



Efeito da diálise com banho a baixas temperaturas nas complicações intra-dialíticas, complicações cardiovasculares e sobrevida do doente renal crónico

Ana Carolina Fernandes Martins da Cunha

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutora Catarina Santos
Co-orientador: Doutor João Fernandes Cunha

março de 2024

Efeito da diálise com banho a baixas temperaturas nas complicações intra-dialíticas, complicações cardiovasculares e sobrevida do doente renal crónico

Declaração de Integridade

Eu, Ana Carolina Fernandes Martins da Cunha, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41226 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 28/03/2024



Efeito da diálise com banho a baixas temperaturas nas complicações intra-dialíticas, complicações cardiovasculares e sobrevida do doente renal crónico

Dedicatória

Aos meus avós, aos meus companheiros de estudo, e a todos os que de alguma forma fizeram parte deste percurso académico e me ensinaram a ter mais juízo.

“E studiavamo chiusi in una stanza

La luce fioca di candele e lampade a petrolio

E quando si trattava di parlare

Aspettavamo sempre con piacere.

E il mio maestro mi insegnò

Com'è difficile trovare l'alba

Dentro l'imbrunire.”

- Franco Battiato, *Prospettiva Nevskij* 1980

Efeito da diálise com banho a baixas temperaturas nas complicações intra-dialíticas, complicações cardiovasculares e sobrevida do doente renal crónico

Agradecimentos

Agradeço à Dr^a Catarina, por ter aceitado ser minha orientadora neste projeto e pela sua simpatia e prontidão.

Agradeço em especial à Nicas, que sempre me acompanhou neste percurso como irmã. Agradeço ao Vítor, Cunha, Laura, Alessia, Stefano, Emanuele, Giulia, Vittorio, António, Luciano e Roberto, por me mostrarem que viver é tentar, falhar e voltar a fazê-lo. Agradeço também ao meu irmão por ter aceitado orientar-me neste trabalho.

Agradeço por fim a todos os meus amigos de curso e família, por toda a ajuda e apoio.

Efeito da diálise com banho a baixas temperaturas nas complicações intra-dialíticas, complicações cardiovasculares e sobrevida do doente renal crónico

Resumo

A doença renal crónica (DRC) constitui um grande problema de saúde pública a nível mundial, afetando milhões de pessoas. A hemodiálise é porventura a técnica de substituição renal (TSR) mais utilizada na doença renal terminal (DRT), contudo não é desprovida de riscos e pode causar complicações intra-dialíticas, como hipotensão, câibras, náuseas, vômitos e cefaleias, bem como complicações cardiovasculares a longo prazo, arritmias e insuficiência cardíaca. A diálise fria, com diminuição da temperatura do banho de diálise, foi proposta como forma de reduzir essas complicações e melhorar os *outcomes* dos pacientes. No entanto, pelas limitações e inconsistências da evidência da eficácia desta abordagem, há ceticismo face aos benefícios para os doentes e hesitação em aplicá-la. Com este trabalho pretende-se, através de uma revisão extensa da bibliografia, demonstrar de que forma a diálise fria influencia o risco de complicações cardiovasculares, complicações intradialíticas e a sobrevivência dos pacientes com DRC, e se se justifica ou não a aplicação prática desta técnica comparativamente à diálise “*standard*”.

Palavras-chave

Diálise fria;Doença renal crónica;Hemodiálise;Complicações Intradialíticas;Complicações Cardiovasculares

Efeito da diálise com banho a baixas temperaturas nas complicações intra-dialíticas, complicações cardiovasculares e sobrevida do doente renal crónico

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) remains a major public health issue worldwide, affecting millions of people. Haemodialysis is by far the most used renal replacement therapy for patients with end-stage renal disease (ESRD), nevertheless it is not free of risks and can cause intradialytic complications, such as hypotension, cramps, nausea, vomiting and headaches, as well as long-term cardiovascular complications like heart failure and arrhythmia. Cold dialysis, which resources on a decrease in the temperature of the dialysate solution, has been proposed as a way to reduce those complications and improve patients' *outcomes*. Notwithstanding, due to the limitations and inconsistencies in the evidence of this approach's effectiveness, there is skepticism regarding the benefits for patients and hesitation in applying it. Through an extensive review of the bibliography, this work aims to demonstrate how cold dialysis influences the risk of cardiovascular complications, intradialytic complications and the survival of patients with CKD, and whether or not the practical application of this technique is justified. compared to "standard" dialysis.

Keywords

Cold dialysis;Chronic kidney disease;Hemodialysis;Intradialytic complications;Cardiovascular complications

Efeito da diálise com banho a baixas temperaturas nas complicações intra-dialíticas, complicações cardiovasculares e sobrevida do doente renal crónico

Índice

Dedicatória.....	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	ix
Abstract.....	xi
Keywords.....	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos.....	xix
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos.....	2
1.2. Metodologia.....	2
2. Desenvolvimento	3
2.1. Doença Renal Crónica	3
2.1.1. Conceito.....	3
2.1.2. Epidemiologia.....	4
2.1.3. Risco Cardiovascular	4
2.2. Terapia de Substituição Renal	11
2.2.1. Conceito.....	11
2.2.2. Hemodiálise	12
2.2.2.1. Conceito.....	12
2.2.2.2. Técnicas e Esquemas	15
2.2.2.3. Epidemiologia.....	18
2.2.2.4. Temperatura do Banho de Diálise	19
2.2.2.5. Complicações Agudas	19
2.2.2.6. Complicações Crónicas – Risco Cardiovascular	31
2.2.2.7. Mortalidade.....	34
2.3. Hemodiálise com banho a baixas temperaturas.....	36
2.3.1. Conceito e Técnicas	36
2.3.2. Fisiologia	40
2.4. Temperatura VS Complicações da diálise.....	44
3. Conclusão	59
4. Referências Bibliográficas.....	61

Efeito da diálise com banho a baixas temperaturas nas complicações intra-dialíticas, complicações cardiovasculares e sobrevida do doente renal crónico

Lista de Figuras

Figura 1: Influências dos FRCV no desenvolvimento de eventos CV, na DRC (1)

Figura 2: Circuito Extracorporal Simplificado (2)

Figura 3: Termómetro, alarme e mecanismo de bypass do banho de diálise (2)

Figura 4: Mecanismos cardiovasculares compensatórios em resposta à hipotensão

Efeito da diálise com banho a baixas temperaturas nas complicações intra-dialíticas, complicações cardiovasculares e sobrevida do doente renal crónico

Lista de Tabelas

Tabela 1: Fatores de Risco Cardiovascular Tradicionais e Não Tradicionais

Tabela 2: Complicações Agudas Intradialíticas

Tabela 3: Stressores Hemodinâmicos e Não Hemodinâmicos da HD

Efeito da diálise com banho a baixas temperaturas nas complicações intra-dialíticas, complicações cardiovasculares e sobrevida do doente renal crónico

Lista de Acrónimos

ADH	Hormona Antidiurética
ADMA	Assymetric Dimethylarginine
AF	Anisotropia Fracional
Angio-TC	Angiotomografia
ApoA2	Apolipoproteína A2
ARA2	Antagonista dos Recetores de Angiotensina 2
ATP	Adenosina Trifosfato
AV	Arteriovenosa
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividades da Vida Diária
BCC	Bloqueador dos Canais de Cálcio
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BTM	Blood Temperature Monitor
BUN	Blood Urea Nitrogen
BVM	Blood Volume Monitor
CCI	Charlson Comorbidity Index
cHD	Hemodiálise fria
CK-MB	Creatine Kinase Myocardial Band
CV	Cardiovascular
CVC	Cateter Venoso Central
DC	Débito Cardíaco
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DP	Diálise Peritoneal
DRC	Doença Renal Crónica
DRT	Doença Renal Terminal
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EBPG	European Best Practice Guidelines
ECG	Eletrocardiograma
eKt/V	Equilibrated Kt/V
EMV	Esperança Média de Vida
EPO	Eritropoetina
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FGF23	Fibroblast growth factor-23
FR	Fator de Risco
FRCV	Fator de Risco Cardiovascular
FRR	Função Renal Residual
Hb	Hemoglobina
Hct	Hematócrito
HD	Hemodiálise
HDF	Hemodiafiltração
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Hemofiltração

HID	Hipotensão Intradialítica
HTA	Hipertensão Arterial
HTP	Hipertensão Pulmonar
HVE	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
ICFEr	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
IDWG	Interdialytic Weight Gain
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
iSGLT2	Inibidor do SGLT2
KoA	Coefficiente de Transferência de Massa
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Kuf	Coefficiente de Ultrafiltração
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LDL	Low Density Lipoprotein
LRA	Lesão Renal Aguda
MAPA	Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial
MIS	Malnutrition-Inflammation Score
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
ON	Óxido Nítrico
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PEW	Protein Energy Wasting
PID-PROM	Physical Intradialytic Patient-Reported Outcome Measures
PROM	Patient-Reported Outcome Measures
PTH	Parathyroid Hormone
PTX3	Pentraxina 3
Qb	Fluxo do Sangue
Qd	Fluxo do Banho de Diálise
QoL	Quality of Life
RAC	Rácio Albumina Creatinina
RMN	Ressonância Magnética
ROS	Reactive Oxygen Species
RVP	Resistência Vascular Periférica
RWMA	Regional Wall Motility Abnormalities
SAOS	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
SCID	Stress Circulatório Induzido por Diálise
SCR	Síndrome Cardiorrenal
ScvO2	Saturação Venosa Central de O2
sHD	Hemodiálise Standard
SMDA	Symmetric Dimethylarginine
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
spKt/V	Standard Kt/V
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

TC	Tomografia Computorizada
TEA	Taxa de Excreção de Albumina
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGI	Trato Gastro-intestinal
TMAO	Trimethylamine N-Oxide
TnT	Troponina T
TSR	Terapia de Substituição Renal
UF	Ultrafiltração
UFI	Ultrafiltração Isolada
UFR	Ultrafiltration Rate
URR	Urea Reduction Ratio
VE	Ventrículo Esquerdo
VS	Volume Sistólico

Efeito da diálise com banho a baixas temperaturas nas complicações intra-dialíticas, complicações cardiovasculares e sobrevida do doente renal crónico

1. Introdução

A Doença Renal Crónica (DRC) é um dos maiores problemas de saúde pública em Portugal e no mundo, com prevalência e importância crescentes. Globalmente mais de 10% da população sofre de DRC. Estes dados confirmam-se em Portugal, onde entre 2000 e 2022, a prevalência da DRC rondava os 9.8%, afetando sobretudo mulheres, idosos e indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM), hipertensão arterial (HTA) e outras doenças cardiovasculares. (3) Como a DRC é uma patologia insidiosa e silenciosa, especialmente nos estádios iniciais, é fundamental um bom controlo dos fatores de risco que lhe estão associados, nomeadamente os cardiovasculares tradicionais e não tradicionais, fatores comportamentais relacionados com o estilo de vida, e controlo de comorbilidades como a DM e a HTA.

A hemodiálise (HD) é a modalidade de tratamento mais frequentemente escolhida dentro das técnicas de substituição renal (TSR) em Portugal. Em 2021, 2004 pacientes por milhão necessitavam de TSR, tendo 60,8% dos pacientes com doença renal terminal (DRT) sido tratados por HD. (4) Em 2020 Portugal era o país da Europa com maior prevalência de DRT sobre TSR, em 2021 continuou com a maior prevalência de diálise (5,6), e atualmente os números continuam incrivelmente altos. Estes factos acarretam tanto uma necessidade de otimizar o tratamento de progressão da DRC, identificando precocemente os doentes em risco e atuando em estádios iniciais da doença, mas também a melhoria da relação benefício/risco das diferentes TSR para otimizar o tratamento dos doentes em DRT.

Para além da maior prevalência de fatores de risco cardiovascular (FRCV) tradicionais no DRC, a própria progressão natural da doença renal crónica e o meio urémico conduzem carateristicamente a elevado stress oxidativo, disfunção endotelial, um estado pro-inflamatório crónico, anemia, calcificação vascular, distúrbios da coagulação, disbiose intestinal, entre outros tantos fatores que acrescem à carga desse risco. Além deste estado inerente à própria DRC, a HD acarreta os seus próprios riscos. Pacientes que recorrem a esta TSR a longo prazo desenvolvem hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), doença coronária, insuficiência cardíaca (IC) e/ou arritmias. Sabe-se também que no decorrer das próprias sessões de HD as grandes flutuações de volume e eletrólitos potenciam eventos de *stunning* miocárdico, ou seja, isquemia aguda e transitória, que implicará alterações na estrutura e função cardíacas a longo prazo. Tudo isto acrescenta ao argumento de que além dos eventos cardiovasculares serem

incontestavelmente a principal causa de morte nestes doentes, o risco relativo de morte por doença cardiovascular (DCV) seja 20 vezes superior ao da população geral. (7)

A redução da temperatura do banho de diálise foi proposta em vários estudos para contornar o desenvolvimento destas alterações uma vez que fisiologicamente, ao diminuir a temperatura do dialisado espera-se um aumento da resistência vascular periférica (RVP) através da ativação adrenérgica, reduzindo-se a probabilidade de hipotensão intradialítica (HID) e mantendo-se uma boa perfusão do miocárdio. Contudo, esta técnica mantém-se pouco utilizada a nível mundial e postula-se que o receio em adotá-la se deva ao desconforto e intolerância à temperatura fria por parte dos pacientes, à possibilidade de reduzir a eficácia da HD e à falta de estudos em larga escala que comprovem os seus benefícios. Assim, esta monografia pretende esclarecer a importância do dialisado frio e o seu impacto no risco cardiovascular, complicações intradialíticas e sobrevivência dos doentes, tal como que grupos de doentes podem tirar proveito e qual a melhor técnica a administrar, confrontando com a diálise “standard”.

1.1. Objetivos

Com este estudo pretende-se investigar e compreender, através de uma análise crítica e abrangente da literatura, a influência de baixa temperatura do dialisado nas complicações intra-dialíticas, cardiovasculares e no prognóstico do doente renal crónico e se é pertinente aplicar esta medida. Considero este tema importante já que a possibilidade de implementar uma abordagem terapêutica tão facilmente aplicável, acessível e simples como a redução da temperatura do dialisado, poderia em muito melhorar a qualidade de vida e dispor de um acréscimo substancial na sobrevida destes pacientes, enquanto otimiza a gestão de recursos.

1.2. Metodologia

A presente monografia foi construída através de várias fases de pesquisa entre Novembro de 2022 e Setembro de 2023, na plataforma *MEDLINE*, recorrendo à *Pubmed*. Para a primeira seleção de artigos foi utilizada a seguinte *query*: (“Cold dialysis”[Text Word] OR “cool dialysis”[Text Word] OR “cold dialysate”[Text Word] OR “cool dialysate”[Text Word] OR “low temperature dialysate”[Text Word] OR “Cold Temperature”[MeSH Terms]) AND (“Renal Dialysis”[MeSH Terms] OR “Hemodialysis Solutions”[MeSH Terms] OR “hemodialysis”[Text Word])) AND (1993:2023[pdat]), da qual resultaram 110 artigos, selecionados dos últimos 30 anos. Posteriormente e para refinar o material encontrado, foi adicionado ao *query* o termo “AND “Blood

Pressure"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "intradialytic complication*" [tw] OR "intradialytic hypotension"[tw]", resultando em 56 artigos. A partir do query inicial, para completar algumas lacunas de informação recorreu-se a termos como "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "chronic kidney disease"[tw]", na mesma faixa temporal. De seguida, para seleção dos artigos a incorporar nesta monografia procedeu-se a uma leitura inicial do título e do *abstract*, incluindo-se os artigos que abordavam a diálise com banho a baixas temperaturas, complicações intradialíticas, outcome cardiovascular, fisiopatologia destas alterações e correlação com a temperatura do dialisado. Foram excluídos os artigos que, pela sua leitura integral, não foram considerados pertinentes mediante os objetivos do trabalho, tal como aqueles cujo acesso ao *full-text* não foi conseguido. Foram também consultados livros da área de nefrologia e TSR, e websites como a Sociedade Portuguesa de Nefrologia, a *American Journal of Kidney Diseases*, *World Journal of Nephrology* e *Journal of the American Society of Nephrology*, para posterior pesquisa manual de outros artigos relevantes para o tema ou que constassem na bibliografia dos artigos resultantes da pesquisa inicial. Finalmente, foi então obtido um total de 102 artigos e 3 livros para as referências bibliográficas desta tese.

2. Desenvolvimento

2.1. Doença Renal Crónica

2.1.1. Conceito

A Doença Renal Crónica (DRC) caracteriza-se por uma alteração funcional e/ou estrutural irreversível do rim, definindo-se como uma redução da função renal correspondendo a uma taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 ml/min/1.73m² ou marcadores de lesão renal como albuminúria, alterações do sedimento urinário ou alterações analíticas, histológicas ou imagiológicas, presentes durante pelo menos 3 meses e tendo impacto na saúde do indivíduo. Define-se albuminúria como uma taxa de excreção de albumina (TEA) maior ou igual a 30 mg/dia ou um rácio albumina-creatinina (RAC) maior ou igual a 30 mg/g.

A estratificação da DRC diferencia-se em 3 categorias que interagem entre si e influenciam o risco de progressão para falência renal: etiologia, TFG e albuminúria. Para a avaliação inicial da TFG a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) recomenda o cálculo estimado a partir da creatinina sérica, utilizando-se mais

frequentemente a equação desenvolvida pela *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). (8,9)

2.1.2. Epidemiologia

Pensa-se que a prevalência mundial da DRC ronde os 10%, e é certo que a carga de doença continue a aumentar nos próximos anos (10), enquanto se observa uma diminuição da mortalidade dos doentes renais terminais. (11)

Em Portugal, o estudo mais recente de Santos-Araújo *et al.* com cerca de 137 mil indivíduos obteve uma prevalência de DRC de 9,8% referente aos estádios 3 a 5, com mais doentes prevalentes do sexo feminino. Na população DRC, a DM tipo 2 e a HTA apresentaram prevalência de 22,9% e 42,9%, respetivamente. Além destas duas patologias, predominava também doença cardíaca estrutural e microvascular, hipercolestolemia familiar, fibrilação auricular, angina estável e instável, doença aterosclerótica e outras patologias cardiocerebrovasculares. (3) O estudo PREVADIAB com 5167 pacientes entre os 20 e os 79 anos obteve um valor de 6,1% referente aos estádios 3-5 da DRC. À data do estudo, a prevalência de DM e HTA em Portugal iam de encontro com os valores europeus, com exceção da obesidade que se encontraria mais elevada em relação à média europeia. (12) O estudo RENA de 2020 incluiu pacientes com mais de 18 anos seguidos nos cuidados de saúde primários e obteve uma prevalência de DRC de 20,9% referente aos estádios 1 a 5 e 10,7% referente aos estádios 3 a 5, em muito superior à média europeia e internacional, contudo a amostra deste estudo não é considerada representativa da população uma vez que se presume que a maioria dos doentes que frequentam os cuidados de saúde primários, local de onde foram selecionados, apresentam várias comorbilidades. (13)

Nos 3 estudos portugueses, a prevalência de DRC aumentou com a idade. O envelhecimento populacional trará inevitavelmente um aumento na incidência da DRC, pela diminuição biológica da TFG que contribuirá em parte para a elevada prevalência da DRC nas faixas etárias mais avançadas. O sexo feminino associa-se a maior prevalência de DRC, e a DM e a HTA continuam a ser as principais etiologias de DRC, sendo a HTA tanto causa como consequência da própria DRC. (14)

2.1.3. Risco Cardiovascular

A DRC *per se* constitui um FRCV e vice-versa, sendo já conhecida a associação entre uma coexistência de IC e DRC, e uma elevada mortalidade prematura,

independentemente de fatores de risco tradicionais como a HTA ou DM. Doentes renais crónicos têm grande prevalência de DCV e este leque de patologias constitui a principal causa de mortalidade nesta população, independentemente do estádio. A diminuição progressiva dos valores da TFG e o aumento da albuminúria, no continuum da evolução natural da doença, estão forte e independentemente associados a maior prevalência de *outcomes* preditores de má função renal como anemia, acidose, hiperfosfatémia, hipoalbuminémia e hiperparatiroidismo, e são fatores de risco para a progressão para DRT, eventos CV e mortalidade para todas as causas. Este risco CV associado correlaciona-se com a idade avançada, prevalência de DM e maior tempo médio em diálise, e aumenta exponencialmente quando na DRT (343%). Em 2016, as *Guidelines* Europeias na Prevenção da Doença Cardiovascular incluíram a DRC como um FRCV não tradicional. Doentes com TFG menor que 30 ml/min/1,73m² e diabéticos com proteinúria são estratificados como “risco muito elevado” e TFG entre 30 e 59 ml/min/1,73m² como “risco elevado”. (3,8,9,15–18)

Para cálculo do risco CV podem usar-se escalas e equações como a *Framingham Risk Score* (FRS), SCORE, QRISK e ASCVD, mas muitas delas subestimam o risco na população DRC, onde tipicamente coexistem várias comorbilidades que tornam as predições de risco mais complexas. Um problema notável é a falta de consenso e evidência sobre a inclusão de marcadores de doença renal na predição de DCV, como a TFG e a albuminúria, não existindo até à data nenhuma equação para o cálculo do risco CV dirigida aos DRC. (19,20)

A síndrome cardiorrenal (SCR) refere-se à sobreposição clínica de insuficiência cardíaca e renal. A classificação inclui 5 tipos, desde cardiorenal ou renocardíaco e agudo ou crónico. A DRC pré-existente que a longo prazo leva a IC, HVE e aumento do risco de eventos CV, constitui o SCR tipo 4. A IC diminui a perfusão renal, ativando extensivamente o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) que incita reabsorção de sódio e água, piorando a congestão da IC. Daí, a má função renal torna a IC refratária ao tratamento, e a IC contribui para a insuficiência renal progressiva pela hipoperfusão. (20)

FRCV Tradicionais e Não Tradicionais

A idade avançada, sexo masculino, tabagismo, obesidade, HTA, DM e dislipidémia são FRCV clássicos já conhecidos e perduram também na DRC (Tabela 1). O tabagismo associa-se a um aumento de risco CV de 52%, a HTA prediz mortalidade mesmo antes de se alcançar DRT, e a DM é a causa mais frequente de DRC e comporta grande morbidade. A HTA nestes doentes é tipicamente sistólica isolada, como

resultado da rigidez arterial e calcificação vascular. Os doentes são *não-dippers*, apresentando valores da pressão arterial (PA) elevados durante o sono, concomitantemente à hiperativação neurohormonal característica. A dislipidemia é um FR conhecido para as DCV, e na DRC há alterações características do perfil lipídico que surgem com a evolução fisiopatológica da doença. A hiperglicemia, com aumento do IMC e perímetro abdominal, conduz a hipertensão intraglomerular e dano nos podócitos, surgindo uma hiperfiltração inicial seguida de diminuição da TFG na patogénese da DRC. (9) Curiosamente, apesar da maior associação do sexo masculino com DCV e prevalência da TSR (11), já vimos que em termos epidemiológicos as doentes do sexo feminino apresentam maior prevalência de DRC e mulheres sob TSR em faixas etárias mais baixas têm maior risco de mortalidade (21).

Nos doentes DRT há um fenómeno muito característico, onde o efeito dos FRCV tradicionais é o oposto ao da população geral, podendo alguns deles contribuir para uma melhor sobrevivência dos doentes. Se traçarmos visualmente um gráfico, as curvas de relação entre os diferentes valores destes fatores de risco e a morbimortalidade apresentam forma de U, o que significa que valores extremos, muito altos ou muito baixos, estão associados a piores *outcomes*. Paradoxalmente, em estadios mais avançados da DRC, o IMC, HTA e colesterol elevados estão associados a melhores *outcomes*, ao passo que a perda de peso, colesterol baixo e PA baixas associam-se a piores *outcomes*, e a isto chama-se epidemiologia reversa. (9,19,22)

Quando falamos em fatores não tradicionais, compreendem-se aqueles que são resultado da DRC, como a inflamação crónica, calcificação vascular e valvular, rigidez arterial, má nutrição, disfunção endotelial, stress oxidativo, hiperativação neurohormonal, alterações no perfil lipídico, anemia e distúrbios osteometabólicos com hiperparatiroidismo secundário. (19)

A calcificação vascular da DRC dá-se tipicamente na camada média e aumenta a incidência de arritmias, morte cardíaca súbita, acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade. (23,24) Ao contrário da população geral onde há calcificação fibroateromatosa da íntima, nos doentes DRC há calcificação amplamente difusa da média. A hiperfosfatémia, hipercalcémia e citocinas pró-inflamatórias, no contexto do hiperparatiroidismo secundário e DOM-DRC, induzem transdiferenciação fenotípica das células musculares lisas vasculares em células semelhantes a osteoblastos, que perdem a sua capacidade contrátil e começam a produzir e depositar matriz extracelular rica em colagénio na parede arterial. A PTH aumenta a reabsorção óssea do cálcio, que com o fósforo vai cobrindo e mineralizando a superfície interna dos vasos e das válvulas cardíacas. A hiperfosfatémia é um forte fator de risco para mortalidade, e em conjunto

com a hipocalcemia pode provocar arritmias e diminuir a contratilidade cardíaca. Além da típica afetação das coronárias, na DRC também há calcificação da válvula aórtica e mitral, com estenose progressiva especialmente em estadios mais avançados da doença. O *score* de cálcio nas coronárias calculado a partir da tomografia computadorizada (TC), seja volume ou densidade, correlaciona-se com um acréscimo no risco de DCV e mortalidade para todas as causas. Com a diminuição da função renal os produtos de glicosilação avançada (AGEs) deixam de ser eliminados e acumulam-se, ligam-se a recetores RAGE e ativam vias inflamatórias no endotélio e contribuem para as lesões vasculares, rigidez arterial e envelhecimento tecidual a longo prazo. Também se acumula homocisteína cujos altos níveis são um FR importante para IC. (9,19,25)

A hiperfosfatémia, adicionalmente, instiga um aumento dos níveis do fator de crescimento fibroblástico-23 (FGF 23), associado a maior risco de progressão da DRC, HVE, complicações CV e mortalidade. O FGF23 é secretado pelos osteoclastos e osteócitos e requer a presença de um co-receptor Klotho, inibindo o co-transportador de sódio-fosfato a nível do túbulo proximal e distal renais, resultando em espoliação de fosfato e de sódio. Este fator permite normalizar as concentrações de fosfato até estadios avançados da DRC, através da inibição da síntese de 1,25-hidroxi-vitamina D e supressão da síntese de PTH. Como a vitamina D₃ participa na regulação, crescimento e diferenciação dos cardiomiócitos, os efeitos a nível cardíaco são deletérios. (7,24)

Todo a remodelação vascular com degeneração, fibrose e calcificação da média, hipertrofia das células musculares lisas vasculares e aterosclerose, que surgem pela sinergia entre a DMO-DRC, disfunção endotelial, inflamação crónica, stress oxidativo e alterações do perfil lipídico, provocam rigidez arterial. Dá-se um aumento da espessura, da proporção de colagénio, e calcificação e fibrose da camada média. Consequentemente a rigidez leva a aumento da PAS e diminuição da pressão arterial diastólica (PAD) por retorno precoce das ondas de pressão refletidas na fase final da sístole, aumentando a pós-carga do VE, dificultando a perfusão das coronárias, e predispondo o doente a isquémia e mais tarde HVE compensatória e IC (Figura 1). Ora, nesta população caracterizada por alta prevalência de HTA, há uma perpetuação da rigidez. A PA elevada exerce stress mecânico na parede dos vasos, com maior degradação da elastina, e perda da elasticidade e *compliance* do vaso. As alterações hemodinâmicas que derivam da

rigidez vascular podem prejudicar ainda mais a função renal, pelas lesões na microcirculação. (1,9)

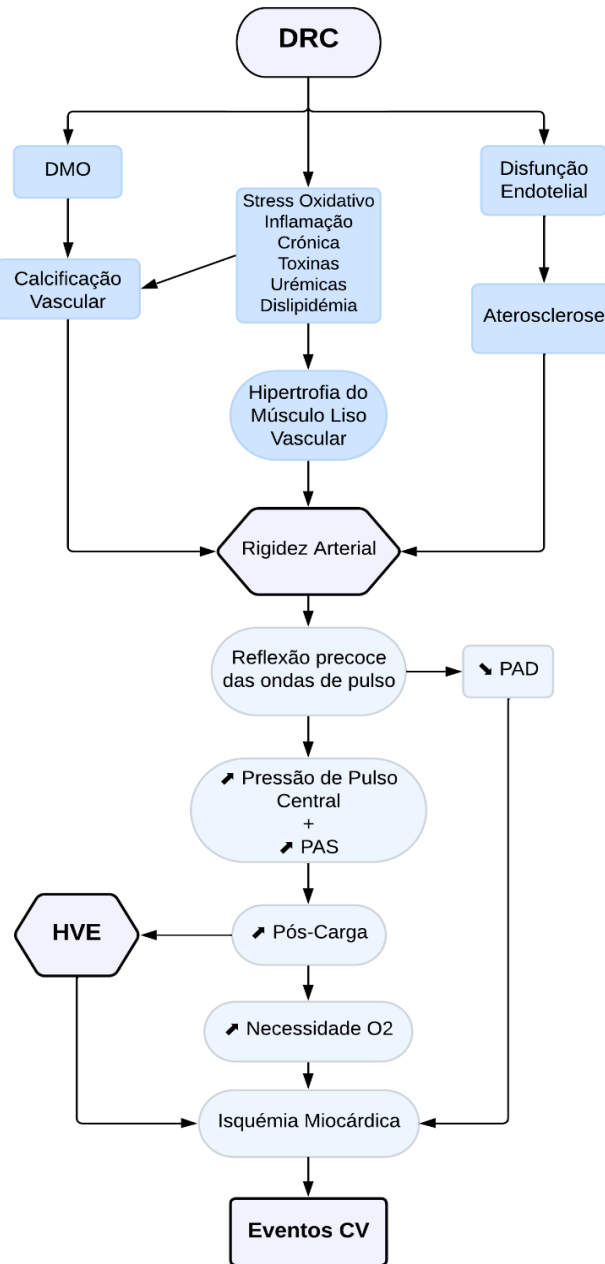


Figura 1. Influências dos FRCV no desenvolvimento de eventos CV, na DRC. Adaptado de *Ma et al.* (1) CV, cardiovasculares; DRC, Doença Renal Crónica; DMO, Doença Mineral Óssea; HVE, Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo; O₂, oxigénio; PAD, Pressão Arterial Diastólica; PAS, Pressão Arterial Sistólica.

O estado pró-inflamatório crónico com aumento de citocinas, catabolismo proteico, inibição da produção hepática de albumina e diminuição da massa muscular, são *hallmarks* da DRC. A citocinas pró-inflamatórias suprimem o apetite, para além de danificarem o endotélio vascular. (24) A inflamação implica aceleração do envelhecimento e senescência das células, com ativação de vias em vários tecidos e

aumento sérico de marcadores inflamatórios como a PCR, IL-6 e TNF- α e diminuição da albumina. A IL-6 tem grande valor preditivo na mortalidade CV. A ADMA aumenta a expressão de IL-6 e TNF- α , sendo o inibidor endógeno primário da ON sintase, reduzindo a biodisponibilidade de ON. (7) A IL-6, PCR, PTX3, fibrinogênio e leucocitose são preditores independentes de mortalidade na DRC. A relação entre a inflamação e a DCV ainda não é clara, e envolve interações complexas entre os vários fatores (22) Relativamente à malnutrição, o *protein energy waste* (PEW) ocorre em 30% dos doentes dialisados, concomitante a uma redução na massa magra e no tecido adiposo. Para além da baixa ingestão que aumenta a suscetibilidade a défices proteicos, a maioria dos doentes são idosos e já por isso com maior predisposição. A disbiose intestinal é outra potencial fonte de inflamação, assistindo-se a uma redução no rácio *bifidobacterium/enterobacteriaceae*. A sobrecarga de volume, acumulação de toxinas urémicas e o próprio efeito isquémico da HD levam a perda da integridade da parede do TGI e passa a ser possível translocação de bactérias intestinais e respetivas endotoxinas para a corrente sanguínea. Dá-se então uma reação em cadeia em que a inflamação induz stress oxidativo, que por sua vez estimula um estado pró-inflamatório. Esta inflamação sistémica persistente pode interagir com os FRCV tradicionais, potenciando-os, e contribuindo para o surgimento de eventos CV. (9,24)

Como o rim é fonte de enzimas antioxidantes, a perda progressiva da função renal dá lugar ao stress oxidativo, que resulta de um desequilíbrio entre estímulos pró-oxidantes, que tendem a aumentar, e antioxidantes, que tendem a diminuir. Este balanço leva a aumento da produção dos ROS com posterior inativação da sintase de ON através do aumento da atividade da ADMA, que promove disfunção endotelial, eventos CV e mortalidade. Esta ação é crucial para a patogénese da aterosclerose, mas também contribui para a própria progressão da doença ao promover isquémia renal, dano glomerular, apoptose e inflamação. Para além do dano no DNA e apoptose celular, os ROS ativam vias de sinalização que contribuem para a HVE (24). A própria HD leva a perda de substâncias antioxidantes e acumulação de produtos oxidativos ao ativar plaquetas, complemento e polimorfonucleares, e aumentar significativamente os níveis plasmáticos de ROS após a sessão. (23)

As toxinas urémicas atuam sinergicamente e cooperam com os diferentes FRCV. A urémia induz um ciclo vicioso de translocação de toxinas pelas junções epiteliais intestinais, inflamação sistémica e disfunção endotelial. A disfunção endotelial corresponde a uma incapacidade na vasodilatação intrínseca do endotélio, por diminuição na síntese ou biodisponibilidade de ON, seja pela inativação da ON sintetase ou pelo défice de L-arginina na DRC, substrato para a síntese de ON no endotélio. (9) Os produtos urémicos estimulam a atividade oxidativa dos leucócitos e as suas interações

com o endotélio, infiltração de macrófagos e monócitos nas placas ateroscleróticas, reduzem a proliferação endotelial e inibem a produção de ON, conduzindo a inflamação vascular, disfunção endotelial e calcificação vascular. São as toxinas urêmicas mais tóxicas, como a trimetilamina N-óxido (TMAO), p-cresol sulfato e indoxil sulfato, e não a ureia, que contribuem para as alterações. A HD não remove eficientemente os componentes de médio e alto peso molecular, e estes que ficam residualmente acumulados e por sua vez estimulam acumulação de outras substâncias potencialmente tóxicas. (9,25) No estudo HEMO observou-se que níveis elevados de TMAO estavam associados a maior risco de morte cardíaca, eventos CV e mortalidade por todas as causas. O p-cresol sulfato e indoxil-sulfato estão ligados a proteínas e por tal não são dialisáveis, associando-se a DCV e mortalidade, tanto em doentes dialisados como não dialisados. (7,22)

A anemia por déficit de EPO promove alterações estruturais e funcionais cardíacas com hipertrofia e dilatação do VE, disfunção diastólica e IC, como veremos na explicação da remodelação cardíaca. A correção da anemia com EPO pode promover regressão da HVE mas não parece haver benefícios nos *outcomes* CV. (9,24)

A transição fenotípica do metabolismo e perfil lipídico na DRC merecem especial enfoque, pelo seu papel na fisiopatologia do risco CV. Dá-se um aumento dos TG e VLDL, diminuição do HDL e alterações no LDL, que sofre carbamilação e estimula a produção de ROS e inativação da ON sintase. Além disso, há maior oxidação do LDL que o torna mais aterogénico e indutor de stress oxidativo, há mais LDL com resíduos de homocisteína, associada a maior citotoxicidade, e maior produção de um subtipo de LDL pequeno, denso e mais aterogénico. Pelo fenómeno de epidemiologia reversa, ao contrário da população geral, os baixos níveis de LDL no cerne da má-nutrição em estádios mais avançados da DRC correlacionam-se com maior mortalidade. Quando os níveis de colesterol aumentam para o extremo oposto, a mortalidade CV diminui na presença de inflamação e má-nutrição, mas aumenta na ausência destes estados. Pela existência deste viés, a KDIGO não recomenda a utilização do LDL como preditor de risco de *outcomes*. A hipertrigliceridémia é marcada e origina-se pelo déficit de lipoproteína lípase que cataboliza os TG. A diminuição da ApoA1, que promove efluxo de colesterol, e ApoM, que permite formação de precursores do HDL, faz com que se percam os efeitos anti-trombóticos, antioxidantes e anti-inflamatórios do HDL. A escassez de plasminogénios e o aumento de ApoC3 confere-lhe propriedades pro-apoptóticas. A diminuição da lecitina-colesterol acetiltransferase (LCAT), enzima que esterifica o colesterol e forma HDL, impede a maturação normal do HDL. O resultado é uma pior clearance do colesterol pela perda da função do HDL, promoção de inflamação e disfunção endotelial. (9,22,26)

A estimulação do SRAA e sistema nervoso simpático (SNS) vão sendo progressivamente mais elevadas com o declínio da função renal. Há maior *input* na arteríola eferente, com ativação do SRAA e secreção de renina, reabsorção de sódio e diminuição do fluxo renal. A hiperatividade simpática diminui a densidade de recetores β -adrenérgicos, dessensibilizando-os e promovendo disfunção dos cardiomiócitos, portanto, está associada a HTA, HVE, IC e progressão do dano renal. A DRC pode promover SAOS pelo aumento da quimioresponsividade ou retenção de fluídos, com colapso das vias aéreas inferiores, e a SAOS por sua vez, ao aumentar o tónus simpático e reduzir o parassimpático, afeta a estrutura e função cardíaca. (24)

Tabela 1. Fatores de Risco Cardiovascular Tradicionais e Não Tradicionais (9)

Tradicionais	Não Tradicionais
<ul style="list-style-type: none">▫ Hipertensão Arterial▫ Diabetes▫ Tabagismo▫ Idade Avançada▫ Obesidade▫ Sedentarismo▫ Dislipidémia▫ Sexo Masculino▫ Antecedentes Familiares de DCV prematura	<ul style="list-style-type: none">▫ Calcificação Vascular e Valvular▫ Rigidez Arterial▫ Sobrecarga de Volume▫ Inflamação Crónica▫ Stress Oxidativo▫ Disfunção Endotelial▫ Anemia▫ Toxinas Urémicas▫ Má Nutrição▫ Doença Osteometabólica (DOM-DRC)▫ Hiperativação Neurohormonal▫ Perfil Lipídico▫ Hiperhomocisteinémia

Todos estes fatores aceleram a progressão de patologias pré-existentes ou fazem com que surjam de novo, como a aterosclerose coronária, HVE, fibrose miocárdica, calcificação e arritmias. O grande objetivo da nefrologia é atuar precocemente nos fatores de risco para impedir que a DRC progrida para estadios mais avançados, onde a expressão clínica se começa a sentir de forma mais abrupta, pondo a vida do doente em risco.

2.2. Terapia de Substituição Renal

2.2.1. Conceito

A terapia de substituição renal (TSR) abrange os diferentes tipos de técnicas que permitem substituir parcial ou totalmente a função renal, para alívio das consequências do síndrome urémico, de forma aguda ou crónica, como a hemodiálise, diálise peritoneal (DP) e transplante renal. A educação multidisciplinar do doente para a TSR deve começar quando este atinge o estadio 4 da DRC (TFG < 30 ml/min/1,73m) ou quando haja grande probabilidade (>10%) de progredir para DRT nos próximos 12 meses, orientando-se o paciente na escolha da modalidade de tratamento que mais se enquadre nos seus objetivos, benefícios e riscos, estado funcional, entre outros. Para o cálculo do risco de progressão para DRT pode ser usada a *Kidney Failure Risk Equation*. As diferentes opções terapêuticas serão transplante, HD, num centro de diálise ou no domicílio, diurna ou noturna, DP contínua em ambulatório ou automatizada, adiamento da diálise ou cuidados paliativos. A KDIGO sugere que a diálise seja iniciada quando surjam sintomas ou sinais atribuíveis à DRT como serosite, prurido, distúrbios acido-base, incapacidade de controlo da sobrecarga de volume ou PA, deterioração nutricional refratária a intervenções na dieta e/ou disfunção cognitiva. (8,27–29)

2.2.2. Hemodiálise

2.2.2.1. Conceito

A diálise constitui um meio que permite alterar a composição de uma solução ao expô-la a outra solução, entre uma membrana semipermeável através da qual há passagem de substâncias por diferentes mecanismos. O transporte dá-se por difusão passiva e convecção ou ultrafiltração (UF). Na difusão, o movimento de solutos é livre, conforme o seu gradiente de concentração, tamanho e peso molecular. Na convecção, há uma pressão negativa que gera um gradiente de pressão hidrostática, a água move-se na direção do compartimento do dialisado e os solutos são arrastados pelo solvente, independentemente dos gradientes de concentração dos solutos. O fluxo de solutos depende de fatores do própria soluto, da membrana, do fluxo e gradientes entre os dois compartimentos. Logicamente, moléculas ligadas a proteínas serão muito pouco filtradas pela membrana. A totalidade do sistema de diálise é composta por um circuito extracorporal, a máquina de diálise, o dialisador e o sistema de purificação de água. Ao longo de todo o circuito existem monitores de pressão, temperatura e concentração, detetores de bolhas de ar e de extravasamento de sangue nas linhas.

O dialisador contém dois compartimentos, um deles com sangue do doente e o outro com o banho de diálise. O banho dialítico é constituído por água purificada, sódio, potássio, cálcio, magnésio, cloreto, bicarbonato e glicose, e difere do sangue pela

ausência de solutos urémicos, que estão em excesso no doente. Isto significa que quando os dois fluídos são postos em contacto haverá movimento dos solutos urémicos para o dialisado. Para impedir que as concentrações se igualem entre os dois compartimentos, e continue a existir um gradiente de concentração para remover as toxinas urémicas do sangue do doente, os fluídos são bombeados em direções opostas, num mecanismo de contracorrente. Assim, o banho de diálise já com os solutos vindos do paciente é continuamente substituído por um novo banho de diálise, e o sangue dialisado é substituído por sangue ainda não dialisado.

O circuito extracorporeal divide-se numa parte arterial e numa parte venosa. O sangue sai pelo acesso e entra na linha arterial, é movido através de uma bomba, passa pelo dialisador e sai pela linha venosa onde volta a fluir para o paciente. Antes de chegar à bomba, a linha arterial permite colher sangue e infundir soluções nomeadamente para o *priming* do circuito antes da sessão e lavagem depois da sessão. A pressão na linha é medida pré-bomba, e esta será a zona de pressão negativa, dentro de certos limites pré-definidos (-50 a -200), a partir dos quais é disparado um alarme e a bomba é desligada automaticamente. A pressão do segmento pós-bomba e da linha venosa são sempre positivas. Se houver desconexão ou obstrução por coágulos os alarmes disparam segundo os intervalos de pressão. Pode acontecer que as pressões não se alterem mesmo com a desconexão das agulhas e não disparem o alarme, por isso é necessário existirem também os sensores de extravasamento de sangue. O detetor de ar e a *bubble trap* também estão na linha venosa e impedem a entrada de ar na circulação do doente.

O circuito do banho de diálise consiste num sistema de purificação da água, um compartimento de mistura da água com os concentrados básico e ácido com eletrólitos líquidos ou em pó, monitores de condutividade, temperatura, extravasamento e pressão de efluxo do dialisado, uma válvula de emergência que permite desviar o banho de diálise caso os parâmetros estejam fora dos limites, e controlo volumétrico que irei mencionar mais à frente nesta tese. Existem também monitores da recirculação do sangue no acesso, monitores da concentração de ureia para calcular a eficácia da diálise, e moduladores de concentrações para criar perfis predefinidos manuais ou automáticos que regulam as concentrações de sódio, bicarbonato ou a taxa de UF ao longo da sessão. O monitor de condutividade permite manter as concentrações de solutos em determinados intervalos para impedir soluções de diálise hiper ou hiposmolares, e naturalmente distúrbios eletrolíticos.

O dialisador é o local onde os dois fluídos entram em contacto e apresenta 4 aberturas de entrada e saída, duas para o banho de diálise e duas para o sangue, separadas por uma interface, a membrana. O efluente sai por um lado e o dialisado entra no extremo oposto. O sangue flui dentro das fibras do dialisador numa direção e o dialisado flui externamente a estas fibras, na direção oposta. Os diferentes dialisadores têm diferentes capacidades de depuração máxima que conseguem teoricamente atingir, para determinado soluto: coeficiente de transferência de massa, K_{OA} , que depende da área de superfície da membrana e da permeabilidade do dialisador ao soluto em questão. As diferentes membranas têm diferentes permeabilidades em função da área de superfície, espessura da membrana e do tamanho dos poros: coeficiente de UF, K_{UF} . As membranas de alto fluxo têm poros de maior tamanho e deixam passar moléculas como a $\beta 2$ -microglobulina e o $TNF-\alpha$, e as de baixo de fluxo de menor tamanho, ao passo que a eficiência depende da área. As membranas de alta eficiência têm uma elevada área de superfície, mas podem variar na porosidade.

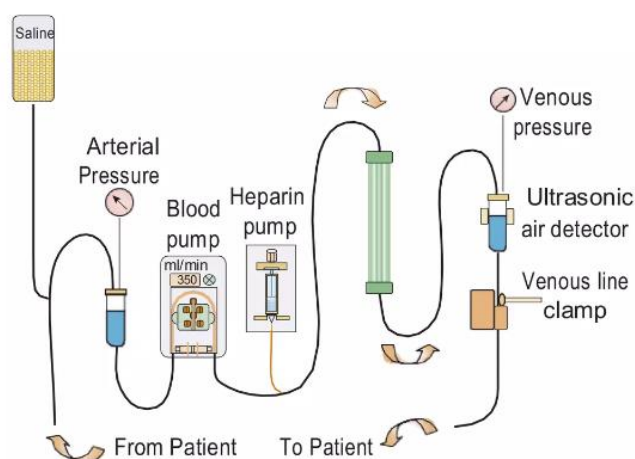


Figura 2. Circuito Extracorpóreo Simplificado. Retirado de *Nissenson AR, Fine RN, Mehrotra R, Zaritsky J. Handbook of Dialysis Therapy. 6th ed. Elsevier 2023*

A ureia está distribuída pela água corporal total e difunde-se livremente através das membranas celulares, permitindo que no final da diálise haja uma redistribuição equitativa pelos compartimentos intra e extracelular. Como a redistribuição intercompartimental não é imediata e demora algum tempo, a concentração de ureia no compartimento hemático durante a diálise é bastante inferior à do interstício. O chamado *rebound* da ureia corresponde a um aumento abrupto pós-dialítico da urémia pela difusão a partir do interstício, com equilíbrio de concentrações, que demora entre 30 a 60 minutos. O balanço da ureia, e conseqüentemente a urémia, dependem da taxa de remoção pela diálise, da taxa de geração pelo catabolismo proteico hepático e do volume de água corporal onde está distribuída, logo o estado nutricional do doente é um

fator importante. A taxa à qual a ureia é filtrada no dialisador vai diminuindo com o tempo porque a urémia também diminui proporcionalmente, por isso, ao longo da semana de tratamento, a urémia desce até um plateau durante a diálise e sobe linearmente no período interdialítico.

A remoção da ureia é expressa pela taxa de redução da ureia (URR) ou índice Kt/V . O URR, corresponde à percentagem da diminuição da concentração sérica da ureia com a diálise. O Kt/V é o produto do K , clearance do dialisador (em L/h), com o tempo da sessão, t (em h) a dividir pelo volume total de água corporal, V (em L) que representa o volume de ureia. Se o Kt/V for 1, significa que toda a ureia corporal foi removida ($K*t = V$). O K depende da área de superfície do dialisador, do fluxo de sangue no dialisador (Q_b), do fluxo do banho de diálise (Q_d) e da permeabilidade da membrana ao soluto em questão, mas não depende da concentração dos solutos. O Kt/V é preferível ao URR porque este último mede apenas concentrações de ureia, e não a depuração *per se*. Existem duas fórmulas do Kt/V que diferem entre si exatamente pelo facto de terem ou não em conta o *rebound* da ureia. O *single-pool* Kt/V ($spKt/V$) corresponde à fórmula não equilibrada que utiliza o nitrogénio ureico no sange (BUN) pós-dialítico medido imediatamente no final da diálise. O Kt/V equilibrado (eKt/V) utiliza o valor do BUN após 30 a 60 minutos do final da diálise, sendo mais preciso e fisiológico, e por isso o eKt/V será sempre menor que o $spKt/V$.

2.2.2.2. Técnicas e Esquemas

As técnicas convectivas têm a vantagem de conseguir remover solutos de maior peso molecular que não são filtrados na HD convencional, como a β_2 -microglobulina, molécula que prediz morbimortalidade na DRT. Outros benefícios são a preservação da função renal residual, menor perfil inflamatório e redução de episódios hipotensivos e das suas consequências CV através da redução na acumulação de calor intradialítica e melhor remoção de mediadores inflamatórios. Para se conseguir o arraste de solutos com a água gera-se pressão negativa no compartimento do banho de diálise ou pressão positiva no compartimento hemático. Pode diminuir-se a pressão oncótica ou aumentar a pressão hidrostática hemáticas, através da diluição do sangue antes de chegar ao dialisador, ou aumentar o fluxo sanguíneo, a grosso modo, aumentando a quantidade de solvente que passa no dialisador. Na hemofiltração (HF), dado o grande volume de fluido que é removido do doente por convecção torna-se necessário repô-lo parcialmente para manter a volémia do doente, infundindo-se um líquido, que também vai promover o mecanismo de arrasto por solvente. Este líquido de substituição é produzido no próprio

circuito (*on-line*), é semelhante ao plasma, mas não tem toxinas urêmicas, por isso estas saem no efluente e não voltam a entrar no circuito. Como os solutos são arrastados pelo líquido de substituição, independentemente do seu tamanho, o fator que vai influenciar este transporte é o coeficiente de extração, que depende das características da membrana e do soluto.

A hemodiafiltração (HDF) combina a difusão e a convecção, através de uma membrana de alto fluxo. A depuração vai depender do coeficiente de extração e do volume total ultrafiltrado, ou seja, a soma do líquido removido do doente e líquido de substituição infundido. A UF retira líquido ao doente, ao que se chama de volume convectivo ou volume de UF, e a quantidade de volume UF que excede o volume necessário para atingir a perda de peso alvo é repostado pelo líquido de substituição. A HDF diferencia-se pelo local de entrada do líquido de substituição, podendo ser pós, pré-dilucional ou misto. No modo pós-dilucional, o líquido é adicionado ao sangue a jusante, quando este sai do dialisador, o que é muito bom para a depuração dos solutos urêmicos que estarão mais concentrados a este ponto, mas quando o Q_b é baixo há maior probabilidade de hemoconcentração no dialisador. Este modo vai permitir que o líquido arrefeça ao passar pela linha adicional antes de chegar à câmara venosa. No modo pré-dilucional, o líquido é infundido a montante, antes do sangue passar no dialisador. Desta forma, os solutos estarão menos concentrados e a depuração será menor, para um mesmo volume de substituição, devendo-se duplicar este volume para obter a mesma eficácia que o modo pós-dilucional, contudo evita-se a hemoconcentração. No modo misto, uma parte do líquido é infundido a montante e outra a jusante do dialisador, evitando as desvantagens dos outros dois modos mas mesmo assim continua a ser necessário aumentar em 30% o volume de substituição. Na HDF, o Q_b tem de ser relativamente alto (350 a 400 ml/min), a resistência ao sangue baixa (fibras com diâmetro >200 micrómetros), a membrana deve ser de alto fluxo (grande área), com um coeficiente de extração da b₂-microglobulina superior a 0,6 e alta permeabilidade hidráulica (KUF > 50 ml/h por mmHg).

De entre as técnicas de hemodiálise, a evidência sugere a HDF *on-line* com membrana de alto-fluxo como a mais eficiente. Esta combina os benefícios dos dois mecanismos de transporte e parece melhorar também a sobrevivência à conta do efeito positivo na remoção de solutos e na estabilidade hemodinâmica do doente, que possibilita melhor controlo do *status* de volume. (17,30)

A ultrafiltração isolada (UFI) é uma técnica complementar à diálise, usando-se tipicamente antes de uma sessão de HD, para ajudar na remoção do excesso de sobrecarga hídrica em doentes em que não é possível remover tudo por HD convencional. Coloca-se o banho de diálise em *bypass*, ou seja, não se usa banho de diálise nem há

difusão. Estabelece-se uma pressão negativa no compartimento do dialisado para arrastar o fluido do compartimento hemático nessa mesma direção, removendo-se. A UFI remove essencialmente líquido e não solutos, devendo-se seguir sempre de um período de hemodiálise para garantir boa eficácia.

O esquema convencional de hemodiálise envolve 3 sessões semanais, cada um com duração de 3 a 5 horas, até 12 horas por semana. Existem outros esquemas de diálise, como a hemodiálise intensiva, com maior duração e frequência das sessões, em ambiente domiciliar e/ou noturnas. Dentro da diálise intensiva temos a HD de longa duração (>5h) durante os convencionais 3 dias por semana, e temos também a HD frequente, 5 a 7 sessões semanais, que poderá ser curta (1,5h a 3h), convencional (3 a 5h) ou longa (>5h). A HD frequente de curta duração é também chamada HD diária, e a HD frequente de longa duração será a HD noturna. Com estas modalidades, ao aumentar o tempo semanal e a frequência das sessões de diálise há uma melhor remoção de solutos, menor necessidade de UF agressiva, evitam-se períodos interdialíticos longos, há menor necessidade de anti-hipertensores e quelantes do fosfato e os pacientes notam menor ocorrência sintomas. No entanto, como as sessões são frequentemente realizadas no domicílio é preciso uma boa adesão e compromisso da parte do doente, condições habitacionais apropriadas, monitorização e cuidados assistenciais e técnicos, e há maior risco de complicações do cateter. Relativamente à HD, *stunning* miocárdico e tempo de recuperação dos doentes, os esquemas de diálise intensiva mostram benefícios face à HD convencional, contudo os benefícios desta modalidade não se traduzem de forma clara numa melhoria dos *outcomes*. (9,27,31)

A prescrição da diálise deve ser individualizada, monitorizada e recalculada sempre que necessário. Para assumirmos que a diálise está a ter eficácia é preciso que garanta o bem-estar do paciente, otimização do estado nutricional e do *status* de volume e controlo de comorbilidades, não se limitando a uma simples medição da remoção de solutos. Deve-se ter em conta a seleção do tipo de diálise, o tipo de acesso vascular, dialisador, membrana, esquema e tempo de cada sessão, composição do dialisado e a taxa de UF.

Para prescrever uma dose, a base teórica reside na remoção de ureia, independentemente do nível sérico, com medições da URR, $spKt/V$, eKt/V e Kt/V standard semanal ($stdKt/V$). Para a diálise ser considerada eficaz, é recomendado um valor mínimo de $spKt/V$ de 1,2 para o esquema de diálise convencional de três vezes por semana, e um $stdKt/V$ de 2,1 independentemente do esquema terapêutico, uma vez que este valor é o correspondente semanal do esquema convencional com $spKt/V$ de 1,2. Na

verdade, deve ser prescrito um Kt/V de 1,4 para assegurar que este se mantém acima de 1,2. (27)

2.2.2.3. Epidemiologia

Tanto a prevalência como a incidência de diálise em Portugal são excepcionalmente altas e prevê-se que haja cada vez mais doentes a iniciar TSR. Em 2022, dos 2705 doentes que iniciaram TSR, 23,6% tinham mais de 80 anos, 82,7% começaram HD, 9,5% DP, 0,8% transplante renal e 7% optaram por tratamento conservador. Houve crescimento na incidência de transplante renal (+10,2%) nomeadamente no transplante com dador vivo, e um aumento na incidência, mortalidade e taxa de peritonites na DP. No final de 2022, calculam-se 21357 doentes prevalentes, dos quais 21,3% tinham mais de 80 anos e 60,3% estavam em hemodiálise. Entre 2021 e 2022 assistiu-se a uma diminuição de 0,5% na incidência e um aumento de 2,2% da prevalência da hemodiálise, contudo os números mantêm-se altos em relação a outros países. Segundo os dados referentes ao último relatório anual da USRDS, Portugal está em 2º lugar da Europa e em 10º lugar mundialmente no que toca à incidência de TSR, e em 1º lugar da Europa e em 6º lugar no mundo, na prevalência de TSR. (6,11)

A maioria dos doentes hemodialisados são do sexo masculino, com DM e idade superior a 65 anos. A técnica mais frequentemente utilizada foi a HDF (56,3%) seguida de HD de alto fluxo (42%) e o acesso foi o cateter tunelizado em doentes incidentes (54,5%) e fístula arteriovenosa (AV) em doentes prevalentes (73,4%). A idade média de início da HD é de 68,3 anos, a maioria dos doentes (91,8%) realiza HD em centros de diálise, a principal etiologia é a DM (26,6%), seguida da HTA (12,6%) e doença refratária à DP ou ao transplante (12,6%). (11)

Portugal caracteriza-se por elevadas incidências de DM e HTA, obesidade, alto consumo de sal, tabagismo e sedentarismo, mas também envelhecimento populacional e referenciação tardia para nefrologia. A elevada prevalência de fatores de risco para a DRC em conjunto com uma má atuação preventiva nomeadamente a nível dos cuidados de saúde primários, leva a uma maior progressão para DRT e, por conseguinte, uma maior incidência de diálise. O acesso universal, boa distribuição geográfica e participação pelo SNS, facilitam a adesão à TSR. A verdade é que há um grande número de pacientes a iniciar diálise anualmente que excede o efluxo por transplante renal, morte ou recuperação da função renal e, portanto, é a incidência que atualmente determina a elevada prevalência de doentes em diálise no nosso país. (14,32)

2.2.2.4. Temperatura do Banho de Diálise

A temperatura da água purificada é ajustada no sistema, mantendo-se num intervalo entre os 37 e 38°C. Este aquecimento gera algum gás que forma bolhas, removidas pelo mesmo princípio do *bubble trap*. Caso a temperatura, medida em tempo real, esteja fora dos limites pré-definidos, o banho de diálise é desviado pela mesma válvula de *bypass* que responde às alterações da condutividade, impedindo-se hipotermia ou hipertermia, e respetivos sintomas. Da mesma forma que as concentrações de sódio podem ser ajustadas perante a medida da depuração face às alterações na condutividade, a temperatura também pode ser automaticamente ajustada através de dispositivos de monitorização da temperatura do sangue (BTM). Quanto maior a temperatura do dialisado, melhor a difusão dos solutos, mas os riscos da acumulação de calor com hemólise dos eritrócitos, arritmias e desnaturação proteica, limitam em muito a segurança da diálise. Ao contrário, a redução da temperatura do dialisado faz com que seja necessário aumentar o tempo de diálise a 8% por cada 3°C abaixo de 37°C, devido à menor difusão de solutos (2,27)

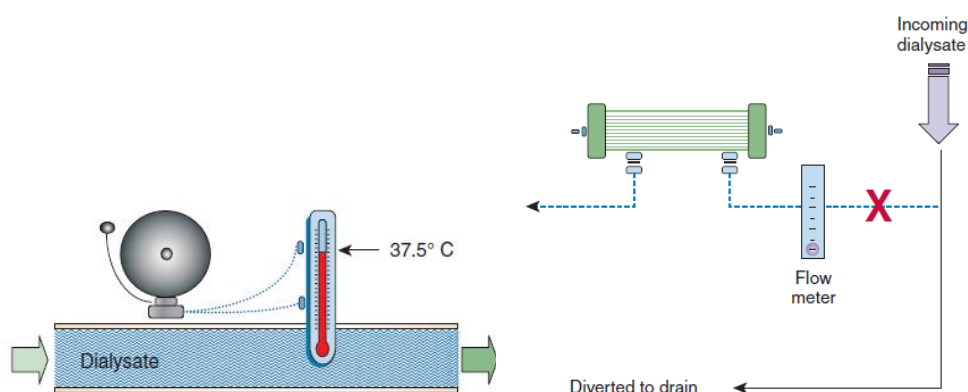


Figura 3. Termómetro, alarme e mecanismo de *bypass* do banho de diálise. Retirado de *Nissenson AR, Fine RN, Mehrotra R, Zaritsky J. Handbook of Dialysis Therapy. 6th ed. Elsevier 2023.*

2.2.2.5. Complicações Agudas

A HD está associada a complicações imediatas como HID, fadiga, câibras, cefaleia, convulsões e outras. A HID, a mais frequente (33), associa-se a pior mortalidade, hospitalizações, readmissões, tromboembolia do acesso vascular, isquémia, HVE e hipervolémia crónica, e menor qualidade de vida dos doentes. *Larkin et al.* comenta que ainda não se sabe se a HID será um fator causal para estes *outcomes* ou apenas consequência das comorbilidades desta população, nomeadamente da doença

CV. (34) A HD exerce stress CV significativo, traduzido em isquémia intradialítica subclínica mas detetável, e a repetição destes episódios de isquémia predispõe ao desenvolvimento de IC. A morbidade intradialítica é a expressão clínica do stress sistémico associado à HD e terá um papel crónico como modificador da doença, agravando comorbilidades pré-existentes e fomentando o aparecimento de novas, especialmente em doentes mais velhos. (35,36)

Tabela 2. Complicações Agudas Intradialíticas

Complicações Agudas
<ul style="list-style-type: none">▫ HID▫ Cãibras▫ Náuseas e vómitos▫ Cefaleias▫ Dor torácica▫ Fadiga Pós-dialítica▫ Prurido▫ Síndrome de Desequilíbrio da Diálise▫ Embolia gasosa, trombose, hemólise, <i>first-use syndromes</i>, etc.

Dependendo da definição, estima-se que a **HID** ocorra em 15 a 50% das sessões, e pode ser episódica ou persistente (9). As *guidelines* de 2007 da *European Best Practice Guidelines* (EBPG) definem HID como uma redução na PA e/ou sintomatologia com necessidade de intervenção, propondo a definição da *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) correspondente a uma diminuição da PAS ≥ 20 mmHg em relação ao valor do início da diálise ou diminuição da pressão arterial média (PAM) de 10mmHg associada a sintomas como desconforto abdominal, náusea, vómitos, cãibras, tonturas, agitação e ansiedade, ou necessidade de intervenção médica. (37) Uma outra definição poderá ser uma PAS < 90 mmHg (33). Como apontarei mais à frente, a falta de uma definição concisa faz com que a interpretação dos resultados de estudos seja complexa, e tal impede-nos de tirar conclusões claras.

Pacientes mais velhos, diabéticos, com maior tempo médio em diálise, com hipotensão prévia, infeções sistémicas, patologia cardíaca de base, hemorragias, hipoalbuminémia, hiperfosfatemia, disfunção autonómica e uso de nitratos têm maior predisposição a HID. Os fatores de risco inerentes à diálise são sem dúvida a UF agressiva, tempos de sessão curtos, a redução rápida da osmolaridade plasmática e a determinação incorreta do peso seco, subestimando-o. Relativamente à clínica, a HID pode ser assintomática ou expressar-se por tonturas, cãibras, náuseas, vómitos, dispneia

em repouso, e pode ser precedida de sintomas vagais como bocejo, suspiros ou rouquidão. (9,38–40)

O tratamento de uma crise hipotensiva intradialítica consiste em restabelecer o volume circulante efetivo: colocar o paciente em posição de *Trendelenburg*, reduzir ou parar a UF, administrar oxigénio e, se refratário, administrar um bólus de NaCl isotónico a 0,9% ou hiperosmolar, dextrose hipertónica, ou albumina. Caso haja recorrência de episódios pode-se administrar midodrina (2,5 ou 5 mg) 15 a 30 min antes da sessão, levocarnitina 20 mg/Kg/sessão IV, ou sertalina 50-100 mg/dia via oral. Pode ainda recorrer-se a esquemas de HD intensiva ou mudar de modalidade, para HDF ou DP. (9,28,34,38)

A melhor forma de prevenir a HID é pela aferição correta do peso seco. Deve-se avaliar regularmente o estado de hidratação e o peso do doente, e monitorizar a PA e a frequência cardíaca (FC) para antecipar episódios de HID (37). É importante não exceder 5 g/dia de consumo de sal, para não haver tanta sobrecarga hídrica interdialítica. O tratamento da anemia com EPO e da IC ou arritmias dos doentes é benéfico. A EBPG recomenda evitar a ingesta alimentar intradialítica e Davenport *et al.* refere o aumento do fluxo sanguíneo gastrointestinal como precipitante da HID, contudo a maioria dos doentes são diabéticos e por isso não convém estarem em jejum, protelando-se a alimentação para o final da sessão no caso de sintomas hipotensivos. Quanto aos fármacos anti-hipertensores há algum debate, com estudos a não mostrar vantagens dos IECAs e ARA. O carvedilol permite melhores *outcomes* em doentes com IC mas está associado a maior número de episódios de HID, podendo impedir o aumento compensatório da FC. Assim, não se deve parar rotineiramente a toma no dia da sessão, mas ter em atenção a farmacodinâmica de cada medicamento. (9,38–40) No que concerne à diálise e ao dialisado, pode reduzir-se a taxa ou recorrer a controlo volumétrico da UF, através de dispositivos de monitorização da volémia (BVM). Os BVM monitorizam continuamente e modulam a volémia relativa, com feedback automático ou manual, ajustando a taxa de UF e a concentração de sódio do dialisado de acordo com as necessidades, face a um perfil memorizado individual das variações da volémia. Recorrem à hemoconcentração, ou seja, às alterações no hematócrito (Hct) ou hemoglobina (Hb) para medir alterações da volémia. Isto permite melhor avaliação do peso seco e prediz os momentos em que estamos perto de um limiar hipotensivo. No início da diálise, com maior quantidade de volume em excesso no espaço intersticial, não há grandes alterações na volémia relativa, mas quando um paciente se aproxima do peso seco alvo, começam a ver-se alterações mais significativas com as mesmas taxas de UF. O declive da curva da volémia relativa reflete a estabilidade hemodinâmica do paciente. Se a queda for gradual então a perda de volume intravascular está a ser compensada pelo

refilling, ao contrário, quando a taxa de UF excede o *refilling* a queda da curva é mais abrupta. Como a hipovolémia intradialítica não provoca quedas significativas do Hct, os BVM não mostram grande utilidade na prevenção da HID. (39,41) A composição do dialisado deve manter níveis de $\text{Ca}^{2+} \geq 2,25 \text{ mmol/L}$ e $\text{Mg}^{2+} \geq 1.0 \text{ mmol/L}$. Atualmente os dialisados com bicarbonato têm muito pouca concentração de acetato (3-4mmol/L) mas os melhores parecem ser os dialisadores que substituem o acetato por citrato. Também se pode reduzir a temperatura do banho dialítico. Esta técnica e o seu mecanismo fisiopatológico serão explicados detalhadamente mais abaixo. Geralmente a HF e HDF de alto volume (hvHDF) provocam menos hipotensão comparativamente à HD. Isto deve-se à maior perda de calor com a HDF pelo circuito, mesmo aquecendo o líquido de substituição, de forma que os perfis da PA são semelhantes ao utilizar dialisado frio e técnicas convectivas. Ao remover o fluido de forma constante e linear ao longo do tempo, há menor risco de HID, comparativamente a períodos intermitentes e perfis pulsáteis de UF. Isto justifica o benefício dos esquemas intensivos relatados acima. Taxas de UF superiores a 13 ml/kg/h acarretam maior risco de HID, comorbilidades associadas, e sede pós-dialítica com aumento do peso inter-dialítico, perpetuando um ciclo de acumulação de fluido. (9,38–40)

No período interdialítico, os doentes DRT ganham uma quantidade substancial de peso mas mantêm a natremia, o que significa que há retenção de água e também de sódio, e ambos devem ser eliminados pela TSR. Concentrações elevadas de sódio conduzem a maior ganho de peso interdialítico e HTA, mas a menos HID, enquanto que um nível baixo reduz os ganhos de peso mas aumenta a incidência de HID, câibras e síndrome de desequilíbrio. Para prevenir a queda da osmolaridade plasmática que ocorre no início da diálise, essencialmente pela remoção da ureia, podem ser usados perfis de sódio, começando com valores mais altos e baixando-se a concentração de forma contínua ou por intervalos (desde 150 a 154 até 138 a 142mmol/L). Se a hidratação do espaço intersticial for baixa, o *refilling* intravascular vai ser lento. Aumentando o sódio no dialisado, pelo gradiente osmótico haverá maior translocação de água do compartimento intracelular para o intersticial, o que melhora o *refilling*. Caso contrário, com baixo sódio no dialisado, a água terá tendência a passar do compartimento extracelular para o intracelular, dificultando a reposição da volémia. É importante salientar que como os pacientes consomem diferentes quantidades de sódio e têm diferentes ganhos de peso interdialítico, é benéfico individualizar estes valores de acordo com a natremia. (9,37,39) Um dos problemas da HID é que o facto de ser necessário intervir leva a uma má eficácia da diálise, seja porque se para a UF ou pelo efeito das soluções salinas administradas, que provocam sede, hipertensão e ganho de peso

interdialítico, que vão conduzir a mais HID ao inibir os mecanismos compensatórios que veremos à frente, e por isso a modulação do sódio não deve ser usada por rotina, e prevenir estas crises é um objetivo premente. (34,37)

As **cãibras** são muito frequentes, sobretudo no primeiro mês de tratamento, surgem no final da sessão de diálise e são um motivo para interrupção precoce da sessão. Desconhece-se o mecanismo fisiopatológico, mas verifica-se maior predisposição em doentes com hiponatrémia, hipotensão, hipovolémia e UF rápida, situações que favorecem vasoconstrição, hipoperfusão da circulação muscular e isto incapacita o relaxamento do músculo. A hipomagnesémia, hipocalcemia e hipopotassemia pré-dialítica também podem ter importância. Para tratar, não é útil cessar a UF, o objetivo é aumentar a osmolaridade plasmática, com 23,5% de solução salina hipertônica, 25% de manitol ou 50% de dextrose em água, aumentar o sódio no dialisado ou utilizar perfis de sódio. Se prevenirmos o ganho de peso interdialítico deixa de ser necessário recorrer a UF agressiva, por isso deve-se aconselhar o doente a reduzir o consumo de sódio. No contexto de HID ou mesmo na síndrome de desequilíbrio da diálise, podem surgir **náuseas e vômitos**. O tratamento é sintomático, com antieméticos ou paracetamol, mas o mais importante é tratar e prevenir a HID que será a causa de base. Os doentes queixam-se frequentemente de **cefaleia**, tipicamente bifrontal com desenvolvimento intradialítico, pode tornar-se intensa e pulsátil, com náuseas e vômitos. Pode dever-se à acumulação de acetato ou NO, síndrome de desequilíbrio ou abstinência de cafeína por diminuição da concentração e medica-se com analgésicos orais. Caso a dor seja muito intensa ou atípica é relevante descartar causas neurológicas, como AVC hemorrágico. A **dor torácica** é um sintoma multifatorial provocado por hipotensão, angina, hemólise, embolia gasosa ou síndrome de desequilíbrio, e o tratamento é dirigido à causa. Cerca de 1/3 dos pacientes HD apresentam **fadiga pós-dialítica**, possivelmente pelo baixo débito cardíaco (DC), doença vascular periférica, depressão, mau condicionamento, hipocaliemia ou hipoglicémia, encefalopatia urêmica, miopatia por défice de L-carnitina e ação das citocinas libertadas durante a diálise, e a diálise intensiva permite uma recuperação mais rápida. O **prurido** é um sintoma crónico típico da DRT, que pode piorar com a diálise, pela imobilização do doente durante a sessão. O tratamento consiste na administração de anti-histamínicos e pomada ou óleos tópicos, podendo-se também considerar gabapentina, fototerapia com UVB, carvão ou nalfuranina. Deve-se excluir sempre reações de hipersensibilidade intradialíticas. A queda abrupta na urémia, em doentes com urémias elevadas no período interdialítico ou patologias que alterem o estado mental, a iniciar HD com dialisadores de alto-fluxo e sessões curtas, pode provocar **síndrome de desequilíbrio da diálise**. É relativamente raro, surge

tipicamente na fase final da diálise e manifesta-se por agitação, cefaleia, náusea, vômitos, visão turva, espasmos musculares, desorientação, tremor e hipertensão, convulsões ou coma. Caso os sintomas sejam leves e não haja relação causal certa o tratamento será sintomático, contudo se surgirem convulsões ou alteração do estado de consciência, a diálise deve ser interrompida de imediato e procede-se à estabilização do doente. Para prevenção pode recorrer-se ao BVM, dialisado com bicarbonato, perfis de sódio, iniciar a diálise em steps e reconhecer precocemente oscilações na urémia. Para limitar a redução inicial da urémia a <30%, pode-se diminuir o Qb. Esta queda da ureia sérica torna o plasma hipotónico, com influxo osmótico de água que leva a edema cerebral, daí a lentificação da remoção de solutos minimizar o risco. As **convulsões** são raras e tendem a ser generalizadas e de fácil controlo. Caso sejam focais ou refratárias convém estudar mais profundamente, e deve-se sempre parar a diálise, abordar a via aérea e investigar distúrbios metabólicos. (9,27,28)

Existem outras complicações, mais raras, como a embolia gasosa, trombose, hemólise e as reações ao dialisador, também chamadas “*first-use syndromes*” desde reações anafiláticas nos primeiros 30 minutos da sessão a reações menos pronunciadas e tardias. (9,28)

O stress sistémico cardiocirculatório induzido por HD (SCID) refere-se ao ciclo de flutuações na volémia e na PA e hidroeletrólíticas, com hipovolémia, hipotensão e hipóxia intradialíticas que provocam lesões teciduais sobrepostas às comorbilidades pré-existentes e ao curso natural da DRC, dano este que deixa os pacientes intolerantes à diálise e perpetua a incapacidade de resposta CV intradialítica. (9,42)

Podemos dividir o SCID em 2 componentes, um hemodinâmico e um não hemodinâmico. Os **stressores hemodinâmicos** serão a hipovolémia intradialítica e a hipervolémia interdialítica por sobrecarga hídrica, dois estados antagónicos que alternam entre si, o primeiro associado a hipotensão e o segundo associado a hipertensão. Na fase intradialítica aguda, a UF e a remoção rápida da volémia necessárias para alívio do peso ganho criam um ambiente de depleção intravascular durante a sessão que se traduz em hipovolémia. A taxa de *refilling* vascular, com redistribuição de fluidos pelo espaço intersticial, não é suficiente para compensar a taxa de UF e acaba por haver uma diminuição no volume circulante efetivo, que ativa o arco reflexo barorreceptor. Como esta população tem menor sensibilidade do reflexo barorreceptor e, pela calcificação vascular, menor quantidade de volume de reserva que possa ser alocado para compensar a queda da volémia, a PA torna-se dependente do DC, há uma resposta insuficiente e acaba por gerar-se hipotensão, com hipoperfusão miocárdica e interrupção ou encurtamento da sessão. Desta forma, não se atinge o peso seco alvo ou infudem-se de

soluções salinas para tratar a HID, criando um ciclo vicioso de sobrecarga hídrica. A fase interdialítica crônica associa-se a acumulação e sobrecarga hídrica extracelular, com hipertensão e edema pulmonar clinicamente significativos. Quando o ganho de peso é muito elevado, é quase impossível alcançar o peso seco numa sessão de 4 horas sem recorrer a taxas de UF ditas agressivas. A agressividade da remoção rápida e por vezes excessiva de sódio e fluído nos esquemas convencionais de HD 3 vezes por semana, contribuem largamente para este stress hemodinâmico sistémico. Quanto mais curtas e menos distribuídas forem as sessões e quanto maior for a taxa de UF, maior será o insulto hipovolémico e consequente isquémia dos tecidos. (22,35)

A hipoxemia, temperatura, oscilações eletrolíticas e reações de bioincompatibilidade são os principais **stressores não hemodinâmicos**. A hipoxemia resulta da incapacidade nas trocas gasosas ou do drive ventilatório, pelo aumento rápido do bicarbonato sérico e pela hipertensão pulmonar (HTP) dos doentes. Como veremos mais à frente, a temperatura corporal condiciona a capacidade da resposta CV à hipovolémia, incapacitando o aumento compensatório da RVP. Impossibilitando a estabilização dos valores da PA, há menor perfusão tecidual intradialítica, com consequências a curto e a longo prazo, tendo em conta que estes estímulos adversos vão repetir-se a cada sessão de diálise. (35) A bioincompatibilidade que resulta da exposição do sangue a um circuito extracorporal, impulsiona uma reação inflamatória com ativação de proteínas séricas, células e mediadores inflamatórios, amplificando-se ainda pelos produtos derivados de micróbios do dialisado. (42) Na sua passagem pelas linhas do circuito extracorporal, as proteínas plasmáticas colam-se à superfície das membranas hidrofóbicas, com deposição de Ig, C3 e fibrinogénio, e dá-se uma alteração da estrutura proteica, ativando o complemento e a cascata de coagulação. Pela ativação das células inflamatórias há aumento da bradicinina e é produzido ON, que apesar de ser filtrado pela diálise em algum grau, provoca vasodilatação e hipotensão, ou seja, episódios de HID. (22,39)

Tabela 3. Stressores Hemodinâmicos e Não Hemodinâmicos da HD

Hemodinâmicos	Não Hemodinâmicos
<ul style="list-style-type: none">▫ Hipovolémia Intradialítica▫ Hipervolémia Interdialítica	<ul style="list-style-type: none">▫ Hipoxémia▫ Temperatura▫ Oscilações eletrolíticas▫ Bioincompatibilidade

Lesão de órgãos-alvo

Os efeitos cumulativos do SCID nos doentes com elevado tempo médio em diálise repercutem-se em vários órgãos e levam ao aparecimento de patologias específicas. (35,42) Os FRCV tradicionais e não tradicionais, bem como o remodelamento cardíaco decorrentes da DRC torna-os altamente suscetíveis a isquémia miocárdica. Além desta influência, Selby menciona o papel da diálise na indução de isquémia miocárdica subclínica, refletida no aparecimento de anormalidades regionais da motilidade da parede (RWMA). O volume de UF, reduções na PAS, idade avançada e níveis de TnT estão associados a estes RWMA, e o surgimento destes aumenta significativamente o risco de mortalidade dos doentes (22,23). Veremos que a melhoria da estabilidade hemodinâmica e redução dos eventos hipotensivos através de técnicas de arrefecimento do dialisado previnem o aparecimento destas RWMA. (36)

Durante a sessão de HD, a redução da perfusão miocárdica faz com que alguns segmentos fiquem disfuncionais e afetam a motilidade cardíaca. Este é o mecanismo fisiopatológico do *stunning* miocárdico intradialítico. O *stunning* corresponde a uma redução temporária na perfusão e contratilidade miocárdicas, ou seja, uma disfunção do VE fruto da isquémia transitória. As RWMA são nada mais nada menos que a expressão clínica do *stunning*, precedem a sintomatologia e alterações eletrocardiográficas típicas da isquémia, são detetadas por ecocardiograma durante a diálise e desaparecem no final da sessão, ao cessar o stress hemodinâmico. O *stunning* pode determinar 3 *outcomes* distintos. O pior deles é a necrose miocárdica, com enfarte e fibrose, sem recuperação da funcionalidade cardíaca num segmento específico, disfunção sistólica se houver défice na contração, e/ou diastólica se houver défice no relaxamento. O miocárdio pode manter-se viável e “*stunned*”, com disfunção pós-isquémica prolongada, mas ainda reversível, nos casos em que a duração e a gravidade do insulto não cheguem ao ponto de causar necrose. Finalmente, quando a redução do fluxo coronário é crónica, o miocárdio torna-se hibernante, já com desdiferenciação celular e a disfunção contrátil será crónica. O fluxo sanguíneo nas áreas hibernantes é normal e há persistência de um metabolismo oxidativo, o que quer dizer que a perfusão se mantém, apesar da disfunção permanente. Pelo efeito cumulativo dos episódios de *stunning* no decorrer da remodelação cardíaca, pode desenvolver-se IC, particularmente quando a isquémia é repetida várias vezes por semana. Quanto maior o tempo médio em diálise dos doentes, menor será o benefício CV do transplante caso o façam, o que reflete as lesões cardíacas permanentes. McIntyre *et al.* sugere uma sinergia entre a vulnerabilidade ao aumento

das necessidades metabólicas miocárdicas e a diminuição do fluxo de reserva coronário, que poderão piorar as alterações morfológicas e funcionais segmentares. (35,36,43)

Além do miocárdio, a isquemia repercute-se também noutros tecidos como a substância branca, com leucocariose, atrofia e áreas de enfarte que a longo prazo conduzem a declínio cognitivo, demência e AVC. O TGI também é afetado, notando-se um aumento da translocação de bactérias e respetivas toxinas, que exercem efeito pro-inflamatório e contribuem para a patologia cardíaca. (35) Existem também alterações intradialíticas do ST-T assintomáticas, mas é difícil apurar a relação causal, pelo papel pro-arritmogénico das oscilações rápidas nas concentrações de eletrólitos. (44)

Mecanismos compensatórios

Perante a hipovolémia e hipotensão, o sistema cardiovascular tenta manter a perfusão tecidual através de vários mecanismos compensatórios, cardíacos e vasculares, que vão realocar a volémia para a circulação central: aumento da contratilidade cardíaca e FC (pelo tónus simpático e catecolaminas), *refilling* plasmático, venoconstrição e diminuição da *compliance* venosa, aumento do tónus arterial, e reflexos dos barorreceptores (Figura 4).

- **Diminuição da *compliance* venosa** – Para manter o enchimento cardíaco, há redistribuição central do sangue por venoconstrição nas circulações mais periféricas, como a cutânea e esplâncnica, segundo o fenómeno *DeJager-Krogh*. A vasoconstrição arteriolar provocada por uma queda da PA, é transmitida aos capilares cuja resistência aumenta. Ao aumentar a resistência, há uma diminuição do fluxo sanguíneo e da pressão de distensão das veias atrás dos capilares, gerando-se um *recoil* passivo. Este *recoil* leva a uma contração passiva dos vasos, e o sangue previamente sequestrado no leito venoso move-se, pelas veias centrais, em direção ao coração, compensando o retorno venoso. Para além da pressão de enchimento dos vasos, o tónus venoso é afetado diretamente pelo SNS e hormonas vasoativas. Os vasos esplâncnicos são inervados por fibras α -adrenérgicas que permitem um aumento da resistência esplâncnica perante hipovolémia, mediante o *DeJager-Krogh*. No caso dos vasos cutâneos é a pressão de distensão, controlada pelo tónus vascular, que controla a *compliance*. As circulações muscular e renal têm uma *compliance* tão elevada que faz com que não haja grande perda de sangue mediante o mesmo reflexo. (39,45)

- **Aumento do tônus arterial** – Como acabamos de ver, para manter o tônus venoso constante, deve-se manter um certo grau de constrição arteriolar pelo SNS. O aumento da RVP tem 3 efeitos: aumenta a resistência da circulação esplâncnica e cutânea com esvaziamento parcial e aumento do retorno venoso, há redução do fluxo renal e musculoesquelético, permitindo direcionar uma maior proporção do DC para regiões mais críticas, e, compensa a diminuição da PA quando o DC está baixo. (45) Os tecidos isquêmicos têm muito mais necessidades de ATP, e a sua produção leva a libertação de adenosina. A adenosina inibe a libertação de norepinefrina e aumenta a síntese de ON, conduzindo a vasodilatação periférica, e ultimamente hipotensão. A hipotensão, por sua vez, favorece isquemia, e esta leva a produção de mais adenosina. (46) Como veremos mais abaixo, a diálise a baixas temperaturas permite manter o tônus arterial, aumenta a RVP e mantém as veias contraídas.
- **FC e contratilidade** - O aumento do *input* simpático leva a taquicardia compensatória e aumento da contratilidade cardíaca que eleva o volume sistólico (VS), permitindo um esvaziamento cardíaco mais completo, sem necessidade de aumentar o volume tele-diastólico. O resultado é um aumento compensatório do DC. É importante ressaltar que se o retorno venoso e enchimento ventricular não forem suficientes, tentar bombear volumes diastólicos baixos não resultará numa boa perfusão tecidual. (45)
- **Reflexos autonómicos** – Os recetores cardiopulmonares e os baroreceptores são “desativados”, deixando de exercer inibição do *input* simpático. Os recetores cardiopulmonares são os primeiros a atuar e respondem a uma diminuição da pressão e do volume diastólico, aumentando o tônus simpático arteriolar, com vasoconstrição cutânea e muscular. A redução do fluxo nessas regiões propicia a redistribuição para a circulação central. Com a progressão do stress hipovolémico e queda abrupta da PAM, os baroreceptores desencadeiam libertação de catecolaminas, em simultâneo à renina, aldosterona e ADH. Segue-se vasoconstrição arteriolar, maior RVP, aumento da contratilidade e FC, e com reabsorção de sódio e água pelo SRAA. (39,45) Da mesma forma, quando a PA aumenta, a despolarização dos baroreceptores, aumenta a transmissão do potencial de ação ao núcleo do trato solitário, com diminuição da FC (parassimpática) e vasodilatação (simpática), e a PA volta aos limites normais. (47)

- **Refilling do plasma** – A passagem de água do espaço intersticial para o compartimento intravascular faz com que a volémia diminua apenas 5 a 20%. Como já vimos acima, o movimento de fluídos entre os dois compartimentos depende da taxa de UF, das concentrações de sódio e das proteínas plasmáticas, ou seja, pressão osmótica e pressão oncótica, e também por forças hidrostáticas dos capilares. Qualquer vasodilatador, como o acetato, dilata as arteríolas e aumenta a pressão hidrostática, inibindo o *refilling*. (46)

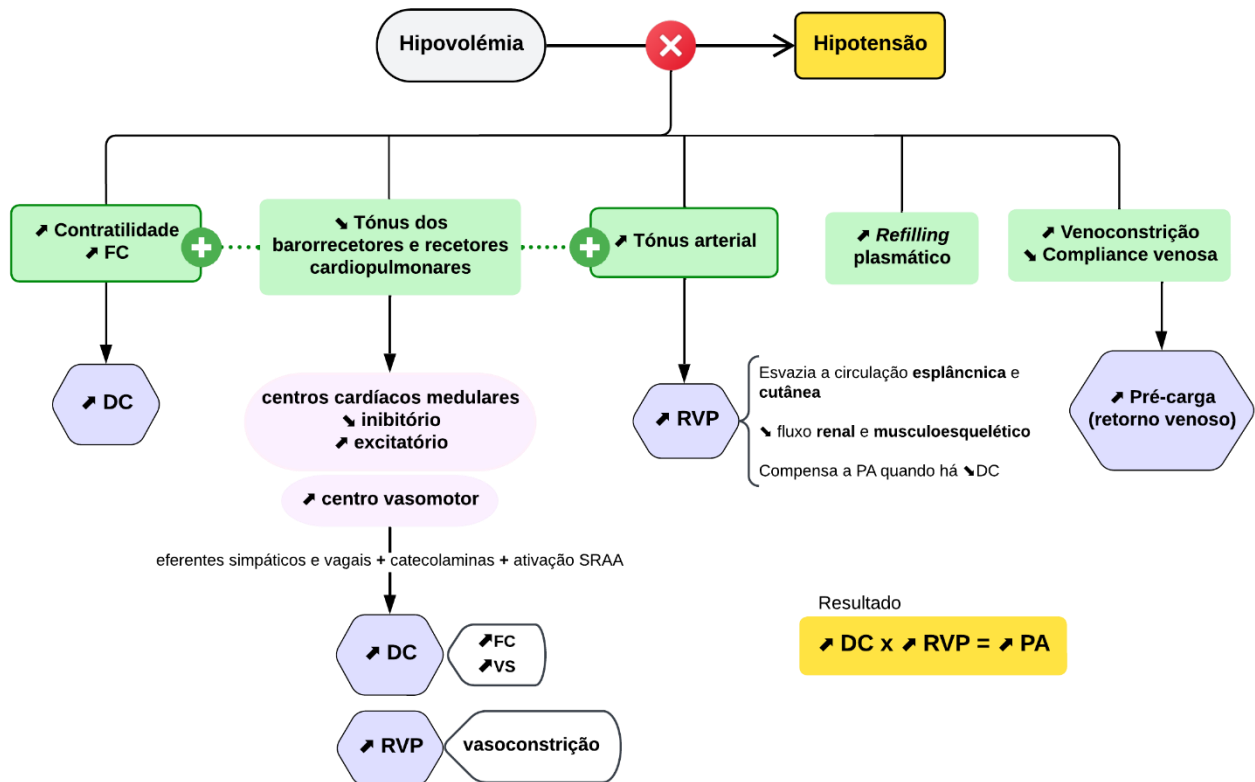


Figura 4. Mecanismos cardiovasculares compensatórios em resposta à hipotensão. DC, débito cardíaco; FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial; RVP, resistência vascular periférica; SRAA, sistema renina-angiotensina aldosterona; VS, volume sistólico

Particularidades dos doentes HD

O limiar hipotensivo difere individualmente e é influenciado pela capacidade da resposta cardiovascular. (41) Na população HD a resposta compensatória está visivelmente prejudicada, seja pelas comorbilidades inerentes à DRC ou pela própria hemodiálise. A totalidade da resposta CV envolve o gradiente térmico e o gradiente eletrolítico entre o paciente e o banho de diálise, a reserva cardíaca e hemodinâmica do próprio doente, bem como a sua capacidade de resposta ao stress neurohumoral. Os mecanismos compensatórios são prejudicados pela própria HD, que ao aumentar a temperatura core do paciente gera necessidade de responder à hipertermia, e esta

resposta antagoniza a resposta vasoconstritora à hipovolémia e cria instabilidade hemodinâmica. (34,35,48) É possível descrever uma falha sequencial dos mecanismos, que termina em HID. Em primeiro lugar há uma falha em manter a volémia, seguidamente, falha em manter o DC e, por último, falha em aumentar a RVP. Quando a RVP cai, a PA cai a não ser que o DC aumente, por isso, qualquer diminuição da RVP precipita hipotensão, uma vez que o DC está limitado pela hipovolémia e pouco enchimento ventricular.

- **Refilling plasmático** – A melhor forma de otimizar o refilling plasmático é recorrendo a um perfil de sódio que inicie com uma concentração elevada, acelerando o refilling, e baixe gradualmente no decorrer da sessão, momento em que o doente se aproxima do peso seco. As concentrações da ureia não afetam a contração da volémia porque esta difunde-se livre e rapidamente pelos vários compartimentos corporais. (45)
- **Resposta ao stress térmico** – A vasoconstrição cutânea em resposta à hipovolémia no início da diálise pode impedir a perda de calor corporal, levando a acumulação de calor, aumento da temperatura *core* e vasodilatação cutânea reflexa. A vasodilatação aumenta a *compliance* cutânea, há acumulação periférica de sangue e este deixa de fluir para a circulação central. Quando o corpo passa a responder à hipertermia em favor da hipovolémia, os barorreceptores tornam-se progressivamente menos capazes de reduzir o fluxo cutâneo. Por esta e outras razões, a junção de um estímulo stressor térmico à hipovolémia resulta num descarrilamento dos mecanismos compensatórios, e instabilidade hemodinâmica. (45)
- **Constrição arteriolar/ RVP**– Há vários fatores inerentes à DRC que diminuem a RVP, como a anemia, elevação da temperatura *core*, ingestão de alimentos e as baixas concentrações de sódio no dialisado. (45)
- **Défice nos reflexos autonómicos** – A disfunção autonómica típica dos doentes DRC pode dever-se às comorbilidades como a IC, HTA e DM, mas também à idade avançada e à acumulação de toxinas urémicas. Como a DRC se caracteriza por uma hiperatividade do SNS surgiu a hipótese de que a sobre-estimulação crónica pode acabar por dessensibilizar a resposta simpática. Nesta população os níveis de norepinefrina não aumentam, o que pode dever-se à disfunção do reflexo barorreceptor, que como já vimos parece estar

dessensibilizado. Além disso, a acumulação térmica intradialítica compromete a ação do SNS. (39,45)

- **Resposta CV** - A população HD mostra défices na reserva cardíaca, nomeadamente no controlo da FC, contratilidade, PA e níveis séricos de catecolaminas. O aumento inicial da FC é seguido de um retorno ao valor basal quando se começam a ativar outros mecanismos compensatórios. No entanto, quando o estímulo hipovolémico se mantém por algum tempo, há bradicardia, diminuição da RVP e ultimamente da PA pelo reflexo de Bezold-Jarisch. Este reflexo provoca uma redução paradoxal no input simpático e aumento do input parassimpático, e as toxinas urémicas, sobrecarga de volume e disfunção autonómica contribuem para tal. Os défices na atividade simpática são frequentemente observados nesta população e tornam-se num mecanismo hipotensivo ao impedir a vasoconstrição e ações cardíacas compensatórias, já mencionadas. Daugirdas *et al.* refere que a alteração da FC não será um mecanismo tão importante como a contratilidade para manter o DC, neste contexto específico. O aumento da contratilidade depende das oscilações eletrolíticas intradialíticas, nomeadamente dos níveis de cálcio, cujo aumento provoca aumento da PA e tem efeito vasopressor e inotrópico positivo. Uma grande proporção dos DRT têm disfunção diastólica, o que por um lado prejudica a manutenção do DC, já que têm maior vulnerabilidade a reduções no retorno venoso se não conseguirem compensar com a FC, e por essa mesma redução do retorno venoso começam a surgir sintomas congestivos. (39,46)

2.2.2.6. Complicações Crónicas – Risco Cardiovascular

A DCV está presente em mais de 50% dos doentes dialisados. A prevalência de doença coronária é de 40% e de HVE 70%, e a elevada prevalência de HTA nesta população (70-90%) contribui para ambas as patologias. (7,23) A DRC pode contribuir para a DCV diretamente através dos FRCV não tradicionais que levam a hipertrofia do VE, e indiretamente ao exacerbar a doença cardíaca isquémica pré-existente. As comorbilidades destes doentes degradam-se com o declínio da função renal, tanto que doentes com estádios de DRC mais avançados apresentam IC há mais tempo e numa

classe mais severa. (24) As alterações na função e morfologia ventriculares predis põem a HID, IC, arritmias e morte súbita. (22,23,43,44)

A HD convencional é um fator de risco independente para o desenvolvimento de IC recorrente e de novo, (43) desenvolvendo-se SCR tipo 4 de forma indolente (22).. O *stunning* miocárdico é o ponto de partida de um continuum patológico que eventualmente acaba por inviabilizar o miocárdio em hibernação, resultando em fibrose e disfunção sistólica e diastólica do VE (7,49).

Remodelação Cardíaca na DRC e DRT

A patofisiologia da remodelação cardíaca na DRC e na HD são sinérgicas e traduzem-se nas mesmas alterações típicas a longo prazo. Cerca de 80% dos DRT têm HVE concêntrica e excêntrica em simultâneo, que começa a desenvolver-se no início da DRC. Esta hipertrofia surge de forma adaptativa em resposta à sobrecarga de volume e pressão, permite que o doente mantenha a função sistólica, mas impede a acomodação do volume tele-diastólico ventricular. A remoção da volémia diminui o diâmetro do VE, moldando transitoriamente a parede em cada sessão de diálise. Este estiramento e stress mecânico são o primeiro passo no desenvolvimento da hipertrofia, ao estimularem libertação de neurotransmissores e substâncias vasoativas que condicionam o crescimento dos cardiomiócitos. A HVE mantém a função sistólica normal e compensa a maior carga de trabalho cardíaco numa fase inicial, mas acaba por se tornar patológica numa fase maladaptativa. Se a sobrecarga se mantiver ao longo do tempo, o ventrículo vai ter necessidades energéticas progressivamente superiores em simultâneo a uma menor perfusão vascular pela hipertrofia, e, portanto, com menos oxigénio e nutrientes, os cardiomiócitos entram em exaustão e morrem. Depois disto o ventrículo começa a dilatar, traduzindo-se em disfunção sistólica que acaba por reduzir a FE, e fibrose que diminui a compliance cardíaca e por isso surge também disfunção diastólica, com menor fluxo de reserva das coronárias. (24) Todo este ambiente favorece isquémia e eventos CV futuros.

A HVE divide-se em dois tipos, concêntrica e excêntrica. A sobrecarga de pressão leva a deposição dos sarcómeros em paralelo, com aumento da espessura da parede do VE: hipertrofia **concêntrica**. Na sobrecarga de volume os sarcómeros depositam-se longitudinalmente e só depois em paralelo, com alargamento da câmara: hipertrofia **excêntrica**. A anemia, fístulas AV e a retenção crónica de fluídos contribuem para este tipo de hipertrofia. Inicialmente, ao criar uma fístula AV de alto fluxo há um aumento do DC e diminuição da RVP através da ativação do SRAA e SNS, com maior diâmetro tele-diastólico do VE. O maior enchimento ventricular e maior DC implicam maior carga

ventricular pela sobrecarga de volume, e conseqüentemente hipertrofia. As oscilações de peso exercem o mesmo stress mecânico no VE. A hipovolémia intradialítica leva a retenção de água e sódio por ativação do SNS e SRAA. (24) A anemia cria um ambiente de hipoxemia crónica que obriga o tecido cardíaco a adaptar-se para conseguir manter o metabolismo tecidual, desenvolvendo-se HVE. (22). Assim, a sobrecarga de volume dilata o VE, sobrecarrega a circulação pulmonar manifestando-se edema e HTP, e acaba por surgir IC direita.

O fator que mais contribui para a **sobrecarga de pressão** é a HTA, e é aqui que a calcificação e rigidez arterial entram em ação, pelos mecanismos fisiológicos já descritos acima. O VE expelle sangue contra uma aorta rígida e com baixo *recoil* diastólico, ou seja, pouca capacidade de propulsionar o sangue para as seguintes artérias. A onda de pressão volta precocemente à aorta e transmite essa pressão ao ventrículo durante a sístole, reduzindo a pressão aórtica durante a diástole. Desenvolve-se então HVE por sobrecarga de pressão. (50)

Correlação clínica

As maiores necessidades de oxigénio do ventrículo hipertrofiado, em conjunto com a disfunção sistólica e diminuição do fluxo coronário, favorecem isquémia miocárdica e subendocárdica. Contudo, as alterações vasculares expressam-se clinicamente por uma isquémia miocárdica subclínica crónica, e não síndromes agudas como na população geral, o que explica a incidência relativamente baixa de EAM nestes doentes. (22)

A grande maioria dos DRT demonstra sintomas típicos de IC como dispneia e edema. No entanto, como a dispneia destes doentes varia com o *status* de volume e pode surgir em períodos interdialíticos longos, não significando que haja propriamente IC, a *Acute Disease Quality Initiative* (ADQI) propôs uma classificação da IC adaptada à DRT que define a doença com base na resposta do doente às variações de volume, distingue critérios clínicos, ecocardiográficos e a mudança na sintomatologia congestiva em resposta à TSR, obtendo-se 7 classes, da 1 à 4NR, com severidade crescente de sintomas. Estudos ecocardiográficos sugerem que 6% dos pacientes HD têm uma FE < 25%, e que a correção da sobrecarga de volume leva a melhoria da função do VE. (39) Curiosamente, a maioria dos doentes com IC no contexto de DRT não apresenta FEVE reduzida, tendo 85% dos doentes valores iguais ou superiores a 50%. A dissincronia ventricular que ocorre pelo remodelamento cardíaco expressa-se clinicamente por arritmias e IC, e é a própria TSR que lhe dá origem através do stunning miocárdico ao longo dos anos. A disfunção diastólica (70%) é mais frequente que a disfunção sistólica (15-28%). O

ecocardiograma, e outros exames complementares permitem avaliar anatómica e funcionalmente a doença coronária e averiguar o risco de doença isquémica. O NT-proBNP e as troponinas cardíacas estão elevados na DRC e refletem as lesões decorrentes do remodelamento cardíaco. A inclusão destes marcadores nos scores de risco CV pode melhorar a predição, no entanto, estas substâncias podem ser removidas pela diálise e por isso não é fácil determinar um limiar que se associe a maior risco. (19,44,51)

A morte súbita decorre tipicamente no final do intervalo interdialítico, classicamente ao fim de semana, apresenta maior suscetibilidade em doentes idosos, diabéticos e com CVC, e resulta de arritmias. (9) A suscetibilidade do doente renal crónico a arritmias, nomeadamente as taquiarritmias ventriculares e fibrilação auricular, deve-se às oscilações eletrolíticas no potássio e cálcio e à carga de DCV pré-existente, seja a HTA, doença coronária, HVE, entre outras. No ECG intradialítico verifica-se um aumento do intervalo QT, que predispõe a *torsade de pointes*, a qual se poderá converter em fibrilação ventricular. (9,18,36)

2.2.2.7. Mortalidade

A DRT diz respeito ao último estadió da DRC, em que a TFG é menor que 15 ml/min/1,73m². A primeira causa de morte é a DCV, e a segunda causa é a infeção. Os FRCV tradicionais são os maiores contribuidores para o risco de mortalidade nos estadios precoces da DRC, e no estadió 4 e 5, os FRCV não tradicionais passam a predominar. (9,21) Podemos traçar uma linha temporal causa-efeito, desde a perda da função renal com agravamento dos fatores de risco de base, até à morte dos doentes. A morte CV está intimamente relacionada com a arteriosclerose e aterosclerose. Como já vimos, a rigidez arterial e a sobrecarga de volume levam a HVE e fibrose cardíaca, com disfunção sistólica e diastólica. Na DRT, com a perda da função renal, os mecanismos inerentes à DRC que conduzem a doença CV acentuam-se, acaba por surgir IC e as suas manifestações clínicas. (21) Para tentar evitar que isto aconteça, e que os *outcomes* sejam os piores, é necessário manter a homeostasia renal através da TSR. Teoricamente a HD deveria melhorar a função cardiovascular ao corrigir a sobrecarga de volume e solutos, no entanto, pelo SCID e patologias que dele derivam, a própria HD interfere na mortalidade CV.

A PAS elevada e PAM e PAD baixas são preditores de mortalidade. (9,19) Veríssimo *et al.* identificaram a idade avançada, DRT por falha na recuperação de uma LRA, IC congestiva e o Charlson Comorbidity Index (CCI) elevado, como preditores de mortalidade precoce. (52) Ma *et al.* nomearam a idade, DM, DCV prévia, ferritina e HbA1c alta como fatores de risco significativos para a mortalidade CV e por todas as

causas, em 86000 pacientes. O sexo feminino, tempo médio em diálise e nível de HDL foram associados a maior risco de morte apenas CV. (53) Pelo alívio dos sintomas congestivos da sobrecarga de volume e preservação da função renal, os inibidores do SGLT2 (iSGLT2) reduzem significativamente a mortalidade CV, assim como a melhoria da função sistólica do VE pelo carvedilol também diminui a mortalidade e hospitalizações, no contexto de cardiomiopatia. (9)

Diversas fontes indicam a DCV como principal causa de morte, representando cerca de 40% das mortes dos doentes hemodialisados. Ao contrário da população geral, em que a doença coronária domina como etiologia da mortalidade cardíaca, nos DRC a carga de doença não aterosclerótica é relativamente superior. As arritmias são o principal evento e contabilizam 85% de todas as mortes de etiologia cardíaca e 34% do total de todas as causas de mortalidade na DRT. (9,21,54) Num estudo de 2023 no *Minnesota* concluiu-se que a DCV foi a principal causa de morte em indivíduos com TFG diminuída e que a progressão natural da DRC não parece modificar o risco de morte CV. (15) No decurso da diálise, a morte súbita cardíaca é mais frequente nos primeiros 2 meses, é responsável por cerca de 25% das mortes em HD (23) e ocorre nas 12h imediatamente a seguir à sessão e na parte final do intervalo interdialítico. A maior vulnerabilidade à morte súbita nesta população deve-se à imensa carga patológica CV desenvolvida com a remodelação cardíaca, já mencionada neste trabalho. (9) Zhang *et al.* apontam para 25% de morte súbita cardíaca, sendo os precipitantes mais frequentes as arritmias, principalmente taquiarritmias ventriculares, e paragem cardiorrespiratória súbita. Por alternarem rapidamente de uma normo ou hipocaliemia para hipercaliemia e acidose metabólica no período interdialítico, tal instabilidade eletrofisiológica cardíaca potencia arritmias, e a hipercaliemia pré-dialítica associa-se a maior risco de morte súbita. Deve evitar-se a ausência de potássio no dialisado em indivíduos hipercaliémicos pelo potencial arritmogénico da hipocaliemia de *rebound*. (23)

Segundo o último relatório do *Portuguese Registry of Kidney Replacement Therapy* de 2022, pela primeira vez nos últimos 10 anos a maior causa de morte dos doentes portugueses em HD foi infeção e a mortalidade CV passou para segundo lugar, com uma diferença de 1,2%, sendo que a morte súbita constitui a 5^a causa. No entanto, a primeira causa de mortalidade nos primeiros 90 dias de HD continua a ser cardiovascular. No mesmo ano, a taxa de mortalidade para todas as causas foi de 12,4%, e 4,1% nos primeiros 90 dias de tratamento, valores menores que os do ano anterior. Veríssimo *et al.* obtiveram 7,7% de mortalidade precoce ao seguir e descrever a incidência e os fatores de risco associados à mortalidade nos primeiros 90 dias de tratamento em 626 doentes hemodialisados portugueses. (52) Estes 3 meses são um

período crítico de adaptação física e psicológica à TSR, e associam-se a uma elevada mortalidade. Esta mortalidade traduz as comorbilidades e estado de saúde do doente que inicia a TSR. A idade avançada, uso de CVC, hipoalbuminémia, hipofosfatémia e cuidados inadequados pré diálise, são alguns dos fatores de risco enunciados por Belino *et al.* (14,21,55) Ortiz *et al.* mencionam também tempos de sessão mais curtos ou menor contacto entre o paciente e os profissionais de saúde como fatores. (21)

Apesar do aumento da idade e comorbilidades destes doentes, a mortalidade tem vindo a diminuir. Belino *et al.* caracterizaram as tendências da população HD nos últimos anos. A idade de início da diálise tem aumentado e os autores atribuem isto ao aumento da esperança média de vida, melhoria na gestão da DRC e comorbilidades, e políticas que aceitam doentes mais velhos e com maior carga de doença na TSR. Atualmente, a fístula AV é a primeira linha de acesso, contrariamente ao CVC, que constitui fator de risco independente para mortalidade. Estes doentes têm elevada prevalência de comorbilidades cardiovasculares e a melhoria da eficácia da diálise permite reduzir a morbi-mortalidade. Doentes com um mau *status* funcional, a viver em lares ou com história de hospitalizações no ano prévio ao início da TSR apresentam também maior risco de mortalidade. (55) Voltando ao panorama nacional, de 1574 mortes em 2022, 81,3% foram acima dos 65 anos, das quais 52% correspondem a doentes com mais de 80 anos (11), o que confirma os fatores supracitados.

Com o avanço tecnológico e melhoria dos cuidados de saúde, as medidas que atrasam a progressão para DRT, controlo de complicações e comorbilidades e o aperfeiçoamento da TSR poderão gerar um duplo efeito. No futuro espera-se uma grande enchente de doentes com maior EMV a entrar em diálise, pelo presumível continuum no aumento da prevalência de DRC, mas ao mesmo tempo uma diminuição da mortalidade nos estádios mais terminais, que Belino *et al.* atribuem à melhor sobrevivência às complicações cardiovasculares e metabólicas da DRC. (55)

2.3. Hemodiálise com banho a baixas temperaturas

2.3.1. Conceito e Técnicas

A hemodiálise com banho a baixas temperaturas consiste na redução da temperatura do dialisado, obtida de várias formas, desde uma redução fixa da temperatura até ao recurso a dispositivos de *biofeedback* que ajustam continuamente a temperatura do dialisado face a determinados parâmetros. O primeiro estudo a recomendar a

hemodiálise com banho a baixas temperaturas para prevenção da HID surgiu nos anos 80, por Maggiore *et al.* (56). Atualmente, para prevenção de episódios de HID, as *guidelines* EBPG recomendam a redução gradual em intervalos de 0,5°C a partir de 36,5°C não baixando dos 35°C, até obter controlo sintomático (37). A escolha da redução da temperatura é variável, mas uma das definições sugeridas será de pelo menos 1°C abaixo relativamente à temperatura do dialisado standard de 37°C, mantendo-se geralmente num valor fixo entre 35 e 36°C (57). A maioria dos estudos utiliza um valor entre 0,5 a 1°C abaixo da temperatura core do paciente (35), o equivalente a temperaturas em média entre os 35 e os 36,5°C. Existem vários tipos de protocolos de arrefecimento do dialisado, como a redução fixa e a redução programada, diálise isotérmica, diálise termoneutra e diálise com balanço energético negativo, sendo a forma mais frequentemente utilizada a redução fixa de 0,5°C abaixo da temperatura basal pré-dialítica do doente. (58) Na prática clínica, o nível de desconforto do paciente ajuda a orientar o grau de redução da temperatura (57), conforme a severidade e duração dos sintomas relacionados com o frio que possam aparecer. À exceção da redução fixa pré-definida, que não necessita de monitorização térmica, recorre-se a um dispositivo de *biofeedback* que controla o balanço térmico e ajusta a temperatura do dialisado em resposta às alterações da temperatura do sangue no circuito extracorporal. Estes BTM fazem leituras das medições da temperatura do circuito arterial e venoso e transmitem a informação por feedback aos termostatos arterial e venoso na máquina de diálise (9,35,41).

Durante uma sessão de hemodiálise, como resultado das inter-relações entre fatores relacionados com a HD e características do próprio, o paciente pode ganhar ou perder quantidades variáveis de calor. No seu percurso extracorporal, o sangue sai do paciente atravessando a linha arterial, é bombeado para o dialisador, onde há difusão e/ou convecção (consoante a técnica) através da membrana, sai pela linha venosa e volta ao corpo do doente. O balanço térmico ou fluxo de calor extracorporal (J_v , em W) é dado pelo gradiente de temperatura entre a linha arterial e a linha venosa extracorporais ($T_{art} - T_{ven}$, em °C), fluxo sanguíneo a entrar no dialisador (Q_b , em mL/s) corrigido para a taxa de ultrafiltração (UFR, em mL/s), e o produto das constantes c_p (3,81, em J °C⁻¹ cm⁻³) em que c é a capacidade térmica específica do sangue (3,65 J/°C/g) e ρ é a densidade do sangue (1,045 g/cm³). (59)

$$J_v = -c_p (T_{art} - T_{ven}) * (Q_b - UFR)$$

$T_{art} - T_{ven}$ dá a direção do fluxo térmico: positivo indica perda de calor e negativo indica ganho. T_{ven} , que sai do dialisador e re-entra no corpo, é influenciada pela temperatura do dialisado (T_D), mas também pela exposição à temperatura ambiente mais fria, pelo Q_b e pelo comprimento e características de insulação da linha hemática no seu retorno ao corpo. (60) Quanto menor o Q_b , mais tempo o sangue fica exposto à temperatura ambiental (mais fria) de modo que, T_{ven} será menor. No entanto, o arrefecimento da linha venosa (J_{ven} , em $W = -c\rho(T_D - T_{ven}) * Q_b$) é quase independente do Q_b e representa uma constante (const.) que depende das características de isolamento da linha venosa mas geralmente varia entre 7 e 15W. Passa a não ser necessário medir T_{ven} e a primeira equação pode ser rescrita (59):

$$Jv = -c\rho(T_{art} - T_D) * (Q_b - UFR) - const.$$

Os BTM lêem T_{art} , T_{ven} e Q_b e ajustam continuamente a T_D para modificar T_{ven} , obtendo-se um ΔT ($T_{art} - T_{ven}$) dentro de alvos pré-determinados. (60) Por razões que serão explicadas mais à frente, uma sessão de hemodiálise standard (sHD) com um dialisado a 37°C apresenta geralmente um balanço energético negativo, ou seja, T_{ven} é menor que T_{art} (há perda de calor no circuito), mas mesmo assim há aumento da temperatura core do doente (61). Partindo deste pressuposto e sabendo que este aumento da temperatura core está associado a uma desregulação hemodinâmica no doente que analisaremos mais à frente, podemos tentar diminuir a temperatura do dialisado para conseguir remover mais calor do sangue extracorporeal (tornar o balanço energético mais negativo ainda) e impedir as consequências negativas do ganho de calor ao arrefecermos mais o doente, independentemente da causa desse ganho térmico. De qualquer das formas, exploraremos as hipóteses para este ganho paradoxal de calor.

Há essencialmente 5 formas de prescrição de diálise com banho a baixas temperaturas, a maioria com necessidade de um BTM (34):

- **Redução fixa da temperatura do dialisado** – consiste numa redução empírica da temperatura, sem relação com a temperatura pré-dialítica ou outros parâmetros relativos ao paciente
- **Redução programada da temperatura do doente** – consiste numa redução individualizada para o paciente com base em parâmetros medidos pelo BTM durante a diálise, em atualização contínua.
- **Diálise Isotérmica** – através de um BTM, ajusta-se a temperatura do dialisado para manter a temperatura core do paciente constante (como sei que há aumento

da temperatura corporal do doente numa sessão de sHD, para a manter constante preciso de remover mais calor do circuito, logo o balanço energético térmico será negativo – sem alteração da temperatura core)

- **Diálise Termoneutra** – ajusta-se continuamente a temperatura do dialisado para prevenir a transferência de energia entre o dialisado e o sangue, mantendo-se um estado neutro de transferência energética (como sei que numa sessão típica T_{core} aumenta mesmo com T_{ven} inferior a T_{art} , ou seja, $T_{art} - T_{ven}$ é positivo, e, portanto, um balanço energético negativo, ao tornar este balanço nulo perco alguma remoção de calor do circuito extracorporal e a temperatura do paciente vai acabar por aumentar)
- **Diálise com Balanço Energético Negativo** – semelhante à diálise isotérmica, contudo a minha constante não será a temperatura corporal do doente, mas sim a remoção de um n número de Joules do doente, que são transferidos para o circuito extracorporal apenas para assegurar que a temperatura corporal não aumenta. Como o balanço energético é positivo se há ganho para o doente e negativo se há perda, a perda térmica corresponde a um estado negativo de transferência energética (a temperatura do paciente mantém-se igual ou diminui, dependendo da quantidade de energia que lhe retiro).

Resumidamente, todas as técnicas há um ajuste da temperatura do dialisado, mas com objetivos diferentes. Na diálise isotérmica, queremos manter a temperatura core constante e não aumente como é típico, ou seja, $\Delta T_{corporal} = 0$, e para isso precisamos de remover uma média de 187-229kJ do circuito. Na diálise termoneutra, queremos transferência de energia nula, logo $J_v = 0$, e $\Delta T (T_{art} - T_{ven}) = 0$, sendo as duas temperaturas iguais, o que já sabemos que vai aumentar a $T_{corporal}$ do doente. O BTM ajusta automaticamente a temperatura do dialisado através de um circuito de *biofeedback*, conforme a prescrição de um determinado balanço energético ou temperatura corporal do paciente. (9) Se não for possível usar um BTM, pode-se fazer diálise isotérmica através da monitorização da $T_{corporal}$ periférica em intervalos regulares e ajuste manual da $T_{dialisado}$ para manter a $T_{corporal}$ constante. (60)

Um comentário ao estudo *MyTEMP* e ao estudo de Zoccali *et al.* levanta a questão da relevância de uma diferença de temperatura do dialisado de $-0,5^{\circ}\text{C}$ e conclui-se que de facto há relevância nessa diferença, tanto pela perceção do arrefecimento pelos próprios pacientes como pelo impacto que demonstra em alguns estudos, principalmente na frequência de episódios hipotensivos intradialíticos (62) mas também na lesão isquémica repetitiva de leitos vasculares de vários órgãos induzida pela HD, que se traduz numa

redução da substância branca cerebral e cardiomiopatia (63,64). Pela má tolerância ao frio com valores de temperatura do dialisado relativamente baixos, alguns autores defendem que, para melhorar a tolerância hemodinâmica à UF, o objetivo é remover apenas o excesso de calor gerado e prevenir acumulação no corpo de forma personalizada para cada doente, uma vez que o excesso de energia térmica varia para cada paciente e para cada sessão, dependendo da sua temperatura corporal e da taxa de UF. (60)

De facto, hoje em dia praticamente todos os dialisadores permitem redução fixa da temperatura e diálise isotérmica, mas a maioria dos centros só as utilizam em casos mais graves de HID e quando existem protocolos para tal, são poucas vezes executados. (63) No entanto ainda não se conhecem os efeitos a longo prazo destas técnicas, nem se definiu qual é a temperatura ótima de arrefecimento do dialisado, ou qual o limiar de vantagem de estabilização hemodinâmica (60), e há falta de evidência na eficácia e segurança da redução da temperatura corporal na homeostasia térmica dos doentes (34), o que justifica o ceticismo na aplicação sistemática deste tipo de diálise. Num estudo acerca dos benefícios da implementação de um dialisado frio individualizado numa clínica de diálise, 90,9% dos nefrologistas concordaram que o dialisado frio é uma técnica eficaz para diminuição da HID, porém apenas 54,5% admitiram usá-la com frequência e 45,4% justificaram que a principal razão pela qual não utilizavam esta técnica seria o desconforto dos pacientes (65). Na verdade, muitos dos fatores da instabilidade hemodinâmica são dependentes do doente e não são passíveis de modificação.

2.3.2. Fisiologia

A população de HD apresenta uma temperatura core geralmente menor que a da população geral, tendo 40% dos pacientes uma temperatura pré-dialítica inferior a 36,5°C e 20% inferior a 36°C (60,66,67). Além desta variação individual, a temperatura corporal depende também do local onde é medida, tipicamente menor nas artérias periféricas, pelo calor que se dissipa desde o vaso até ao meio ambiente. Por esta razão, para estes doentes, considerar uma temperatura do dialisado de 37°C como fisiológica não é correto (60). O aumento intradialítico da temperatura será prejudicial pelos mecanismos termorregulatórios ativados que vão acabar por levar a instabilidade hemodinâmica, na presença de um estímulo hipovolémico, o qual descreverei pormenorizadamente mais à frente (66). Na sHD, tal como dito antes no conceito de Van der Sande *et al.*, apesar do balanço térmico ser negativo, não se verifica isoterminia (61).

Assim, numa sessão de sHD (37°C) a temperatura corporal aumenta cerca de 0.5 °C (62,68) e este aumento intradialítico é multifatorial, encontrando-se 3 possíveis mecanismos (41,68):

- Transferência de calor gerado no circuito extracorporeal para o paciente, via dialisado
- Produção de calor endógena pela resposta inflamatória ao circuito extracorporeal e à presença de endotoxinas e fragmentos no dialisado
- Diminuição intradialítica da dissipação de calor pela superfície corporal

Das 3 hipóteses, a última será a mais fácil de aceitar, até porque já vimos que não parece haver transferência de energia do circuito para o doente. O cerne da questão encontra-se na UF, e no stress hipovolémico que este instiga e que vai entrar em conflito com a hipertermia. Quando falamos de termorregulação, sabemos que o fluxo sanguíneo cutâneo permite controlar a temperatura corporal pela maior ou menor dissipação de calor à superfície, através da alteração do tónus vascular. A vasoconstrição em resposta a uma diminuição da temperatura core permite reduzir as perdas de calor, e a vasodilatação em resposta a um aumento da temperatura core permite aumentar a dispersão de energia térmica. A temperatura core resulta do equilíbrio entre a produção de calor associada ao metabolismo e dispersão por este mecanismo. A certo ponto, a hipertermia intradialítica induz vasodilatação para que haja dispersão do calor. Mas antes de chegar a essa hipertermia, como é que ela acontece?

Para além do stress térmico, a HD também provoca stress hipovolémico (60,69). Durante a diálise há redução do volume circulante efetivo, que leva a uma tentativa de elevação compensatória do DC, RVP e tónus venoso como já explicado acima. Por aumento da RVP, é possível compensar uma redução de até 20% da volémia, antes de surgir hipotensão (34). Para que tudo isto ocorra, tem de haver *input* simpático, que segundo a hipótese de *Goch*, causa aumento da produção de calor mediada pela secreção de catecolaminas, e vasoconstrição cutânea com redistribuição do sangue para os grandes vasos. A vasoconstrição cutânea leva a menor dissipação de calor pela pele, acumulando-se e aumentando a temperatura core. Contudo, como já vimos atrás (capítulos acima), a população HD mostra grandes lacunas nestes mecanismos compensatórios, nomeadamente disfunção barorreflexa e disautonomia que incapacitam a resposta à queda da PA. Se não houver capacidade para compensar a diminuição da volémia através do *refilling* do compartimento intravascular, por transferência de água a partir do espaço intersticial, a uma mesma velocidade que as perdas, surge hipovolémia aguda (70). O aumento da temperatura core do paciente que

surgiu em primeira mão pela hipovolémia, vai agora interferir na resposta cardiovascular compensatória à remoção do fluido (39,41) ao desencadear vasodilatação cutânea para dissipar o calor. A vasodilatação contraria a vasoconstrição reflexa. O facto da HID apresentar maior queda no VS do que no volume plasmático total, apoia o efeito da vasodilatação, que vai redistribuir a volémia para territórios mais periféricos (69). Com estes 2 estímulos exatamente opostos e em competição entre si, qual deles ganhará? Na manutenção da homeostase corporal, garantir eutermia é mais importante que eurolémia. Como a resposta ao stress térmico tem prioridade sobre a resposta ao stress hipovolémico (60,69), o favoritismo da hipertermia leva a incapacidade de compensar a hipovolémia, com instabilidade hemodinâmica intradialítica, episódios de HID, desconforto e aumento na mortalidade (41). Recapitulando, a resposta à hipovolémia gera hipertermia, que por sua vez destabiliza esta resposta, e acaba por dominá-la.

Para prevenir a acumulação térmica que ocorre com a UF, com consequente instabilidade cardiovascular, vários autores propõe a utilização de um dialisado frio, entre 35 e 36°C, que permita remover o excesso de temperatura ganho. (33,34,60,68,69) A hipótese colocada é a de que uma redução da temperatura do dialisado permitirá melhor estabilidade hemodinâmica dos pacientes ao manter a temperatura corporal constante e melhorar a performance cardíaca na resposta compensatória simpática: diminuição da temperatura ativa aferentes sensíveis ao frio, com aumento do tónus do SNS e libertação de catecolaminas. A norepinefrina, que atua nos recetores α_1 das células musculares lisas dos vasos, induz vasoconstrição e consequentemente aumento da RVP. O aumento da RVP permite aumento da PA ($PA=DC \cdot RVP$). Há uma redução da *compliance* das veias pelo fenómeno de *DeJager-Krogh* e o fluxo sanguíneo é redirecionado então para a circulação central, com favorecimento do retorno venoso. Além disto, pela ativação de recetores β_1 , o SNS melhora a contratilidade cardíaca (efeito inotrópico positivo) e aumento da FC (efeito cronotrópico positivo). Isto resulta no aumento do DC que leva a aumento da PA. (67) Comparativamente com a sHD, o dialisado frio está associado a uma menor diminuição do VS e aumento da RVP acima dos níveis pré-dialíticos (69). Não se observa o aumento da secreção e síntese de óxido nítrico, claramente associado à vasodilatação, que ocorre com a sHD. Atenua a hipoxemia, leucopenia e produção de C5a diminuindo a inflamação a certo nível. (60) Obtém-se então melhor tolerância hemodinâmica, evitando a hipertermia intradialítica e vasodilatação termoregulatória contraprodutiva. Resumindo, a perda de energia térmica no circuito extracorporal, leva a arrefecimento da temperatura core do doente, há uma resposta vasoconstritora periférica ao frio, impedindo vasodilatação e assim

mantém-se uma resposta cardiovascular compensatória eficaz à diminuição do volume intravascular, garantindo estabilização da PA e a perfusão dos tecidos.

Seria possível que, além da estabilização da PA, por centralização da volêmia, a combinação destes mecanismos pudesse melhorar a remoção de fluido do compartimento extravascular e aumentar a taxa de *refilling* do compartimento intravascular, contudo alguns estudos negam influência do dialisado frio neste parâmetro (34). Vários autores mencionam um papel hipovolémico da redução da temperatura do dialisado, o que acontece porque a vasoconstrição cutânea provoca um “sequestro” central e reduz o volume de sangue do qual a água é removida, mas, pela melhoria na estabilidade hemodinâmica ou pelo facto da presença da ureia na pele ser quase supérflua, isto não se traduz numa diminuição da eficácia da diálise.

A possibilidade de que o arrefecimento da temperatura do dialisado possa afetar a eficácia da diálise sempre foi uma preocupação, existindo autores que mencionam um papel hipovolémico do dialisado frio. Postula-se que, pela maior vasoconstrição cutânea face ao frio, com aumento da RVP em 20%, aprisionamento central e redução do volume de sangue do qual a água é removida pela diálise, possa haver sequestro periférico das toxinas urémicas, ou seja compartimentalização, e, portanto, uma redução na quantidade de ureia que é removida na diálise (69). Há também uma sobrestima na quantidade de ureia que foi removida, já que esta está sequestrada, e a remoção é medida pela redução fracional de ureia no sangue, que será falsamente maior. Este é o motivo que justifica a necessidade de esperar 30 a 60 minutos para haver equilíbrio das concentrações de ureia entre compartimentos, quando se quer obter um Kt/V mais real ou fisiológico. Como a cinética da ureia guia a diálise e define analiticamente a sua eficácia, menos remoção de ureia na sessão significa má eficácia dialítica. (71) A ureia está dispersa no total de água corporal, o qual se distribui em diferentes proporções nos tecidos, estando cerca de 50% no músculo, o restante distribuindo-se pelo sangue, ossos, circulação esplâncnica e apenas 10% na pele (72). O aumento do sequestro de ureia na pele não terá grande impacto na extração pela diálise, uma vez que a maioria está distribuída no músculo. Quando se remove o excesso de temperatura core do doente através da hemodiálise fria (cHD), a vasoconstrição cutânea é “desinibida” dos estímulos contraproducentes. O aumento significativo do tónus venoso obtido para compensar a pré-carga e preservar a função cardíaca, mantém a PAM compensada, não há necessidade de acionar o reflexo barorreceptor, não havendo o conseqüente aumento da resistência vascular dos tecidos periféricos. O fluxo sanguíneo no musculo não irá diminuir, e por isso, não haverá diminuição da clearance efetiva de ureia e aumento do

rebound de ureia pós-dialítico (71). Se, em resposta a hipovolémia, não se retirasse este estímulo térmico vasodilatador, a queda da PAM teria de recorrer aos barorreceptores como tentativa de compensação, teríamos redução da perfusão periférica muscular, e aí sim a ureia ficaria compartimentalizada. (73)

Apesar de alguns estudos terem até encontrado uma melhoria do Kt/V com a redução da temperatura do dialisado (57), esta não foi significativa e a grande maioria dos estudos sobre a cinética da ureia com esta técnica verificaram que não há de facto compartimentalização da ureia nem alterações significativas da sua remoção quando comparando a cHD com a sHD. (65,67,74–77) No estudo de Yu *et al.* a normalização do equilíbrio entre as concentrações de ureia dos compartimentos, ou seja, o *rebound* de ureia, e a quantidade de ureia final excretada no dialisado foram semelhantes nos dois grupos. Parece então que pela melhoria na estabilidade hemodinâmica com maior nível da PA a manter um bom fluxo sanguíneo muscular ou pelo facto de a presença da ureia na pele ser quase supérflua, não há diminuição da adequacidade da diálise. (73)

2.4. Temperatura VS Complicações da diálise

A redução da temperatura do dialisado mostra-se potencialmente eficaz no controlo de complicações agudas, como a HID, a isquémia subclínica, uma variedade de sintomas físicos intradialíticos associados à remoção de fluído, a inflamação sistémica, e complicações crónicas como a remodelação cardíaca, HVE e disfunção sistólica e diastólica, eventos cardiovasculares, hospitalizações e mortalidade.

Das *guidelines* até à data, a prescrição de dialisado frio (35-36°C) ou diálise isotérmica é recomendada pela EBPG de 2007, como 2^a linha em pacientes com episódios frequentes de HID, nas condições já descritas acima. Referem que a HDF deve ser uma opção alternativa, e não 1^a linha, e que a UFI não deve ser usada pelo aumento de risco de HID dadas a remoção de apenas fluído a altas taxas. A 1^a linha de prevenção baseia-se em medidas mais conservadoras como restrição dietética de sódio, boa aferição clínica do peso seco e revisão da medicação antihipertensiva. (37)

As *guidelines* apontam para “pacientes com episódios frequentes de HID” como a população alvo para esta técnica, e a verdade é que a evidência da aplicabilidade do dialisado frio em toda a população HD, e não apenas em determinados subgrupos de doentes, é consideravelmente escassa. Isto à conta da grande dificuldade em replicar os resultados dos estudos, pouco fidedignos, à população geral. Maggiore também defende a mesma ideia, de que quem frui mais do dialisado frio são doentes com maior incidência de HID e que têm temperaturas corporais abaixo do normal. (69)

Maggiore foi um dos primeiros a propor a utilização de um dialisado a baixa temperatura como forma de diminuir a incidência de episódios de HID, pela melhoria da estabilidade hemodinâmica. Em 1984, Sherman *et al.* foram dos primeiros a avaliar o efeito de 3 níveis de redução da temperatura do dialisado na PA em 17 pacientes com DRT, encontrando uma alteração significativa na PA durante e no período pós-dialítico, ao utilizar uma temperatura de 1,1 °C abaixo dos 36,7 °C. Os resultados foram muito limitados, mas promissores, levando os autores a concluir que a baixa temperatura do dialisado pode justificar-se terapêutica e fisiologicamente. (78) De todos os estudos reunidos para fundamentar esta tese, o efeito na função cardiovascular, aferido por parâmetros hemodinâmicos e imagiológicos, e na HID, são os mais debatidos e manifestos na comunidade científica.

Parâmetros Hemodinâmicos e Cardiovasculares

Na resposta ao stress hipovolêmico, já vimos que o sistema cardiovascular tenta compensar a queda na PA por vários mecanismos. A validade dos efeitos do dialisado frio na prevenção de HID acrescenta-se aos sinais vitais hemodinâmicos medidos durante a sessão de diálise em vários estudos. Ao longo dos anos, comprovou-se que, a longo prazo, a HD desencadeia lesões cardíacas, cerebrais e mesentéricas (63,64,79), através da mesma via patológica. Ao melhorar a estabilidade hemodinâmica mediante o mecanismo fisiológico já descrito nesta tese, a cHD poderá reduzir os insultos isquêmicos repetitivos que acabam por danificar órgãos-alvo.

Odudu *et al.* avaliaram um possível papel cardioprotetor da cHD, limitando as alterações funcionais e morfológicas que acabam por surgir com o tempo, no contexto da cardiomiopatia associada à HD. Durante 12 meses seguiram-se 73 doentes divididos num grupo de controlo dialisado a 37°C e num grupo de intervenção cuja temperatura do dialisado foi reduzida individualmente a 0,5°C abaixo da temperatura corporal. Pelos dados da ressonância magnética (RMN), apesar de não se relatarem alterações significativas na fração de ejeção (FE), o outcome primário, os *outcomes* secundários foram mais otimistas, com uma redução significativa da massa e do volume telediastólico do VE e preservação da função sistólica global, mantendo-se a distensibilidade aórtica, passado 1 ano. Inversamente, o grupo de sHD mostrou diminuição da função sistólica e diastólica, estiramento segmentar e perda da distensibilidade aórtica. (63) Num comentário ao estudo de Odudu *et al.*, Roumelioti e Unruh condenam a pequena amostra, curta duração, difícil replicação dos resultados na população HD e também a ausência de informação sobre os *outcomes* de hospitalização e mortalidade, não se descrevendo o que acontece à função e estrutura cardíaca durante a diálise a frio. Os

achados de Odudu *et al.* verificam-se num estudo de Selby *et al.* sobre a diminuição da isquémia subclínica em 10 pacientes predispostos a HID, no qual a hemodiálise a 35°C permitiu um aumento da FE e valores superiores da PA, em contraste com o declínio da função sistólica regional do VE com um dialisado a 37 °C. (66)

Hipoteticamente, da alteração no desenvolvimento da cardiomiopatia induzida pela HD até às repercussões clínicas que isso implica, como uma redução na mortalidade CV, o caminho seria curto. Tal podemos inferir pelo efeito na redução do índice de massa do VE, que tal como Odudu relembra e como já foi explicado neste trabalho, é um indicador de mortalidade CV. Não é esta a visão que os estudos têm relatado.

Hospitalizações e Mortalidade

O mais recente e provavelmente o maior ensaio a larga escala, o *MyTEMP Trial*, incluiu um total de 15413 doentes de 84 centros de diálise no Canadá, a maioria dos doentes tendo já história de DCV (73%). Avaliaram, num follow-up de até 4 anos, as diferenças entre o efeito da sHD (36,4°C) e a cHD (35,8 °C) num outcome primário composto de DCV (morte CV, ou hospitalização por evento CV major - EAM, AVC isquémico ou IC), e *outcomes* secundários. A redução da temperatura no grupo cHD foi individualizada, programada numa média de 0,40 °C abaixo da temperatura corporal pré-dialítica de cada doente, com um mínimo 35.5 °C e máximo de 36.5°. No final do estudo, mais de 20% dos pacientes experienciaram o outcome primário, mas não houve diferença significativa entre grupos (21,4% no cHD e 22,4% no sHD). A média da queda da PAS intradialítica foi semelhante (26,6mmHg no cHD e 27,1mmHg no sHD) e também não houve diferenças significativas no risco de HID. Apesar dos autores acharem que a individualização do arrefecimento seria melhor tolerada, os pacientes do grupo cHD reportaram mais desconforto associado ao frio. Então, não existindo benefícios na mortalidade, hospitalização CV e prevenção de HID, acrescentando ao maior desconforto sentido com a cHD, este estudo traz evidência robusta de que a aplicação sistemática da diálise fria não melhora os *outcomes*. Os autores concluem que a técnica não deve ser abandonada, e não negam que possa existir uma menor redução de risco, ainda assim clinicamente significativa. (80) Algumas nuances merecem destaque neste estudo, por exemplo, os dados foram colhidos apenas na sexta e sábado. Sabendo que a frequência de episódios hipotensivos é maior com a progressão do tratamento semanal, é menos provável que se possa ter perdido episódios de HID. Para o grupo sHD usou-se uma temperatura mais baixa comparativamente a estudos pgressos, tipicamente 37 °C, o que poderá beneficiar o grupo de controlo ao conferir-lhes menor probabilidade de hipertermia, e por isso, eventos hipotensivos. A diferença de temperatura entre os 2

grupos foi de apenas 0,6°C, questionando-se se a magnitude do arrefecimento possa ter sido suficiente para produzir diferenças significativas. A falta de dados relativos aos pacientes impossibilitou indagar sobre o possível efeito da intervenção num subgrupo especificamente predisposto à HID. A maior limitação deste estudo foi a ausência de *blinding* tanto dos pacientes como dos profissionais de saúde, fonte irrefutável de viés. Não se registaram as intervenções médicas à HID, nem que sintomas os doentes exibiram, não se sabendo até que ponto o tratamento foi ou mais precoce ou tardio, o que gera grande potencial de alteração de dados. (81,82) Como a temperatura do dialisado foi personalizada com base na pré-dialítica, é de esperar que alguns doentes com maior temperatura *core* no grupo da cHD tenham sido dialisados à temperatura máxima (36,5°C) (82). A grande variabilidade da temperatura pré-dialítica, da capacidade de resposta compensatória e fatores intrínsecos dos doentes, pode ter feito com que houvesse doentes a obter boa resposta com temperaturas superiores, com a sHD, e doentes a não obter resposta suficiente, com a cHD. Como já dito atrás, todos os ajustes que possamos fazer na TSR têm efeito apenas até certo ponto e não invalidam a ambiguidade dos fatores intrínsecos aos doentes. Da mesma maneira, Gray *et al.* comparou os *outcomes* de pacientes dialisados a 36°C e a 37°C, e não se encontraram diferenças entre grupos na hospitalização, mortalidade e incidência de HID. (83)

Em oposição ao *MyTEMP* e a Gray *et al.*, um estudo retrospectivo sobre a mortalidade e sobrevivência CV de doentes dialisados a diferentes temperaturas acompanhou 910 doentes, verificando-se uma sobrevivência em média de mais 67 meses no grupo cHD comparativamente ao grupo sHD. A cHD associou-se significativa e independentemente a menor risco de mortalidade CV e para todas as causas, mas não alterou a mortalidade infecciosa. Os autores mencionam a ativação do tecido adiposo castanho em resposta ao frio, que poderá aumentar o gasto energético e a sobrevivência, mas ao mesmo tempo a possível desvantagem da hipotermia no atraso da libertação de citocinas na resposta inflamatória, podendo piorar *outcomes* infecciosos. Como os doentes deste estudo não mostraram correlação com a mortalidade infecciosa, inferem que a exposição ao frio não comprometerá a sua capacidade de resposta imunitária. (84)

Uma importante conclusão de Mustafa *et al.* ao avaliar 26 estudos, foi a inexistência da avaliação dos efeitos a longo prazo e da inclusão da mortalidade, hospitalização, eventos cardiovasculares, falha do acesso, hemorragia ou trombose como *outcomes*. Dos artigos, 92% tinham menos de 20 participantes, a maioria tinha seguimentos curtos e a qualidade da evidência foi baixa a muito baixa. (76)

Depois das evidências revolucionárias no coração, Odudu *et al.* foi o primeiro a demonstrar o efeito protetor da cHD nos leitos vasculares cerebrais. A hipótese seria que

a isquémia intradialítica responsável pela hipoperfusão cardíaca e *stunning* miocárdico, que se expressa em RWMAs, surta o mesmo efeito em outros leitos vasculares, como no cérebro. Se a HD convencional provoca lesão isquémica progressiva da substância branca, então a redução da temperatura do dialisado, da mesma forma que preveniu a progressão da cardiomiopatia crónica induzida por HD no estudo anterior de Odudu *et al.*, poderia melhorar a estabilidade hemodinâmica intradialítica e prevenir lesões no tecido cerebral. Os autores utilizaram RMN e mediram a anisotropia fracional (AF), marcador da integridade da substância branca, em 73 doentes. A anisotropia fracional aumentou e a difusividade radial diminuiu, padrão este que aponta para uma isquémia aguda. Passado 1 ano de seguimento, os doentes a fazer sHD mostraram aumento significativo da AF e extremos da PAM, o que não ocorreu com o grupo da cHD. Isto apoia a teoria de que a HD provoca stress CV e isquémia intradialítica, que se repete ao longo do tempo com as sucessivas sessões de HD, e que a redução da temperatura do dialisado permite preservar a integridade da substância branca. (64)

Reunindo até agora efeitos no tecido cardíaco e cerebral, Marants *et al.* foram mais além e sugeriram um papel etiológico da sHD na perda da função renal residual (FRR). Ao diminuir a perfusão renal, perante a mesma ação desestabilizadora da hemodinâmica CV que leva à isquémia aguda dos tecidos, poderia justificar-se uma queda na FRR, e esta má perfusão poderia ser revertida com a cHD. Para testar esta hipótese, mapeou-se e quantificou-se a perfusão de renal intradialítica através de TCs, em doentes em HD a 35°C e a 36,5°C. Avaliaram secundariamente a manifestação de *stunning* miocárdico por ecocardiograma. A interpretação dos resultados levou os autores a concluir que de facto existe menor perfusão renal e *stunning* miocárdico com a HD, e que a cHD aliviou este impacto, contudo nenhum dos resultados foi significativo. (85)

Em 14 participantes, Van der Sande *et al.* verificou que uma redução de 0,5°C da temperatura do dialisado permitiu maiores valores da PAS mínima intradialítica, e menores valores com a diálise isotérmica e termoneutra. Manter a temperatura corporal constante e o fluxo de energia térmica constante parecem não ser as melhores técnicas para garantir a estabilidade hemodinâmica dos doentes, constatando-se maior benefício ao reduzir ligeiramente a temperatura core dos doentes. (48) Igualmente, Bullen *et al.* demonstraram níveis mais elevados da PAS, PAD e PAM tele-dialíticas, fase do estudo em que utilizaram arrefecimento do dialisado. (65) Comparativamente à sHD, a cHD pareceu melhorar a PAM tele-dialítica, e a diálise isotérmica teve maior efeito na PAS intradialítica, em relação à termoneutra. (75) Recentemente, Ahmadi *et al.* mostrou um

aumento e estabilidade significativa da PAS e PAD, ao analisar 62 doentes que cumpriram 2 protocolos de temperatura, a 35°C e a 36,5°C. No que concerne à temporalidade, durante a sessão de diálise, a PAS média foi relativamente maior na segunda, terceira e quarta horas, no grupo cHD. Os autores destacam a evolução intradialítica dos parâmetros com o tempo, notando-se um aumento das diferenças quanto mais próximos do final da sessão. (67)

Há 3 anos, um estudo apurou se a alteração da temperatura do dialisado modificava os valores da volémia e volume de *refilling* intravascular. Tal como explicado mais atrás neste trabalho, os autores partem do princípio de que ao não deixar a volémia cair a partir de um determinado valor crítico, evitam-se episódios hipotensivos. Com as mesmas taxas e volumes de UF, a queda da volémia e o volume de *refilling* foram semelhantes na diálise a 35,5°C e a 36,5°C. Hemodinamicamente, os valores da PAS e PAD intradialíticas também não diferiram. As únicas diferenças estatisticamente significativas deste estudo foram a diminuição nos episódios de HID e menor variação da volémia absoluta, com redução de 20% face ao grupo de 36,5°C. (86)

Perante a teoria de que os doentes HD têm disfunção autonómica, Owen *et al.* avaliaram a sensibilidade barorreflexa em doentes com e sem predisposição para hipotensão, por teste de stress farmacológico com dobutamina e atropina. Dão-se doses gradualmente superiores de dobutamina, que ativa os recetores β_1 -adrenérgicos e aumenta a FC e a contratilidade cardíaca, aumentando o trabalho cardíaco, e a resposta contrátil é analisada por ecocardiograma. Inicialmente há uma resposta hipercinética ao *input* simpático, mas quanto mais alta a dose, impõe-se mais stress sobre o miocárdio e as áreas de isquémia reversível começam a mostrar hipocinésia. Sob o teste, a PAM diminuiu significativamente nos doentes predispostos a hipotensão, estes não conseguiram aumentar o DC nem a RVP, refletindo um défice na compensação cardiovascular. Como a RVP diminuiu em ambos os grupos, nos indivíduos predispostos a hipotensão, a queda da PA ocorreu por menor DC e a diminuição do DC deveu-se à queda do VS, porque a FC aumentou igualmente nos dois grupos. A VS parece ter diminuído pela hipovolémia induzida pela HD, e esta resposta não foi imediata já que o teste foi feito no dia a seguir à sessão de diálise. A sensibilidade barorreflexa não diferiu significativamente, apesar de menores valores no grupo com predisposição a HID, não sendo possível caracterizar precisamente que diferenças existem na disfunção autonómica entre os grupos. (87) Ao contrário, demonstrou-se em 10 pacientes com predisposição a HID, que com a HD a 35°C há um aumento da sensibilidade barorreflexa. No início da sessão, os valores da sensibilidade barorreflexa eram significativamente menores nos doentes em relação aos da população geral, o que confirma a disfunção autonómica neste grupo e a dificuldade em prevenir a queda do

DC. A PAM foi superior no grupo de 35°C, com maior redução da FC, DC e VS neste grupo. Se interpretarmos estes valores com a equação $PA=DC \cdot RVP$, a PA foi extensivamente e suficientemente compensada pelo aumento significativo da RVP. Como a redução na volémia relativa foi idêntica para as 2 modalidades e a cHD diminuiu a temperatura corporal dos doentes, as alterações da sensibilidade barorreflexa deveram-se ao fator térmico. (47)

Jefferies *et al.* identificaram as diferenças nos RWMA's em 11 doentes, contrapondo uma temperatura convencional de 37°C com uma redução individualizada. Estimaram a função sistólica por ecocardiograma e as alterações hemodinâmicas intradialíticas por medições contínuas da onda de pulso de pressão. Observaram-se, em média, menos RWMA's e uma PAS mais elevada no grupo de cHD individualizada, mostrando-se uma melhor tolerância aos sintomas comparativamente à sHD. (88)

Ao analisar estes estudos, não podemos negar que de facto a diálise com banho a baixas temperaturas influencia positivamente a prevenção da isquémia induzida por HD e RWMA's, apesar de que quase nenhum dos estudos cujos resultados foram favoráveis tem força suficiente e assertividade na evidência. Não parece haver consenso quanto ao efeito na mortalidade e hospitalizações por eventos CV, porém o melhor ensaio até à data, o *MyTEMP*, não depreendeu bons resultados. Surgem, contudo, outras questões que ficam por responder. Sabendo que esta técnica causa vasoconstrição prolongada, não se sabe até que ponto não poderá induzir isquémia em órgãos potencialmente vulneráveis, cuja irrigação é acometida pelo mecanismo compensatório reflexo à hipovolémia. Portanto, não conseguimos pesar benefícios e riscos com rigor a nível populacional.

Hipotensão Intradialítica (HID)

Apesar do desfecho desanimador do *MyTEMP*, uma *coorte* desenvolvida em centros da *Nephrocare* portugueses e espanhóis por Zoccali *et al.*, que reuniu cerca 8000 pacientes num follow-up 13,6 meses, descrevendo-se a relação entre a cHD e a incidência de HID e mortalidade para todas as causas, parece ter obtido resultados mais animadores. Os autores verificaram uma associação pequena e não significativa entre uma redução de 0,5°C na temperatura do dialisado e redução de risco de HID de -2,4%. Após aplicar uma variável instrumental, a redução aumentou para 33%, infelizmente mantendo-se não significativa. Concluiu-se que a cHD previne HID eficazmente, mas não tem efeito na mortalidade por todas as causas. No entanto a ideia de uma aplicação sistemática da cHD para prevenção da HID em toda a população HD é bastante mais otimista, em relação ao *MyTEMP*. (89)

Diante destes 2 estudos com resultados antagónicos, levantam-se questões sobre as diferenças metodológicas, a relevância clínica dos 0,5°C de redução na temperatura e como comparar os resultados de um ensaio clínico randomizado e de uma *coorte* à qual foi aplicada uma variável instrumental. (62) Como já explicado na fundamentação fisiopatológica do arrefecimento do dialisado, a reversão do estado hipertérmico do doente melhora a instabilidade hemodinâmica e a frequência de episódios de HID e, portanto, justifica a aplicação da técnica em alguns doentes, especialmente os que demonstram predisposição à HID. Apesar do *MyTEMP* não ter encontrado redução significativa da HID, os doentes reconheceram a diminuição da temperatura ao experienciar sensação de frio e até desconforto. Pelo facto dos pacientes sentirem a diferença e pelos resultados promissores que esta técnica mostrou noutros estudos (63,64,90), a redução de 0,5°C pode ser clinicamente significativa. Metodologicamente, os estudos diferem bastante. A inclusão de apenas doentes prevalentes no *MyTEMP* permite pressupor que poderão estar mais estáveis quando comparamos com a população de Zoccali *et al.*: doentes incidentes a iniciar diálise, período de maior risco. As TSR também foram dispares, não sendo mencionada qual a técnica usada no *MyTEMP*, enquanto que no estudo de Zoccali a maioria fez HDF *on-line* (o-HDF). Sabemos já que a o-HDF está associada a maior grau de arrefecimento corporal, e isto poderá ter favorecido os resultados do estudo ibérico. Os centros de diálise do estudo de Zoccali pertencem ao mesmo grupo e assume-se que utilizaram os mesmos protocolos para intervenção nos episódios de HID, um cenário menos provável para o *MyTEMP* que inclui diferentes instituições de saúde. A aplicação da variável instrumental no estudo ibérico procura mimetizar um RCT, avaliando o impacto da prática a nível do local de prestação, sem influência das características dos pacientes nos resultados, explicando a importância do impacto do dialisado frio ser superior quando considerado a nível dos centros. Os autores acabam por concluir que a eficiência da redução da temperatura do dialisado é subjetiva, tendo efeito em determinados doentes individuais, e que deve ser considerada como uma opção terapêutica na prevenção da HID. (62)

É certo que o papel da diálise fria na prevenção da HID está conceptualmente bem definido, o que não se traduz na prática. No entanto, dentro das complicações agudas e crónicas abordadas nesta tese, a HID parece ser o fenómeno patológico em que a intervenção se mostra mais eficaz, e com maior evidência dentro do expectável. Diversos estudos mostram uma diminuição da ocorrência de HID com a utilização de diferentes esquemas de redução da temperatura do banho de diálise, mas todos eles são discutíveis e alguns especulativos.

Um estudo chinês aplicou 3 modalidades a 60 pacientes, individualização do padrão térmico, padrão de sódio e padrão de UF, e verificou o efeito na HID, comparativamente à sHD. A PAS média foi superior nos 30 doentes do grupo de intervenção, a HID diminuiu significativamente, houve maior atingimento do peso seco e a sintomatologia aguda hipotensiva intradialítica também diminuiu significativamente. A individualização do sódio e taxa de UF melhorou o *refilling* intravascular ao mobilizar o fluido do compartimento intracelular para extracelular. A individualização da temperatura diminuiu a temperatura do dialisado e melhorou a estabilidade hemodinâmica dos doentes. (91)

Bullen *et al.* seguiram 93 pacientes numa fase inicial de sHD e uma fase de arrefecimento programado (média 35,9°C), com uma redução até a um máximo de 0,5°C abaixo da temperatura core pré-dialítica dos doentes. A prevalência de HID foi de mais de 80% e viu-se uma diminuição significativa do número de episódios de HID apenas nos doentes que já tinham HID de base. (65)

Toth-Manikowski *et al.* mencionam alguns resultados promissores de estudos no mesmo tópico, com deteção de um efeito significativo na tolerância hemodinâmica intradialítica, menor necessidade de intervenções perante HID nos pacientes sintomáticos, com redução da incidência de HID em pacientes já predispostos. Perante a sHD, dois estudos sugerem que diálise fria é um método com eficácia semelhante à modulação de sódio no dialisado na redução da HID, no entanto com desconforto associado e provavelmente pior tolerância. (33)

Fine *et al.* relatam num estudo que apenas pacientes com temperaturas core pré-dialíticas reduzidas (23% da população em estudo, <36°C) apresentaram benefícios significativos com o dialisado frio. Os autores inferem que técnica é vantajosa neste subgrupo de doentes, e explicam que o facto da população HD ter tipicamente uma temperatura core inferior à população geral traduz-se num menor efeito hipertérmico quando dialisam a frio. (92)

Selby *et al.* reuniram 22 estudos que compararam a cHD por redução fixa empírica da temperatura com sHD ou utilização de BTM na HID, PA, sintomas térmicos e eficácia. Os autores mostram que, tanto a redução fixa da temperatura do dialisado como o BTM são eficazes na redução da frequência da HID, com menor queda na PA e maior PA pós-dialítica, associam-se a redução da temperatura corporal e não alteram a eficácia. Selby *et al.* referem também uma redução da síntese de NO em 2 estudos. (74)

Uma revisão sistemática recente incluiu 25 estudos e compara sHD e diferentes tipos de temperatura do dialisado. Incluíram-se comparações entre a redução fixa da temperatura (<36°C), temperatura standard (37-37,5°C), *biofeedback* (redução da Tcore a <36°C), diálise isotérmica (manutenção da Tcore por dispositivo *biofeedback*), redução

da temperatura arterial por *biofeedback* e outros métodos. Toda a informação tem grau muito baixo de evidência, mas encontrou-se que uma redução fixa permite menor incidência de HID comparativamente à standard, mas com aumento do desconforto. Comparativamente à termoneutra, a isotérmica poderá reduzir a HID sem desconforto. Nenhum estudo reportou *outcomes* a longo prazo, como a mortalidade. (75)

Apesar da aparente abundância de intervenções triunfantes na prevenção de HID, o cenário não é tão encorajador como parece. Larkin *et al.* salientam a fraca qualidade dos ensaios até à data, tendo a grande maioria amostras muito reduzidas e curto seguimento do tratamento ao longo do tempo. As definições de HID variam, e com isso variam também os resultados e a interpretação destes, não havendo consenso. Existem vários modelos de arrefecimento do dialisado, ainda pouco definidos quanto à sua vantagem na prevenção da HID, e não se sabe qual será o método ideal. Os estudos são inconsistentes na prescrição das técnicas, não existindo uma guideline universal que guie a melhor temperatura a utilizar em cada modalidade. Não existem dados dos efeitos da cHD a longo-prazo, já que a maioria dos follow-ups não passam de alguns meses. Os estudos observacionais também são débeis, mas dão-nos pistas epidemiológicas sobre os possíveis efeitos da cHD a longo prazo. Não há descrição precisa de benefícios no que toca ao efeito na hospitalização e mortalidade. Não é possível generalizar os resultados dos estudos à população HD. Sabemos que o uso a curto prazo é eficaz, mas está associado a desconforto dos pacientes e continua a ser enigmático. (34)

Parâmetros inflamatórios e nutricionais

Já vimos que a DRC evolui com um estado pro-inflamatório característico. Faz sentido que uma melhor extração de solutos urémicos, ou seja, uma diálise mais eficaz, possa ter efeito na inflamação e estado nutricional dos doentes. Como os episódios de HID levam a parar precocemente a sessão, podem diminuir a eficácia da diálise, e por isso estratégias como o arrefecimento do dialisado poderão ser uma mais-valia.

Elemshaty *et al.* dividiram 70 pacientes num grupo A de controlo com temperatura de 37 °C e grupo B de intervenção com temperatura 0.5°C abaixo da temperatura basal, calculando-se em ambos os grupos a PA, medidas antropométricas, marcadores inflamatórios e um score de inflamação e malnutrição. Após 6 meses, a ferritina, saturação da transferrina, PCR e IL-6 e a prevalência de episódios de HID diminuíram no grupo B. Todavia notou-se um aumento da albumina, diminuição da circunferência do antebraço e deterioração do *score* de inflamação e má nutrição (MIS) que passou a MIS <9 em 25% dos doentes do grupo B. Concluiu-se que não houve melhoria significativa na inflamação e estado nutricional. O aumento da albumina e

diminuição da IL-6 foram comuns ao grupo A. (93) A interpretação destes dados leva-me a pensar se não poderá haver influência da própria progressão da DRC para DRT no declínio nutricional, anemia e também no aumento da albumina dos doentes. Mesmo assim a falta de efeitos significativos por parte da cHD mantém o panorama dúbio.

Redução da temperatura face a outras técnicas

Quando falamos de modalidades de arrefecimento, para além da diálise isotérmica, termoneutra, redução fixa e programada da temperatura do dialisado, não nos podemos esquecer que, por si só e sem alterar qualquer parâmetro, as técnicas convectivas estão associadas a uma diminuição da temperatura *core* do doente comparativamente à sHD. A HDF, que permite difusão e convecção e uma transferência de massa rápida entre compartimentos, parece ser a melhor técnica em termos de eficácia da remoção de grandes solutos e redução da inflamação e hipoxia, mas também na regulação térmica, dentro dos métodos convectivos (94). Como o líquido de substituição utilizado na HDF permite maior perda térmica por arrefecimento no circuito extracorporal, se aumentarmos a taxa à qual é difundido a temperatura arrefecerá mais. Isto explica o porquê da hvHDF estar associada a maior arrefecimento. (95,96) Tal pode ser visto no estudo de Donauer *et al.* em 17 doentes predispostos a HID, onde a PAS se manteve estável, houve redução da temperatura *core*, e a frequência de HID foi significativamente mais baixa com a HDF apesar da temperatura do dialisado ser a mesma que a da sHD. (97) Por tudo isto, a HDF associa-se a menor incidência de HID, melhores *outcomes* CV e maior sobrevivência. Daugirdas põe em causa este papel promissor da HDF e faz referência aos resultados do estudo CONTRAST em que a mortalidade foi semelhante entre a HDF e a HD de baixo fluxo (lfHD), e ao estudo espanhol ESHOL, completamente antagónico, com eficácia da hvHDF na redução da HID e diminuição da mortalidade por todas as causas (30%). Pensa-se que os resultados positivos do estudo ESHOL se devam ao volume convectivo superior a 18L e podemos assumir que a partir deste limiar haja melhor eficácia da diálise. (98) No que toca à porosidade das membranas, Daugirdas compara o estudo HEMO e o estudo MPO, com respeito à mortalidade, hospitalizações e outros *outcomes* secundários com membranas de baixo e alto fluxo. O estudo HEMO avaliou o impacto da dose e do tamanho das moléculas removidas na diálise em 1846 doentes e não houve diferenças significativas na mortalidade por todas as causas (outcome primário) com a HD de alto fluxo (hfHD), quando comparada com a lfHD. Também não houve diferenças na hospitalização por todas as causas. (17) Apesar de concluírem que não há benefício no aumento da dose da diálise e no uso de membranas de alto-fluxo, Daugirdas salienta o benefício significativo

encontrado no subgrupo de doentes com maior tempo médio em diálise. O estudo MPO dividiu 738 doentes incidentes HD em 2 grupos, pelos seus níveis de albumina sérica, e avaliou a diferença entre hfHD e lfHD. A redução do risco de mortalidade com a hfHD no estudo MPO não foi significativa em ambos os grupos, mas no grupo estratificado pela baixa albumina sérica (<4g/dL), de 567 pacientes com maior risco para piores *outcomes*, houve benefício significativo na sobrevivência. (30,96) Explica também que quando se remove o efeito de arrefecimento da HF e da HDF, ao igualar a taxa de transferência de energia térmica, diminuindo o volume convectivo, perde-se a vantagem face à sHD. Este fenómeno sugere que o papel das técnicas convectivas na melhoria da estabilidade hemodinâmica e sobrevivência será pelo arrefecimento e não pela remoção de moléculas de grande peso. (96,97) Quando compararam a HDF e a hfHD no controlo da PA em 34 doentes, Pinney *et al.* não observaram melhoria na estabilidade cardiovascular em termos de redução da HID e queda da PA com a HDF, nem alteração no *status* nutricional ao longo do tempo. (99)

A cHD e hvHDF demonstram ter performances semelhantes, mas ainda não está definida qual a técnica com melhor tolerância pelos pacientes. Um estudo com 40 pacientes comparou a PAS, PAD e PAM e os episódios de HID entre 4 TSR (sHD, cHD, hvHDF e lvHDF). Com a sHD, lvHDF e hvHDF notou-se um aumento da temperatura *core*, mantendo-se estável com a cHD. A cHD e hvHDF associaram-se comparável e significativamente a uma redução dos episódios de HID, com maior ocorrência de HID precoce e tardia com a sHD. Todos os parâmetros da PA diminuíram significativamente apenas com a sHD. Os autores referem que os resultados vão de encontro a estudos anteriores e que, pelo efeito térmico na instabilidade da PA, a sHD deverá ser a pior estratégia de diálise no que toca à manutenção da estabilidade hemodinâmica e perfusão tecidual. A temperatura *core* não diferiu entre a hvHDF e lvHDF mas a incidência de HID foi consideravelmente menor com a hvHDF, o que sugere que o alto fluxo possa estar associado a um papel protetor adicional. (95)

Com protocolo do projeto HOLLANT, Rootjes *et al.* pretendiam uma investigação mais ambiciosa e profunda do papel da hvHDF na HID, incluindo, além dos tópicos do estudo anterior, uma medição de sinais ecocardiográficos de lesão tecidual intradialítica, medição da CK-MB, CD14 e IL-6R e avaliação de PROMs da tolerância, sensação de frio e arrepios e perceção térmica dos doentes. Rootjes *et al.* aponta neste estudo a hvHDF como a melhor modalidade na prevenção da HID e danos isquémicos crónicos, à luz da evidência (100)

Num estudo sobre as alterações na homeostase dos fluídos corporais, por bioimpedância, as alterações da PAS, PAM, volumes intra e extracelulares, e volumes

compartimentais não mostraram diferenças entre a cHD e a HDF. Não houve diferença na natremia pós-dialítica com as 2 modalidades e as alterações na PAS e PAM foram semelhantes nas 2 modalidades, e os autores acabaram por negar a possibilidade de vantagens no uso de HDF sobre a cHD. (94)

Ao estudar doentes com episódios de HID frequentes, Shahgholian *et al.* obtiveram diferenças significativas na PAS e PAD pré, intra e pós-dialíticas entre 3 métodos de diálise: cHD, UF com perfis de sódio e as 2 técnicas em conjunto. Observou-se uma redução da PAS na 1^a, 2^a e 3^a hora após início da diálise em todos os grupos, evidência que os autores atribuem à redução da volémia. A HID não diferiu entre o grupo UF com perfis de sódio e o grupo cHD+UF com perfis de sódio, concluindo-se que ambos os métodos são apropriados, contudo a redução da HID não foi significativa no grupo da combinação tripla. Os sintomas hipotensivos foram semelhantes com todos os métodos, mas na combinação e cHD com UF e perfis de sódio, os pacientes reportaram menos sintomas adversos. (101)

Ao comparar a tolerância dos pacientes à diálise isotérmica e redução fixa da temperatura do dialisado, as técnicas mostraram-se semelhantes e ambas eficazes na redução de HID sintomática. (102) Maggiore *et al.* compararam a diálise isotérmica e termoneutra em 95 doentes predispostos a HID num seguimento de 4 semanas. A diálise isotérmica associou-se a melhor estabilidade da PAS, a PAD e a FC e a uma redução de 50% das sessões complicadas com episódios de HID, sem alterar a eficácia do tratamento. Vincaram mais uma vez a má tolerância por partes dos pacientes à redução fixa da temperatura do dialisado, e postulam que ao arrefecer mais ligeiramente, a diálise isotérmica permite melhor segurança e boa tolerância. Os BTM para redução da energia térmica extra permitem alterar a pouco e pouco, progressivamente a temperatura, com a isotermeia estabelecida quase no final da sessão, momento em que ocorrem os episódios hipotensivos. (90)

Quality of Life (QoL) e Declínio cognitivo

Em 2020, Dasgupta *et al.* traçaram um estudo que pretendia avaliar a alteração na função cognitiva através do *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), em 90 doentes renais terminais divididos num grupo de sHD (36,5°C) e um grupo de cHD (35°C), partindo do princípio de que, ao longo do tempo, os doentes do grupo de intervenção teriam uma redução do declínio cognitivo clinicamente significativas, repercutidas nas AVDs e alívio da carga dos cuidadores. (103)

Exercício físico intradialítico

Para avaliar o efeito do exercício físico e influência da cHD, 10 pacientes cumpriram 4 protocolos de hemodiálise, uma HD convencional a 37°C, cHD a 35°C, e cada um dos últimos aliados a exercício físico intradialítico. Pelo aumento do metabolismo, é expectável que o exercício físico eleve a temperatura core do doente, mas surpreendentemente, neste estudo os esquemas de cHD, incluindo com o exercício físico impediram o aumento da temperatura core dos doentes de forma semelhante. Pelo contrário e como presumido, constatou-se uma subida na energia térmica corporal com a HD convencional e associada a exercício físico. Os autores referem a associação já conhecida do exercício físico intradialítico com a melhoria da qualidade de vida dos doentes e melhor estabilidade hemodinâmica, atribuindo este efeito ao fortalecimento do fluxo sanguíneo musculo-esquelético. Alguns doentes, como comum a outros estudos, reportaram sentir arrepios com o esquema de arrefecimento do dialisado, mas no geral foi bem tolerado. (68)

Physical Intradialytic Patient-Reported Outcome Measures (PID-PROM) e percepção térmica

Se até aqui o conhecimento descreve firmemente os efeitos da redução da temperatura do dialisado em diversos sintomas e complicações da diálise, o maior entrave à aceitação universal da técnica é o desconforto dos pacientes em relação à percepção do frio, uma limitação consistente numa multiplicidade de estudos e grande preocupação dos profissionais de saúde. Se por um lado a cHD ajuda a diminuir sintomas hipotensivos, e, pelo seu papel na prevenção de HID impede a interrupção precoce da sessão com conseqüente diminuição da eficácia da diálise, a sensação de frio pode levar exatamente à mesma interrupção, pelo desconforto. Cada aumento de 1 hora no tempo de recuperação está associado a um aumento significativo do risco de morte e hospitalização, menor performance nas AVDs e menos qualidade de vida relacionada à saúde física e mental. (31)

Utilizando uma versão curta do *Dialysis Symptom Index Questionnaire*, Wijngaarden *et al.* reuniram 40 pacientes seguidos durante 2 semanas e compararam a diferença de PID-PROM e percepção térmica entre a sHD, cHD, lvHDF e hvHDF. Nesta investigação, os sintomas físicos foram semelhantes entre as 4 modalidades, não havendo vantagens em utilizar uma preferencialmente às outras. As únicas diferenças significativas foram entre a HD e a HDF no que concerne à sensação de frio, mas houve diferenças inter-individuais significativas, independentemente da técnica, em 11 dos 13 sintomas, mostrando a subjetividade e variabilidade dos sintomas para cada paciente.

Quando inquiridos acerca da percepção térmica, os doentes descreveram “frio” a partir da primeira hora da modalidade fria até ao final da sessão, não notando qualquer diferença da temperatura com as outras técnicas. Apesar das temperaturas corporais dos doentes terem alternado nas diferentes fases da diálise, com as diferentes técnicas, a percepção térmica não parece diferir. Os sintomas mais prevalentes foram um tempo de recuperação prolongado, fadiga, sensação de frio, prurido e caibras. Os autores recomendam recorrer a outras TSR, já que nenhum destes esquemas de diálise se associou a redução das PID-PROM, mencionando a HDF noturna e HDF diária curta como alternativas. Como os sintomas dependem da percepção de cada paciente, a escolha de recorrer à cHD deve ser personalizada com base nas queixas dos mesmos. (104) Identicamente, ao avaliar a evolução dos parâmetros hemodinâmicos, Ahmadi *et al.* não verificaram diferenças nos sintomas intradialíticos dos doentes, incluindo a HID, e não se relatou qualquer complicação ao usar a cHD. (67) No estudo de Fine *et al.*, muitos pacientes queixaram-se de desconforto pelo frio, alguns não querendo completar as sessões. (92) Marants *et al.* também referiu sensação de frio ou arrepios com a cHD em 4 dos 15 participantes. (85) De forma semelhante aos resultados de Mustafa *et al.* (76), na revisão de Tsujimoto *et al.* não se encontraram diferenças significativas na QoL mas parece existir atenuação da fadiga. (75)

No estudo chinês sobre o efeito de diferentes modalidades de diálise na HID, o score de tonturas, desconforto torácico, suor, espasmos musculares, sintomas GI diminuí significativamente no grupo de intervenção. (91) Ayoub *et al.* também refere a melhor tolerância à diálise, redução da necessidade de intervenção e maior energia e vitalidade no que toca às AVDs. (105)

No seu estudo sobre as intervenções na HID, Bullen *et al.* reportaram diferenças significativas na sensação de frio entre as 2 fases, com um aumento substancial durante a fase de implementação da cHD. Houve uma diminuição não significativa das câibras e não houve diferenças nos níveis de energia dos doentes. Entenderam que apesar de 90,9% dos nefrologistas afirmarem reconhecer que a eficácia da utilização do dialisado frio para diminuir a HID, apenas 54,5% admitiram usar com frequência e 45,4% assumiram que a principal razão pela qual não utilizavam esta técnica é o desconforto dos pacientes. (65) O sucedido reflete bem o paradigma atual retratado por vários autores, em que a sensação desconfortável de frio é o principal motivo que desvaloriza a utilidade da técnica. Os pacientes devem ser envolvidos nas decisões terapêuticas e ser informados quando as suas prescrições de hemodiálise são alteradas. Mesmo assim, neste estudo os doentes toleraram o esquema, com apenas 5% de dropout. Na proporcionalidade entre os sintomas associados à cHD, Azar *et al.* também refere que os

doentes toleram bem a técnica, mostram níveis elevados de satisfação, menos fadiga, têm uma recuperação mais rápida e sentem-se mais energéticos, mas infelizmente tudo isto à custa de uma sensação de frio ou arrepios. (57)

Finalmente, e em oposição a vários estudos, Azar *et al.* encontraram, em 50 pacientes, um aumento da eficácia da remoção da ureia refletido no eKt/V associado à cHD. Além disso, os doentes tiveram menor índice de desconforto, menor perceção da severidade da fadiga pós-dialítica, com um aumento na incidência de câibras. Os doentes que mostraram mais melhorias com a cHD caracterizavam-se por maiores níveis de desconforto, maior severidade de síndrome pós-dialítica, episódios repetidos de HID e intolerância à sHD. (57)

3. Conclusão

A DRC é uma patologia de impacto universal crescente. Quando olhamos para o panorama da clínica e tratamento, Portugal está entre os países com maior prevalência e incidência de DRC e de doentes tratados por HD. Percebendo de que forma a DRC vai afetando a fisiologia cardiovascular ao longo do curso natural da doença, é importante agir precocemente para impedir o descalabro de complicações que afetam os doentes, avaliando o risco CV para mitigar a morbimortalidade futura e agir prontamente para que tal não aconteça.

A diálise a baixas temperaturas é um tema bem idealizado mas pouco paradigmático. Parece haver alguma segurança quanto à limitação dos riscos, mas poucas certezas no que toca aos benefícios. À face do exposto, com falta de evidência clara da eficácia desta abordagem é justo concluir que na melhor das hipóteses, a prescrição da diálise fria deve ser empregue em pacientes com predisposição e/ou episódios frequentes de HID, individualizando a modalidade e a temperatura, e contrapondo os benefícios e riscos aos objetivos pessoais de cada paciente. Não obstante à incerteza, o dialisado frio é uma técnica de baixo custo, simples, segura, e fácil de aplicar tendo em conta os recursos atuais nos centros de diálise. Além disso, sabe-se que não afeta a eficácia da diálise, avaliada pela depuração da ureia. Pode-se afirmar com segurança que existe benefício da utilização do dialisado frio a curto prazo na prevenção de HID e lesões associadas à isquémia intradialítica, especialmente a nível cardíaco e cerebral, contudo não se pode dizer o mesmo acerca de outras complicações como a fadiga, câibras, náuseas e vômitos, ou mesmo o prognóstico cardiovascular, hospitalizações e sobrevivência dos doentes.

Os doentes atribuem grande importância à fadiga pós-dialítica, que quando recorrente leva a uma menor adesão ao tratamento, da mesma forma que as câibras,

náuseas e vômitos, cefaleias e a HID levam a encurtamento ou interrupção das sessões. Para que a eficácia da diálise não diminua, e se possa garantir melhor estabilidade hemodinâmica e controlo do *status* de volume dos doentes, em simultâneo a maior conforto, qualidade de vida e redução da morbilidade, é claramente útil socorrermos-nos de técnicas que possam prevenir as complicações desta TSR. Para além da redução da temperatura do banho dialítico, o foco deste trabalho, outras abordagens como os esquemas intensivos de HD podem ser úteis na prevenção de HID, *stunning* e encurtamento do tempo de recuperação, mas não parece haver benefício nos *outcomes* a longo prazo.

Até à data, não existem estudos suficientemente robustos que permitam traçar uma relação causa-efeito a longo prazo entre a temperatura do banho de diálise e os demais *outcomes*, sendo a grande maioria dos estudos limitados em termos de amostra e duração. São necessários estudos a larga escala que se possam reproduzir na população hemodialisada, individualizar a prescrição da temperatura na ausência de diretrizes que se apliquem a todos os doentes, e testar em que subgrupos específicos poderá haver maior benefício, estratificando-se por comorbilidades, idade e outras variáveis. Há relativamente poucos estudos a comparar as diferentes prescrições de arrefecimento do dialisado e isto seria importante para tentarmos aferir qual a que tem mais benefícios e poderia ser aplicada sistematicamente. É fundamental realizar *follow-ups* extensivos e correlacionar o efeito da diálise fria nas alterações analíticas e imagiológicas com a clínica a longo-prazo, como por exemplo verificar se há diminuição da incidência de eventos cardiovasculares, demência e défices na memória e função executiva. Outras variáveis cuja análise poderá ser proveitosa são o impacto das complicações agudas e das técnicas de arrefecimento do dialisado nos PROMs e as interações entre as técnicas de arrefecimento e fármacos. Para minimizar as disparidades de resultados, deve-se procurar consenso nas definições dos *outcomes*, como a HID. Espera-se que as conclusões deste trabalho possam contribuir para melhor direcionar a escolha da estratégia terapêutica com maior eficácia para estes doentes e fomentar futuras investigações na área da nefrologia, permitindo o avanço do conhecimento científico.

4. Referências Bibliográficas

1. Ma Y, Zhou L, Dong J, Zhang X, Yan S. Arterial stiffness and increased cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(7):1157–64.
2. Nissenson AR, Fine RN, Mehrotra R, Zaritsky J. *Handbook of Dialysis Therapy*. 6th ed. Elsevier PP - Philadelphia, PA; 2023.
3. Santos-Araújo C, Mendonça L, Carvalho DS, Bernardo F, Pardal M, Couceiro J, et al. Twenty years of real-world data to estimate chronic kidney disease prevalence and staging in an unselected population. *Clin Kidney J*. 2023;16(1):111–24.
4. Sociedade Portuguesa Nefrologia. Gabinete do Registo da Doença Renal Crónica da Sociedade Portuguesa de Nefrologia. *Port Regist Dial Transplant 2021* [Internet]. 2022;1–124. Available from: https://www.spnefro.pt/assets/relatorios/tratamento_doenca_terminal/er2022-final.pdf
5. 2022 Annual Data Report. End Stage Renal Disease: Chapter 11 International Comparisons. 2022;64–86.
6. United States Renal Data System. 2023 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States [Internet]. 2023. Available from: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2023/>
7. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:iii28–34.
8. Levin A, Stevens P, Bilous RW, Coresh J, Francisco A, Jong PE, et al. 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.
9. Johnson RJ, Floege J, Tonelli M. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 7th ed. Elsevier Health Sciences; 2023.
10. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* [Internet]. 2019;96(5):1048–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>
11. Galvão A, Filipe R, Carvalho MJ, Leal R, Neves M, Amoedo M, et al. *Relatório Anual 2022* [Internet]. Gabinete Do Registo Da Doença Renal Crónica Da Sociedade Portuguesa De Nefrologia; 2023. Available from: https://www.spnefro.pt/assets/relatorios/tratamento_doenca_terminal/er2023

_registo.pdf

12. Vinhas J, Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita A, Fona MC, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: Data from the PREVADIAB study. *Nephron - Clin Pract.* 2011;119(1):35–40.
13. Vinhas J, Aires I, Batista C, Branco P, Brandão J, Nogueira R, et al. RENA Study: Cross-Sectional Study to Evaluate CKD Prevalence in Portugal. *Nephron.* 2020;144(10):479–87.
14. De Almeida EAF, Raimundo M, Coelho A, Sa H. Incidence, prevalence and crude survival of patients starting dialysis in Portugal (2010-16): Analysis of the National Health System individual registry. *Clin Kidney J.* 2021;14(3):869–75.
15. Rai NK, Wang Z, Drawz PE, Connett J, Murphy DP. CKD Progression Risk and Subsequent Cause of Death: A Population-Based Cohort Study. *Kidney Med* [Internet]. 2023;5(4):100604. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100604>
16. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet* [Internet]. 2021;398(10302):786–802. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5)
17. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2002;347(25):2010–9. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021583>
18. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev.* 2015;20(3):259–72.
19. Li X, Lindholm B. Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2023;53(10):730–9.
20. Provenzano M, Coppolino G, Faga T, Garofalo C, Serra R, Andreucci M. Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: The real silent killer. *Rev Cardiovasc Med.* 2019;20(4):209–20.
21. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet.* 2014;383(9931):1831–43.
22. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Semin Dial.* 2018;31(3):258–67.
23. Zhang Z, Wang Y. Management of Cardiovascular Diseases in Chronic Hemodialysis Patients. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24(7).
24. Viveiros L, Pestana M. Heart failure in chronic kidney disease patients: a

- summary of non-traditional risk factors. *Port J Nephrol Hypertens*. 2018;32(4):351–61.
25. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med*. 2021;99(3):335–48.
 26. Dincer N, Dagal T, Afsar B, Covic A, Ortiz A, Kanbay M. The effect of chronic kidney disease on lipid metabolism. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2019;51(2):265–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-018-2047-y>
 27. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of dialysis*. Wolters Kluwer Health; 2015.
 28. Levy J, Brown E, Lawrence A. *Oxford Handbook of Dialysis*. Oxford Handb Dial. 2016;
 29. Textbook O. *Clinical nephrology*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1996;5(2).
 30. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):645–54.
 31. Morfin JA, Fluck RJ, Weinhandl ED, Kansal S, McCullough PA, Komenda P. Intensive Hemodialysis and Treatment Complications and Tolerability. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016;68(5):S43–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.05.021>
 32. Prata M. Incidence in dialysis and chronic kidney disease prevalence in the Portuguese population. *Port J Nephrol Hypertens*. 2021;35(1):63–63.
 33. Toth-Manikowski SM, Sozio SM. Cooling dialysate during in-center hemodialysis: Beneficial and deleterious effects. *World J Nephrol*. 2016;5(2):166.
 34. Larkin JW, Reviriego-Mendoza MM, Usvyat LA, Kotanko P, Maddux FW. To cool, or too cool: Is reducing dialysate temperature the optimal approach to preventing intradialytic hypotension? *Semin Dial*. 2017;30(6):501–8.
 35. Canaud B, Stephens MP, Nikam M, Etter M, Collins A. Multitargeted interventions to reduce dialysis-induced systemic stress. *Clin Kidney J*. 2021;14:I72–84.
 36. Selby NM, McIntyre CW. The acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial*. 2007;20(3):220–8.
 37. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, Fouque D, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(SUPPL.2):22–44.

38. Timofte D, Tanasescu M-D, Balan DG, Tulin A, Stiru O, Vacaroiu IA, et al. Management of acute intradialytic cardiovascular complications: Updated overview (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21(3):1–14.
39. Davenport A. Why is Intradialytic Hypotension the Commonest Complication of Outpatient Dialysis Treatments? *Kidney Int Reports* [Internet]. 2023;8(3):405–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.10.031>
40. KDIGO I. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Off J Int Soc Nephrol*. 2021;99(3):51–587.
41. Damasiewicz MJ, Polkinghorne KR. Intra-dialytic hypotension and blood volume and blood temperature monitoring. *Nephrology*. 2011;16(1):13–8.
42. Canaud B, Kooman JP, Selby NM, Taal MW, Francis S, Maierhofer A, et al. Dialysis-Induced Cardiovascular and Multiorgan Morbidity. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2020;5(11):1856–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.031>
43. McIntyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney Int* [Internet]. 2009;76(4):371–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.207>
44. Lai AC, Bienstock SW, Sharma R, Skorecki K, Beerkens F, Samtani R, et al. A Personalized Approach to Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1470–9.
45. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. Vol. 39, *Kidney international*. United States; 1991. p. 233–46.
46. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: An update. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 SUPPL. 4):11–7.
47. Chesterton LJ, Selby NM, Burton JO, McIntyre CW. Cool dialysate reduces asymptomatic intradialytic hypotension and increases baroreflex variability. *Hemodial Int*. 2009;13(2):189–96.
48. Van Der Sande FM, Wystrychowski G, Kooman JP, Rosales L, Raimann J, Kotanko P, et al. Control of core temperature and blood pressure stability during hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):93–8.
49. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: Determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(5):914–20.
50. Damas J, Fernandes V. Assessment of Fluid Status in Dialysis: Clinical Importance and Diagnostic Tools. *Port J Nephrol Hypertens*. 2022;36(2):115–20.
51. Dohi K. Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in chronic renal disease. *J Echocardiogr* [Internet]. 2019;17(3):115–22. Available

from: <https://doi.org/10.1007/s12574-019-00436-x>

52. Veríssimo R, Sousa L, Carvalho T, Fidalgo P. Early mortality in incident hemodialysis patients – A retrospective case-control study. *Port J Nephrol Hypertens.* 2022;35(1):40–5.
53. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 238, *International Journal of Cardiology.* Elsevier Ireland Ltd; 2017. 151–158 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.095>
54. Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP, Gaudry C, Marchais SJ, London GM. Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2000;58(76):140–7.
55. Belino C, Coelho A, Pereira S, Lopes D, Gomes AM, Ventura A. Survival of Hemodialysis Patients: a New Reality? *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(suppl_3):iii359–60.
56. Maggiore Q, Pizzarelli F, Zoccali C, Sisca S, Nicolò F, Parlongo S. Effect of extracorporeal blood cooling on dialytic arterial hypotension. *Proc Eur Dial Transpl Assoc Eur Dial Transpl Assoc.* 1981;18:597–602.
57. Azar AT. Effect of dialysate temperature on hemodynamic stability among hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(4):596–603.
58. Mc Causland FR, Charytan DM. To Cool the Dialysate or Not? Question Answered? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023; Publish Ah.
59. Schneditz D. Temperature and thermal balance in hemodialysis. *Semin Dial.* 2001;14(5):357–64.
60. Pizzarelli F. From cold dialysis to isothermic dialysis: A twenty-five year voyage. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1007–12.
61. van der Sande FM, Kooman JP, Burema JH, Hameleers P, Kerkhofs AM, Barendregt JM, et al. Effect of dialysate temperature on energy balance during hemodialysis: quantification of extracorporeal energy transfer. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1999 Jun;33(6):1115–21.
62. Combe C, Rubin S. Cold haemodialysis: the instrumental power of large cohorts. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1577–9.
63. Odudu A, Eldehni MT, McCann GP, McIntyre CIW. Randomized controlled trial of individualized dialysate cooling for cardiac protection in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1408–17.
64. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4):957–65.

65. Bullen A, Rifkin D, Trzebinska D. Individualized Cool Dialysate as an Effective Therapy for Intradialytic Hypotension and Hemodialysis Patients' Perception. *Ther Apher Dial.* 2019;23(2):145–52.
66. Roumelioti ME, Unruh ML. Lower dialysate temperature in hemodialysis: Is it a cool idea? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1318–20.
67. Ahmadi F, Toulabi T, Sajadi M, Ebrahimzadeh F. The effects of cool dialysate on vital signs, adequacy and complications during hemodialysis. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2021;26(6):487–94.
68. Krase AA, Flouris AD, Karatzaferi C, Giannaki CD, Stefanidis I, Sakkas GK. Separate and combined effects of cold dialysis and intradialytic exercise on the thermoregulatory responses of hemodialysis patients: a randomized-cross-over study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):1–8.
69. Maggiore Q. Isothermic dialysis for hypotension-prone patients. *Semin Dial.* 2002;15(3):187–90.
70. Sars B, Van Der Sande FM, Kooman JP. Intradialytic Hypotension: Mechanisms and Outcome. *Blood Purif.* 2020;49(1–2):158–67.
71. Schneditz D, Daugirdas JT. Compartment effects in hemodialysis. *Semin Dial.* 2001;14(4):271–7.
72. Schneditz D, Van Stone JC, Daugirdas JT. A regional blood circulation alternative to in-series two compartment urea kinetic modeling. *ASAIO J.* 1993;39(3):M573-7.
73. Yu AW, Ing TS, Zabaneh RI, Daugirdas JT. Effect of dialysate temperature on central hemodynamics and urea kinetics. *Kidney Int [Internet].* 1995;48(1):237–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.289>
74. Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1883–98.
75. Tsujimoto Y, Tsujimoto H, Nakata Y, Kataoka Y, Kimachi M, Shimizu S, et al. Dialysate temperature reduction for intradialytic hypotension for people with chronic kidney disease requiring haemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(7).
76. Mustafa RA, Bdair F, Akl EA, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Salameh H, et al. Effect of lowering the dialysate temperature in chronic hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(3):442–57.
77. Kaufman AM, Morris AT, Lavarias VA, Wang Y, Leung JF, Glabman MB, et al. Effects of controlled blood cooling on hemodynamic stability and urea kinetics during high-efficiency hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998 May;9(5):877–83.
78. Sherman RA, Faustino EF, Bernholz AS, Eisinger RP. Effect of Variations in

- Dialysate Temperature on Blood Pressure During Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1984;4(1):66–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(84\)80029-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(84)80029-3)
79. John AS, Tuerff SD, Kerstein MD. Nonocclusive mesenteric infarction in hemodialysis patients¹¹No competing interests declared.²²Future National Meetings SubmissionsThe Journal of the American College of Surgeons is pleased to provide information about medical meetings. The “Future Nation. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2000;190(1):84–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1072751599002264>
 80. Garg AX, Al-Jaishi AA, Dixon SN, Sontrop JM, Anderson SJ, Bagga A, et al. Personalised cooler dialysate for patients receiving maintenance haemodialysis (MyTEMP): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2022;400(10364):1693–703.
 81. Mc Causland FR, Charytan DM. To Cool the Dialysate or Not? Question Answered? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;19:119–21.
 82. Selby NM, Taal MW. Evaluating the results of MyTEMP, a cluster randomised trial of lower temperature haemodialysis: the end of a cool idea? *Lancet*. 2022;400(10364):1657–9.
 83. Gray KS, Cohen DE, Brunelli SM. Dialysate temperature of 36 °C: association with clinical outcomes. *J Nephrol*. 2018 Feb;31(1):129–36.
 84. Hsu HJ, Yen CH, Hsu KH, Lee CC, Chang SJ, Wu IW, et al. Association between cold dialysis and cardiovascular survival in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2457–64.
 85. Marants R, Qirjazi E, Grant CJ, Lee TY, McIntyre CW. Renal perfusion during hemodialysis: Intradialytic blood flow decline and effects of dialysate cooling. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(6):1086–95.
 86. Álvarez Nadal M, Martín Capón I, Viera Ramírez ER, Fernández Lucas M. Absolute blood volume variations during hemodialysis: Does dialysate temperature play a role? *Semin Dial*. 2021;34(4):309–14.
 87. Owen PJ, Priestman WS, Sigrist MK, Lambie SH, John SG, Chesterton LJ, et al. Myocardial contractile function and intradialytic hypotension. *Hemodial Int*. 2009;13(3):293–300.
 88. Jefferies HJ, Burton JO, McIntyre CW. Individualised dialysate temperature improves intradialytic haemodynamics and abrogates haemodialysis-induced myocardial stunning, without compromising tolerability. *Blood Purif*. 2011;32(1):63–8.
 89. Zoccali C, Tripepi G, Neri L, Savoia M, Baró Salvador ME, Ponce P, et al.

- Effectiveness of cold HD for the prevention of HD hypotension and mortality in the general HD population. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1700–6.
90. Maggiore Q, Malberti F, Santoro A, Panzetta G, Bonforte G, Hannedouche T, et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: Results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):280–90.
 91. Li WH, Yin YM, Chen H, Rui ZR, Yuan Y, Yun H, et al. Clinical research on individualized hemodialysis preventing unconventional hypotension in diabetic nephropathy patient. *Int J Artif Organs.* 2020;43(4):229–33.
 92. Fine A, Penner B. The protective effect of cool dialysate is dependent on patients' predialysis temperature. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(2):262–5.
 93. Elemshaty A, Sayed-Ahmed N, Mesbah A, Nassar MK. Could cooling dialysate improve inflammatory and nutritional status of hemodialysis patients? *BMC Nephrol.* 2023;24(1):255.
 94. Kumar S, Khosravi M, Massart A, Potluri M, Davenport A. Haemodiafiltration results in similar changes in intracellular water and extracellular water compared to cooled haemodialysis. *Am J Nephrol.* 2013;37(4):320–4.
 95. Rootjes PA, Chaara S, de Roij van Zuijdewijn CLM, Nubé MJ, Wijngaarden G, Grooteman MPC. High-Volume Hemodiafiltration and Cool Hemodialysis Have a Beneficial Effect on Intradialytic Hemodynamics: A Randomized Cross-Over Trial of Four Intermittent Dialysis Strategies. *Kidney Int Reports [Internet].* 2022;7(9):1980–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.06.021>
 96. Daugirdas JT. Lower cardiovascular mortality with high-volume hemodiafiltration: A cool effect? *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):853–6.
 97. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhrer J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(8):1616–22.
 98. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(3):487–97.
 99. Pinney JH, Oates T, Davenport A. Haemodiafiltration does not reduce the frequency of intradialytic hypotensive episodes when compared to cooled high-flux haemodialysis. *Nephron - Clin Pract.* 2011;119(2).
 100. Rootjes PA, Nubé MJ, de Roij van Zuijdewijn CLM, Wijngaarden G, Grooteman MPC. Effect of various dialysis modalities on intradialytic hemodynamics, tissue injury and patient discomfort in chronic dialysis patients: design of a randomized cross-over study (HOLLANT). *BMC Nephrol.* 2021;22(1):1–10.

101. Shahgholian N, Ghafourifard M, Shafiei F. The effect of sodium and ultra filtration profile combination and cold dialysate on hypotension during hemodialysis and its symptoms. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2011;16(3).
102. Ramos R, Soto C, Mestres R, Jara J, Zequera H, Merello JI, et al. in *Hemodialysis Patients : Cold Dialysis Vs Isothermal Dialysis.* 2007;737–41.
103. Dasgupta I, Odudu A, Baharani J, Fergusson N, Griffiths H, Harrison J, et al. Evaluation of the effect of Cooled HaEmodialysis on Cognitive function in patients suffering with end-stage Kidney Disease (E-CHECKED): Feasibility randomised control trial protocol. *Trials.* 2020;21(1):1–11.
104. Wijngaarden G, Rootjes PA, Nubé MJ, de Roij van Zuijdewijn CLM, Grooteman MPC. Physical intradialytic patient-reported outcome measures in haemodialysis and haemodiafiltration: A cross-over study. *Nephrology.* 2023;28(5):261–71.
105. Ayoub A, Finlayson M. Effect of cool temperature dialysate on the quality and patients' perception of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):190–4.