

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA E ESCOLA DE SAÚDE E BIOCÊNCIAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ANA CLAUDIA DAMBISKI FERRAZ DOS SANTOS

**ALTO VOLUME DE CONVECÇÃO ATINGIDO NA HEMODIAFILTRAÇÃO:LIÇÕES
APRENDIDAS APÓS SUCESSO NA IMPLEMENTAÇÃO NA HDFit**

CURITIBA

2020

ANA CLAUDIA DAMBISKI FERRAZ DOS SANTOS

**ALTO VOLUME DE CONVECÇÃO ATINGIDO NA HEMODIAFILTRAÇÃO: LIÇÕES
APRENDIDAS APÓS SUCESSO NA IMPLEMENTAÇÃO NA HDFit**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Escola de Medicina, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Flavio Silva Pecoits Filho

CURITIBA

2020

Dedico ao meu marido Sérgio Bruno, companheiro e incentivador nesta caminhada.

Aos meus queridos pais, Nelson e Edirce, sem cuja ajuda eu não teria nem nascido quanto mais chegado a lugar algum. Fontes eternas de exemplo, essências para a obtenção dos meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para a elaboração desse trabalho com destaque a algumas pessoas e instituições.

Ao Dr Roberto Pecoits pela confiança em ter me oferecido participar deste grandioso estudo, pela sua valiosa orientação, dedicando seu olhar especial para que se transformasse nesta dissertação. Agradeço imensamente a atenção dispensada às orientações, os conhecimentos transmitidos, incitando reflexões e delineando a construção deste trabalho.

Aos meus pais Nelson e Edirce por sempre desejarem o melhor para mim, me incentivando a ir em busca de meu sonho de ser médica, mesmo nos momentos mais difíceis confiaram, acreditaram; e principalmente pelo amor intenso que sentem por mim.

Ao meu marido Sérgio Bruno que me ajudou a superar cada obstáculo no meu caminho durante a minha vida profissional e que sempre me incentivou a novas conquistas pessoais e profissionais, acreditando, confiando, estando sempre ao meu lado.

À Dra Juliana pelo apoio importantíssimo nesse desafio, pela sua ajuda na revisão da dissertação e pelas dicas na apresentação, atividades realizadas juntas nos inúmeros sábados, na Nefrologia da Santa Casa de Curitiba, mostrando que a amizade é o bem mais precioso que podemos possuir e que sem ela não somos nada nessa vida.

A Fresenius Medical Care pelo apoio nessa pesquisa, que se realizou graças ao incentivo da mesma, fornecendo o material, as máquinas e a equipe de treinamento, comprometidos com a qualidade na implementação do estudo.

A equipe de investigadores: Dr Roberto Pecoits, Dra Maria Eugênia, Dra Ana Beatriz, Dr Américo e Dr Carlos Poli que participaram da fase pré-estudo para alinhar a estratégia de implementação do projeto.

A equipe de enfermagem da hemodiálise da Santa Casa de Curitiba que colaboraram em realizar a coleta de dados, coleta de exames e que se aperfeiçoaram em uma nova

técnica de terapia dialítica, em especial a enfermeira Taylaine que participou efetivamente do estudo.

Aos pacientes que concordaram em participar desta pesquisa, sem receios, colaborando com o estudo, pois sem eles nada disso estaria acontecendo, em especial ao paciente Marcelo (in memoriam).

Aos membros da banca de qualificação, Dra Silvia e Dr Thyago pelas sugestões, conselhos e interesse em contribuir para o desenvolvimento desse projeto

Principalmente agradeço a Deus por estar iluminando meus passos nessa vida, me guiando no meu dia a dia além de ter colocado no meu caminho pessoas maravilhosas citadas acima que fizeram a diferença na minha vida.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.

(Arthur Schopenhauer).

RESUMO

Embasamento e Objetivos:

A hemodiafiltração de alto volume *on-line* (OL-HDF) associa-se a melhores resultados comparado à hemodiálise (HD), desde que a dose adequada seja alcançada por meio do volume convectivo(VC). A Obtenção de VC alto e seu impacto nos indicadores bioquímicos seguindo um protocolo padronizado, convertendo pacientes de HD para HDF-*on-line* não havia sido sistematicamente relatada. Avaliamos o sucesso da implementação da HDF-*on-line* num estudo randomizado com clínicas sem experiência prévia na modalidade.

Projeto, participantes e dados:

Analizamos dados da implementação de HDF-*on-line* pós-dilucional no Estudo HDFit no Brasil (ClinicalTrials.gov:NCT02787161). No dia anterior à randomização do primeiro paciente para HDF-*on-line*, a equipe de cada clínica iniciou três dias de módulo de treinamento presencial para operar a máquina Fresenius 5008 CorDiax no modo HDF.Os pacientes foram convertidos de HD de alto-fluxo para HDF-*on-line* sob supervisão de treinadores.A HDF-*on-line* foi realizada durante o seguimento de seis meses com uma meta de VC > 22L/tratamento.Caracterizamos a mediana alcançada de VC> 22L/tratamento registrando e testando o impacto da HDF nos biomarcadores de depuração do soluto.

Resultados:

97 pacientes (média de idade 53 ±16 anos, 29% com diabetes e 11% tinham cateter) das 13 clínicas foram convertidos de HD para HDF-*on-line*. Mediana VC > 22L/tratamento foi atingido em 99% (94 de 95) dos pacientes em HDF-*on-line* ao longo do seguimento. O VC médio variou de 27.1 a 27.5 L.HDF-*on-line* forneceu um *pool* único Kt/V em três meses(0.2 [95% CI:0.1 a 0.3]) e seis meses (0.2[95% CI:0.1 a -0.12]) comparados com o baseline,e redução de fósforo em três meses (-0.4mg/dL[95%CI:-0.8a-0.12]) de acompanhamento.

Conclusão:

HDF-*on-line* foi implementada com sucesso em 99% dos pacientes, atingindo a meta de VC estabelecido. O VC médio mensal foi consistentemente >22 L/tratamento durante o seguimento. Kt/V aumentou e fósforo diminuiu com HDF-*on-line*. Resultados achados em curto período de treinamento em várias instalações de diálise confirmasse que a HDF é uma técnica facilmente implementável.

Palavras-chave:

Hemodiafiltração, Volume Convectivo, Adequacidade, Fósforo, Doença Renal Terminal Crônica, Doença Renal Crônica, Diálise, Modalidade, Melhoria de qualidade.

ABSTRACT

Background and objectives:

High-volume online hemodiafiltration (OL-HDF) associates with improved outcomes compared to hemodialysis (HD), provided adequate dosing is achieved as estimated from convective volume (CV). Achievement of high CV and its impact on biochemical indicators following a standardized protocol converting HD patients to OL-HDF has not been systematically reported. We assessed the success of implementation of OL-HDF in a randomized controlled trial (RCT) with clinics naïve to the modality.

Design, setting, participants, and measurements:

We analyzed data from implementation of postdilution OL-HDF in the HDFit trial in Brazil (ClinicalTrials.gov:NCT02787161). The day before randomization of the first patient to OL-HDF at each clinic staff started a 3-day in-person training module on operation of Fresenius 5008 CorDiax machine in HDF mode. Patients were converted from high-flux HD to OL-HDF under oversight of trainers. OL-HDF was performed over a 6-month follow-up with a CV target of 22L/treatment. We characterized median achieved CV >22L/treatment record and tested the impacts of HDF on biomarkers of solute clearance.

Results:

Ninety-seven patients (mean age 53±16 years, 29% with diabetes, and 11% had a catheter) from 13 clinics were converted from HD to OL-HDF. Median CV >22L/treatment was achieved in 99% (94 of 95) of OL-HDF patients throughout follow-up. Monthly mean CV ranged from 27.1 L to 27.5L. OL-HDF provided an increased single pool Kt/V at 3-months (0.2 [95% CI: 0.1 to 0.3]) and 6-months (0.2 [95% CI: 0.1 to 0.4]) compared to baseline, and reduced phosphate at 3-months (-0.4 mg/dL [95% CI: -0.8 to -0.12]) of follow-up.

Conclusions:

OL-HDF was successfully implemented with 99% of patients achieving protocol defined CV target. Monthly mean CV was consistently >22L/treatment during follow-up. Kt/V increased, and phosphate decreased with OL-HDF. Findings resulting from a short training period in several dialysis facilities appears to suggest HDF is an easily implementable technique.

Keywords:

Hemodiafiltration, Convective Volume, Adequacy, Phosphate, End Stage Kidney Disease, Chronic Kidney Disease, Dialysis, Modality, Dialysis adequacy, Quality assurance and improvement.

LISTA DE ABREVIATURAS ESIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA	Bloqueador do Receptor AT1 da Angiotensina
CIN	Nefrite Intersticial Crônica
CGN	Glomerulonefrite Crônica
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONTRAST	<i>The Convective Transport Study</i>
Da	Dalton
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DOPPS	<i>Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i>
DRC	Doença Renal Crônica
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
EPO	Eritropoetina
ESAO	European Society for Artificial Organ
ESHOL	<i>Estudio de Supervivencia na Hemodiafiltración on-line</i>
EUA	Estados Unidos da América
EU/ml	Unidade de endotoxinas por mililitro
EUTox	<i>European Uremic Toxin Work Group</i>
FINESSE	<i>Filtration in the Neuropathy of End-stage Kidney disease Symptom</i>
G	Gramas
g/dL	Gramas por decilitro
g/kg	Gramas por Quilograma
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência adquirida
HD	Hemodiálise
HDF	Hemodiafiltração
HDFit	<i>HemoDiaFiltration on Physical Activity and Self-Reported Outcomes</i>
HF	Hemofiltração
HND	Hemodiálise Noturna Diária

HEMO study	<i>Hemodialysis Outcomes Study</i>
NH	Nefroesclerose Hipertensiva
IDH	Instabilidade Intradialítica
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão
IQDR	International Quotidian Dialysis Registry
KDQOL-SF	Kidney Disease Quality of Life Short Form
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
mg/24h	Miligrama em 24 horas
mg/gr	Miligrama por grama
mL/h/mmHg	Mililitro por hora por milímetro de mercúrio
mL/min/kg	Mililitro por minuto por Quilograma
mL/min	Mililitro por minuto
mmHg	Milímetro de mercúrio
NHD	Hemodiálise Noturna Diária
OL-HDF	Hemodiafiltração- <i>on-line</i>
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RM	Ressonância Magnética
PTFE	Politetrafluoroetileno
PTH	Paratormônio
RVD	Doença Renovascular
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SDHD	Hemodiálise Curta Diária
TAC	Tomografia Axial Computadorizada
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
US	Ultrassom
USA	Estados Unidos da América
VC	Volume Convectivo
WHO	World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Prognóstico da DRC pelas categorias de TFG e albuminúria.....	17
Figura 2 – Prevalência Mundial da DRC.....	18
Figura 3 – Proporção de Mortalidade Mundial da DRC.....	19
Figura 4 – Porcentagem dos participantes do Estudo ELSA pela TFG e categoria de albuminúria.	20
Figura 5 – Distribuição das causas de DRC ao redor do mundo.....	21
Figura 6 – Recomendação de referência ao especialista de acordo com a TFG e albuminúria..	24
Figura 7 – Incidência por milhão de habitantes de pacientes sob TRS, por modalidade de tratamento na América Latina e Europa.....	29
Figura 8 – Total estimado de pacientes em tratamento dialítico no Brasil por ano. ...	30
Figura 9 – Taxa de prevalência estimada de pacientes em diálise por região no Brasil.....	30
Figura 10 – Número de pacientes tratados com hemodiafiltração no mundo.	37
Figura 11 – Nível de satisfação do paciente com cada modalidade de tratamento de diálise por meio do KDQOL-SF.	39
Figura 12 – Importância do volume convectivo no processo de tratamento dos pacientes portadores de doença cardiovascular (49,62-64).....	41
Figura 13 – Qualidade microbiológica da água para HDF.....	42
Figura 14 – Recomendações para obter dose ideal de HDF. Is There na “optimal dose” of hemodiafiltration.....	44

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	16
1.1.1 Definição e Classificação	16
1.1.2 Epidemiologia.....	17
1.1.3 Etiologia	20
1.1.4 Fatores de Risco	22
1.1.5 Prevenção	22
1.1.5.1 Ingesta Proteica.....	22
1.1.5.2 Controle da diabetes.....	22
1.1.5.3 Controle pressórico	23
1.1.5.4 Mudança estilo de vida.....	23
1.1.6 Progressão.....	23
1.1.7 Avaliação.....	23
1.2 COMPLICAÇÕES DA DRC	24
1.2.1 Anemia	25
1.2.2 Doença Mineral Óssea	25
1.2.3 Acidose Metabólica.....	25
1.2.4 Doença Cardiovascular	26
1.2.5 Toxicidade Urêmica	26
1.2.5.1 Classificação das Toxinas Urêmicas	27
1.3 TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA.....	28
1.3.1 Diálise Peritoneal	31
1.3.2 Transplante Renal	31
1.3.3 Hemodiálise	32
1.3.3.1 Hemodiálise Convencional.....	32
1.3.3.2 Hemodiálise diária ou frequente (HND e SDHD)	34
1.3.4 Hemodiafiltração	35
1.3.4.1 Princípios Físicos.....	35
1.3.4.2 Conceito	35
1.3.4.3 Histórico.....	36

1.3.4.4 Prevalência	37
1.3.4.5 Benefícios	38
1.3.4.6 Volume Convectivo (Dose Convectiva).....	39
1.3.4.7 Limitações no uso da HDF	42
1.3.4.8 Recomendações para obter dose de VC.....	42
2 HIPÓTESE.....	45
3 OBJETIVO.....	45
4 MÉTODOS.....	45
5 CONCLUSÃO.....	46
6 ARTIGO.....	47
REFERÊNCIAS	72

1. INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

1.1.1 Definição e Classificação

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma anormalidade da estrutura ou função renal por mais de três meses, com implicação na saúde.

Os critérios para o diagnóstico da DRC:

Presença de qualquer um item abaixo por mais de três meses:

- Marcadores de dano renal (um ou mais):
 - Albuminúria (excreção urinária de albumina $\geq 30\text{mg}/24$ horas; Relação albumina/creatinina na urina $\geq 30\text{mg}/\text{g}$).
 - Anormalidade de sedimento urinário.
 - Alteração de eletrólitos ou outras anormalidades, ambas de desordem tubular.
 - Anormalidades detectadas pela histologia.
 - Anormalidades da estrutura detectada pelo exame de imagem, como US, TAC, RM ou Angiografia.
 - História de transplante renal.
- Diminuição da Taxa de Filtração Glomerular.
 - Presença de Taxa de Filtração Glomerular (TFG) $< 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

A melhor e mais usada equação é a CKD-EPI, também usada para auxiliar no prognóstico da Doença Renal (1).

A classificação é feita baseando-se na:

- Causa: Atribuída a presença ou ausência de doença sistêmica e presença nos rins de achados anatomopatológicos presumidos.
- Taxa de filtração glomerular: há dificuldade em ser mensurada diretamente, por isso é estimada por equações que levam em consideração a creatinina sérica, sexo, idade e etnia.
- Níveis de albuminúria(1).

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/q <3 mg/mmol	30-300 mg/q 3-30 mg/mmol	>300 mg/q >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Figura 1– Prognóstico da DRC pelas categorias de TFG e albuminúria.

Fonte: Summary of Recommendation Statements - Guideline KDIGO. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):5–14.

1.1.2 Epidemiologia

A epidemiologia mundial da DRC não é clara, visto que os estudos de coorte que examinam populações heterogêneas e estimam a TFG usam diferentes fórmulas e medem a proteinúria usando métodos variáveis. Apesar dessas limitações, observou-se variação da DRC de acordo com classe social e etnia, sendo que pessoas com baixa classe socioeconômica têm 60% maior risco de progressão da doença renal. Também observou-se que pessoas negras e asiáticas no Reino Unido, hispânicos nos EUA e indígenas na Austrália, Nova Zelândia e Canadá têm alto risco de desenvolvimento e progressão da Doença Renal Crônica(2).

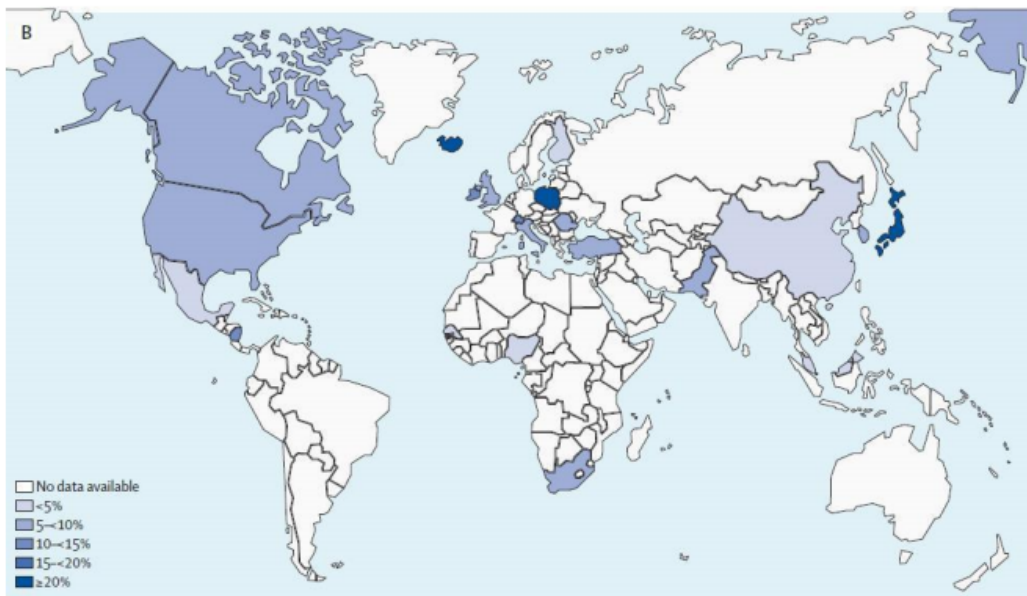


Figura 2– Prevalência Mundial da DRC.

Fonte: A. C. Webster; E. V. Nagler; R. L. Morton; P. Masson. Chronic Kidney Disease. The Lancet, v. 389,10075, p. 1238-1252, mar. 2017.

A DRC é fator de risco para outras morbidades e para todas as causas de mortalidade cardiovascular. Esses indivíduos tem 5 a 10 vezes mais chance de óbito e esse risco aumenta com a progressão da doença(3).De acordo com WHO (World Health Organization), 1- 5% de óbitos no mundo são atribuídos pela DRC, estando como a 14ª causa de mortalidade mundial. Projeções sugerem que a taxa de óbito por HIV diminuirá nos próximos 15 anos e a taxa por DRC continuará aumentando até 2030(2).

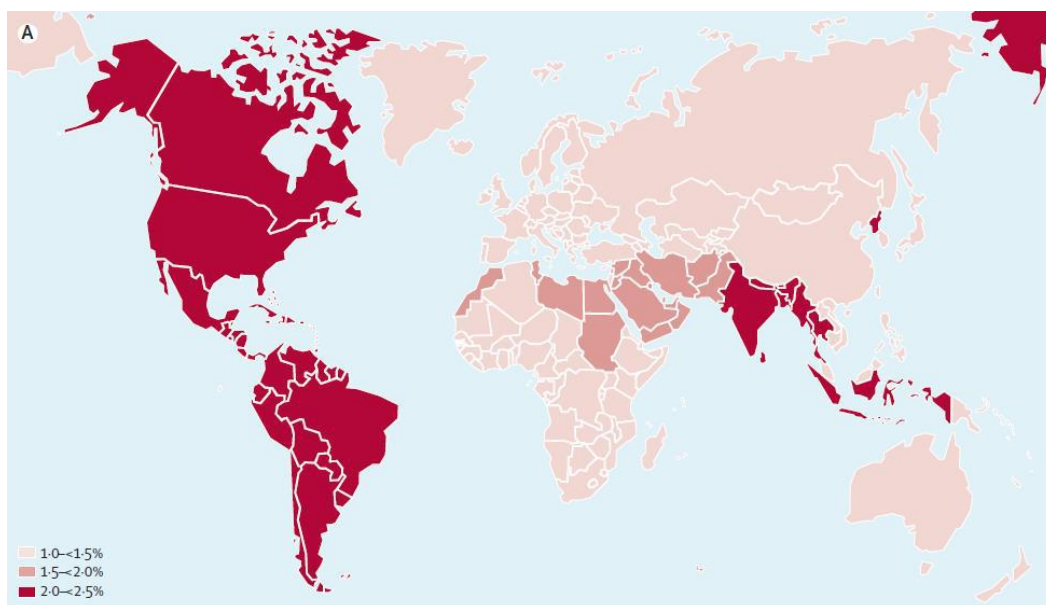


Figura 3– Proporção de Mortalidade Mundial da DRC.

Fonte: A. C. Webster; E. V. Nagler; R. L. Morton; P. Masson. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*, v. 389,10075, p. 1238-1252, mar. 2017.

No Brasil, segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia(SBN), o qual é preenchido por meio de um questionário *on-line* pelas unidades de diálises, a taxa anual de mortalidade bruta nacional é de 19.9%, com tendência à elevação, porém apenas 38,4% das clínicas de diálise preencheram o censo de 2017(4).

A prevalência da DRC no Brasil ainda é incerta, ou seja, também não é clara, entretanto estimativas populacionais mais recentes revelam cerca de 1.5% de doença renal autorreferida. A prevalência de creatinina elevada na população ficou em torno de 3%, sendo assim, estima-se que 3 a 6 milhões de adultos teriam doença renal no Brasil (5).

Foi realizado um Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), multicêntrico, de coorte composta por quase 15.105 funcionários de seis instituições públicas de ensino superior e pesquisa localizados em seis capitais (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória), com idade entre 35-74 anos, entre 2008-2010, com o propósito de identificar primariamente a incidência e os fatores de risco para doenças crônicas, em particular as cardiovasculares e *diabetes mellitus*. Esses dados foram também usados para avaliar a prevalência de DRC por sexo, idade, raça e fatores econômicos e de acordo com os critérios do KDIGO

mostrou-se a distribuição dos participantes em classes, baseando-se na TFG e na albuminúria.

Observou-se que 4.8% dos participantes tinham redução da função renal (<60mL/min/1.73m²) e 0.6% tinham albuminúria aumentada (>300mg/g). Com base nessas informações, conclui-se que 1 em cada 10 adultos de três diferentes regiões do Brasil, inscritos no estudo ELSA-Brasil, tem DRC e que a prevalência é mais alta em indivíduos de baixa escolaridade, negros, pardos e indígenas(6).

				Persistent albuminuria categories			All
				Description and rang			
				A1	A2	A3	
				Normal to mildly increased < 30 mg/g	Moderately increased 30-300 mg/g	Severely increased > 300 mg/g	
GFR stages, description and range (ml/min/1.73m ²)	G1	Normal or high	≥ 90	5609(38.3%)	208(1.4%)	15(0.1%)	5832(39.8%)
	G2	Mildly decreased	60 - 89	7719(52.7%)	359(2.4%)	27(0.2%)	8105(55.3%)
	G3a	Mildly to moderately decreased	45 - 59	521(3.5%)	55(0.4%)	17(0.1%)	593(4.0%)
	G3b	Moderately to severely decreased	30 - 44	48 (0.3%)	19(0.1%)	14(0.1%)	81(0.6%)
	G4	Severely decreased	15 - 29	4(0.1%)	3(0.0%)	10(0.1%)	17(0.1%)
	G5	Kidney Failure	< 15	1(0.0%)	0(0.0%)	7(0.0%)	8(0.1%)
All				13902(95.0%)	644(4.4%)	90(0.6%)	14636(100.0%)

Figura 4 – Porcentagem dos participantes do Estudo ELSA pela TFG e categoria de albuminúria. Fonte: Barreto SM *et al.* J Epidemiol Community Health. 2015;70(4):380–9.

1.1.3 Etiologia

As causas de perda da função renal variam globalmente. Hipertensão Arterial Sistêmica(HAS) e *diabetes mellitus* (DM) são responsáveis por quase 70% do diagnóstico de base da DRC, tanto nos países de baixa como de alta renda. Já a glomerulonefrite crônica e as causas desconhecidas são muito comuns em países da

Ásia, Índia e da região Subsaariana da África(3) e a infecção por HIV é endêmica na região da África, variando de 5-83%(2).

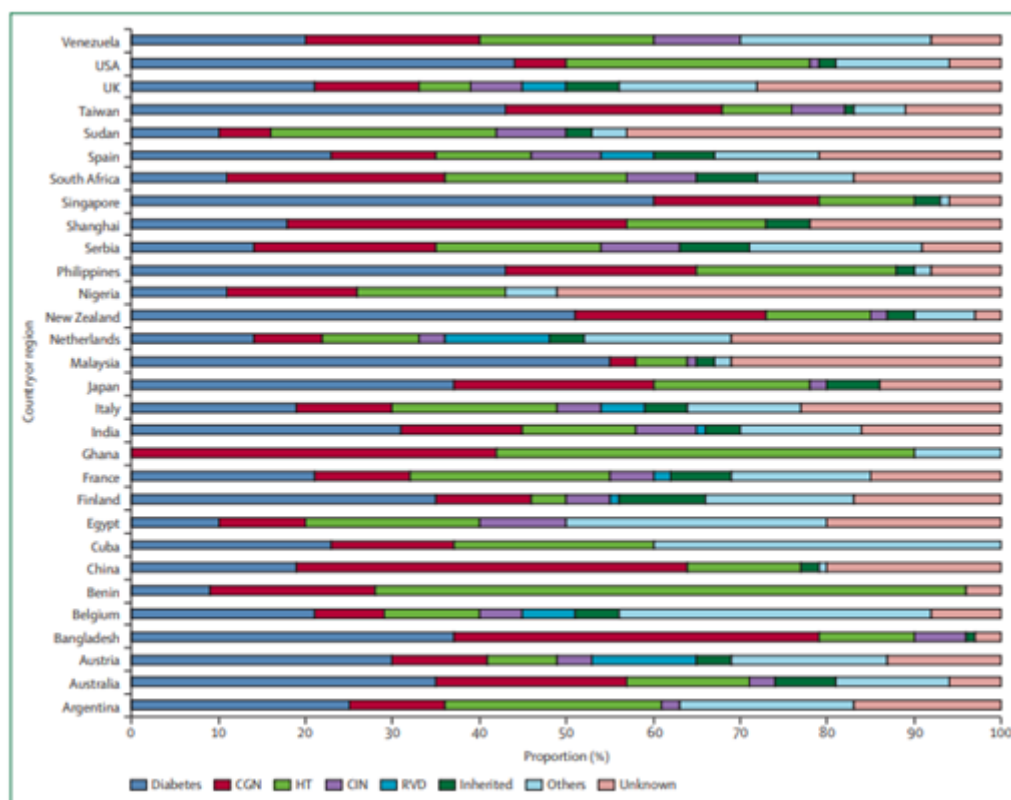


Figura 5 – Distribuição das causas de DRC ao redor do mundo.

Fomte: Jha V et al. Chronic kidney Disease: Global dimension and perspectives. v. 382, The Lancet 2013 p. 260-72CGN=Glomerulonefritecrônica. HT=nefroesclerose hipertensiva.CIN=nefrite Intersticial Crônica. RVD = doença renovascular.

A identificação precoce da Doença Renal Crônica se faz necessária para prevenir a sua progressão e também pelo elevado risco de morbidade e mortalidade (7). As entidades governamentais estão procurando identificar estes pacientes com uma atenção especial à saúde básica, a fim de avaliar os fatores de risco por meio do contexto clínico, incluindo a história pessoal e familiar, além de fatores ambientais, já que também existem problemas oriundos da desidratação em indivíduos que ficam expostos muito tempo em local com alta temperatura (8).

1.1.4 Fatores de Risco

- História de Diabetes
- Hipertensão Arterial Sistêmica
- Doença Cardiovascular
- HIV
- Infecção por Hepatite B ou C
- Doença autoimune
- Nefrolitíase
- Infecção de Trato urinário recorrente
- Malignidade
- História Familiar de Doença Renal
- Obesidade(9).

1.1.5 Prevenção

A prevenção da progressão da DRC visa reduzir um grande número de elementos associados à sua evolução desfavorável, atuando em diferentes fatores, como ingestão proteica, controle pressórico, controle da diabetes, dieta e estilo de vida.

1.1.5.1 Ingesta Proteica

Evitar elevada ingestão proteica maior que 1,3 g/kg/dia em adultos. Quando houver presença de fator de risco e TFG menor que 30ml/min, com ou sem diabetes a ingestão proteica deve ser menor que 0,8 g/kg/dia.

1.1.5.2 Controle da diabetes

Manter Hemoglobina glicada de ~7% para prevenir ou retardar a progressão das complicações microvasculares do diabetes.

1.1.5.3 Controle pressórico

Controle de pressão arterial de acordo com idade, doença cardiovascular coexistente e tolerância ao tratamento são fatores importantes. Uso de Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Bloqueador do Receptor AT1 da Angiotensina (BRA) em indivíduos que apresentem albuminúria > 300mg/dia nos diabéticos ou em não diabéticos, em diabéticos quando excreção de albuminúria estiver entre 30-300mg/dia. Em diabéticos e não diabéticos manter pressão arterial < 140/90mmHg se albuminúria for < 30 mg/dia e se maior que 30mg/dia manter pressão arterial ≤ que 130/80mmHg.

Diminuir ingesta de sal para <2 gramas/dia (correspondendo a 5 gramas de cloreto de sódio).

1.1.5.4 Mudança estilo de vida

Realização de atividades físicas compatíveis com a tolerância cardíaca, pelo menos 30 minutos, cinco vezes por semana e cessar o tabagismo(10).

1.1.6 Progressão

O estadiamento da doença renal auxilia o nefrologista a monitorar esses pacientes, determinando o método e a intensidade do monitoramento e uma previsão mais acurada dos riscos, individualizando os pacientes. Além da TFG e dos níveis de albuminúria os quais são associados a aumento da taxa da progressão e são sinérgicos, a causa da doença renal e outros fatores como tabagismo, obesidade e nível de colesterol são modificáveis, também o sexo e a idade devem ser considerados na progressão da doença renal(9).

1.1.7 Avaliação

Pacientes com DRC devem fazer avaliação de rotina com o objetivo de detectar precocemente e permitir implementação de intervenções terapêuticas(9).

Essa avaliação inclui:

- Mensuração da creatinina sérica e a TFG estimada com a fórmula de CKD-EPI, fórmula que apresenta menos viés, mais precisa para estabelecer prognóstico da função renal.
- Determinação da albuminúria usando o método de preferência (relação albumina/ taxa de creatinina na urina isolada) marcador mais sensível e específico da DRC do que a razão proteína/creatinina.
- Exame de imagem, em particular o ultrassom(1,9).

Deve ser referenciado ao nefrologista de acordo com TFG e a albuminúria.

				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
				GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high
G2	Mildly decreased	60–89			Monitor	Refer*
G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Monitor		Monitor	Refer
G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Monitor		Monitor	Refer
G4	Severely decreased	15–29	Refer*		Refer*	Refer
G5	Kidney failure	<15	Refer		Refer	Refer

Referral decision making by GFR and albuminuria. *Referring clinicians may wish to discuss with their nephrology service depending on local arrangements regarding monitoring or referring.

Figura 6 – Recomendação de referência ao especialista de acordo com a TFG e albuminúria. Fonte: Summary of Recommendation Statements - Guideline KDIGO. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):5-14.

1.2 COMPLICAÇÕES DA DRC

As complicações estão relacionadas com a perda de progressiva da função renal e com o acúmulo de toxinas urêmicas, acarretando nestes pacientes mais

hospitalizações e um risco 10 vezes maior de morte prematura por Doença Cardiovascular (DCV). Muitas pessoas são assintomáticas com diagnóstico apenas em *screening* laboratorial, como após realizar um *check-up*. Dependendo do estadiamento da função renal surgem as complicações como resultado desta piora e elas prevalecem de maneira diferente(2).

1.2.1 Anemia

A anemia é uma característica comum nestes pacientes, tipicamente normocítica e normocrônica, uma importante complicação, sendo prevalente em 51,5% quando clearance de creatinina < 30ml/min. O diagnóstico é quando a hemoglobina em homens é < 13,0g/dl e em mulheres < 12,0 g/dl(1).

O rim é a principal fonte de eritropoetina, um hormônio que estimula a produção de glóbulos vermelhos na medula óssea. Com a piora da função renal, há queda na produção deste hormônio. Há também deficiência na absorção de ferro, necessitando reposição com conseqüente aumento da hemoglobina e redução na dose de EPO. Trazer os níveis de hemoglobina para valores de população sem DRC não se mostrou benéfico, trazendo maior risco de trombose do acesso, piora dos níveis pressóricos e aumento do risco de AVC(2).

1.2.2 Doença Mineral Óssea

Os rins regulam a concentração sérica de cálcio e fosfato, regulando a absorção intestinal (convertendo vitamina D em calcitriol) e excreção tubular sob controle negativo do PTH. A Doença Mineral óssea é uma complicação comum da DRC e pode surgir como alteração dos níveis de cálcio, fosfato, PTH ou do metabolismo da Vitamina D, o qual geralmente é reconhecido por anormalidades bioquímicas(2). O Hiperparatireoidismo Secundário está presente em 72,5% dos pacientes com clearance de creatinina < 30%.

1.2.3 Acidose Metabólica

A acidose metabólica é outra complicação comum, que ocorre em 31,5% de indivíduos abaixo de 30% de clearance de creatinina e ocorre devido ao fato da capacidade reduzida dos rins de sintetizar amônia e de excretar íons hidrogênio. Recomenda-se que os níveis de bicarbonato sejam mantidos em 22mEq/L(2), o que está associado a um risco maior na progressão da doença e de óbito(1).

1.2.4 Doença Cardiovascular

Todo paciente com DRC deve ser considerado de alto risco para doença cardiovascular. A mortalidade cardiovascular é estimada em 63% em pessoas com microalbuminúria e 57% em indivíduos com função renal < 60 mL/min comparado com pessoas sem DRC e o risco de infarto do miocárdio não fatal é aumentado em 33%. A identificação de DCV é importante para estabelecer estratégias para reduzir fatores de risco como o controle da HAS e DM, cessar tabagismo, avaliar dislipidemia, estimular atividade física, tratamento da anemia e reduzir níveis de proteinúria(9).

1.2.5 Toxicidade Urêmica

A diminuição da função glomerular ocasiona uma queda na capacidade de remoção dos componentes tóxicos do sangue, ocasionando um acúmulo no organismo. Se estes componentes forem bioquímica e biologicamente ativos, são chamados de toxinas urêmicas, tendo um impacto negativo em muitas funções do organismo e resultando numa intoxicação endógena gradual com efeitos deletérios(11,12).

Os efeitos deletérios principais da toxicidade urêmica são condições que direta ou indiretamente impactam no *status* cardiovascular do paciente, como a anemia, disfunção imune, osteodistrofia, hiperparatireoidismo, resistência à insulina, desnutrição, desordem de coagulação, prurido, polineurite, distúrbio de coordenação, tremores, falência cardíaca, síndrome das pernas inquietas, anorexia, pericardite, retenção hídrica e doença cardiovascular(11).

1.2.5.1 Classificação das Toxinas Urêmicas

Em 2003, foi criada dentro da European Society for Artificial Organs (ESAO) a EUTox (European Uremic Toxin Work Group)(13) para discutir, analisar, identificar, caracterizar e avaliar a atividade biológica de solutos de retenção urêmica, tomando a iniciativa de separar em categorias. Até o momento foram identificados 90 solutos diferentes e desde esta iniciativa outros também foram identificados e ao menos mais 25 solutos foram reconhecidos(12). A classificação atual mais usada baseia-se conforme as características físico-químicas das moléculas e no tamanho, o qual influencia na remoção de soluto pela diálise.

Três maiores grupos podem ser identificados (14):

❖ Moléculas pequenas (menor que 500 Dalton)

Essas moléculas não se ligam às proteínas. Entre elas estão uréia (60 Da) e creatinina (117 Da), que são facilmente removíveis por alguma estratégia de diálise. Os componentes desse grupo necessariamente não possuem marcadores de atividade tóxica.

❖ Moléculas médias (de 500 -60,000 Dalton)

Entre as mais conhecidas estão a Beta 2-microglobulina (11,818 Da) e o Paratormônio (9,425 Da). Essas moléculas só podem ser removidas por estratégias dialíticas como uma membrana contendo poros maiores o suficiente para permitir que elas atravessem a membrana (hemodiálise alto fluxo). Muitos componentes desse grupo são peptídeos que afetam o sistema orgânico. O limite de peso para as moléculas médias foi estabelecido pelo EUTox, fundamentado no limite de filtração do glomérulo normal, o qual é de aproximadamente 60,000Da(14).

❖ Moléculas ligadas a proteínas

Muitos dos solutos desses grupos têm baixo peso molecular, mas também têm características de moléculas de médio peso molecular. Entre eles a homocisteína e glyoxal. Muitas têm atividade tóxica. Essas toxinas são de difícil remoção, por mais que se mude a estratégia de diálise com uso de capilar de alto fluxo. Provavelmente a melhor estratégia seria a diálise convectiva que permite alguma remoção dessas moléculas (12,15).

1.3 TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

A decisão de iniciar a TRS em um paciente com DRC estágio V envolve considerações de parâmetros objetivos e subjetivos. Não há valores absolutos laboratoriais que indiquem necessidade de iniciar o tratamento. São considerados aspectos de qualidade de vida e principalmente a percepção do médico sobre o estado de saúde de seu paciente, do declínio da função renal e os riscos em relação ao tratamento. Durante o acompanhamento desses pacientes, quando ocorre a queda da função renal para menos que 20ml/min, há necessidade de se abordar os tipos de TRS com suas vantagens e desvantagens, respeitando o desejo do paciente e a indicação médica(9).

Aproximadamente 3,2 milhões de pacientes portadores de DRC em estágio final recebem terapia renal substitutiva ao redor do mundo e, destes, 89% fazem hemodiálise e 11% fazem diálise peritoneal (16).

Foi realizado um estudo baseado em informação de 20 registros latino-americanos e 49 registros nacionais e subnacionais europeus. A incidência e prevalência de TRS em 2013 foram calculadas por milhão de habitantes, sumarizados na figura abaixo(17).

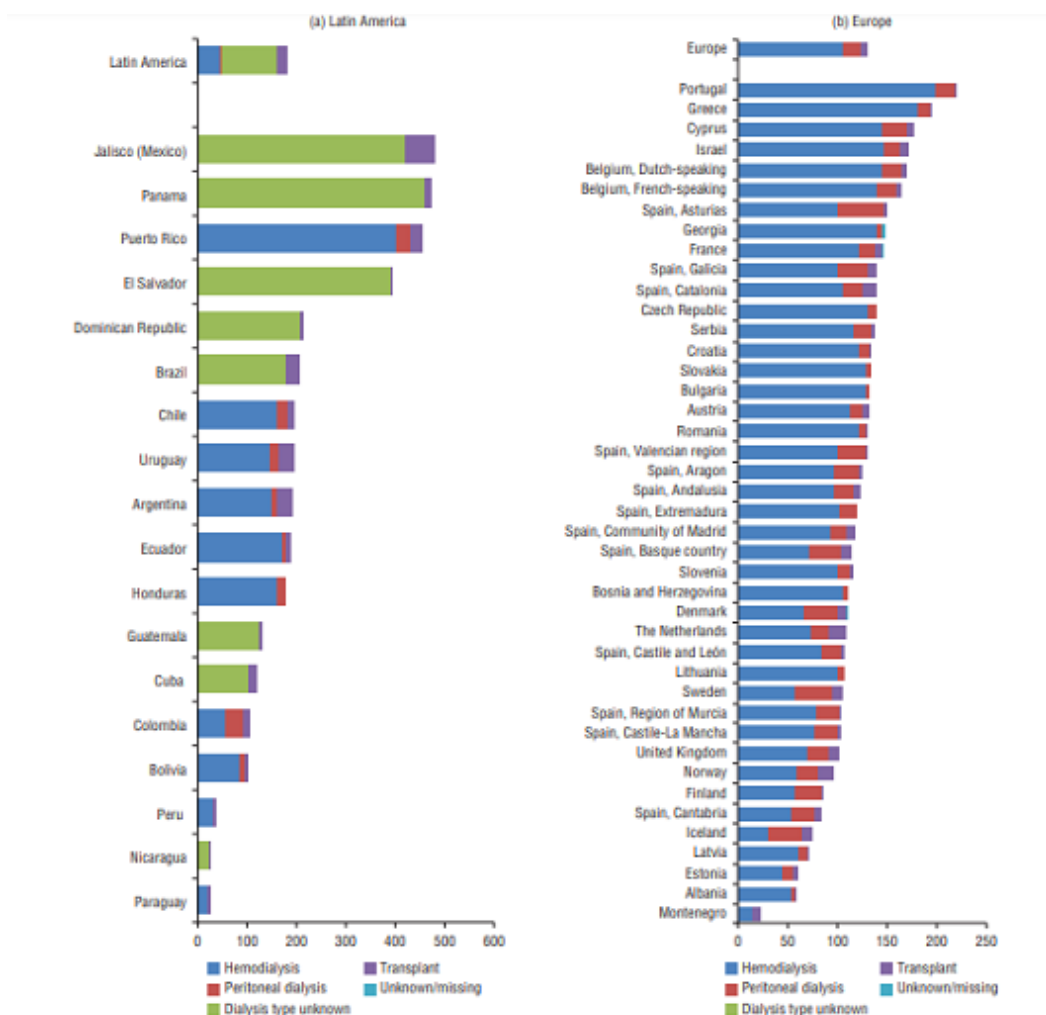


Figura 7 – Incidência por milhão de habitantes de pacientes sob TRS, por modalidade de tratamento na América Latina e Europa.

Fonte: Luxardo R et al. The epidemiology of renal replacement therapy in two different parts of the world : the Latin American Dialysis and Transplant Registry versus the European Renal Association-European Dialysis and Transplant.

Dados nacionais sobre diálise crônica são fundamentais para o planejamento do tratamento. A Sociedade Brasileira de Nefrologia publicou os dados do Censo Brasileiro de diálise realizado em 2017 no qual participaram 291 (38,4%) unidades de diálise em todo o país. Em julho de 2017, a estimativa era de 126.583 pacientes em diálise no Brasil(4).

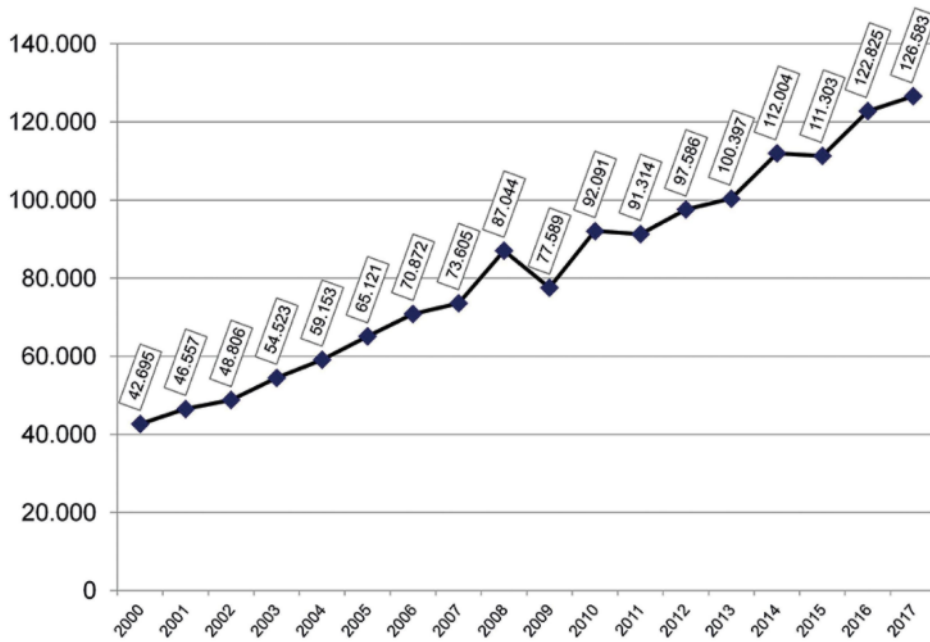


Figura 8 – Total estimado de pacientes em tratamento dialítico no Brasil por ano.
 Fonte: Thome SF *et al.* Brazilian Chronic dialysis survey 2017. J Bras Nefrol 2019; 41(2):208-214

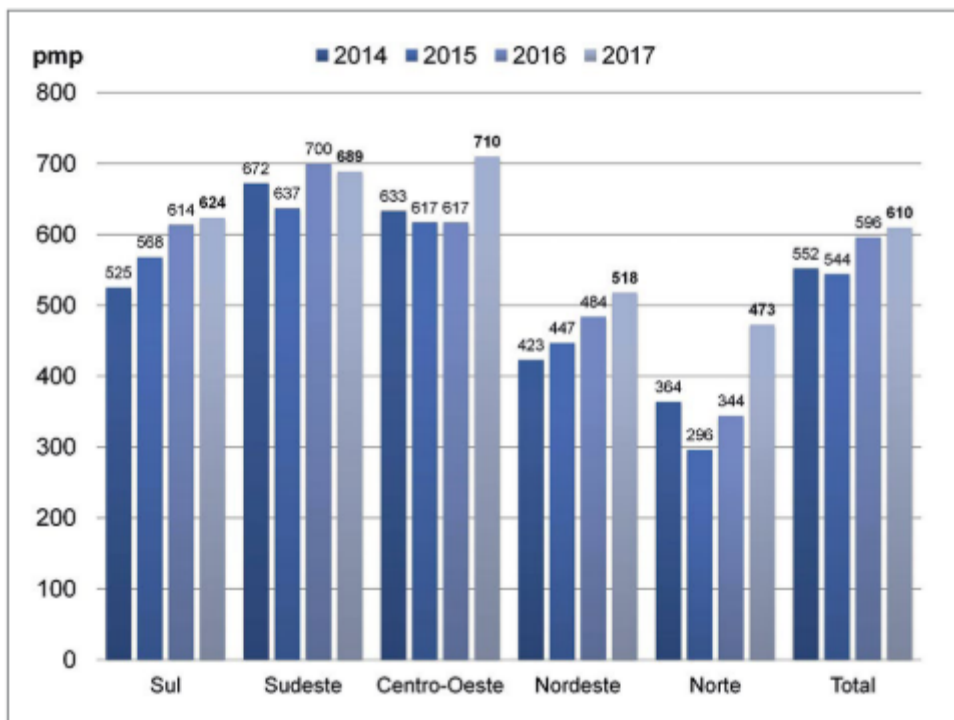


Figura 9 – Taxa de prevalência estimada de pacientes em diálise por região no Brasil.
 Fonte: Thome SF *et al.* Brazilian Chronic dialysis survey 2017. J Bras Nefrol 2019; 41(2):208-214

Há uma diferença entre a taxa de prevalência estimada de pacientes entre as regiões do Brasil, a qual está em 610 pmp, variando de 473 na região Norte a 710 na região Centro-Oeste.

1.3.1 Diálise Peritoneal

A diálise peritoneal é uma modalidade de TRS de alta qualidade e baixo custo, com desfechos clínicos similares ao da hemodiálise. Na última década, houve aumento no número de pacientes em diálise peritoneal na China, Tailândia e nos Estados Unidos, mas queda na Europa e Oceania(18). No Brasil, dos pacientes em TRS, 93,1% estão em hemodiálise e 6,9% em diálise peritoneal, segundo o Censo Brasileiro de diálise, realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2017(4).

Essa terapia fornece mais autonomia ao paciente, particularmente jovens, sendo o tratamento domiciliar sem necessidade de se locomover ao centro de diálise e também prolonga a diurese residual, porém há desafios relacionados a pacientes dependentes e sem suporte familiar, aqueles com déficit cognitivo, com idade avançada e obesidade(19).

1.3.2 Transplante Renal

O transplante renal é considerado padrão ouro no tratamento da DRC Terminal. Embora não restabeleça a expectativa de vida em relação à população geral, oferece em relação aos pacientes em diálise melhor qualidade de vida, maior sobrevida com menor custo, porém existem barreiras que limitam a realização do transplante renal já que nem todos são elegíveis, pois 30% dos pacientes avaliados não apresentam condições clínicas (doença cardiovascular, neoplasias, obesidade ou má aderência) e outros que não desejam transplante renal, além de haver escassez de doadores (20) mesmo com o crescimento no número de transplantes (21). De acordo com os últimos dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), o número de pacientes que estão na fila de transplante é de 23.630(21). Esse tipo de terapia pode ser realizado antes de qualquer necessidade de diálise, quando é denominado

Transplante Preemptivo. Pode-se iniciar a avaliação quando o clearance de creatinina está próximo de 10 ml/min e o paciente ainda está muitas vezes assintomático(22).

1.3.3 Hemodiálise

Em meados da década de 80, os limites e efeitos colaterais da hemodiálise eram basicamente devidos à baixa qualidade da água, fluxo sanguíneo baixo, máquinas de diálise sem controle de volume, uso de membranas de baixo fluxo e emprego de dialisato tamponado com acetato, fatores que estavam associados a uma pobre qualidade de vida, alta morbidade e mortalidade cardiovascular como parte da patologia relacionada à diálise(23). Na década de 1990, o conceito de hemodiálise mudou devido a avanços nas máquinas de diálise, controle da ultrafiltração, dialisato de bicarbonato, osmose reversa e uso de dialisadores de alto fluxo(23).

A hemodiálise previne a morte imediata por uremia, mas a a qualidade de vida continuam sendo questões importantes. O estudo DOPPS encontrou uma grande carga de dependência funcional em todos os grupos etários de todos os países avaliados e encontrou uma relação importante desse dado de dependência funcional com alta taxa de morbimortalidade (24).

Dados publicados em 2017, nos EUA, demonstraram declínio de 27% na taxa de mortalidade ajustada para pacientes em hemodiálise de 2001 a 2015, sugerindo um avanço na terapia, no entanto essa população de pacientes continua a apresentar maior mortalidade global, mesmo em comparação à população geral de indivíduos com comorbidades sem insuficiência renal(25); a sobrevida na hemodiálise continua sendo relevante devido ao fato de que mesmo com os avanços da medicina existe um novo perfil de pacientes iniciando essa terapia, geralmente mais idosos, neoplásicos, desnutridos e com múltiplas comorbidades, o que justifica ainda o alto índice de mortalidade .

Existem alguns tipos de hemodiálise e as mais usadas ao redor do mundo são a Hemodiálise Convencional, a Hemodiálise diária e a Hemodiafiltração.

1.3.3.1 Hemodiálise Convencional

A hemodiálise convencional é a terapia de Substituição Renal mais usada em todo mundo, podendo ser com alto fluxo ou baixo fluxo, realizada três vezes por semana, com quatro horas cada sessão, com um *pool* único de Kt/V de pelo menos 1.2 por sessão.

Este método baseia-se na capacidade de remover, por meio de uma membrana semipermeável, excesso de água e toxinas urêmicas de baixo peso molecular (menores que 500 Da). Entre as limitações do método, inclui-se o clearance de soluto limitado em apenas 10% em relação a um rim nativo(20). O déficit na capacidade de remover moléculas médias acaba ocasionando consequências danosas a curto prazo, como hipotensão intradialítica, cefaleias, fadiga após procedimento e a médio e longo prazo pode-se observar desnutrição, anemia, dificuldade de controle dos níveis de fósforo com desordem mineral óssea, hipertensão, piora na qualidade de vida, com distúrbios do sono, na reabilitação psicossocial e sexual, além de aumento de taxas de hospitalização e de mortalidade, com maior suscetibilidade para infecções e aumento do risco de doenças cardiovasculares, como arritmias, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca(26-28). A baixa sobrevida dos pacientes em hemodiálise convencional se deve em parte à persistência de uma síndrome urêmica residual, correção incompleta do distúrbio de íons orgânicos, estresse do miocárdio e agravamento de inflamação sistêmica devido ao uso de compostos biocompatíveis (membrana, fluído de diálise) (29).

A instabilidade Intradialítica (IDH), a complicação mais comum na hemodiálise, é definida como um declínio da PAS maior que 20 mmHg ou declínio da pressão arterial média mais que 10 mmHg associado a eventos que necessitem de intervenção da equipe de enfermagem. A IDH está relacionada à isquemia de órgãos, havendo estudos que relatam que há uma hipoperfusão de órgãos vitais, como cérebro, intestino e coração, tendo como resultado uma disfunção na microcirculação desses órgãos, com comprometimento futuro, como disfunção cerebral e cardíaca, além de translocação bacteriana da luz intestinal para a circulação sanguínea(30). Também ocorre indução de inflamação crônica relacionada ao próprio tratamento de hemodiálise, o qual induz o sistema de complemento e aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias(31).

Tem sido sugerido que pode haver uma dose insuficiente de diálise quando se faz HD convencional e que isso contribuiria para a elevação da mortalidade. Em um

estudo, a realização de sessões de 1,5 a 3 horas, seis dias na semana, demonstrou uma melhora de 40% no clearance do soluto comparado com HD convencional, com melhora na hipertrofia ventricular e na qualidade de vida, entretanto, se estes benefícios traduzem numa melhora na sobrevida do paciente, ainda é incerto(32).

1.3.3.2 Hemodiálise diária ou frequente(HND e SDHD)

Esta modalidade de terapia inclui a diálise noturna(NHD), em que a frequência do tratamento, duração ou ambos excedem a da hemodiálise convencional. Geralmente são realizadas sessões quatro a seis noites por semana, com duração de seis a oito horas cada sessão. Já a diálise curta diária (SDHD), modalidade realizada cinco a sete dias por semana, com sessões durando uma hora e meia a três horas (33).

A hemodiálise diária melhora a massa de ventrículo esquerdo e a qualidade de vida, entretanto, efeitos na sobrevida ainda são incertos. Num estudo de coorte retrospectivo, foram comparadas as taxas de mortalidade entre dois grupos com amostras coletadas de dois grandes bancos de dados multinacionais do IQDR(International Quotidian Dialysis Registry), com dados de diálise diária(duração de 15,7 horas/semana) e do DOPPS(*Dialysis Outcomes and Practice Study*)com dados de HD Convencional(11.9 horas/semana). Observou-se que aqueles pacientes de hemodiálise diária apresentaram um aumento significativo na taxa da mortalidade em relação aos pacientes em hemodiálise convencional (15.6 e 10.9 mortes por 100 pacientes/ano respectivamente). Cogitou-se que os pacientes em diálise diária tenham um tempo aumentado de exposição ao dialisador ea altos volumes de água não pura, podendo aumentar a inflamação e também que a canulação mais frequente do acesso vascular poderia acarretar em risco de complicações, resultando em aumento no número de cateteres ao longo do tempo. Além disso, o aumento da remoção de vitaminas solúveis em água pode causar desnutrição e aumento de perda sanguínea, podendo vir a necessitar de altas doses de agente estimulante da eritropoese e de ferro endovenoso. Pacientes em diálise diária podem ter dieta liberada com pouca restrição a potássio, fósforo, sódio e hídrica e finalmente os pacientes apresentavam Síndrome de Burnout devido ao fato de se dirigirem diariamente ao serviço de diálise, podendo promover uma má aderência(34).

1.3.4 Hemodiafiltração

Houve um progresso na tecnologia e nos avanços no manejo da TRS, inclusive na hemodiálise, procurando uma abordagem mais efetiva, incluindo melhores produtos, objetivando uma terapia com um melhor desempenho, com uma remoção mais efetiva de substâncias urêmicas por meio do desenvolvimento de novos métodos, os quais combinam a remoção de soluto mediante a difusão e convecção em uma única terapia (28,37,38).

1.3.4.1 Princípios Físicos

Difusão:

Movimento de pequenas moléculas de uma área de maior concentração para uma de menor concentração, por meio de uma membrana semipermeável. Essa transferência ocorre até existir equivalência em ambos os lados, método eficiente para remoção de pequenas moléculas como a ureia.

Convecção:

Ocorre durante a ultrafiltração de grandes quantidades de água do plasma por meio da membrana semipermeável, o que permite uma remoção mais eficiente de solutos maiores devido ao efeito de arrasto do solvente, além do transporte difusivo de pequenas moléculas(38).

1.3.4.2 Conceito

A hemodiafiltração é a combinação mais eficiente do transporte difusivo e convectivo, podendo remover toxinas urêmicas de pequeno e médio peso molecular(39). São classificadas de acordo com suas características físico-químicas e tamanho (40,41). Essas toxinas têm mostrado um papel importante no desenvolvimento e na progressão do processo inflamatório crônico destes indivíduos, além da eliminação de fatores que são potenciais indutores de inflamação no circuito

extracorpóreo por meio de membranas biocompatíveis e o uso de água ultrapura(30,35),mediante o sistema de HDF *on-line*.

O conceito de hemodiafiltração *on-line*(OL-HDF) foi proposto como uma solução inovadora. O mecanismo dessa terapia dá-se por meio da infusão de volume de substituição diretamente no sangue do paciente, mantendo equilíbrio de fluidos e fornecendo um volume de substituição estéril e não pirogênico(42),com base em um amplo sistema de filtragem realizado em dois estágios por meio de dois filtros com amplas áreas de superfície, com alta capacidade de adsorção para eliminar endotoxinas residuais e micro-organismos que possam estar presentes nos fluidos de diálise(43). A HDF *on-line* ofereceu um método econômico e viável de conduzir a terapia de HDF de alta eficiência(alto volume), com mais altos padrões de segurança(44).

1.3.4.3Histórico

A primeira experiência clínica com Hemodiafiltração (HDF) foi realizada no final da década de 70 por Leber e seus colaboradores, em Gissen, na Alemanha, onde tratou seis pacientes por seis meses com o tratamento simultâneo de HF/HD.Nesses procedimentos iniciais, a remoção de volume por ultrafiltração e a reposição intravenosa de fluidos eram realizadas por controle manual, operado por uma máquina de hemodiálise convencional(37).Esse método foi utilizado e aperfeiçoado, porém o custo da terapia permanecia elevado e conseqüentemente pouco utilizado.

Em 1978, Henderson *et al.* produziu com sucesso solução apirogênica por meio da ultrafiltração e, com os anos, surgiram novas técnicas de reposição de fluido em grande volume, mediante o fornecimento de quantidades virtualmente ilimitadas de fluido de diálise estéril por esterilização a frio do dialisato, chamando-se HDF *on-line*(44).

A Hemodiafiltração *on-line*(OL-HDF) foi um método dialítico descrito a primeira vez em 1985, com preparação de fluido de substituição não pirogênico e seguro(45) e o primeiro ensaio clínico HDF *on-line* foi realizado com uma máquina de diálise A2008C. Cerca de 25 anos depois, a OL-HDF provou ser segura, eficaz e com benefícios clínicos que justificam como um novo padrão de TRS(44).

Em 1993, uma conferência entrou em consenso de que Hemodiafiltração *on-line* seria a combinação de difusão e transporte de convecção em uma membrana semipermeável de alto fluxo.

1.3.4.4 Prevalência

Em 2017, a prevalência mundial de pacientes em Hemodiálise era de 89% e, destes, 10% estavam sob a terapia de hemodiafiltração. O número absoluto de pacientes tratados com HDF no mundo apresentou uma elevação de 77.300 para 286.000 pacientes, representando uma taxa de crescimento de 18% ao ano, enquanto a hemodiálise teve uma taxa de crescimento de 6,6%(16).

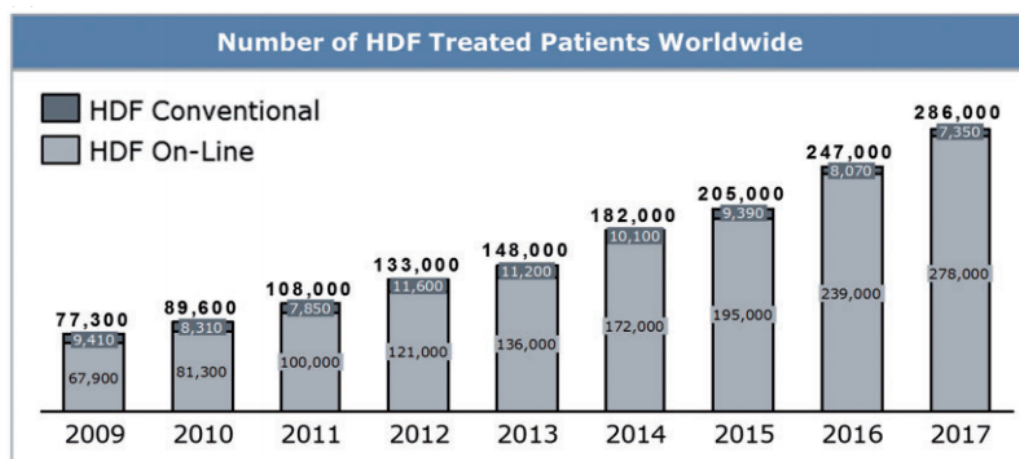


Figura 10 – Número de pacientes tratados com hemodiafiltração no mundo.

Fonte: Global Prevalente use, trends and practices in haemodiafiltration. Canaud B *et al.* Nephrol Dial Transplant 2019 Feb 14.

Esta terapia vem ganhando uma aceitação clínica cada vez maior nas últimas duas décadas, sendo usada rotineiramente especialmente na Europa e no Japão(36),reconhecida como mais eficiente e mais segura que a hemodiálise convencional(27). No entanto, a hemodiafiltração *on-line* é pouco usada nos Estados Unidos, onde ainda existem preocupações principalmente em relação à produção *on-line* de grandes volumes de substituição estéril e não pirogênicos, infundidos diretamente na corrente sanguínea para se manter o equilíbrio dos fluidos. Protocolos

estão sendo definidos para serem aprovados *pela Food and Drug Administration* dos EUA (25).

1.3.4.5 Benefícios

Os benefícios da hemodiafiltração surgem principalmente por meio da diminuição do processo inflamatório do estresse oxidativo e da melhora na função dos granulócitos, sendo mais significativo nos pacientes anúricos(46). Os benefícios incluem efeito cardioprotetor e antiaterosclerótico, os quais são independentes do controle pressórico e do uso de anti-hipertensivos, mas muito possivelmente devido à retirada de moléculas médias de toxinas urêmicas(31), além de diminuir a mortalidade, principalmente, cardíaca(36). Entre as vantagens da HDF citadas na literatura, estão:

- Melhora da instabilidade hemodinâmica (42,47,48).
- Aumento na resposta aos agentes estimulantes da eritropoiese (49,50).
- Importante eliminação de fosfato(51) e beta 2-microglobulina (48,52).
- Diminuição da incidência de amiloidose em pacientes dialíticos(47).
- Melhora na condição nutricional e preservação de massa muscular(53).
- Melhora na resposta ao hormônio do crescimento nas crianças dialíticas(54).
- Melhora na preservação da diurese residual(29).
- Reduz câimbras, prurido, cefaleias, náuseas e a fadiga pós-Hemodiálise(28,36).
- Diminui a mortalidade em 30% (36,55).
- Redução significativa nas taxas de internação, que poderia estar ligadas à diminuição das complicações cardiovasculares e infecciosas(49).

Um estudo realizado na Arábia Saudita, com 72 pacientes, comparou a qualidade de vida entre pacientes de HD de alto fluxo e HDF mostrou uma melhora significativa da satisfação e da qualidade de vida dos pacientes(56).

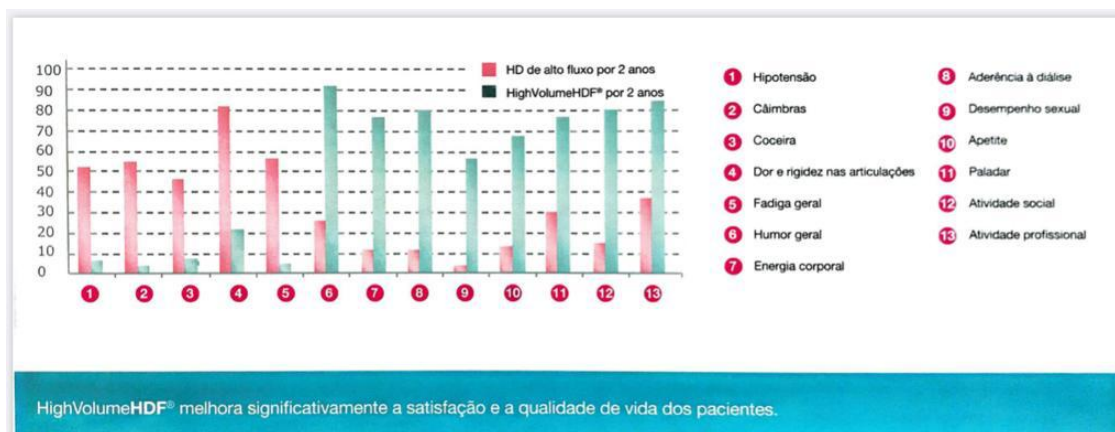


Figura 11 – Nível de satisfação do paciente com cada modalidade de tratamento de diálise por meio do KDQOL-SF.

Fonte: Adaptado de Karkar A *et al.* Blood Purification 40: 84-91, 2015.

A patogênese da neuropatia urêmica é pouco conhecida, mas pode estar relacionada à exposição acumulativa de moléculas médias. Não se sabe se a hemodiafiltração reduz a progressão da neuropatia. Na Austrália, foi aprovado o estudo Finesse, que é multicêntrico, randomizado, às cegas, controlado para avaliar o impacto da HDF *versus* HD na neuropatia periférica, avaliando sintomas, sinais e velocidade de condução nervosa. Essa pesquisa permitirá avançar na compreensão da história natural da neuropatia urêmica e a influência das terapias convectivas nos resultados neurofisiológicos, melhorando a qualidade de vida desses pacientes(54).

1.3.4.6 Volume Convectivo (Dose Convectiva)

Os benefícios clínicos da hemodiafiltração estão associados ao alto volume total ultrafiltrado por sessão, ou seja, à dose convectiva(42), volume convectivo ou volume total de ultrafiltração, que inclui o volume atribuído à perda de peso e o volume de substituição.

VC= volume de perda de peso + volume de substituição

Pode-se dizer que o VC é decisivo na sobrevida dos pacientes tratados com essa terapia(46). Quando se obtém um volume convectivo acima de 23 litros/por sessão diminui-se consideravelmente a mortalidade por todas as causas, comparado com os pacientes de hemodiálise convencional. Similarmente, o risco de mortalidade cardiovascular em pacientes com alto volume de convecção é 31% menor(57). Ao se aumentar o transporte convectivo, aumenta-se a capacidade de remoção de soluto em uma ampla gama, como toxinas urêmicas de médios e pequeno porte(27). Utilizando-se um dialisador de alto fluxo, devido ao efeito de arrasto do solvente, um volume de substituição de 20-25 litros por sessão resulta em redução em 35% a mortalidade por todas as causas(49),principalmente por doenças cardiovasculares(36,58). O volume de ultrafiltração seria o indicador chave de *performance* de melhor prática clínica(59).

O Estudo DOPPS(*The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) foi um grande estudo observacional, de coorte, prospectivo e internacional, com sete países participantes, entre eles Bélgica, Itália, França, Alemanha, Espanha, Suécia e Reino Unido, o qual acompanhou 2.165 pacientes acima de 18 anos tratados em centros de diálise, estratificados em quatro grupos: HD de alto e baixo fluxo e HDF de baixa e alta eficiência, entre 1998 e 2001. Este foi o primeiro estudo a identificar que volume de convecção tem um papel importante nos resultados desses participantes(45). Sugere-se que HDF de alta eficiência tem um importante impacto na sobrevida comparado aos pacientes de HD, e que a taxa de volume de substituição é de extrema relevância(60),sendo que a redução do risco de mortalidade é proporcional ao volume de convecção(58), o que promove uma redução desse risco de 35% em pacientes tratados com HDF alto fluxo comparado com hemodiálise baixo ou alto fluxo(23).

O Estudo ESHOL(Estudo de Supervivência na Hemodialtración On-Line)foi o primeiro estudo randomizado, controlado e multicêntrico, prospectivo por três anos, randomizado e controlado, sendo realizado na Catalunha (Espanha), com 906 pacientes recrutados no período de maio de 2007 a setembro de 2008(61). Esse estudo teve o objetivo de comparar a sobrevida em pacientes com doença renal em estágio final prevalentes para OL-HDF ou para continuar em HD padrão, tendo demonstrado uma redução de 30% na taxa de risco de mortalidade, sendo que a queda mais significativa foi na mortalidade por AVC(Acidente Vascular Cerebral), com redução de 61%. A redução de causas de mortalidade relacionadas à infecção

também foi significativa no grupo de OL-HDF (redução de 55%). Houve também redução de hipotensão intradialítica de 28% e na taxa de internação hospitalar de 22%(13,52). A eficácia da HDF dependeu da obtenção de um volume elevado de convecção maior que 23 litros por sessão(45,48).

No Estudo CONTRAST(*The CONvective TRANsport Study*), 714 pacientes foram randomizados para HD baixo fluxo ou HDF-*on-line* no período de 2004-2010, em 29 centros de diálise e no Estudo Turkish, 782 pacientes foram randomizados no período de 2007-2010, em 10 centros de diálise Fresenius para HD alto fluxo e HDF *on-line*. Os resultados demonstraram que em ambos houve controvérsias sobre os potenciais benefícios do risco de mortalidade na HDF(12,23), porém na análise *post hoc* ambos apresentaram uma redução de 39% e 46% no risco de mortalidade em pacientes que receberam altos volumes de convecção(maior 22 L e maior que 20L/sessão, respectivamente),indicando que a modalidade de tratamento pode alterar a sobrevida do paciente quando for alcançado um volume convectivo suficientemente elevado(23,49).

Em outro estudo, de desenho observacional retrospectivo(36), extraído de um banco de dados em oito países europeus,2.293 pacientes em tratamento com OL-HDF foram avaliados, demonstrando-se que o volume mínimo de convecção que traria benefício de sobrevida foi de 56,8 litros/semana(19 litros/sessão)(37).

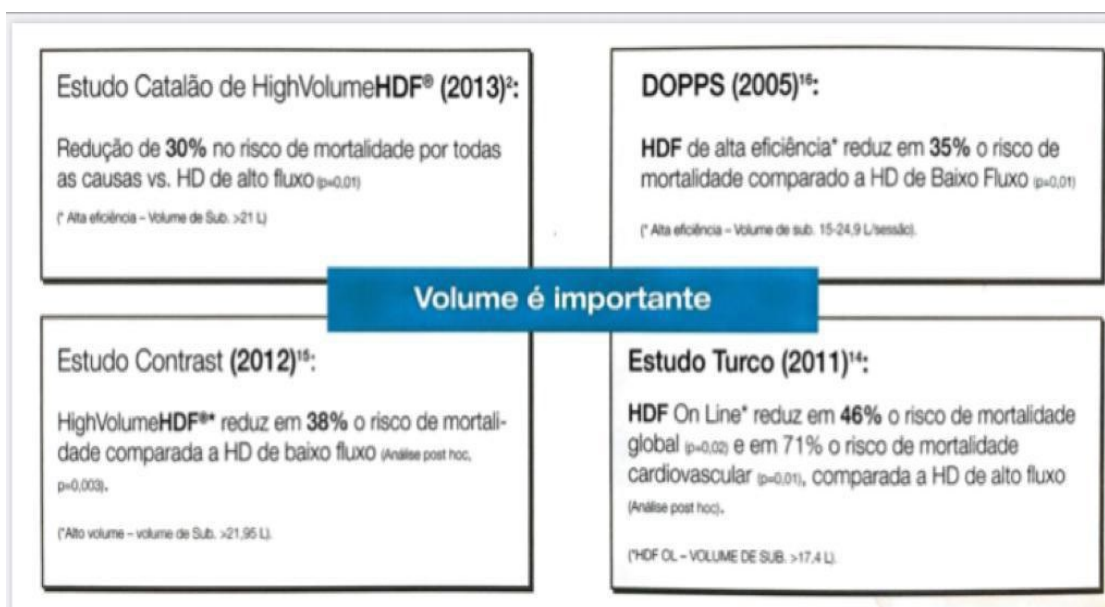


Figura 12 – Importância do volume convectivo no processo de tratamento dos pacientes portadores de doença cardiovascular (49,62–64).

1.3.4.7 Limitações no uso da HDF

Existem limitações e obstáculos para se obter uma dose ideal na hemodiafiltração como a disponibilidade de máquinas que permitam realizar HDF *on-line* com substituição de volume automática, modalidade pós-diluição *on-line* como primeira opção(58), uso de soluções de diálise com qualidade além da necessidade de água ultrapura de acordo com as normas internacionais para volume de substituição(concentração bactéria <0.1 CFU/ml e níveis de endotoxinas <0.03 EU/mL) é um pré-requisito básico também é primordial, ou seja, a necessidade de uma equipe técnica treinada e custos adicionais(13,65).

QUALITY LEVEL	BACTERIA CFU / mL	ENDOTOXINS EU/mL
STANDARD	< 100 - 200	< 0,1 – 1,0
ULTRAPURE	< 0,1	<0,03
STERILE	< 10 ⁻⁶	<0,03

Figura 13 – Qualidade microbiológica da água para HDF. Haemodiafiltration – Optimal efficiency and safety.

Fonte: Ledebor I *et al.* NDT Plus, 2010 3(1):8-16.

1.3.4.8 Recomendações para obter dose de VC

Para se obter uma dose convectiva essencial, é necessária uma prática diária, por meio de dois componentes básicos considerados essenciais:

Componente dependente do Paciente:

Fluxo de sangue: Um acesso vascular que forneça fluxo efetivo de acima de 350-450ml/min. Maduell *et al.* demonstraram que a cada 50ml/min que se aumenta o

fluxo sanguíneo, o volume convectivo aumenta 8 a 12 ml/min, melhorando a capacidade de retirada de pequenas moléculas como Beta2-microglobulina e mioglobulina (66). Os tipos ideais de acesso são Fístula Arteriovenosa Nativa ou Enxerto Arteriovenoso(PTFE), os quais devem ser puncionados com agulha 15 G, fornecendo fluxo sanguíneo elevado(48). Quanto maior o fluxo sanguíneo, mais água do plasma poderá ser ultrafiltrada. O cateter permanente também é um acesso viável, porém já os cateteres provisórios não atingem o fluxo sanguíneo ideal. Um estudo realizado em duas clínicas de diálise em Portugal, com 398 pacientes, em 2013, por 30 dias, mostrou a influência do acesso vascular em atingir altos volumes de convecção: 87% com as fístulas nativas, 84% com enxerto e 33% cateteres. O baixo resultado obtido pelo cateter foi devido a estar associado a um baixo fluxo sanguíneo (<300ml/min) e nos outros acessos o fluxo obtido foi de 350-399 até ≥ 400 ml/min.

A viscosidade sanguínea decorrente de hematócrito elevado ou por excesso de lipídios, o que pode dificultar a obtenção de um fluxo ideal(37). Há uma relação inversa entre os níveis de hematócrito e volume convectivo(30), sendo necessário ajustar a dose da heparina durante a HDF(67).

Componentes relacionados à prescrição da hemodiafiltração:

A duração da sessão da HDF deve ser de no mínimo quatro horas, três vezes por semana, aumentando os volumes tanto de substituição como de sangue processado.

É indicado o uso de hemodiafiltro de alto fluxo, com coeficiente de ultrafiltração maior que 40mL/h/mmHg(68).

A solução de diálise deve conter glicose com concentração de 5,5 mmol/L (1 g/l), para se evitar hipoglicemias durante a terapia.

O fluxo do dialisato deve ser de 500ml/min(69,70), sendo que a utilização de fluxo maior não resultou em alterações no volume convectivo(43).

Os principais determinantes do volume de convecção seriam a fração de filtração e a própria taxa de fluxo sanguíneo extracorpóreo, além da duração da sessão. Assim, os pacientes com melhor acesso vascular e aqueles que têm uma diálise com maior tempo terão maior volume de convecção(48,71).

Na literatura, existem recomendações para se garantir uma HDF de alto volume (30). Em 2015, foi publicado um estudo realizado em seis países europeus com 3.315 pacientes tratados com Fresenius 5008 CorDiax, incluindo AutoSub, que demonstrou

que os fatores para se obter um alto volume convectivo são modificáveis e que a área de superfície do capilar, fluxo sanguíneo e tempo de tratamento foram positivamente associados à obtenção de um volume convectivo acima de 21 litros(69).

	Prescription	Recommendation
Vascular access	Fistula or graft Catheter	First option Increase dialysis duration
Q_b	350–500 ml/min	Maximum possible
Dialysate flow	400–500 ml/min + infusion flow rate	No influence on convective dose
Infusion flow rate	25–33% of the Q_b 90–160 ml/min	Maximum possible
Dialysis duration	4.0–5.0 h/session	Maximum possible
Convective volume (replacement volume + intradialytic weight loss)	>23 liters/session	Maximum possible
Percentage effective convective volume of the blood processed	25–30%	Maximum possible
Dialyzer	High-flux membrane $K_{UF} > 40$ ml/h/mm Hg SC for β_2 -microglobulin >0.6	Avoid membranes with high adsorption capacity, i.e. PMMA

K_{UF} = Ultrafiltration coefficient; SC = sieving coefficient; PMMA = polymethyl methacrylate.

Figura 14 – Recomendações para obter dose ideal de HDF. Is There an “optimal dose” of hemodiafiltration.

Fonte: Maduell F. Blood Purification, 2015, 40 (1): 17-23.

2 HIPÓTESE

A implementação de um protocolo para se atingir um alto volume convectivo, mesmo em clínicas que somente realizam hemodiálise convencional, é factível, seguro e eficiente.

3 OBJETIVO

A hemodiafiltração *on-line* de alto volume (OL-HDF) associa-se a melhores resultados comparado com a Hemodiálise, desde que a dose adequada estimada de volume convectivo seja alcançada.

A obtenção de um alto volume convectivo e seu impacto nos indicadores bioquímicos após um protocolo padronizado de conversão de pacientes da Hemodiálise para hemodiafiltração *on-line* não foi sistematicamente relatada.

O objetivo foi demonstrar o sucesso da implementação do HDF *on-line*, atingindo alto volume convectivo e avaliar os impactos em diversos biomarcadores e no clearance de soluto.

4 MÉTODOS

Os dados utilizados em nosso estudo foram derivados da pesquisa intitulada HDFIT (*Impact of Hemodiafiltration on Physical Activity and Self-reported Outcomes: a Randomized Controlled Trial*), que foi realizada no Brasil e objetivou mensurar os níveis de atividade física e variáveis reportadas pelos pacientes, além de desfechos clínicos em doentes renais crônicos em estágio terminal tratados com hemodiafiltração (HDF) e hemodiálise de alto fluxo.

Foram randomizados 195 pacientes adultos, que preencheram os critérios, em clínicas de Hemodiálise da região Sul e Sudeste do Brasil, de outubro de 2016 até dezembro de 2017. Nessa análise, foram incluídos os 97 pacientes do braço Hemodiafiltração *on-line* (38).

5 CONCLUSÃO

HDF *on-line* foi implementada com sucesso em 99% dos pacientes, atingindo o alvo de Volume de Convecção definido pelo protocolo. Mensalmente, o Volume Convectivo era consistentemente >22 litros/tratamento durante *follow-up*. HDF-OL mostrou aumento no Kt/V ao longo do estudo e diminuição do fósforo. Esses achados resultaram de um curto período de treinamento e significaram que HDF é uma técnica facilmente implementável à maioria dos pacientes em diálise e observou-se que esses resultados foram obtidos utilizando o mesmo fluxo de sangue e o mesmo tempo de tratamento da HD convencional.

6 ARTIGO

***Achieving high convective volume in hemodiafiltration:
lessons learned after successful implementation in the
HDFit trial***

Running head: High volume convective volume achievement in hemodiafiltration

Authors: Murilo Guedes^{1,*}, Ana Claudia Dambiski^{2,*}, Sinaia Canhada³, Ana Beatriz L. Barra³, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo⁴, Américo Lourenço Cuvello Neto⁵, Maria Eugênia F. Canziani⁶, Jorge Paulo Strogoff-de-Matos⁷, Jochen G.Raimann⁸, John Larkin^{1,9}, Bernard Canaud^{9,10}, Roberto Pecoits-Filho¹, For the HDFIT Study Investigators¹¹

Affiliations: ¹School of Medicine, Pontificia Universidade Catolica do Parana, Curitiba, Brazil; ²Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba, Paraná; ³Fresenius Medical CareBrazil, Rio de Janeiro, Brazil; ⁴Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ⁵Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brazil; ⁶Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁷Clínica de Diálise Ingá, Rio de Janeiro, Brazil; ⁸Renal ResearchInstitute, New York, United States; ⁹Fresenius Medical Care, Global Medical Office, BadHomburg, Germany; ¹⁰Montpellier University, Montpellier, France; ¹¹Refer toAppendix A

*Co-first authors who contributed equally to the article.

Correspondingauthor: Roberto Pecoits-Filho, MD, PhD, FASN, FACP; Schoolof Medicine, Pontificia Universidade Católica do Paraná; Imaculada Conceição,1155, Curitiba, PR 80215-901, Brazil; Phone: (+41) 3271-2285; E-mail: r.pecoits@pucpr.br

Abstract:*Background and objectives:*

High-volume online hemodiafiltration (OL-HDF) associates with improved outcomes compared to hemodialysis (HD), provided adequate dosing is achieved as estimated from convective volume (CV). Achievement of high CV and its impact on biochemical indicators following a standardized protocol converting HD patients to OL-HDF has not been systematically reported. We assessed the success of implementation of OL-HDF in a randomized controlled trial (RCT) with clinics naïve to the modality.

Design, setting, participants, and measurements:

We analyzed data from implementation of postdilution OL-HDF in the HDFit trial in Brazil (ClinicalTrials.gov:NCT02787161). The day before randomization of the first patient to OL-HDF at each clinic staff started a 3-day in-person training module on operation of Fresenius 5008 CorDiax machine in HDF mode. Patients were converted from high-flux HD to OL-HDF under oversight of trainers. OL-HDF was performed over a 6-month follow-up with a CV target of 22L/treatment. We characterized median achieved CV >22L/treatment record and tested the impacts of HDF on biomarkers of solute clearance.

Results:

Ninety-seven patients (mean age 53 ± 16 years, 29% with diabetes, and 11% had a catheter) from 13 clinics were converted from HD to OL-HDF. Median CV >22L/treatment was achieved in 99% (94 of 95) of OL-HDF patients throughout follow-up. Monthly mean CV ranged from 27.1 L to 27.5L. OL-HDF provided an increased single pool Kt/V at 3-months (0.2 [95% CI: 0.1 to 0.3]) and 6-months (0.2 [95% CI: 0.1 to 0.4]) compared to baseline, and reduced phosphate at 3-months (-0.4 mg/dL [95% CI: -0.8 to -0.12]) of follow-up.

Conclusions:

OL-HDF was successfully implemented with 99% of patients achieving protocol defined CV target. Monthly mean CV was consistently >22L/treatment during follow-

up. Kt/V increased, and phosphate decreased with OL-HDF. Findings resulting from a short training period in several dialysis facilities appears to suggest HDF is an easily implementable technique.

Key Words:

Hemodiafiltration, Convective Volume, Adequacy, Phosphate, End Stage Kidney Disease, Chronic Kidney Disease, Dialysis, Modality, Dialysis adequacy, Quality assurance and improvement

Introduction:

Renal replacement therapies through conventional diffusion methods, such as hemodialysis (HD), has considerably improved end-stage kidney disease (ESKD) patients' survival over the last decades (1). The accumulation of medium size molecules and toxins bound to proteins, however, is thought to contribute to increased cardiovascular risk and overall mortality in HD patients (2, 3). High-volume online hemodiafiltration (OL-HDF), a technique that combines both convective and diffusion methods, yields an increased overall solute clearance with a broadened spectrum of solute removal for medium and larger molecular weight uremic toxins (1). OL-HDF is associated with improved outcomes among ESKD patients, compared to conventional HD (1, 2). However, the clinical benefits of OL-HDF appear to be dose-dependent on the achievement of high CVs (4).

Despite data supporting clinical benefits of OL-HDF, the global prevalence of use as a renal replacement therapy (RRT) is approximately 10% with the majority of ESKD patients using the modality being distributed across Europe (26%) and Asia (11%). In Latin America, only 1% of dialysis patients utilize OL-HDF as a RRT (3). One of the potential reasons for limited adoption might be the perception of difficulties in implementation of OL-HDF in clinics who are naïve to this RRT. The feasibility of implementing high CV with OL-HDF is debated and has not been systematically explored (5). We hypothesized adoption of OL-HDF with high CV targets would be easily implementable provided adequate technology and systematic staff training is provided. Thus, to test this hypothesis, we used data from the OL-HDF treated arm of the HDFit randomized controlled trial (RCT) conducted in Brazil that used a standardized protocol to convert HD patients to OL-HDF in clinics that were naïve to the OL-HDF modality. We assessed the success of implementation of OL-HDF in the trial by the achievement of high CV and evaluated the impacts on several biomarkers of solute clearance.

Materials and Methods:

Study Design:

We performed a post-hoc analysis of data from the interventional OL-HDF arm of the HDFit RCT to study the success of implementation of OL-HDF as part of a clinical quality improvement program and determined by achievement of high CV throughout a 6-month follow-up period. The HDFit trial was a prospective, multi-centric, unblinded, RCT investigating the impact of postdilution OL-HDF on measured physical activity levels versus high-flux HD (www.ClinicalTrials.gov: NCT02787161). The study design and methodology of the HDFit trial have been previously published (6).

Setting and Participants:

Fourteen outpatient dialysis clinics across the southern regions of Brazil acted as recruitment sites. Informed consent was obtained from the participants prior to study activities. Adult (age ≥ 18 years) ESKD patients on HD ≥ 3 and ≤ 24 months prior to randomization, using a fistula/graft or permanent central venous catheter with adequate flow, presenting a previous Kt/V ≥ 1.2 , who were considered clinically stable were included in the study. We excluded patients who were participating in another trial, had a severe limitation in mobility/ambulation, were non-adherent with HD, and/or had a life expectancy of < 3 months due to a non-renal comorbidity.

Assessments:

Demographics, comorbidities, and other parameters were captured at baseline. The most recent monthly laboratory results were captured from standard-of-care medical records for pre-/post-HD blood urea nitrogen (BUN) and hemoglobin (Hgb), as well as quarterly values for albumin, potassium, calcium, phosphate, and intact parathyroid hormone. Single-pool Kt/V was calculated from BUN levels (7).

Dialysis treatment characteristics, dialysis access events/issues, and the occurrence of intra-dialytic hypotension (IDH) events were captured during routine treatments in the interventional period. Patients were defined as having achieved protocol CV targets if the median across all recorded sections was ≥ 22 L/treatment. Monthly CV data was considered missing if there was less than 1 record, and all available data was used to estimate the per-patient means.

Dialysis, Machines, and Equipment:

Study site clinics were provided two high-volume OL-HDF. Clinics were provided dialyzers, bloodlines, and concentrates throughout the trial for performing OL-HDF treatments during the 6-month follow-up.

Postdilution high-volume OL-HDF was performed using the AutoSub plus function. The protocol is summarized in **Table 1**. Centers were allowed to define the heparin adjustment and dosage according to their protocols but were instructed to administer the initial third part of the doses as a bolus in the beginning of the session and the remaining dosage to be infused throughout the rest of the session using infusion pumps.

Staff Training Protocol:

A single nurse certified in OL-HDF by the study sponsor recruited and trained a group of five nurses who were responsible for training staff in the clinics using a standardized *train-the-trainer* protocol. Each one of the nurses was responsible for the implementation and monitoring of the OL-HDF treatment.

Technicians, registered nurses, and nephrologists from each clinic participated in a standardized in-person 3-day training program, which was performed the day before randomization of the first patient to OL-HDF. The schedule on the first day consisted of lectures containing the basic principles and characteristics of OL-HDF treatment, followed by a hands on training on the use of the OL-HDF machine.

During the second day, clinic health-care providers were instructed to setup the OL-HDF machines and start treatments in patients who were randomized to OL-HDF in the trial. Trainers provided oversight of OL-HDF machine setup and monitoring of patients during treatment by clinic staff. This was succeeded by review of clinical research forms and further training in data registration. During the third day, another practical task was performed, and assessment of knowledge was performed using a structured test. All centers receive the same training and evaluation.

The study training teams visited all centers 3- and 6-months later to certify the implementation of the designed protocol, as well as to offer support to any questions

related to the OL-HDF technology. Centers were advised to contact study teams with any questions and were provided ad-hoc support.

Statistical Analysis:

Data distributions were assessed for normality. Continuous variables are summarized as means and standard deviations (SD), or medians and interquartile ranges (IQR). Categorical variables are reported as counts and proportions. When appropriate, Student's t-tests or Mann-Whitney rank-sum-U tests were used. Intra-group comparisons were made using paired t-tests over time periods. Normalized protein catabolic rate (nPCR) and the creatinine index were calculated based on previous validated formulas (8, 9).

Results:

HDFit randomized 195 patients (OL-HDF n=97, HD n=98) from 13 of the 14 clinics invited to recruit study patients. We used data from patients randomized to the OL-HDF arm in this analysis. The overall population characteristics of HDF patients are shown in **Table 2** (mean age 53 ± 15.9 years, 29% with diabetes, 14% with coronary artery disease, and 11% used a tunneled central venous catheter). There was a 8% dropout rate in the OL-HDF arm, which was similar to the rate in HD arm (11%).

Among patients randomized to OL-HDF, 95 patients had CV data recorded (median=70 treatments recorded per patient) and were included in this analysis. Median effective treatment time (was 235 minutes (25th and 75th quartiles = 233 and 240). Median CV $>22\text{L}/\text{treatment}$ was achieved in 99% (94 of 95) of patients during follow-up. The mean time aggregated blood flow was 362 ± 23 mL/min. Monthly mean CV ranged from 27.1 L to 27.5L (**Figure 1**). Patient's characteristics stratified by achieved CV are depicted in **Table 3**. The mean blood flow at baseline across vascular access categories was 345.7 ± 26.2 mL/min, 359.2 ± 11.2 mL/min and 364.5 ± 22.4 for permanent catheter (n=11), vascular graft (n=5) and AV fistula (n=79), respectively. The mean achieved CVs were 27.2 ± 2.4 L, $27.5 \pm 1.3\text{L}$ and 27.7 ± 2.5 for permanent

catheter, vascular graft and AV fistula, respectively. Mean blood flow and mean achieved CV did not differ according to vascular access type.

The changes from baseline for laboratory variables are shown in **Table 4** and **Figures 2 and 3**. The pre-dialysis concentration of BUN was reduced by -7.3 mg/dL [95% CI: -10.4 to -4.3] at 3-months and -4.1 mg/dL [95% CI: -7.4 to -0.7] at 6-months compared to baseline. Post-dialysis BUN also showed consistent reductions at 3- and 6-months: -4.7 [95% CI: -6.0 to -3.3] and -3.4 [95% CI: -5.2 to -1.6], respectively. Moreover, the single pool Kt/V increased 0.2 [95% CI: 0.1 to 0.3] from baseline to 3-months, with sustained differences at 6-months: 0.2 [95% CI: 0.1 to 0.4]. Phosphate levels were reduced at 3-months (-0.4 mg/dL [95% CI: -0.8 to -0.12]) and had trends to be lower at 6-months (-0.3 mg/dL [95% CI: -0.7 to 0.002]). Additionally, potassium concentrations had trends of a cumulative reduction over time: -0.06 mmol/L [95% CI: -0.2 to 0.09] at 3-months and -0.14 mmol/L [95% CI: -0.3 – 0.02] at 6-months versus baseline.

The concentration of hemoglobin showed a tendency to increase at 3-months (0.4 g/dL [95% CI: -0.02 to 0.7]), followed by a slight reduction at six months (-0.3 g/dL [95% CI: -0.7 to 0.07]). The proportion of patients with hemoglobin greater or equal than 9 g/dL at baseline, 3-months and 6-months were 90%, 95% and 86%, respectively. The concentrations of Ferritin and TSAT remained stable over time (**Table 4**). The albumin baseline concentration was 40 g/L and there was a slight reduction over time both at 3-months (-1.0 g/L [95% CI: -1.8 to -0.16]) and at 6-months (-0.8 g/L [95% CI: -0.15 to -0.07]). The proportion of patients with albumin greater or equal than 35 g/L was 92% at baseline, 84% at 3-months, and 88% at 6-months. nPCR was 1.13 ± 0.3 g/kg/day, 1.10 ± 0.30 g/kg/day and 1.65 ± 0.34 g/kg/day at baseline, 3-months and 6-months, respectively. The creatinine index was 13.8 ± 1.0 mg/kg/day, 13.7 ± 1.0 mg/kg/day and 13.7 ± 1.0 mg/kg/day at baseline, 3-months and 6-months, respectively.

There were three serious adverse events that included hospitalization or mortality and two non-serious adverse events reported in patients on OL-HDF, all events were determined to be unrelated to the treatment. The incidence of IDH, as

defined by European Best Practice Guidelines criteria (10), occurred in 12 treatments per 100 patient-months.

Discussion:

OL-HDF has increased globally as a mode of RRT due to described superior clinical outcomes when compared to HD (2, 3), but there is still a perception that the clinical implementation of HDF is complex. Herein, we describe the implementation of a protocol to achieve high CVs in a group of clinics that were naïve to HDF participating in a multicentric RCT. The main finding of the present study was that a CV greater than 22 liters per treatment was achieved in the vast majority of patients with no safety concerns and improvement in solute removal efficiency.

We used for the present analysis the experience in implementing high-volume OL-HDF in Brazil, which followed a standardized protocol including a structured approach to training and technical support over a 6-month follow-up period. In our protocol, we actively recommended a high blood flow target (advocating for the selection of patients with optimal vascular access conditions). All sites had 15-gauge needles provided to standardized cannulation of arteriovenous accesses for OL-HDF. Interestingly, our results suggest achievement of high CV was possible across different vascular access types, comorbidities, and baseline biochemical variables.

In fact, we achieved the 22 liters/treatment CV target in 99% of patients. Our mean achieved CV was 27 liters/treatment throughout the entire study period, which is greater than the reported results of previous RCTs in OL-HDF (11-13). Some aspects of our protocol and design could explain these results. Compared to the Turkish trial and to the CONTRAST, our achieved blood-flows and treatment times were higher, which could partially explain the achievement of higher convection volumes (11, 13). On the other hand, compared to the ESHOL study, our results regarding blood-flow and dialysis session time are similar, although our achieved volumes are about 3 liters higher per treatment (12). Population characteristics could explain these results, as we included individuals on average younger than those in ESHOL (12). The potential impact of the achievement of higher CV on clinical outcomes can be projected to be clinically relevant, based on the results on large observational studies and RCTs (14) (11, 15, 16). *Post-hoc* analyses of RCTs have shown that patient survival is dose

dependent in OL-HDF treated groups highlighting that higher is the CV better is the outcome (4, 11, 16).

Interestingly, we observed that high-volume OL-HDF had a positive impact on the reduction in pre-dialysis concentration of uremic retention molecules, a slight decrease in potassium levels and a decrease in phosphorus levels. Similar to previous reports, there was a slight reduction in serum albumin, although the proportion of patients with albumin lower or equal than 35 g/L was small. Importantly, our results do not suggest that the changes observed are due to deterioration in nutritional status, since nPCR and creatinine index remained unchanged over the time. In fact, these results suggest OL-HDF is neutral regarding nutritional parameters such as catabolic rate and lean body mass, which might represent a benefit in terms of maintenance of nutritional status over time. Our results might be explained by the high transmembrane pressure of OL-HDF, which can be associated with albumin leak (17). This confirms previous findings in observational studies and RCTs (4, 18-20). We also found a reduction of potassium over the 6-month follow-up. Although not statistically significant, the effect sizes within the 95% CI for changes are up to 0.3 mmol/L. Previous studies in chronic hyperkalemia demonstrated the risk of cardiovascular events is continuous for potassium ranges above 5 mmol/L (21). Therefore, consistent reductions compatible with the effect size we showed could represent a net cardiovascular benefit in this population.

Finally, we reported few adverse events in this study and none of them were adjudicated to be related to OL-HDF. Additionally, our incidence of IDH was lower than previously reported in OL-HDF RCTs (12).

The main limitation of this study is that we included individuals with optimal vascular access care. On the other hand, our study has several strengths. We successfully implemented a protocol in naïve clinics in multiple centers resulting in optimal achievement of high CV. By protocol, we provided detailed information to the centers regarding HDF prescription and monitored the performance during the visits throughout the study. We therefore provide evidence showing OL-HDF implementation can be done in a relatively simple manner, given that technical training and monitoring

are provided, which generalizes and confirms results from observational studies evaluating the feasibility of high-volume OL-HDF (5).

In summary, HDF was successfully implemented in the RCT based in naïve clinic with 99% of patients achieving the protocol CV target, which was consistently >22L/treatment during the entire follow-up. HDF provided higher Kt/V throughout the follow up and was associated with greater phosphate removal at 3-months compared to baseline. These findings result from a short period of systematic training and suggest HDF is an easily implementable technique.

Acknowledgments:

We would like to acknowledge and thank the site investigators, participating dialysis centers and staff conducting this trial (Supplementary Appendix A); the EPICENTER ACRO staff and affiliates managing the trial (Supplementary Appendix B); and the external advisory committee members Bernard Canaud, MD, PhD, Cristina Marelli, MD, and Rodrigo S. Reis, PhD, MSc.

Statements of Ethics:

The trial was managed by the Center for Epidemiology and Clinical Research (EPICENTER), an academic clinical research organization (ACRO) at Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Informed consent was obtained from the participants prior to study activities. The trial was conducted in adherence with the Declaration of Helsinki.

Disclosure Statement:

MG, JL are students at Pontifícia Universidade Católica do Paraná. SC, ABLB, JL, BC are employed by Fresenius Medical Care. CEPF, ALCN receive consulting fees and speaker honorarium from Fresenius Medical Care. CEPF receives lecture fees and travel support from Fresenius Medical Care, Alexion, Baxter, and Astra Zeneca, and is employed by Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. ALCN is employed by Hospital Alemão Oswaldo Cruz. MEFC is employee by Federal University of São Paulo, and receives research grants, consulting fees, and honoraria from Baxter Healthcare and Fresenius Medical Care. JPSM is employed by Clínica de Diálise Ingá,

Rio de Janeiro. JGR is employed by Renal Research Institute. RPF is employed by Pontifícia Universidade Católica do Paraná. CEPF, MEFC, RPF are recipients of scholarships from the Brazilian Council for Research (CNPq). RPF is employed by Arbor Research Collaborative for Health, and receives research grants, consulting fees, and honoraria from Astra Zeneca, Novo Nordisc, Akebia, and Fresenius Medical Care.

Funding Sources:

The HDFIT trial was a multi-center investigator-initiated study, whereby the site investigators and principal investigator were not being monetary funded for the conduct of study activities. This project was supported by: 1) the study investigators, 2) the proponent institution Pontifícia Universidade Católica do Paraná, 3) the outpatient dialysis centers, and 4) Fresenius Medical Care. The steering committee was comprised of nephrologists representing site institutions and supporting affiliates.

Investigators were involved in the design of the protocol and performed medical oversight and the coordination of data collection during the trial. The principal investigator provided medical oversight of the conduct of the trial at all sites under the guidance of the steering committee and coordinated the trial management.

The proponent institution Pontifícia Universidade Católica do Paraná supported the trial with infrastructure for study management through use of the university's ACRO, hosting of the REDCap electronic case report form on the university's server, and use of the university's central Ethics Review Board and Research Council that approved the protocol (central application# 54926916.7.1001.0020; approval# 1.538.784)." .

The outpatient dialysis centers permitted clinical research at the clinics and supported the trial with their clinical staff who performed data collection and the conduct of study procedures under the oversight of the site investigators and local trial leadership.

Fresenius Medical Care provided the sites with the infrastructure for the conduct of the trial including HDF machines, dialysis supplies for study participants, body composition monitor machines in clinics without them. Also, they provided some staff

for site monitoring. Fresenius Medical Care provided a monetary award to PUCPR's ACRO (EPICENTER) that performed the central management, data acquisition, and monitoring. Fresenius Medical Care and the subsidiary company Renal Research Institute provided support from statistical experts to assist in the analysis of trial data under the oversight of the steering committee. Fresenius Medical Care has supported three investigator meetings, as well as three steering committee meetings. The leadership of Fresenius Medical Care reviewed and approved the protocol prior to commencement.

The steering committee members who represent supporting institutions reviewed and approved the research design, protocol, addendums and changes to the protocol, analyses, and this publication of study data, as well as provided oversight of the trial conduct and safety.

Author Contributions:

All authors made substantial contributions to the design and interpretation of the data, as well as revised critically the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work, including its accuracy and integrity.

MG and ACD participated in the design, analysis and interpretation of the data for the current study and were primarily responsible for the written content in the manuscript.

MG was responsible for the data analysis in the study.

SC participated was responsible for the design and implementation of the training protocol in the trial and provided the content for the manuscript.

ABB, CEPF, ALCN, MEFC, RPF were primarily responsible for the study design and implementation and actively participated in the review process.

JGR, JL, JPSM and BC participated in the design, contributed considerably to the content of the manuscript and revised critically the analysis and the drafts.

RPF was responsible for design and implementation of the trial and for the current sub analysis, contributed to data analysis interpretation, wrote, revised and supervised the process for the final draft.

Table 1: OL-HDF Implementation Protocol Design

Modality	Online postdilution OL-HDF AutoSubplus
Dialyzer	FX CorDiax HDF
Anticoagulation	Per clinic protocol (initial bolus and pump infusion)
NeedleSize	15 G
Arterial Pressure	-200 mmHg
BloodFlow	400 mL/min
Target Convective Volume	22 L
Sodium (mmol/L)	138
Potassium (mmol/L)	2
Calcium (mmol/L)	1.5
Bicarbonate (mmol/L)	32
Glucose (mmol/L)	5.5

Table 2: Baseline Patient Characteristics

Parameter	HDF
Demographics	
Patientnumber	97
Age (years)	52.6 (15.9)
Male (%)	71 (73.2)
Race White (%)	61 (62.9)

Height (cm)	168.3 (8.7)
Family Income Level	
>10 minimumwages (%)	7 (4)
4-to-10 minimumwages (%)	26 (13)
2-to-4 minimumwages (%)	50 (26)
<2 minimumwages (%)	14 (7)
TransportationTypetoClinic	
Family car (%)	43 (22)
Publictransportation (%)	29 (15)
Ambulance (%)	19 (10)
Taxi (%)	4 (2)
Walk (%)	2 (1)
ClinicalCharacteristics	
Estimateddryweight (kg)	73.8 (15.2)
BMI (calculated by post-HD weight) (kg/m ²)	26.0 (4.2)
BSA (Dubois calculation by post-HD weight) (m ²)	1.83 (0.2)
Catheter (%)	11 (11.3)
Pre-dialysisweight (kg)	76.2 (15.1)
Post-dialysisweight (kg)	73.9 (14.9)
Pre-dialysis SBP (mmHg)	155 (24)
Pre-dialysis DBP (mmHg)	81 (13)
Pre-dialysis pulse (beats per minute)	74 (12)
Post-dialysis SBP (mmHg)	151 (25)
Post-dialysis DBP (mmHg)	79 (13)
Post-dialysis pulse (beats per minute)	73 (12)
Comorbidities	
Diabetes (%)	28 (28.9)

Coronaryarterydisease (%)	14 (14.4)
Congestiveheartfailure (%)	5 (5.2)
LaboratoryValues	
Pre-HD BUN (mg/dL)	58.8 (12.9)
Post-HD BUN (mg/dL)	16.4 (6.3)
Single pool Kt/V	1.6 (0.4)
Albumin (g/dL)	4.0 (0.3)
Potassium (mEq/L)	5.2 (0.7)
Calcium (mg/dL)	9.0 (0.7)
Phosphate (mg/dL)	5.2 (1.4)
Intact parathyroid hormone (pg/mL)	340 (266)
Hemoglobin (g/dL)	11.3 (1.6)

HDF, high-volume online hemodiafiltration, BMI, body mass index; BSA, body surface area; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; DRT, dialysis recovery time; BUN, blood urea nitrogen.

Table 3: Patient Characteristics by Achieved Tertiles of Convective Volume

Achieved Convective Volume (L)	[20.1,26.7]	(26.7,28.7]	(28.7,32.9]
N	32	31	32
Age (years)	50.5 ± 16.6	51.9 ± 16	54.6 ± 16
Diabetes Mellitus 2 (%)	8 (25)	12 (39)	7 (22)
White (%)	24 (75.0)	17 (54.8)	18 (56.2)
Cardiovascular Disease (%)	6 (19)	8 (26)	7 (22)
Catheter (%)	5 (15.6)	3 (9.7)	3 (9.4)
Male (%)	20 (62.5)	26 (83.9)	23 (71.9)
spKt/V	1.67 ± 0.5	1.46 ± 0.4	1.61 ± 0.4
Hematocrit (%)	34.77 ± 6.0	33.42 ± 4.9	33.37 ± 4.9
Albumin (g/L)	39 ± 3.0	40.3 ± 3.0	39.6 ± 3.0

Table 4: Change from Baseline for Biochemical Variables

Variable	Change from Baseline	Estimate	Lower CI	Upper CI	P-value	
<i>BUN (mg/dL)</i>	<i>Pre</i>	<i>3 months</i>	-7.3	-10.4	-4.3	<0.01
		<i>6 months</i>	-4.1	-7.4	-0.7	0.02
<i>BUN (mg/dL)</i>	<i>Post</i>	<i>3 months</i>	-4.7	-6.0	-3.3	<0.01
		<i>6 months</i>	-3.4	-5.2	-1.6	0.01
<i>URR</i>		<i>3 months</i>	5.3	3.3	7.2	<0.01
		<i>6 months</i>	4.2	2.1	6.4	<0.01
<i>KTV</i>		<i>3 months</i>	0.2	0.1	0.32	<0.01
		<i>6 months</i>	0.2	0.1	0.35	<0.01
<i>Phosphate (mg/dL)</i>		<i>3 months</i>	-0.4	-0.8	-0.12	<0.01
		<i>6 months</i>	-0.3	-0.7	0.002	0.05
<i>Potassium (mmol/L)</i>		<i>3 months</i>	-0.06	-0.2	0.09	0.43
		<i>6 months</i>	-0.14	-0.29	0.016	0.08
<i>Albumin (g/L)</i>		<i>3 months</i>	-1.0	-1.8	-0.16	0.02
		<i>6 months</i>	-0.8	-1.5	-0.07	0.03
<i>Hemoglobin (g/dL)</i>		<i>3 months</i>	0.4	-0.02	0.7	0.06
		<i>6 months</i>	-0.3	-0.7	0.07	0.11
<i>Ferritin (ng/mL)</i>		<i>3 months</i>	-31.3	-89.6	-89.5	0.29
		<i>6 months</i>	18.1	-64.9	-64.8	0.6
<i>TSAT (%)</i>		<i>3 months</i>	0.9	-4.1	-4.1	0.72
		<i>6 months</i>	0.03	-3.8	-3.8	0.99

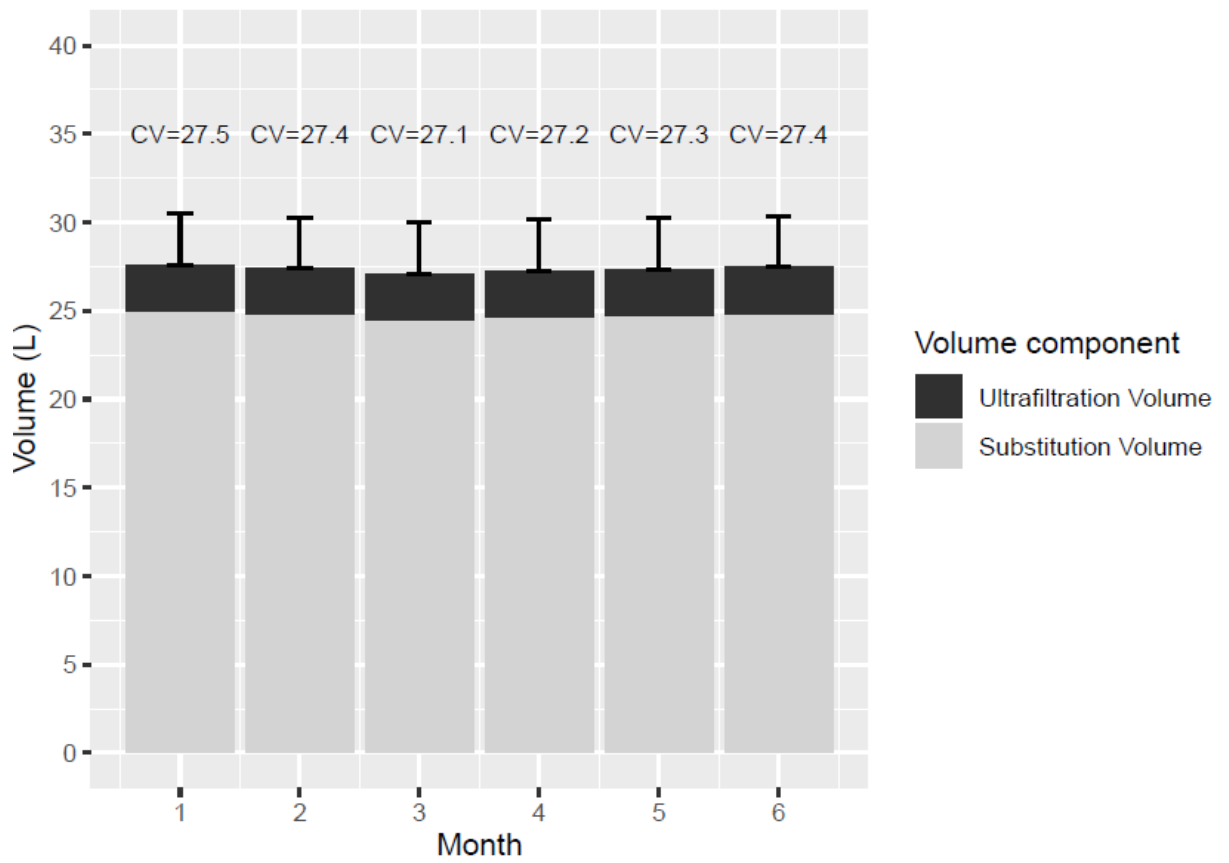


Figure 1: Mean achieved Convective Volume by components per month. CV: Convective Volume.

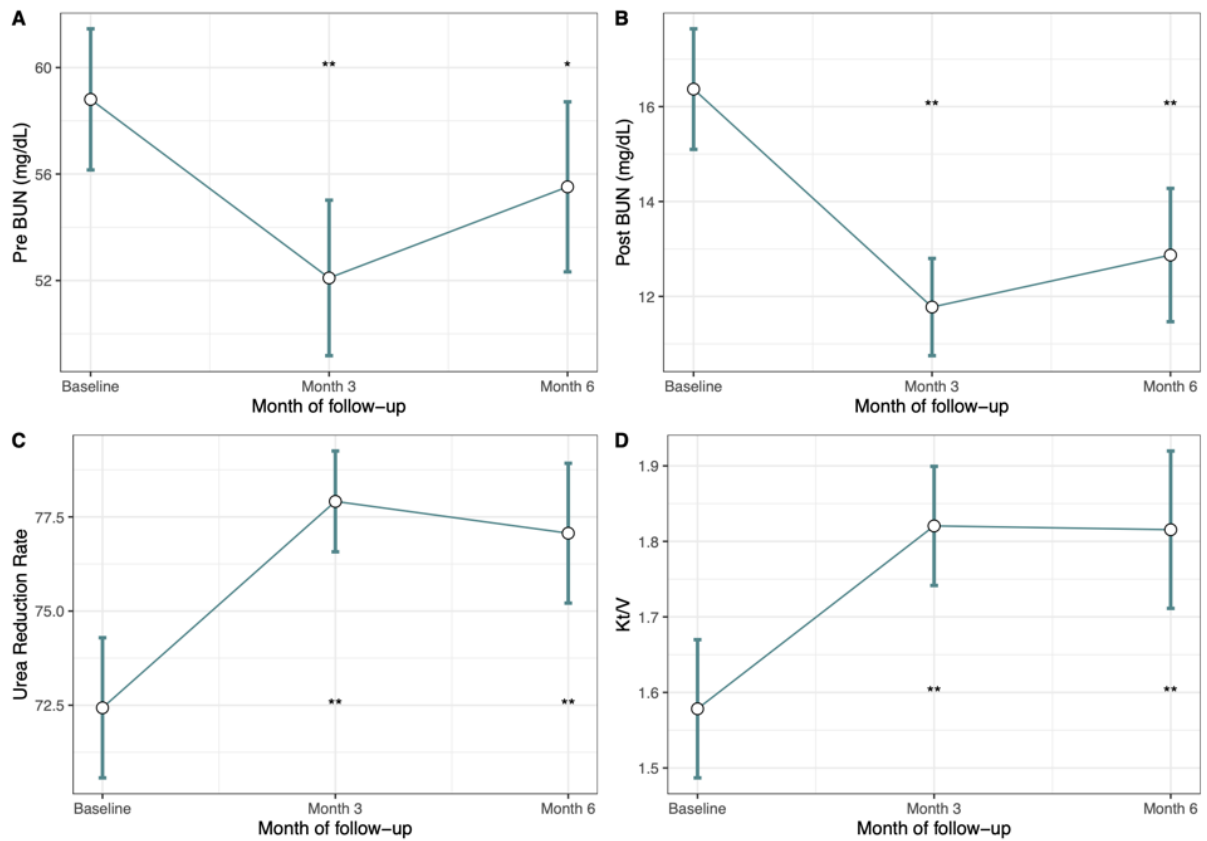


Figure 2: Plots of concentrations of Pre-Dialysis BUN (A), Post-Dialysis BUN (B), Urea Reduction Rate (C) and Kt/V (D). * p-value <0.05. ** p-value <0.01.

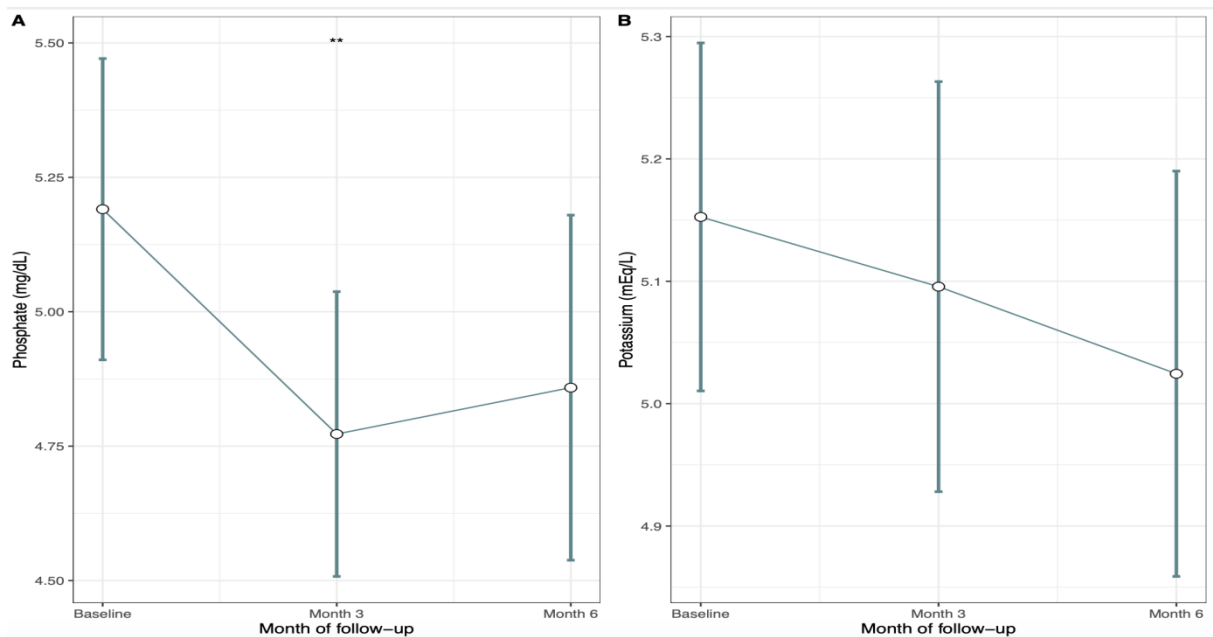


Figure 3: Concentrations of Phosphate and Potassium over time. ** p-value <0.01.

References

1. Canaud B, Vienken J, Ash S, Ward RA. Hemodiafiltration to Address Unmet Medical Needs ESKD Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(9):1435-43.
2. Basile C, Davenport A, Blankestijn PJ. Why choose high volume online post-dilution hemodiafiltration? *J Nephrol*. 2017;30(2):181-6.
3. Canaud B, Kohler K, Sichart JM, Moller S. Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2019.
4. Canaud B, Kohler K, Bowry S, Stuard S. What Is the Optimal Target Convective Volume in On-Line Hemodiafiltration Therapy? *Contrib Nephrol*. 2017;189:9-16.
5. Marcelli D, Scholz C, Ponce P, Sousa T, Kopperschmidt P, Grassmann A, et al. High-volume postdilution hemodiafiltration is a feasible option in routine clinical practice. *ArtifOrgans*. 2015;39(2):142-9.
6. Pecoits-Filho R, Larkin JW, Poli-de-Figueiredo CE, Cuvello Neto AL, Barra AB, Canhada S, et al. Design and methodology of the impact of HemoDiaFIlTration on physical activity and self-reported outcomes: a randomized controlled trial (HDFIT trial) in Brazil. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):98.
7. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4(5):1205-13.
8. Canaud B, Granger Vallee A, Molinari N, Chenine L, Leray-Moragues H, Rodriguez A, et al. Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients. *PloS one*. 2014;9(3):e93286.
9. Garred LJ, Tang W, Barichello DL, Canaud B. Equations for the calculation of the protein catabolic rate from predialysis and postdialysis urea concentrations and residual renal clearance in stable hemodialysis patients. *Blood purification*. 1997;15(3):157-68.
10. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, Fouque D, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(suppl_2):ii22-ii44.
11. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2012;23(6):1087-96.
12. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(3):487-97.
13. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;28(1):192-202.
14. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2006;69(11):2087-93.
15. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):487-97.

16. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):192-202.
17. Pérez-García R. On-line haemodiafiltration after the ESHOL study. *Nefrología (English Edition)*. 2014;34(2):139-44.
18. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2015;88(5):1108-16.
19. Canaud B, Bowry SK. Emerging clinical evidence on online hemodiafiltration: does volume of ultrafiltration matter? *Blood Purif*. 2013;35(1-3):55-62.
20. Canaud B, Vienken J, Ash S, Ward RA. Hemodiafiltration to Address Unmet Medical Needs ESKD Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1435-43.
21. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *European Heart Journal*. 2018;39(17):1535-42.

Figure Legends

Figure 1: Mean achieved Convective Volume by components per month. CV: Convective Volume.

Figure 2: Plots of concentrations of Pre-Dialysis BUN (A), Post-Dialysis BUN (B), Urea Reduction Rate (C) and Kt/V (D). * p-value <0.05. ** p-value <0.01.

Figure 3: Concentrations of Phosphate and Potassium over time. ** p-value <0.01.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

MINHA EXPERIÊNCIA NO ESTUDO DA HDFit

O estudo HDFit foi, sem dúvida, uma experiência marcante em minha vida profissional. A partir do momento em que o Doutor Roberto Pecoits convidou-me para participar de um tratamento que envolveria Hemodiafiltração(HDF), senti um privilégio enorme diante da confiança e da responsabilidade em mim depositadas, além de uma expectativa em relação ao uso prático de uma nova terapia renal no serviço da Santa Casa, a qual poderia trazer benefícios aos pacientes e proporcionar uma melhor qualidade de vida, com repercussão na vida profissional e pessoal deles, com melhora na anemia, no controle da doença óssea, na diminuição de internações e sabiamente ciente de que muitos só teriam acesso a essa terapia durante o estudo, sendo uma oportunidade única.

Quando participei do primeiro *Investigators Meeting*, na fase pré-estudo, foi quando tive contato com a equipe de *board* científica, responsável pela viabilidade do estudo e quando assisti a uma vasta experiência em HDF de outros serviços, além de publicações sobre a terapia e sobre como seria o estudo no Brasil, aumentando a responsabilidade e o desafio, principalmente porque o centro de hemodiálise da Santa Casa iria ser o primeiro a começar no estudo, um compromisso para que tudo desse certo, além de estar ciente de que sairia totalmente da minha “zona de conforto”!

Como representante do estudo, procurei trazer os conhecimentos que obtive no *meeting* para toda a equipe que iria participar direta ou indiretamente dele e tentei envolver todos na nova terapia que iríamos fornecer, podendo observar um entusiasmo generalizado.

Os pacientes selecionados foram escolhidos de acordo com os critérios estabelecidos e todos, sem exceção, aceitaram prontamente participar e mostraram-se animados com a possibilidade de ajudar a divulgar um novo tratamento no serviço. O treinamento da equipe foi realizado em três dias, com capacitação surpreendente da equipe de enfermagem, diante de uma máquina nova, com nova tecnologia, o que, sem dúvida, foi uma conquista da equipe toda e da monitora da Fresenius.

No início, houve dificuldades, mas todas superadas rapidamente, sem repercussão.

Nos primeiros meses, já se observou pacientes relatando melhora no bem-estar, menos sono e mais ativos no dia a dia. Inclusive, após as sessões da diálise, houve alguns que pediram para continuar na terapia, mesmo após terem saído do estudo, o que nos trouxe satisfação em saber que atingimos o objetivo esperado.

Por meio desse estudo, tive a grata satisfação de ter aprimorado meus conhecimentos na Nefrologia e na pesquisa clínica, além de ter trazido benefícios aos pacientes renais crônicos, o que me incentivou ainda mais a procurar sempre buscar o sucesso em novos estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Summary of Recommendation Statements - Guideline KDIGO. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):5–14.
2. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. Vol. 382, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2013. p. 260–72.
4. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):208–14.
5. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Coletiva.* 2017;25(3):379–88.
6. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: Association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health.* 2015;70(4):380–9.
7. Kirsztajn GM astroiann., Filho NS algad., Draibe SA, Netto MV início. de P, Thomé FS aldanh., Souza E, et al. Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):63–73.
8. Smith JR, Zimmer N, Bell E, Francq BG, Mcconnachie A, Mactier R. A Randomized, Single-Blind, Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.025>
9. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(Suppl 1).
10. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis , Evaluation , Prevention , and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE – MINERAL AND. 2017;7(1).
11. Claro LM, Moreno-amaral AN, Gadotti AC, Dolenga CJ, Nakao LS, Azevedo ML V, et al. The Impact of Uremic Toxicity Induced Inflammatory Response on the Cardiovascular Burden in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel).* 2018;10(10):384.
12. Vanholder R, Laecke S Van. What is new in uremic toxicity ? *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1211–21.
13. Kim YW, Park S. Confronting practical problems for initiation of on-line hemodiafiltration therapy. *Electrolyte and Blood Pressure.* 2016.
14. Vanholder, Raymond ,Glorieux Griet ,Smet Rita de LN. New insights in uremic toxins. *Kdney Int.* 2003;63(84):6–10.
15. Donadio C, Kanaki A, Sami N, Tognotti D. High-Flux Dialysis : Clinical , Biochemical , and Proteomic Comparison with Low-Flux Dialysis and On-Line Hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2017;44:129–39.
16. Canaud B, Ko K, Sichert J, Mo S. Global prevalent use , trends and practices in haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transpl.* 2019;1–10.
17. Luxardo R, Kramer A, González-bedat MC, Massy ZA, Jager KJ, Rosa-diez G, et al. The epidemiology of renal replacement therapy in two different parts of

- the world : the Latin American Dialysis and Transplant Registry versus the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Rev Panam Salud Public.* 2018;42:1–11.
18. Li PK, Chow KM, Luijtgarden MWM Van De, Johnson DW, Jager KJ, Mehrotra R, et al. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.181>
 19. Davies SJ. Peritoneal dialysis - current status and future challenges. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2013;9(7):399–408. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.100>
 20. Moura LRR et al. Tratado de Nefrologia. In 2017. p. 911–4.
 21. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período de janeiro a setembro de 2019. Vol. Ano XXV nº, Registro Brasileiro de Transplantes. 2019.
 22. Jhon T Daugirdas. Handbook of Dialysis.
 23. Maduell F. Hemodiafiltration versus conventional hemodialysis: Should “conventional” be redefined? *Semin Dial.* 2018;31(6):625–32.
 24. Jassal SV, Karaboyas A, Comment LA, Bieber BA, Morgenstern H, Sen A, et al. Functional Dependence and Mortality in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2016;67(2):283–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.024>
 25. Ward RA, Silverstein DM, Ash S, Canaud B. Regulatory Considerations for Hemodiafiltration in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(9):1444–9.
 26. Karkar A. Modalities of Hemodialysis:Quality Improvement. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;(23):1145–61.
 27. Maduell F. Fifteen Years of Experience with On- Line Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2011;175:141–51.
 28. Ohtake T, Oka M, Ishioka K, Honda K, Mochida Y, Maesato K, et al. Cardiovascular Protective Effects of On-Line Hemodiafiltration : Comparison With Conventional Hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2012;16(2):181–8.
 29. Schiff H. Online hemodiafiltration and mortality risk in end-stage renal disease patients : A critical appraisal of current evidence. *Kidney Res Clin Pr.* 2019;38(2):159–68.
 30. Maduell F. Is There an “Optimal Dose” of Hemodiafiltration? *Blood Purif.* 2015;40(suppl 1):17–23.
 31. Santoro A, Mancini E. Is hemodiafiltration the technical solution to chronic inflammation affecting hemodialysis patients ? *Kidney Int.* 2014;86(2):235–7.
 32. Weinhandl ED, Liu J, Gilbertson DT, Arneson TJ, Collins AJ. Survival in Daily Home Hemodialysis and Matched Thrice-Weekly In-Center Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:895–904.
 33. Pauly RP. Survival comparison between intensive hemodialysis and transplantation in the context of the existing literature surrounding nocturnal and short-daily hemodialysis. *Nephrol Dial Transplan.* 2013;28(November 2012):44–7.
 34. Suri RS, Lindsay RM, Bieber BA, Pisoni RL, Garg AX, Austin PC, et al. A multinational cohort study of in-center daily hemodialysis and patient survival. *Kidney Int [Internet]*. 2013;83:300–7. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.329>
35. Canaud B, Ash S, Ward RA, Health K, Hdf I. Hemodiafiltration to Address Unmet Medical Needs ESKD Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1435–43.
 36. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2015;88:1108–16.
 37. Ledebro I. Development of Hemodiafiltration Therapy – A Historical Perspective. *Blood Purif*. 2013;35(suppl 1):6–10.
 38. Pecoits-Filho R, Larkin JW, Poli-De-Figueiredo CE, Cuvello Neto AL, Barra AB, Canhada S, et al. Design and methodology of the impact of HemoDiaFIlTRation on physical activity and self-reported outcomes: A randomized controlled trial (HDFIT trial) in Brazil. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–13.
 39. Blankestijn PJ, Grooteman MP, Nube MJ, Bots ML. Clinical evidence on haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transpl*. 2018;33:53–8.
 40. Panichi V, Teresa M, Alessia R, Alberto S, Migliori M, Pizzarelli F, et al. Long term variation of serum levels of uremic toxins in patients treated by post-dilution high volume on-line hemodiafiltration in comparison to standard low-flux bicarbonate dialysis : results from the REDERT study. *J Nephrol*. 2017;30(4):583–91.
 41. Locatelli F, Carfagna F, Vecchio L Del, Milia V La. Haemodialysis or haemodiafiltration : that is the question. *Nephrol Dial Transpl*. 2018;33(11):1896–904.
 42. Locatelli F, Del L, Vincenzo V, Milia L. Haemodiafiltration at Higher Volumes and Patient Survival. *Contrib Nephrol*. 2017;189:1–8.
 43. Maduell F, Ojeda R, Arias-guillén M, Fontseré N, Vera M, Massó E, et al. Optimización del flujo del líquido de diálisis en la hemodiafiltración on-line. *Nefrología*. 2015;35(5):473–8.
 44. Canaud B. The Early Years of On- Line HDF : How Did It All Start ? How Did We Get Here ? *Contrib Nephrol*. 2011;175:93–109.
 45. Canaud B, Bowry SK. Emerging clinical evidence on online hemodiafiltration: Does volume of ultrafiltration matter? *Blood Purif*. 2013;35(1–3):55–62.
 46. Hoedt CH Den, Bots ML, Grooteman MPC, Weerd NC Van Der, Wee PM, Nube MJ, et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *kidney Intern*. 2014;86:423–32.
 47. Canaud B, Rodriguez A, More M. Hémodiafiltration en ligne : modalités pratiques , sécurité et efficacité de la méthode. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2017;13(3):189–201.
 48. Farrington K, Davenport A. The ESHOL study: hemodiafiltration improves survival—but how? *Kidney Int*. 2013;83:979–81.
 49. 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;24(3):487–97.
 50. Imamović G, Hrvačević R, Kapun S, Marcelli D, Bayh I, Grassmann A, et al. Survival of incident patients on high-volume online hemodiafiltration compared to low-volume online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(6):1191–200.
 51. Maduell F. Convection versus diffusion: Is it time to make a change? *Nefrología*. 2009;29(6):503–617.

52. Morena M, Audrey J, Lofti C, Al E. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared. *Kidney Int.* 2017;91:1495–509.
53. Molina P, Molina MD, Beltra S, Gonza M, Esta N, Mora A, et al. The effect of high-volume online haemodiafiltration on nutritional status and body composition : the ProtEin Stores prEservaTion (PESET) study. *Nephrol Dial Transpl.* 2018;33(7):1223–35.
54. Pérez-García. On-line haemodiafiltration after the ESCHOL study. *Nefrologia.* 2014;34:139–44.
55. Basile C, Davenport A, Blankestijn PJ. Why choose high volume online post-dilution hemodiafiltration? *J Nephrol.* 2017;30(2):181–6.
56. Karkar A, Abdelrahman M, Locatelli F. A Randomized Trial on Health-Related Patient Satisfaction Level with High-Efficiency Online Hemodiafiltration versus High-Flux Dialysis. *Blood Purif.* 2015;40(1):84–91.
57. Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients : a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transpl.* 2016;31:978–84.
58. Maduell F, Varas J, Ramos R, Martín-Malo A, Pérez-García R, Berdud I, et al. Hemodiafiltration Reduces All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Propensity-Matched Cohort Study. *Am J Nephrol.* 2017;46(4):288–97.
59. Bowry SK, Canaud B. Achieving high convective volumes in on-line hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2013;35(SUPPL. 1):23–8.
60. Canaud B, Chenine L, Renaud S. Optimal Therapeutic Conditions for Online Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2011;168:28–38.
61. Maduell F et al. Design and patient characteristics of ESHOL study, a Catalonian prospective randomized study. *J Nephrol.* 2011;24(2):196–202.
62. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69(11):2087–93.
63. Maduell F, Broseta J, Rodas L, Hermida E, Fontseré N, Vera M, et al. Comparison of solute removal properties between high-efficient dialysis modalities in low blood flow rate. *Ther Apher Dial.* 2019;
64. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high- flux dialysis : results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transpl.* 2013;(December 2012):192–202.
65. Ledebor I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration — optimal efficiency and safety. 2010;(November 2009):8–16.
66. Maduell, F., Ojeda R, Rodas L, Rico N, Fontseré N, Arias M, Vera M, Vera M, Massó E, Jiménez-hernández M, Rossi MF, Bazán G CJ. On-line haemodiafiltration with auto-substitution: assessment of blood flow changes on convective volume and efficiency. *Nefrologia.* 2015;35(1):50–7.
67. Tapolyai B, Salim SA. Thoughts and Progress. *Artif Organs.* 2018;42(9):925–32.
68. Maduell, F. Arias-Guillen M., Fontseré N, Ojeda R., Rico N, Vera M, Elena M, Bedini J.L. CJM. Elimination of Large Uremic Toxins by a Dialyzer Specifically Designed for High-Volume Convective Therapies. *Blood Purif.* 2014;37:125–

- 30.
69. Davenport A. Dialysis and Patient Factors Which Determine Convective Volume Exchange in Patients Treated by Postdilution Online Hemodiafiltration. *Artif Organs*. 2016;40(1121–1127).
70. Chapdelaine I, Mostovaya M, Blankestijn PJ, Bots L. Treatment Policy rather than Patient Characteristics Determines Convection Volume in Online Post-Dilution Hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2014;37:229–37.
71. de Roij van Zuijdewijn CLM, Chapdelaine I, Nubé MJ, Blankestijn PJ, Bots ML, Konings CJAM, et al. Achieving high convection volumes in postdilution online hemodiafiltration: a prospective multicenter study. *Clin Kidney J*. 2017;10(6):804–12.