séricos de Na pré e pós-diálise para uma possível análise de eficiência dos perfis utilizados e sua relação com os eventos adversos ocorridos, o que poderia ter adicionado mais dados. Finalmente, existe a possibilidade de que nem todos os eventos adversos tenham sido registrados durante as sessões de HD, e que possam ter ocorrido mais de uma vez, durante a mesma sessão - foram computados somente uma vez. Infelizmente, esta é uma eventualidade inerente à avaliação de parâmetros clínicos realizada “em tempo real”, isto é, durante a realização do tratamento usual de cada participante, que era parte de um grupo maior que se submetia a um processo complexo e que requeria alto nível de atenção de seus cuidadores.

6 CONCLUSÕES

A ocorrência de eventos adversos por sessão de HD é significativamente maior sem a utilização de *NaV*, em comparação à utilização de *NaV*, independentemente da modalidade utilizada (*NaV_s* e *NaV_i*). Utilizar *NaV* pode reduzir eventos adversos em HD.

Comparando a ocorrência de eventos adversos com *NaV_s* ou *NaV_i*, houve diferença significativa na redução de episódios de hipotensão com a utilização de *NaV_s*.

A média de aumento do peso interdialítico, sem e com a utilização de modalidades de *NaV*, não foi diferente e também não ocorreu diferença entre as duas modalidades de *NaV* utilizadas.

As médias da PA sistólica e diastólica - pré e pós-diálise - não foram diferentes em qualquer modalidade de tratamento, porém a média da PA sistólica pós-diálise utilizando *NaV_i* foi menor do que utilizando *NaV_s*.

A utilização de *NaV* foi benéfica para alguns pacientes, porém não resultou em benefício para a maioria dos pacientes; em raros casos foi associada a aumento na ocorrência de eventos adversos.

Em conclusão, o presente estudo indica que a prescrição de *NaV* deve ser feita individualmente, para se obterem os melhores resultados de seu emprego.

7 REFERÊNCIAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):s1-266.
2. Barros E, Manfro R, Thomé F, Gonçalves LF. *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento.* Porto Alegre: Artmed; 1994.
3. Smeltzer SC, Bare BG. *Tratado de enfermagem médico-cirúrgica.* 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censos. Censo de diálise SBN 2008. [acesso 2009 jan 8]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>
5. D'Ávila DO, Figueiredo AE. Métodos de depuração extra-renal: hemodiálise, diálise peritoneal e novas técnicas. In: Riella MC. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.607-45.
6. Gutch CF, Stoner MH, Corea AL, editors. *Review of hemodialysis for nurses and dialysis personnel.* 5th ed. St Louis: Mosby; 1993.
7. Bregmen H, Daurgidas JT, Ing TS. Complicações durante a hemodiálise. In: Daurgidas JT, Blake PG, Ing TS. *Manual de diálise.* 3ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2003. p.151-72.
8. Corea AL, Christensen LS, Vogel SC. Patient and machine monitoring and assessment. In: Gutch CF, Stoner MH, Corea LA, editors. *Review of hemodialysis for nurses and dialysis personnel.* 5th ed. St. Louis: Mosby; 1993. p.137-58.
9. Conti A, Figueiredo AEPL, Figueiredo CEP. Uso de sódio variável em hemodiálise. *Inf Sobren.* 2001 abr/mai;26:4.
10. Jenson BM, Dobbe SA, Squillace DP, McCarthy JT. Clinical benefits of high and variable sodium concentration dialysate in hemodialysis patients. *ANNA J.* 1994;21(2):115-21.
11. Stiller S, Bonnie-Schorn E, Grassmann A, Uhlenbusch-Körwer I, Mann H. A critical review of sodium profiling for hemodialysis. *Semin Dial.* 2001;14(5):337-47.
12. Meira FS, Poli de Figueiredo CE, Figueiredo AE. Influence of sodium profile in preventing complications during hemodialysis. *Hemodial Int.* 2007;11(Suppl 3):s29-32.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Resolução nº 196/96. *Diário Oficial da União.* 1996 out.16. Seção 1, p.21.082-5.
14. The R Project for Statistical Computing [free computer software]. Version 2.8.0 [released on 2008-10-20] Disponível em : <http://www.r-project.org>

15. Wagner MB, Motta VT, Dorneles C. SPSS passo a passo: statistical package for the social sciences. Caxias do Sul: EDUCS; 2004.
16. Oliver MJ, Edwards LJ, Churchill DN. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis-related symptoms. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(1):151-6.
17. de Vries PM, Olthof CG, Solf A, Schuenemann B, Oe PL, Quellhorst E, et al. Fluid balance during haemodialysis and haemofiltration: the effect of dialysate sodium and a variable ultrafiltration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(4):257-63.
18. Dumler F, Grondin G, Levin NW. Sequential high/low sodium hemodialysis: an alternative to ultrafiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1979;25:351-3.
19. de Vries PM. Fluid balance during haemodialysis and haemofiltration: the effect of dialysate sodium. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(Suppl 1):158-61.
20. Acchiardo SR, Hayden AJ. Is Na⁺ modeling necessary in high flux dialysis? *ASAIO Trans.* 1991;37(3):M135-7.
21. Sadowski RH, Allred EN, Jabs K. Sodium modeling ameliorates intradialytic and interdialytic symptoms in young hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(5):1192-8.
22. Levin A, Goldstein MB. The benefits and side effects of ramped hypertonic sodium dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(2):242-6.
23. Sang GL, Kovithavongs C, Ulan R, Kjellstrand CM. Sodium ramping in hemodialysis: a study of beneficial and adverse effects. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):669-77.
24. Raja RM. Sodium profiling in elderly haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(Suppl 8):42-5
25. Flanigan MJ, Khairullah QT, Lim VS. Dialysate sodium delivery can alter chronic blood pressure management. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(3):383-91.
26. Profiled hemodialysis reduces intradialytic symptoms. *Transplant Proc.* 2004;36(6):1827-8.
27. Splendiani G, Costanzi S, Passalacqua S, Fulignati P, Sturniolo A. Sodium and fluid modulation in dialysis: new approach. *Nephron.* 2001;89(4):377-80.
28. Tang HL, Wong SH, Chu KH, Lee W, Cheuk A, Tang CM, et al. Sodium ramping reduces hypotension and symptoms during haemodialysis. *Hong Kong Med J.* 2006;12(1):10-4.
29. Gerrish M, Little J. The effect of profiling dialysate sodium and ultrafiltration on patient comfort and cardiovascular stability during haemodialysis. *EDTNA ERCA J.* 2003;29(2):61, 65-6, 68-70 passim.

30. Kouw PM, Olthof CG, Gruteke P, de Vries PM, Meijer JH, Oe PL, et al. Influence of high and low sodium dialysis on blood volume preservation. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(11):876-80.
31. Henning MR. The controversy over sodium modeling: should we use it or not? *Nephrol Nurs J*. 2006;33(5):505-9.

ANEXO B. Termo de Consentimento Livre e Informado



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE ENFERMAGEM, FISIOTERAPIA E NUTRIÇÃO

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
SERVIÇO DE HEMODIÁLISE DO HSL/PUCRS**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

Estamos realizando um estudo sobre a frequência de eventos adversos que ocorrem durante as sessões de hemodiálise e a utilização de sódio variável na máquina de diálise, que é uma intervenção que tem como objetivo diminuir estes efeitos no Serviço de Hemodiálise do Hospital São Lucas da PUCRS.

Você está sendo convidado a participar, voluntariamente, desta pesquisa, autorizando-nos a utilizar, futuramente, NaV na máquina de diálise durante algumas sessões de hemodiálise, caso apresente complicações como queda de pressão, câimbras e dor de cabeça; e autorizando-nos, também, a preencher um instrumento de avaliação contendo questões relacionadas com a ocorrência das complicações durante a sessão de diálise, o aumento de peso entre as sessões, e a pressão arterial pré e pós-diálise em pacientes submetidos a hemodiálise com e sem a utilização de sódio variável (ANEXO A, do Projeto de Pesquisa denominado: “*Ocorrência de eventos adversos sem e com a utilização de duas modalidades de sódio variável: estudo randomizado e com cross-over*”).

Você poderá sair do estudo quando desejar sem prejuízo para si.

Para isso necessitamos 5 minutos de seu tempo para esclarecermos a você a razão da realização de nosso estudo. As informações obtidas serão utilizadas somente para fins acadêmicos e o seu anonimato será, integralmente, preservado.

Eu, _____, autorizo a
utilização dos meus dados para a realização desta pesquisa.

Data: ____/____/____

Pesquisador
responsável: _____

Caso necessite entrar em contato:

Enf. Ana Figueiredo; Dr. Domingos d'Avila

(51) 33203174

Mestranda Fernanda Salazar Meira

(51) 81411102

ANEXO C: Artigo apresentado para publicação.**ADVERSE EVENTS DURING HEMODIALYSIS WITH TWO PROFILES OF
VARIABLE SODIUM MODELING: A RANDOMIZED CROSS-OVER STUDY**

Fernanda S. Meira*, Ana E. Figueiredo*, Jucelino Zemiacki*, Jaqueline A.
Pacheco*, Carlos E. Poli-de-Figueiredo*, Domingos O. d'Avila*

*Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Faculdade de
Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre,
Brazil.

Corresponding author:

Fernanda S. Meira

Av. Ipiranga, 6690

Porto Alegre, RS, Brazil

CEP 90610-000

Tel. [+55] (51) 3336-7700

E-mail: salazarfernanda@yahoo.com.br

ABSTRACT

BACKGROUND: The most frequent adverse events occurring during hemodialysis (HD) are symptomatic hypotension and muscle cramps. To counter their occurrence, variable sodium (VNa) profiling has been recommended. The aim of the current study was to compare the frequency of adverse events during HD, the interdialytic weight gain, and pre and post-dialysis blood pressure (BP) using VNa in two different profiles: *step* (VNa_s) and *linear* (VNa_l).

METHODS: A randomized, cross-over, prospective study that enrolled 22 patients to receive VNa_s or VNa_l for 12 sessions, following a 12 session-period without VNa. After a wash-out period of 12 sessions, groups were crossed over. The following parameters were analyzed: number of adverse events, interdialytic weight gain, and BP before and after HD.

RESULTS: Mean age was 61.2±15.2 years; 11 (50%) patients being of male sex. Occurrence of adverse events was significantly different between the control period (48.5%) and those on VNa_s or VNa_l (33.7% and 36.0%; $p < 0.001$). No significant differences in interdialytic weight gain occurred among treatment modalities. Post-dialysis systolic BP was higher in VNa_s than in VNa_l profile (127 ± 20 vs. 123 ± 22 mm Hg, respectively; $p = 0.014$). Individually, only six patients benefitted from changing HD sodium modeling - two were made worse.

CONCLUSIONS: Using VNa was associated with a significantly reduced number of adverse events. VNa_s profile resulted in less episodes of symptomatic hypotension; while VNa_l was associated with a tendency to reduced cramps. VNa modeling is beneficial for selected patients, and should be individually prescribed.

Key words: Adverse events, hemodialysis, renal dialysis, sodium profile, variable sodium.

SHORT SUMMARY

Hemodialysis (HD) is a process not devoid of significant adverse events. Symptomatic hypotension and muscle cramps are frequent and disturbing symptoms, often appearing during the process. Sodium profiling (VNa) has been proposed in order to reduce the occurrence of HD adverse effects. The study compared, in a cross-over model, two VNa profiles – *step* and *linear* – against no VNa modeling. VNa profiles were associated with significantly less episodes of symptomatic hypotension, yet not every patient benefited. Prescription of VNa must be carefully individualized.

INTRODUCTION

Despite the progressive increase in kidney transplants performed yearly, an ever growing number of patients with end stage renal disease (ESRD) must undergo hemodialysis (HD), a process not devoid of significant adverse events.¹ The most frequent undesirable effects occurring during hemodialysis are symptomatic hypotension (from 20% to 30%) and muscle cramps (from 5% to 10%).¹ Hypotension during HD is a common adverse event associated with the volume and rate of intravascular fluid removal. A rapid fall in blood volume leads to decreased ventricular filling, reduced cardiac output and, eventually, hypotension.²

The procedures most often recommended for correction of symptomatic hypotension during hemodialysis are decreasing the ultrafiltration (UF) rate (the amount of fluid removed by time unit), placing the patient in supine position, infusing 0.9% saline or hypertonic solutions, or increasing the dialysate sodium (Na) concentration using a variable sodium (VNa) program.² The last measure warrants that the dialysate Na concentration is increased above the baseline, according to a programmed time and profile. Baseline values are those set for acid and bicarbonate concentrates in the HD machine. The purpose of employing VNa is to increase Na concentration in the dialysate to induce plasma hyperosmolarity, and transfer fluid from the interstitial space to keep blood volume stable.²

The aim of the current study was to compare the frequency of HD adverse events, the interdialytic weight gain, and blood pressure levels before and after dialysis - with and without the use of VNa - as well as evaluate possible differences with the use of two variable Na profiles: *step* and *linear*.

METHODS

This was a single center, randomized, cross-over, prospective study that enrolled 22 adult stable patients undergoing HD for more than three months at the Serviço de Hemodiálise of Hospital São Lucas, Porto Alegre, Brazil. The study protocol was approved by the University Research Ethics Committee and a written consent was obtained from each subject before inclusion in the study.

Patients presenting with at least two episodes of symptomatic hypotension during 12 consecutive HD sessions along the initial control period were selected and randomized by simple numbers drawing for two different VNa programs, maintained for 12 HD sessions. One group was assigned to VNa in a *step* (VNa_s) profile, by which dialysate Na was made to step down at fixed time intervals; the other was allocated to a *linear* (VNa_l) outline, where dialysate Na slides down by a continuous predetermined slope. For both modalities, initial and final dialysate Na concentrations were set at 147 mEq/l and 138 mEq/l, respectively. Dialysate temperature was kept between 36°C and 36.5°C. After a wash-out period of 12 sessions, all patients crossed over treatments for another 12-session period. For the whole duration of the study, patients underwent dialysis on *Fresenius 4008* (Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Germany) dialysis machines with a software allowing diverse Na profiling to be programmed.

Adverse events occurring during each HD session were taken into account and individually recorded. Pre and post-dialysis blood pressure and body weight were verified. To evaluate the effects of each VNa modeling, only the frequency of episodes of nausea, vomiting, cramps and symptomatic hypotension, as well as changes in inter and intra-dialysis body weight were computed.

Continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD), or median and inter-quartile range (IQR). Categorical variables are presented as frequency, percentage, or ratio. Chi-square (χ^2) – or Fisher - test was used to identify possible relationships between two categorical variables. Cross-over ANOVA for repeated measures was employed in comparisons among three or more variables, using an *R* statistical software (*R* 2.8.0 for Windows, Wirtschaftsuniversität, Wien, Austria) for calculations.³ Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were employed to evaluate individual treatments effects. The

Statistical Package for Social Sciences (SPSS 15.0 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses. The level of significance was set at $p \leq 0.050$.

RESULTS

Eighty-two stable patients, aged 18 or more, and on renal function substitution therapy for more than three months were initially surveyed. All patients having at least two adverse events during the initial observational period were invited to participate. One refused to participate and other died during the study period. Twenty-two patients were enrolled and randomized. Table 1 depicts demographic and clinical characteristics of the study population.

Adverse events occurred in 129/264 (48.5%) HD sessions performed without Na profiling, while in 89/264 (33.7%) and 95/264 (36.0%) of those employing VNa_s and VNa_l , respectively ($p < 0.001$). However, no significant difference was demonstrated between VNa_s and VNa_l ($p = 0.565$). Interestingly, VNa_s significantly reduced the frequency of symptomatic hypotension, while VNa_l reduced the occurrence of muscle cramps, yet not significantly (0.071). Post-dialysis mean systolic blood pressure was significantly higher during the VNa_s period than in VNa_l (127 ± 20 vs. 123 ± 22 mm Hg, respectively; $p = 0.014$). The frequency of adverse events with different programs is shown in Table 2.

Additional analysis of the frequency of adverse events by subject at each treatment period demonstrated that a significant difference using a VNa profile was observed in only eight patients. Less adverse events occurred in six of them, with no difference between profiles - yet two of them were made worse by changing.

DISCUSSION

This study evaluated the occurrence of adverse events during HD with and without the use of VNa, and compared the effects of two VNa profiles (VNa_s and VNa_i).

Adverse events occurred frequently - roughly one third of the enrolled subjects had an adverse event in at least two HD sessions. Yet it must be taken into account that São Lucas Hospital is a university hospital, where patients usually present with more complex diseases. Prescription of VNa for patients on HD experiencing adverse events has been under discussion for at least two decades. The current study demonstrates that usage of VNa is associated with a significant reduction in the occurrence of adverse events, per dialysis session. However, an individual analysis, comparing each patient by treatment period, suggests that VNa prescription is not universally beneficial, and should be individualized. Using VNa reduced the frequency of adverse events in approximately one third of the patients at risk, yet treatment with VNa did not result in improvement for most patients - it even increased the frequency of adverse events in some patients.

In a similar randomized and crossed over study, the frequency of adverse events was significantly lower in patients receiving VNa than in those not receiving it. However, a programmed exponential decrease of Na was used together with prophylactic UF.⁴ In this study, the occurrence of symptomatic hypotension or muscle cramps without VNa was significantly greater than when VNa_s or VNa_i was used, suggesting that either profile is better than no Na modeling. Several prior studies suggested a reduction in the occurrence of hypotension when VNa_s was used, which is in agreement with the current findings.⁵⁻¹¹ Similar studies have demonstrated a reduction in the occurrence of symptomatic hypotension with VNa, yet associated with concurrent UF modalities.¹²⁻¹⁶ No statistical differences in interdialytic weight gain or BP before or after dialysis was demonstrated, in agreement with the current findings.¹⁶ The Na profiles selected for this study were independent of UF profiling, meaning that the rate of fluid removal was kept constant along HD.

A significant reduction in the occurrence of cramps has been associated with the use of VNa_I.^{8,9,11} No significant difference in the frequency of muscle cramps was demonstrated between VNa_S and VNa_I modalities, although cramps seemed to be reduced when VNa_I was used. Tang et al., in a four-week study using VNa_I found a significant reduction in the number of hypotension episodes, cramps, and other adverse events.¹⁷ In a randomized study to compare the occurrence of adverse events without VNa, and with VNa_S and VNa_I, a reduction in the number of complications with either profile was observed.¹⁸ Blood pressure and interdialytic weight gain decreased with use of VNa_S or VNa_I. These findings are in disagreement with the current study. Several other previous studies were unable not demonstrate differences in blood pressure and interdialytic weight gain with any treatment profile.^{4,6,8,15,18,19} Furthermore, observational periods differed among studies, ranging from 2 to 12 weeks, and study populations were relatively small.

Analysis of each patient across treatment modalities demonstrated that VNa - whatever the profile chosen - was beneficial to some patients only. These findings suggest that prescription of VNa must be strictly individualized.¹⁹

The relatively small number of participants was one limitation of the study. However, the choice of a cross-over design somehow mitigates that problem. Patients included in the study had been on HD for different lengths of time - some for a long time, others for a relatively short time. Their clinical condition and co morbidities may have been substantially diverse, making the study population less homogeneous. However, the complete observation period (48 sessions) corresponds to four months on continuous treatment, which reduces the possible differences. Finally, some adverse events might have been overlooked - they were recorded only once at every HD session, although they might have occurred more than once.

In summary, less adverse events occurred with VNa modeling - regardless of profile - yet VNa_S was associated with less episodes of symptomatic hypotension. VNa was beneficial to some patients - not every one. It may, not often, increase the frequency of adverse events and should be chosen for selected patients.

REFERENCES

1. Sherman RA, Daurgidas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. In: Daurgidas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of dialysis. 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA: 2006; 170-191.
2. Corea AL, Christensen LS, Vogel SC. Patient and machine monitoring and assessment. In: Gutch CF, Stoner MH, Corea LA. Review of hemodialysis for nurses and dialysis personnel. 6th ed. Mosby, St. Louis, MO: 1999; 125-131.
3. The R Project for Statistical Computing [free computer software]. Version 2.8.0. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2008 [released 2008 Oct 20]. Available from: <http://www.r-project.org>
4. Oliver MJ, Edwards LJ, Churchill DN. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis-related symptoms. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 151-156.
5. de Vries PM, Olthof CG, Solf A, et al. Fluid balance during haemodialysis and haemofiltration: the effect of dialysate sodium and a variable ultrafiltration rate. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 257-263.
6. Dumler F, Grondin G, Levin NW. Sequential high/low sodium hemodialysis: an alternative to ultrafiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1979; 25: 351-353.
7. Acchiardo SR, Hayden AJ. Is Na⁺ modeling necessary in high flux dialysis? *ASAIO Trans* 1991; 37: M135-137.
8. Sadowski RH, Allred EN, Jabs K. Sodium modeling ameliorates intradialytic and interdialytic symptoms in young hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1192-1198.
9. Levin A, Goldstein MB. The benefits and side effects of ramped hypertonic sodium dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 242-246.
10. Sang GL, Kovithavongs C, Ulan R, Kjellstrand CM. Sodium ramping in hemodialysis: a study of beneficial and adverse events. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 669-677.

11. Raja RM. Sodium profiling in elderly haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 8): 42-45.
12. de Vries PM. Fluid balance during haemodialysis and haemofiltration: the effect of dialysate sodium. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5(Suppl 1): 158-161.
13. Flanigan MJ, Khairullah QT, Lim VS. Dialysate sodium delivery can alter chronic blood pressure management. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 383-391.
14. Jenson BM, Dobbe SA, Squillace DP, McCarthy JT. Clinical benefits of high and variable sodium concentration dialysate in hemodialysis patients. *ANNA J* 1994; 21: 115-121; discussion 121.
15. Al-Hilali N, Al-Humoud HM, Ninan VT, Nampoory MR, Ali JH, Johny KV. Profiled hemodialysis reduces intradialytic symptoms. *Transplant Proc* 2004; 36: 1827-1828.
16. Splendiani G, Costanzi S, Passalacqua S, Fulignati P, Sturniolo A. Sodium and fluid modulation in dialysis: new approach. *Nephron* 2001; 89: 377-380.
17. Tang HL, Wong SH, Chu KH, et al. Sodium ramping reduces hypotension and symptoms during haemodialysis. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 10-14.
18. Gerrish M, Little J. The effect of profiling dialysate sodium and ultrafiltration on patient comfort and cardiovascular stability during haemodialysis. *EDTNA ERCA J* 2003; 29: 61, 65-6, 68-70 passim.
19. Henning MR. The controversy over sodium modeling: should we use it or not? *Nephrol Nurs J* 2006; 33: 505-509.

TABLES

Table 1 - Demographic and clinical characteristics (n=22)

Variable	Summary
Age (years)	61.2±15.2
Male sex: n (%)	11 (50)
AV fistula: n (%)	21 (96)
Central vein catheter: n (%)	1 (4)
Time on dialysis (months): median (IQR)	36 (18-60)
Primary disease: n (%)	
Hypertension	11 (50)
Diabetes mellitus	4 (18)
Hypertension plus diabetes mellitus	3 (14)
Other	4 (18)

IQR: inter-quartile range; Data are presented as mean and standard deviation, frequency, percentage, median and inter-quartile range.

Table 2 – Adverse events by treatment period

Event	Sodium profile			p (*)	p (**)
	No	Stepwise	Linear		
Cramp	10.2	8.3	4.9	0.071	0.116
Discomfort	4.2	1.5	1.5	0.071	1.000
Headache	3.4	3.4	3.0	0.961	0.805
Hypotension	25.8	13.6	22.7	0.002	0.007
Nausea/vomiting	1.1	0.4	0.4	0.941	1.000
Localized pain	9.1	6.4	5.7	0.276	0.716
Other	13.3	6.4	5.3	0.170	0.730
None	51.5	66.3	64.0	0.001	0.584

Data are presented as percentages for each treatment period (264 sessions).

(*): Repeated measures cross-over ANOVA among NaV , NaV_s and NaV_i ;

(**): Repeated measures cross-over ANOVA between NaV_s and NaV_i .

ANEXO D. Comprovante de Submissão do Artigo.

Manuscript Central

Página 1 de 1

 **NDT**
Nephrology Dialysis and
Transplantation

Edit Account | Instructions & Forms | Log C

[Main Menu](#) → [Corresponding Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in

Submission Confirmation



Thank you for submitting your manuscript to *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Manuscript ID: NDT-00138-2009

Title: ADVERSE EVENTS DURING HEMODIALYSIS WITH TWO PROFILES OF VARIABL
MODELING: A RANDOMIZED CROSS-OVER STUDY

Authors: Meira, Fernanda
Figueiredo, Ana
Zemiacki, Jucelino
Pacheco, Jaqueline
Poli de Figueiredo, Carlos Eduardo
dAvila, Domingos

Date Submitted: 27-Jan-2009

 Print  Return

Manuscript Central™ v4.11 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2008. All Rights Reserved.
Manuscript Central is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.
[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)