

HEMODIÁLISE COM BICARBONATO 30 mEq/l VERSUS 34 mEq/l ACETATO:

A Melhor Tolerância Hemodinâmica e Homeostasia Eletrolítica e Ácido-Base

M. BRUGES, J.D. BARATA, C. OLIVEIRA, C. FURSTENAU, E.M. GOMES, J. SIMÕES
Serviços de Nefrologia, Anestesia e Patologia Clínica. Hospital de Santa Cruz. Carnaxide

RESUMO

Com o objectivo de comparar a tolerância hemodinâmica e as variações eletrolíticas e ácido-base que ocorrem durante a hemodiálise com três tipos de tampão no dialisante, Acetato, Bicarbonato 30 mEq/l e Bicarbonato 34 mEq/l, elaborámos um estudo prospectivo autocontrolado num grupo de 5 doentes, estáveis, em HD regular hospitalar há mais de 12 m. Cada doente efectuou 3 sessões de HD, uma com cada tipo de dialisante. Foram efectuadas um total de 15 HD: 5 com Acetato (grupo ACE), 5 com Bicarbonato 30 mEq/l (grupo B30) e 5 com Bicarbonato 34 mEq/l (grupo B34). As HD foram espaçadas de 44 h, com 4 h de duração, em bipunção, com UF máxima < 5% do peso e monitorização cardíaca contínua. Foram analisados (pré, 30', 1^a, 2^a, 3^a, 4^a h) a tensão arterial (TA), a frequência cardíaca (Fc) e respiratória (Fr), as arritmias e foram doseados no sangue (s) e ou dialisante (d): ureia (Us), creatinina (Cr_s), Na s, K s, Mg s, cálcio total (Cat s) cálcio ionizado (Ca⁺⁺) pH s, pH d, HCO₃⁻ s, HCO₃⁻ d, pCO₂ s, pCO₂ d e CO₂ expirado. Na análise estatística usámos o teste t de Student emparelhado e ANOVA com correcção de Bonferroni. Na avaliação clínica, apenas no ACE se observou um aumento da Fc (pré-X=78,4 para 4^a h X=102,6 p<0.001). Na avaliação analítica o Ca⁺⁺ só não desceu à 1^a h, no B30; o pH s apenas baixou aos 30' no ACE (pré=7,35 para 30' X=7,34); o HCO₃⁻ s só não foi corrigido durante a HD no ACE (pré X= 19,4 para 4^a h X= 20,0); o pCO₂ s desceu na 4^a h também neste grupo (pré X= 34,5 para 4^a h X= 28,4 p<0.05). Na comparação das médias, respectivamente, do pH, Ca⁺⁺, HCO₃⁻, pCO₂ e Fc, dos 3 grupos, observou-se: pH à 4^a h no ACE X= 7,44, no B30 X= 7,45 no B34 X= 7,48; Ca⁺⁺ s à 1^a h no ACE X= 0,6, no B30 X= 1, no B34 X= 0,9 (p<0.05); HCO₃⁻ s à 4^a h no ACE X= 20, no B30 X= 24,5, no B34 X= 26,5 (p<0.01); pCO₂ à 4^a h no ACE X= 28,4, no B30 X= 34,7, no B34 X= 35,2 (p<0.03); Fc à 4^a h no ACE X= 102,6, no B30 X= 82,4 (p<0.05). Concluímos que a HD com dialisante com 30 mEq/l de Bicarbonato foi a que se mostrou mais fisiológica, pois foi a única em que a Fc se manteve estável, em que não ocorreu hipoventilação precoce nem hiperventilação tardia, não ocorreu baixa de Ca⁺⁺ e o pH esteve mais próximo dos limites fisiológicos.

SUMMARY

Hemodialysis with Bicarbonate 30 mEq/l versus 34 mEq/l and Acetate: the best hemodynamic stability, acid-base and electrolyte balance

The use of bicarbonate buffer in dialysis is more physiological than acetate. The aim of this prospective study was to compare the hemodynamic stability, acid-base and electrolyte balance changes in a group of 5 hospital hemodialysis (HD) patients, with 3 different dialysis fluids: one with 30 mEq/l of bicarbonate (B30), another with 34 mEq/l of bicarbonate (B34) and the last with acetate (ACE). All the patients had more than 12 months in HD. Each patient had HD treatment with one of the 3 different dialysis fluids: ACE, B30, B34. Each HD had a duration of 4 hours, with less than 5% dry weight ultrafiltration (UF) and continuous cardiac monitoring. The following clinical and laboratorial data were evaluated: arterial blood pressure (BP), cardiac rate (CR), respiratory rate (RR), cardiac arrhythmias, blood urea, creatinine, sodium, potassium, magnesium, total calcium (Ca), ionised calcium (Ca⁺⁺), pH, bicarbonate (HCO₃⁻) and pCO₂. Statistic analysis was performed using Student's paired t test and ANOVA with Bonferroni correction. Clinical evaluation showed a CR increase only in the ACE group (pre X=78,4 to 4^a h X=102,6 p<0.001).

Analytical results demonstrated, at the 1st h, Ca^{++} stability in the B30 group; in the first 30' the pH decreased in the ACE group (pre X=7.35 to 30' X=7.34); during HD, HCO_3^- was not corrected in the ACE group (pre X=19.4 to 4th h X=20.0); at 4th h, pCO_2 also decreased in this group (pre X=34.5 to 4th h X=28.4 $p < 0.05$). The mean values of pH, Ca^{++} , HCO_3^- , pCO_2 and CR were compared, between the 3 groups, and showed: pH at 4th h was in ACE X=7.44, B30 X=7.45 and B34 X=7.48 (p ns); Ca^{++} at 1sth was in ACE X=0.6, B30 X=1.0 and B34 X=0.9 ($p < 0.05$); HCO_3^- at 4th h was in ACE X=20, B30 X=24.5 and B34 X=26.5 ($p < 0.01$); pCO_2 at 4th h was in ACE X=28.4, B30 X=34.7 and B34 X=35.2 ($p < 0.03$); CR at 4th h was in ACE X=102, B30 X=82 ($p < 0.05$). We conclude that the more physiological dialysis fluid bicarbonate concentration is 30 mEq/l.

INTRODUÇÃO

O tampão bicarbonato (HCO_3^-) é, sob o ponto de vista fisiológico, o mais adequado para a hemodiálise (HD). Os cerca de 30 anos de HD crônica mostram que um sistema mais fisiológico de diálise, ainda é um objectivo a alcançar. A utilização crescente do HCO_3^- é uma realidade na maioria dos países desenvolvidos¹, contribuindo para a melhor correcção do equilíbrio ácido-base dos hemodialisados. A análise da relação custo-benefício² no uso do acetato versus bicarbonato tem sido muitas vezes tema de acaloradas discussões, embora a HD com HCO_3^- em doentes hemodinamicamente instáveis nunca tenha sido posta em causa, dada a sua melhor tolerância. Recentemente este benefício foi generalizado a todos os hemodialisados, pois foram ultrapassadas as dificuldades técnicas da implementação deste sistema. A utilização do HCO_3^- como tampão no dialisante contribui para a biocompatibilização da terapêutica dialítica, proporcionando uma melhor correcção da acidose metabólica nos hemodialisados. Várias têm sido as concentrações do tampão bicarbonato utilizadas no dialisante⁴⁻⁶, não havendo ainda, na HD crônica nenhuma padronização destas. Neste estudo, foi nosso objectivo comparar a tolerância hemodinâmica e a correcção do equilíbrio ácido-base e electrolítico num grupo de hemodialisados submetidos sucessivamente a três sessões de HD, uma com acetato e duas com bicarbonato nas concentrações de 30 mEq/l e 34 mEq/l.

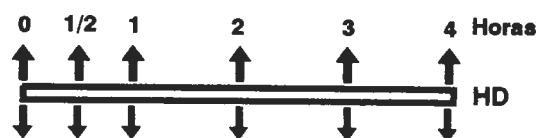
MATERIAL E MÉTODOS

A população estudada foi constituída por 5 doentes, 3H e 2M, com a média de idades de 40 anos e em HD Hospitalar há mais de 12 meses. O protocolo do estudo incluiu 15 sessões de HD divididas em três grupos: grupo ACE - 5 sessões com o tampão acetato; grupo B30 - 5 sessões com o tampão bicarbonato a 30 mEq/l e grupo B34 - 5 sessões com o tampão bicarbonato a 34 mEq/l. Todas as sessões de HD foram efectuadas com monitores AK 10 @ equipados com módulos de bicarbonato de sistema BiCart @, em bipunção, com dialisadores de cuprofano não reutilizados, duração média de 4 horas e dialisante com 140 mEq/l de Na. A ultrafiltração foi limitada a um máximo de 5% do peso corporal pré HD e com monitorização cardíaca contínua com Physio-control VSM @. A avaliação dos dados clínicos, tensão arterial (TA), frequência cardíaca (Fc), frequência respiratória (Fr) e registo de arritmias, foi feita em simultâneo com a colheita das amostras de sangue e dialisante durante a sessão de HD, em 5 tempos: pré, 30', 1h, 2h, 3h, 4h (Fig. 1). As amostras de sangue foram

colhidas na linha arterial, utilizando a técnica da gasimetria, para a avaliação ureia (U), creatinina (Cr), cálcio total (Ca t), cálcio ionizado (Ca^{++}), sódio (Na), potássio (K), magnésio (Mg), pH, pCO_2 , pO_2 , bicarbonato (HCO_3^-). As amostras de dialisante foram colhidas pré-filtro com a mesma técnica e para doseamento apenas do pH, pCO_2 e HCO_3^- .

Clínica T.A., F.c., F.r., Arritmias

Sangue Ureia, Creatinina, pH, pO_2 , pCO_2 , HCO_3^- , Na, K, Mg, Ca total, Ca^{++}



Dialisante pH, pCO_2 , HCO_3^-

Fig 1 - Protocolo de avaliação clínica e laboratorial.

MÉTODOS LABORATORIAIS: os doseamentos bioquímicos de U, Cr, Ca t e Mg foram efectuados em plasma heparinizado no multianalisador Hitachi 704@. A ureia foi determinada pelo método da urease com leitura no ultravioleta. A creatinina foi determinada pelo método colorimétrico de Jaffé sem desproteinização. Para os doseamentos de cálcio total e magnésio utilizaram-se respectivamente os métodos colorimétricos da 0 - cresoltaleína e camagite. O sódio, potássio e cálcio ionizado foram determinados em sangue total pelo método de electrodos selectivos, respectivamente nos aparelhos Ciba Corning 614 e 634. As determinações de pH, pCO_2 e pO_2 foram efectuadas em sangue arterial total e líquido dialisante por potenciometria e o HCO_3^- determinado por cálculo no aparelho 1L 1312@.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS: na análise estatística foi utilizado o teste t de Student emparelhado e a ANOVA com correcção de Bonferroni. Os valores são apresentados em média e desvio padrão. Foram considerados significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Na avaliação clínica apenas se observou no grupo ACE um aumento significativo da frequência cardíaca (pré-HD

X= 78,4 ±15 para 4^h X= 102,6 ±14,6 p<0.001) (Fig.2); a média das tensões arteriais e o número de episódios de arritmia foi idêntico nos 3 grupos. Os resultados da avaliação laboratorial das variáveis dos grupos ACE, B30, B34 estão representados respectivamente nos Quadros 1, 2 e 3. O Ca⁺⁺ só não desceu, na 1^ah no grupo B30; o pH apenas diminuiu aos 30' no grupo ACE, tendo no final da sessão atingido valores fisiológicos tanto neste grupo como no B30 e tendo sido de alcalose no B34; no grupo ACE, o

HCO₃⁻ não foi corrigido durante a sessão de HD; o pCO₂ só aumentou na 1^ah também neste grupo tendo depois diminuído significativamente na 4^h (pré X= 34,5 ±3,08 4^h X= 28,4 ±4,9 p<0.05) (Fig.3); finalmente o pO₂ também diminuiu no grupo ACE, embora não tenha atingido valores de hipoxemia; o Na e o K tiveram comportamento semelhante nos 3 grupos; o Mg por sua vez não se comportou de forma idêntica nos 3 grupos, tendo apenas no ACE mantido valor constante durante a HD.

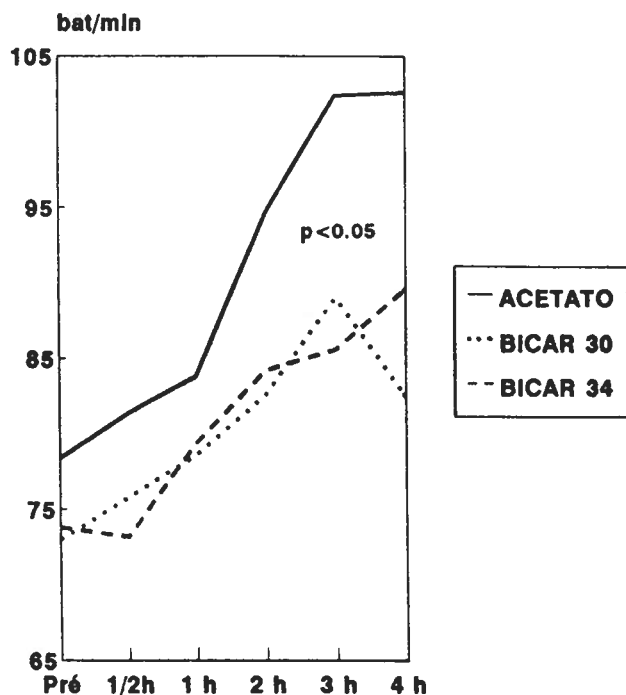


Fig 2 - Variação dos valores médios da frequência cardíaca nos 3 Grupos.

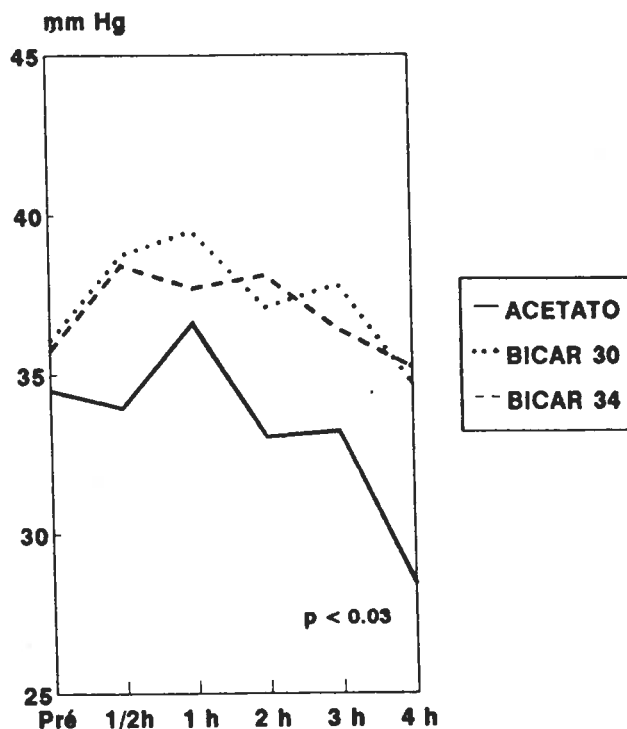


Fig 3 - Variação dos valores médios do pCO₂ nos 3 Grupos.

QUADRO 1 - Valores médios e respectivos desvios padrão de Ca⁺⁺ (mmol/L), pH, HCO₃⁻ (mEq/L), pCO₂ (mmHg), pO₂ (mmHg), e Mg (mg/dl), durante a sessão de hemodiálise no Grupo Acetato.

	Pré	30 min	1h	2h	3h	4h
Ca ⁺⁺	0,79 ± 0,29	0,78 ± 0,12	0,6 ± 0,24	0,9 ± 0,24	0,87 ± 0,25	1,0 ± 0,28
pH	7,35 ± 0,05	7,34 ± 0,03	7,36 ± 0,03	7,36 ± 0,03	7,38 ± 0,02	7,44 ± 0,09
HCO ₃ ⁻	19,4 ± 0,97	18,8 ± 1,34	19,5 ± 1,25	19,2 ± 2,08	20,0 ± 2,1	20,0 ± 2,12
pCO ₂	34,5 ± 3,08*	33,9 ± 3,3	36,6 ± 2,75	33,1 ± 3,75	33,2 ± 2,7	28,4 ± 4,9*
pO ₂	130,2 ± 38,2	113,8 ± 28,16	99,0 ± 15,0	101,6 ± 25,5	97,6 ± 18,51	109,6 ± 21,06
Mg	2,8 ± 0,45	2,6 ± 0,38	2,6 ± 0,16	2,6 ± 0,27	2,9 ± 0,24	2,8 ± 0,5

* p<0,05

QUADRO 2 - Valores médios e respectivos desvios padrão de Ca⁺⁺ (mmol/L), pH, HCO₃⁻ (mEq/L), pCO₂ (mmHg), pO₂ (mmHg), e Mg (mg/dl), durante a sessão de hemodiálise no Grupo Bicarbonato 30.

	Pré	30 min.	1h	2h	3h	4h
Ca ⁺⁺	0,88 ± 0,26	0,92 ± 0,16	1,0 ± 0,16	0,9 ± 0,25	0,9 ± 0,41	1,16 ± 0,24
pH	7,35 ± 0,05	7,36 ± 0,03	7,37 ± 0,03	7,40 ± 0,01	7,42 ± 0,04	7,45 ± 0,04
HCO ₃ ⁻	20,5 ± 1,68	22,5 ± 1,7	23,5 ± 1,52	24,0 ± 1,6	24,8 ± 1,03	24,5 ± 1,55
pCO ₂	36,1 ± 3,28	38,7 ± 1,6	39,5 ± 2,24	37,1 ± 2,44	37,8 ± 3,8	34,7 ± 4,62
pO ₂	115,2 ± 26,3	113,2 ± 13,3	112,0 ± 21,1	111,0 ± 22,6	106 ± 29,3	105,8 ± 17,96
Mg	2,66 ± 0,43	2,4 ± 0,29	2,4 ± 1,16	2,2 ± 0,18	2,3 ± 0,4	2,16 ± 0,15

QUADRO 3 - Valores médios e respectivos desvios padrão de Ca⁺⁺ (mmol/L), pH, HCO₃⁻ (mEq/L), pCO₂ (mmHg), pO₂ (mmHg), e Mg (mg/dl), durante a sessão de hemodiálise no Grupo Bicarbonato 34.

	Pré	30 min.	1h	2h	3h	4h
Ca ⁺⁺	0,89 ± 0,09	0,76 ± 0,17	0,93 ± 0,26	0,82 ± 0,28	0,8 ± 0,24	1,0 ± 0,34
pH	7,32 ± 0,03	7,35 ± 0,02	7,37 ± 0,04	7,43 ± 0,02	7,45 ± 0,02	7,48 ± 0,03
HCO ₃ ⁻	18,8 ± 1,62	21,9 ± 0,69	22,8 ± 1,12	25,5 ± 1,32	25,4 ± 2,23	26,54 ± 1,38
pCO ₂	35,8 ± 2,02	38,4 ± 3,26	37,7 ± 3,57	38,1 ± 1,39	36,4 ± 2,9	35,2 ± 4,21
pO ₂	122,8 ± 15,3	128,0 ± 21,9	121,6 ± 23,5	133,2 ± 22,1	119,0 ± 10,9	114,0 ± 21,1
Mg	2,8 ± 0,54	2,4 ± 0,39	2,4 ± 0,45	2,2 ± 0,29	2,1 ± 0,31	2,2 ± 0,29

Na comparação dos resultados das variáveis analíticas dos 3 grupos observou-se que o Ca⁺⁺ na 1^ah foi significativamente menor no grupo ACE ($p < 0,05$) (Fig.4), que o HCO₃⁻ e o pCO₂ na 4^a h também foram significativamente menores neste grupo, respectivamente ($p < 0,01$) e ($p < 0,03$) (Fig.3,5). A Fc durante a sessão de HD foi significativamente mais elevada no grupo ACE ($p < 0,05$) (Fig.2).

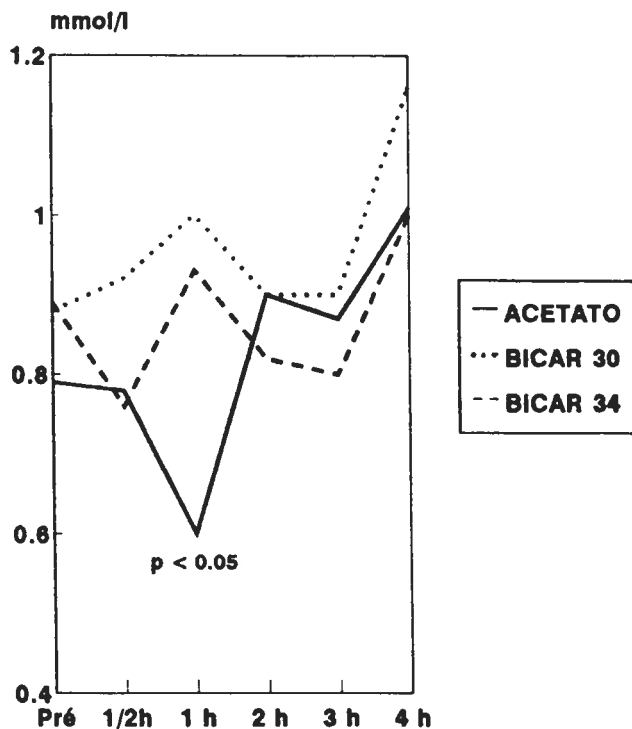


Fig 4 - Variação dos valores médios do Ca⁺⁺ nos 3 Grupos.

DISCUSSÃO

A hemodiálise crônica com bicarbonato é cada vez menos polêmica e o aparecimento dos dialisadores de alta permeabilidade em 1978 tornou-a numa indicação formal^{3,7}. Apesar das maiores exigências técnicas da HD com bicarbonato, esta tem vindo a expandir-se nos países mais desenvolvidos. No Japão e nos Estados Unidos a quase totalidade de insuficientes renais crônicos fazem HD crônica com bicarbonato^{8,9} enquanto na Europa este valor ronda os cerca de 55%¹.

Embora a média das tensões arteriais e o número de episódios de arritmia tivessem sido idênticos nos três gru-

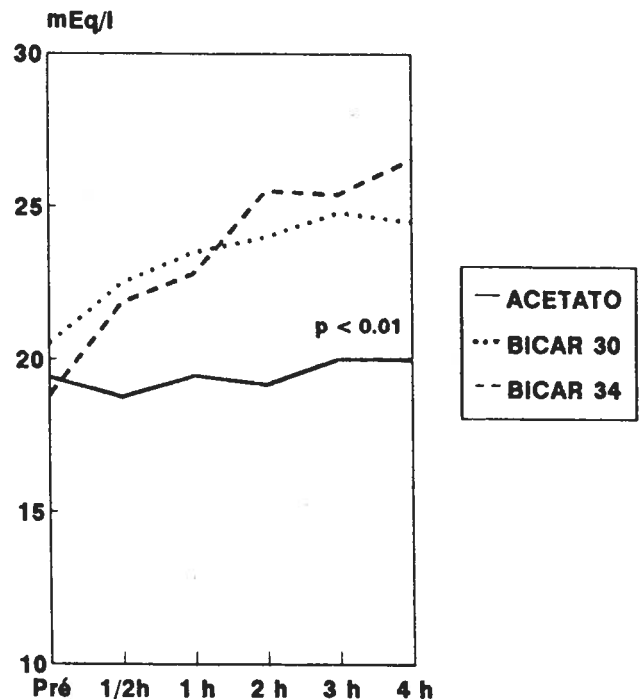


Fig 5 - Variação dos valores médios de Bicarbonato plasmático nos 3 Grupos.

pos, a menor tolerância hemodinâmica observada no grupo em HD com acetato (ACE) foi evidenciada pelo aumento significativo da frequência cardíaca em resposta à progressiva diminuição do débito cardíaco resultante da associação do efeito vasodilatador do acetato e da ultrafiltração. Este efeito vasodilatador parece não ser só condicionado pela acção directa do acetato, mas também pela hipoxémia e pelo aumento da produção da adenosina¹⁰. Nos grupos de HD com bicarbonato (B30, B34) a frequência cardíaca manteve-se constante apesar da ultrafiltração, padronizada a menos de 5% do peso corporal. Neste caso, o débito cardíaco terá sido mantido pela vasoconstricção reactiva compensadora¹⁰. Outros factores terão ainda contribuído para esta estabilidade hemodinâmica intradialítica, nomeadamente, a melhor oxigenação e os valores normais do pCO₂ que ocorreram na HD com bicarbonato¹¹.

A diminuição transitória da Fr que surgiu no final da 1^ah, no grupo ACE (Fig. 6), foi condicionada pela diminuição do pCO₂, e consequência não só, do consumo de CO₂ pelo metabolismo do acetato, mas também, da difusão deste e do bicarbonato para o dialisante¹².

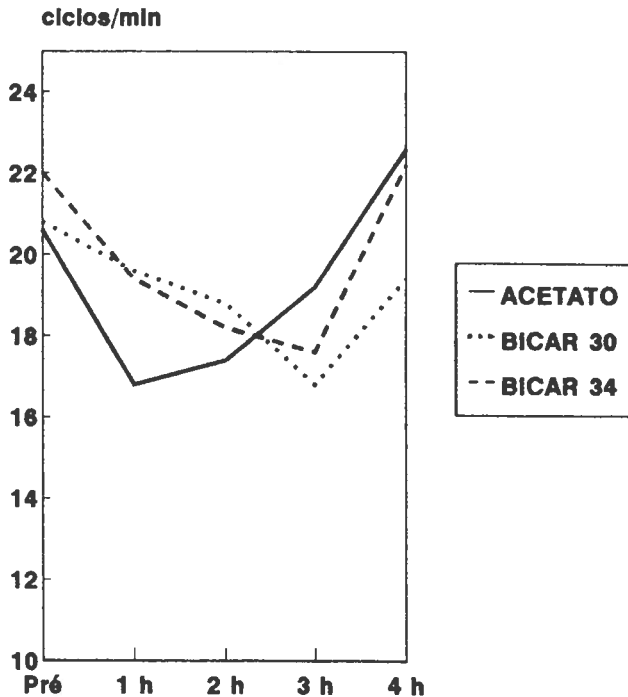


Fig 6 -, Variação dos valores médios da frequência respiratória nos 3 Grupos.

A contractilidade cardíaca e o tônus vascular estão dependentes da concentração do Ca^{++} sérico¹³⁻¹⁵. Os efeitos farmacológicos das catecolaminas dependem, também, dos níveis séricos deste cátion¹⁶, estando o grau de ionização do cálcio sérico relacionado com as alterações do pH. Charles Nutting estudou os efeitos vasorrelaxantes do acetato no rato e concluiu que embora este mecanismo seja ainda desconhecido, o acetato parece modelar alterações transitórias do Ca^{++} e do pH intracelular¹⁷. Apesar desta hipótese ser experimental, a redução transitória do Ca^{++} sérico que se observou no grupo ACE na 1ªh, poderá eventualmente ser mediada através do efeito modelador do acetato sobre o Ca^{++} . Baseando-nos nos pressupostos já enunciados, a subida gradual do nível sérico de Ca^{++} que se observou ao longo da HD no grupo B30 poderá ter sido um dos factores que contribuíram para a melhor tolerância hemodinâmica na HD com bicarbonato reforçando a sua indicação nos doentes com má função ventricular¹⁸.

Na hemodiálise com acetato, a transferência de massa do acetato para o sangue e o seu metabolismo somados à difusão do bicarbonato para o dialisante, geram perturbações do equilíbrio ácido-base que se traduzem pelo agravamento da acidose metabólica na fase precoce da HD. Esta perturbação ácido-base, apenas ocorreu no grupo ACE e como se pode constatar neste estudo, a sua correcção foi feita, essencialmente, à custa da diminuição do pCO_2 resultante do esforço ventilatório ao longo da HD. Nos grupos B30 e B34 estas alterações do equilíbrio ácido-base não ocorreram, tendo-se observado uma correcção gradual do pH e do bicarbonato. No grupo B34, no entanto, a correcção da acidose ultrapassou os valores fisiológicos do pH, tendo no final da HD atingido valores de alcalose metabólica. A variação do sódio e do potássio foi semelhante nos três grupos. Vários são os factores que influen-

ciam os níveis de magnésio nos insuficientes renais crónicos, no entanto, não encontramos nenhuma explicação para a ausência de variação deste íão durante a HD no grupo ACE.

Concluimos que a hemodiálise com bicarbonato a 30 mEq/l foi a mais fisiológica, pois durante a sessão a frequência cardíaca manteve-se estável, não se observou hipoventilação precoce nem hiperventilação tardia, os níveis séricos de Ca^{++} subiram gradualmente e o valor médio do pH no sangue foi o mais próximo dos limites fisiológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. RAINE AE, MARGREITER R, BRUNNER FP, et al: Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol.Dial.Transpl* 1992; Suppl 2 : 7-35
2. DIAMOND SM, HENRICH WL, Acetato dialysate versus bicarbonate dialysate: a continuing controversy. *Am J Kidney Dis* 1987; IX: 3-11
3. LADEBO I: Acetate vs bicarbonate in every day dialysis. Published by Department of Education and Scientific Support, Gambro AB Lund, Sweden. Printer by Rahmas i Lund ISBN 91-8587-6
4. LEUNISSEN KML, CLAESSENS JMV, MOOY JMV, VAN HOOF JP, SCHALDON S: Chronic Hemodialysis with bicarbonate dialysate: technical and clinical aspects. *Blood Purif* 1990; 8: 347-358
5. RAJA RM, KRAMER MS, ALVIS R, DELOSANGELES A: Hemodialysis with varying dialysate bicarbonate and constant sodium concentration. *Am Soc Nephrol* 1983, Abstract n° 70, 53 a. Washington
6. GENNARI FG: Acid-base balance in dialysis patients. *Kidney Int.* 1985, 28: 678-688
7. GRAEFE U, MILUTINOVICH J, FOLETTE WC, VIZZO JE, BABB AC, SCRIBNER BH: Less dialysis induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. *Am. Intern Med* 1978; 88: 332-336
8. KISHIMOTO T: Quantity and quality of end stage renal disease treatment around the world. *Klinkmann, Smegy Contrib Nephrolog* 1990 (Karger, Basel) Vol 78. Terminal renal failure: therapeutic problems, possibilities and potentials.
9. SADLER J; Present status of ESRD treatment in USA. *Klinkmann, Smegy Contrib Nephrolog* 1990 (Karger, Basel) vol.78: Terminal renal failure: therapeutic problems, possibilities and potentials
10. BALDAMUS CA, ERNEST W, FREI U AND KOCH KM, Sympathetic and hemodynamic response to volume removal during different forms of renal replacement therapy. *Nephron* 1982; 31: 324-332
11. HAMPL H, KLOPPH, WOLFGRUBER M, PUSTELNIK A, SCHILLER R, HANEFELT F and KESSEL M: Advantages of bicarbonate hemodialysis. *Artifical Organs* 1985; 6: 410-416
12. GARELLA S., and CHANG BS.: Hemodialysis associated hypoxemia. *Am J Nephrol* 1984; 4:273-279
13. HENRICH WL, HUNT JM, NIXON JV: Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis *N Engl J Med* 1984; 310: 19-23
14. WEIDMAN P, MASSRY SG, COBURN JW, MAXWELL NH, ABLEESON J, KLEEMAN NCR.: Blood pressure effects of acute hypercalcemia: studies in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med* 1972; 76: 741-745
15. VLACHAKIS ND, FREDRICKS R, VELASQUES M, ALEXANDER N, SINGER F, MARONDE RF: Sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic paties. *Hypertension* 1982; 19: 452-458

16. KHALIL R, LODGE N, SAIDA K, VAN BREEMEN C: Mechanism of calcium activation in vascular smooth muscle J Hypertens 1987; 5: S5-S15

17. NUTTING CH, ISLAM S, YE M, BATLLE DC, DAUGIRDAS JT: The vasorelaxant effects of acetate: Role of ade-

nosine glycolysis, and pHi and Ca⁺⁺ⁱ. Kidney Int 1992; 41: 166-174

18. LEUNISSEN KML, VAN HOOF JP: Ionized calcium plays a pivotal role in controlling blood pressure during hemodialysis. Blood Purif 1989; 7: 233-239