PAOLA DA PONTE SILVA

**Avaliação da extração e cinética de solutos em
pacientes submetidos à hemodiálise convencional,
hemodiafiltração pós-diluição e hemofiltração pré-diluição**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de: Nefrologia
Orientador: Prof. Dr. Hugo Abensur

São Paulo

2013

PAOLA DA PONTE SILVA

**Avaliação da extração e cinética de solutos em
pacientes submetidos à hemodiálise convencional,
hemodiafiltração pós-diluição e hemofiltração pré-diluição**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de: Nefrologia
Orientador: Prof. Dr. Hugo Abensur

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Paola Da Ponte

Avaliação da extração e cinética de solutos em pacientes submetidos à hemodiálise convencional, hemodiafiltração pós-diluição e hemofiltração pré-diluição / Paola Da Ponte Silva. -- São Paulo, 2013.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Nefrologia.

Orientador: Hugo Abensur.

Descritores: 1.Hemodiálise 2.Hemodiafiltração 3.Hemofiltração 4.Falência renal crônica

USP/FM/DBD-058/13

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Luiz Roberto e Sônia Maria por todo o amor e oportunidades que sempre me proporcionaram.

Ao Professor Doutor Hugo Abensur, meu orientador, pelo incentivo e persistência neste projeto.

Ao Professor Doutor Manuel Carlos Martins de Castro, pelas idéias no desenvolvimento do projeto e ajuda imprescindível em sua execução. Seu espírito científico inovador permitiu a implementação do programa de Hemodiafiltração na unidade de diálise do Hospital das Clínicas da FMUSP.

À Maria Aparecida Fadil Romão, por ter me incentivado sempre com muito carinho.

Ao Doutor Cláudio Luders, pelas discussões sempre oportunas e ajuda na execução, análise estatística e discussão dos resultados.

Ao Doutor Rui Toledo de Barros pela dedicação com que conduz o programa de pós-graduação da nefrologia.

Às Enfermeiras Érica Adelina Guimarães, Marinês Hernandez, Ofélia Tahomi e Sônia Cristina da Silva. Sem a ajuda e compreensão destas pessoas a conclusão deste trabalho não seria possível.

À equipe de auxiliares de enfermagem por todo apoio técnico. Sem ajuda destas pessoas não seria possível a realização deste trabalho.

À Enfermeira Luciana Carvalho e Doutor Rubens da empresa B Braun– Brasil.

Aos Pacientes da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da FMUSP, pela coragem e esperança que nos motiva diariamente.

“À Deus e a meus pais, por todas as oportunidades que me proporcionaram”.

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original. Não tentes ser bem sucedido, tenta antes ser um homem de valor”

Albert Einstein

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Ilustrações

Lista de Tabelas

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Epidemiologia da doença renal crônica	2
1.2 Toxinas urêmicas e síndrome urêmica	3
1.3 Princípios Físicos da Hemodiálise	5
1.4 Propriedades da Membrana Dialisadora.....	8
1.5 Hemodiálise Convencional	10
1.6 Hemofiltração.....	12
1.7 Hemodiafiltração	14
1.7.1 Hemodiafiltração Online.....	17
1.8 Dose de diálise	21
2. OBJETIVOS.....	26
2.1 Objetivo Principal	27
2.2 Objetivos Secundários	27
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	28
3.1 Pacientes	29
3.2 Características do tratamento dialítico.....	31
3.3 Coleta de amostras para avaliação da cinética de solutos	33
3.3.1 Análise Bioquímica	35
3.3.2 Parâmetros avaliados nas amostras coletadas	36
3.4 Avaliação da remoção de solutos	36
3.5 Avaliação da adequação da diálise	37
3.6 Análise estatística.....	41
4. RESULTADOS.....	42
5. DISCUSSÃO	57
5.1 Limitações.....	66
6. CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS	68

Lista de Ilustrações

Figura 1 – Evolução da HDF: da técnica original à hemodiafiltração <i>online</i>	15
Figura 2 – Modalidades de hemodiafiltração	17
Figura 3 – Frequência de coleta dos exames laboratoriais.....	33
Figura 4 – Coleta do dialisato	35
Figura 5 – Volume ultrafiltrado nas sessões do estudo	44
Figura 6 – Massa extraída de albumina.....	46
Figura 7 – Correlação entre volume de reposição e MT_{DQ} de uréia.....	48
Figura 8 – Massa extraída de $\beta 2$ -microglobulina	49
Figura 9 – Correlação entre volume de reposição e MT_{DQ} de $\beta 2$ -microglobulina	50
Figura 10A – Depuração diretamente quantificada de uréia	51
Figura 10B – Depuração diretamente quantificada de ácido úrico.....	51
Figura 10C – Depuração diretamente quantificada de creatinina	52
Figura 10D – Depuração diretamente quantificada de fósforo.....	52
Figura 11 – Depuração diretamente quantificada de $\beta 2$ -microglobulina	53
Figura 12 – Correlação entre volume de reposição e singlepool Kt/V em HF-OL	55
Figura 13 – Correlação entre peso e singlepool Kt/V em HF-OL	55

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Prevalência do uso de hemodiafiltração por países.....	14
Tabela 2 – Características demográficas dos pacientes.....	30
Tabela 3 – Prescrição padronizada para as sessões de HDC, HDF-OL e HF-OL	32
Tabela 4– Concentração sérica de solutos pré-diálise	43
Tabela 5 – Massa extraída de solutos pequenos em HDC, HDF-OL e HF-OL.	45
Tabela 6 – Cinética de Uréia entre HDC, HDF-OL e HF-OL.....	47
Tabela 7 – Cinética de β 2-microglobulina entre HDC, HDF-OL e HF-OL	49
Tabela 8 – Comparação da dose de diálise entre HDC, HDF-OL e HF-OL.....	53
Tabela 9 – Comparação da dose de diálise pela DDQ entre HDC, HDF-OL e HF-OL	54
Tabela 10 – Kt/V β 2-microglobulina diretamente quantificado em HDC, HDF-OL e HF-OL	56

RESUMO

Silva PP. Avaliação da extração e cinética de solutos em pacientes submetidos à hemodiálise convencional, hemodiafiltração pós-diluição e hemofiltração pré-diluição [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: O uso de membranas de alto fluxo tornou-se comum na prática de hemodiálise convencional (HDC), hemodiafiltração (HDF) e hemofiltração (HF) devido ao elevado coeficiente de ultrafiltração e à maior permeabilidade do poro. A produção de fluido de reposição *online* proporciona maior facilidade na execução de HDF e HF. Estas modalidades aumentam a depuração de solutos maiores por convecção. O objetivo do estudo é comparar a eficácia de três métodos dialíticos: HDC, HDF *online* (HDF-OL) pós-diluição e HF *online* (HF-OL) pré-diluição, por meio da quantificação direta da dose de diálise pela extração de solutos. **Método:** Trata-se de um ensaio clínico, envolvendo 14 pacientes em hemodiálise. Os pacientes iniciaram no estudo na modalidade de HDC com prescrição de quatro horas, fluxo de sangue de 350ml/min e fluxo de dialisato de 800ml/min com dialisador novo de alto fluxo e alta eficiência. Posteriormente, os mesmos pacientes foram submetidos à uma sessão de HDF-OL pós-diluição de quatro horas, fluxo de sangue de 350ml/min, fluxo de reposição de 100ml/min e fluxo de dialisato de 700ml/min. Por último, fizeram uma sessão de HF-OL pré-diluição com mesma duração, fluxo de sangue de 350ml/min e fluxo de reposição de 100% do fluxo de sangue. Foram realizadas 42

sessões de tratamento. A extração de solutos foi avaliada por meio de dosagens plasmáticas e quantificação do efluente. **Resultados:** As concentrações séricas dos solutos pré-diálise não foram diferentes entre as sessões do estudo. O volume de substituição em HDF-OL foi de $20,6 \pm 0,8$ L/sessão e em HF-OL foi de $81,8 \pm 7,1$ L/sessão. A HDF-OL quando comparada com a HDC não apresentou diferença na extração de moléculas pequenas. Da mesma forma, a extração de $\beta 2$ -microglobulina foi semelhante nas 3 modalidades: $121,1 \pm 46,4$ mg em HDC, $130,1 \pm 46,5$ mg em HDF-OL e $106,0 \pm 45,0$ mg em HF-OL. A perda de albumina foi significativamente maior em HDF-OL ($1360,2 \pm 425,0$ mg) e HF-OL ($1310,3 \pm 201,4$ mg) Vs. HDC ($269,6 \pm 15,3$ mg) ($p < 0,0001$). A depuração de pequenos solutos foi superior em HDF-OL. A depuração de $\beta 2$ -microglobulina foi maior em HDF-OL ($114,0 \pm 15,7$ ml/min) e HF-OL ($116,1 \pm 19,5$ ml/min) Vs. HDC ($86,5 \pm 16,1$ ml/min) ($p < 0,0001$). A dose de diálise avaliada pelo *singlepool*, *equilibrated*, *standard* Kt/V e pela quantificação direta da diálise (DDQKt/V) não foi diferente entre HDF-OL e HDC. Na HF-OL a ausência de difusão contribuiu para menor extração e menor Kt/V de solutos pequenos ($p < 0,0001$). **Conclusão:** A dose de diálise avaliada pela extração de solutos foi semelhante entre HDC e HDF-OL sendo a HF-OL menos favorável na extração de solutos pequenos.

Descritores: Hemodiálise, Hemodiafiltração, Hemofiltração, Falência renal crônica.

SUMMARY

Silva PP. Solutes extraction and kinetics assessment in patients submitted to a conventional hemodialysis, postdilution hemodiafiltration and predilution hemofiltration [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introduction: The use of high-flux membranes became common practice in conventional hemodialysis (CHD), hemodiafiltration (HDF) and hemofiltration (HF) due to the high pore permeability and ultrafiltration coefficient. The online production of substitution volume can make easier HDF and HF execution. These modalities can increase the clearance of larger solutes by convection. The aim of this study is to compare the dialysis efficacy among three methods: CHD, online post-dilution HDF (OL-HDF), and online pre-dilution HF (OL-HF) through the direct quantification of dialysis dose by the solutes extraction. **Method:** This is a clinical trial involving 14 patients on hemodialysis. The patients began the study in CHD modality with a four-hour prescription, blood flow of 350ml/min and dialysate flow of 800ml/min with new high-flux and high efficiency dialyzer. Subsequently, these patients were submitted to a four-hour post-dilution OL-HDF session, with flow replacement of 100ml/min, blood flow of 350ml/min and dialysate flow of 700ml/min. Finally, patients underwent a pre-dilution OL-HF with the same duration, blood flow of 350ml/min and flow replacement of 100% of the blood flow. Forty-two sessions of treatments were performed. The solutes extraction was assessed by plasma measurements and effluent quantification.

Results: Pre-treatment serum concentrations of different solutes showed no statistical difference among the modalities. The substitution volume in OL-HDF was 20.6 ± 0.8 L/session and in OL-HF was 81.8 ± 7.1 L/session. The OL-HDF compared to CHD showed no difference in the small solutes extraction. Similarly, β_2 -microglobulin extraction was similar among the three modalities: 121.1 ± 46.4 mg in CHD, 130.1 ± 46.5 mg in OL-HDF and 106.0 ± 45.0 mg in OL-HF. Albumin loss was significantly higher in OL-HDF (1360.2 ± 425.0 mg) and OL-HF (1310.3 ± 201.4 mg) Vs. CHD (269.6 ± 15.3 mg) ($p < 0.0001$). The small solutes clearance was greater in OL-HDF. β_2 -microglobulin clearance was higher in OL-HDF (114.0 ± 15.7 ml/min) and OL-HF (116.1 ± 19.5 ml/min) Vs. CHD (86.5 ± 16.1 ml/min) ($p < 0.0001$). The dialysis dose measured by singlepool, equilibrated, standard Kt/V and by direct dialysis quantification (DDQ Kt/V) was not different between CHD and OL-HDF. In OL-HF the absence of diffusion contributed to lower extraction and lower Kt/V of small solutes. **Conclusion:** The dialysis dose evaluated by extraction of solutes was similar between CHD and OL-HDF being a OL-HF less favorable in small solutes extraction.

Keywords: Hemodialysis, Hemodiafiltration, Hemofiltration, Chronic kidney failure.

1.INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) representa atualmente um problema de saúde pública com mais de um milhão de pacientes em programa de terapia renal de substituição (TRS) no mundo. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) 2011, aproximadamente 92 mil pacientes encontram-se em diálise com taxas de prevalência e de incidência de 483 e 100 pacientes por milhão da população, respectivamente. Aproximadamente 91% destes pacientes encontram-se em hemodiálise (HD) ¹.

As condições clínicas de pacientes que iniciam diálise pioraram na última década, devido à maior incidência de idosos e ao aumento da prevalência de comorbidades como diabetes, doença cardiovascular e desnutrição ². Apesar de todos os avanços tecnológicos empregados nas TRS, a mortalidade associada a esta condição, ainda permanece elevada com números percentuais de 10–22% nos pacientes em hemodiálise clássica (três vezes por semana). Além da idade avançada, podemos citar ainda, como fatores relacionados à mortalidade, a eficácia e qualidade da diálise e variação de práticas locais adotadas ^{3,4}.

Das várias funções renais, a medida da taxa de filtração glomerular (TFG) é amplamente aceita como a melhor quantificação do funcionamento renal ^{5,6}. A perda progressiva da função renal ocasiona diversas manifestações clínicas pela deterioração de funções bioquímicas, biológicas e fisiológicas. O conjunto destas manifestações é denominado síndrome

urêmica e seus sintomas são, em grande parte, determinados pela retenção de vários solutos que seriam normalmente eliminados na urina pelo rim saudável^{7,8}.

A melhora na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com DRC está intimamente associada à remoção destes solutos urêmicos, sendo este, o objetivo primário das terapias de substituição renal^{9,10}.

1.2 Toxinas urêmicas e síndrome urêmica

A síndrome urêmica é caracterizada por distintas manifestações clínicas decorrentes da perda progressiva da função renal, com alterações bioquímicas e funcionais. As alterações clínicas observadas nesta síndrome são variadas e envolvem diversos órgãos e sistemas^{8, 11, 12}.

O glomérulo permite, em condições fisiológicas normais, a filtração de moléculas com peso até 58.000Da. O desencadeamento da síndrome urêmica não é dado apenas pela perda da filtração glomerular com conseqüente retenção de solutos, mas também por distúrbios da função tubular e endócrina, alterações do volume e composição eletrolítica dos fluidos corporais e à deficiência ou excesso de vários hormônios¹³⁻¹⁵.

Quando em programa de diálise, o nível sérico pré-tratamento de diferentes proteínas de baixo peso molecular encontram-se de 3 à 40 vezes mais elevado em relação à população saudável. Um número de 22

substâncias de baixo peso molecular (1.000 à 50.000 Da) foram identificadas exercendo significativa toxicidade clínica nos pacientes com DRC ¹⁵.

As substâncias que se acumulam no sangue e tecidos ao longo do desenvolvimento da insuficiência renal são denominadas solutos urêmicos. Quando estes solutos interferem em processos bioquímicos e/ou fisiológicos específicos, passam a ser denominados toxinas urêmicas ^{7,10}. Atualmente, apenas um pequeno número destes solutos preenche completamente a definição de toxina urêmica (H₂O, fósforo, potássio, ácido oxálico, β 2-microglobulina e paratormônio). Entretanto, se considerarmos os solutos retidos na uremia, sem toxicidade comprovada, ao menos 90 componentes orgânicos já foram descritos ^{16,17}.

A classificação proposta pelo European Uremic Toxin Work Group (EuTox), divide os solutos urêmicos de acordo com suas características físico-químicas que influenciam sua remoção pela diálise ¹⁶. Os diferentes solutos são classificados em: 1) moléculas pequenas solúveis em água (peso molecular < 500 Da), onde a uréia é molécula padrão do grupo; 2) moléculas médias (peso molecular 500-60.000 Da), com β 2-microglobulina como protótipo; 3) moléculas com forte ligação protéica, incorporando moléculas pequenas ou médias onde o p-cresol é a principal. A EuTox revisou recentemente, 90 solutos retidos na DRC, destes, 68 possuem peso molecular < 500 Da; 22 são moléculas médias, sendo 12 destas com peso superior à 12.000 Da; 25 moléculas foram descritas com forte ligação protéica, em sua maioria, com peso inferior à 500 Da ⁸.

A uréia representa o soluto retido na DRC conhecido há mais tempo. Inicialmente, sua presença em níveis elevados na insuficiência renal fez supor ser a principal toxina da síndrome urêmica. Entretanto, a teoria de sua toxicidade foi precocemente colocada em questão quando indivíduos com níveis do soluto significativamente elevados apresentavam-se assintomáticos ¹⁸.

Os diferentes tratamentos dialíticos corrigem parcialmente os sintomas constituintes da síndrome urêmica possibilitando a redução significativa da morbimortalidade dos pacientes. Todavia, a presença de sintomas residuais, as limitações dietéticas e a elevada mortalidade persistente, evidenciam os limites hoje atingidos pelas TRS ¹⁹.

Uma vez que o objetivo final da diálise é remover toxinas, e que a síndrome urêmica é causada por estas mesmas toxinas, o controle destas, ou de um marcador deste nível, seriam os objetivos lógicos para o sucesso da diálise. Este problema ainda busca solução na prática clínica devido à ausência de um marcador ideal.

1.3 Princípios físicos da hemodiálise

Os três processos físicos de depuração de substâncias tóxicas e remoção de líquido por HD são denominados: difusão, ultrafiltração (convecção) e adsorção.

A difusão compreende o movimento aleatório de solutos moleculares. À medida que uma molécula de soluto se move, ela colide com a membrana do capilar e passa pelo poro da mesma para a solução de diálise. Da mesma forma, um soluto de baixo peso molecular da solução de diálise pode passar através da membrana em direção contrária ²⁰.

As taxas relativas de passagem de um determinado soluto dependerão da frequência das colisões entre as moléculas do mesmo com ambos os lados da membrana, movendo-se do lado mais concentrado para o menos concentrado. Moléculas pequenas possuem maior transporte difusivo, pois se movem em alta velocidade e colidem com a membrana frequentemente. Ao contrário, moléculas grandes, mesmo tendo tamanho equivalente ao poro da membrana, se difundem lentamente devido a baixa velocidade e frequência de colisões ²⁰.

Outro mecanismo conhecido como ultrafiltração (convecção), proporciona a remoção de moléculas maiores e está associado ao fluxo fluido através das membranas de diálise. A ultrafiltração ocorre quando a água impulsionada por uma força hidrostática ou osmótica é empurrada através da membrana. Os solutos que conseguem passar facilmente através dos poros são carregados juntamente com a água. Em condições de alto fluxo, a grande queda de pressão axial que ocorre nestas membranas altamente permeáveis normalmente resulta em queda de pressão na porção distal da fibra (que são menores do que a pressão correspondente ao compartimento da solução de diálise). Este fenômeno é conhecido como

backfiltration (retorno do ultrafiltrado) da solução de diálise durante a HD de alto fluxo ²¹.

Embora a combinação de *backfiltration* com possível solução de diálise contaminada levante preocupações relacionadas ao advento de bacteremia e toxemia, esta filtração interna pode aumentar significativamente a remoção de moléculas maiores ²¹. O retorno do ultrafiltrado alcança valores de 8-10L por tratamento. A quantidade total de ultrafiltração excede a perda de peso programada que é compensada por retorno do ultrafiltrado. No entanto, o volume exato de filtração neste tratamento é imprevisível e imensurável ²².

A adsorção (membrana de ligação) é outro mecanismo pelo qual compostos hidrofóbicos, como peptídeos e proteínas podem ser removidos durante a HD. A remoção de toxinas urêmicas ligadas à proteínas depende da fração livre no plasma e também da velocidade que estas toxinas se desligam da proteína, portanto, sua remoção é pequena na HD ²⁰. A adsorção ocorre principalmente dentro da estrutura de poros da membrana ao invés de ocorrer na superfície que entra em contato com o sangue apenas ²³. Portanto, quanto maior o poro, maior potencial de adsorção ²⁴.

A adsorção contribui para a remoção de moléculas maiores, como β 2-microglobulina. Sendo assim, o futuro desenvolvimento de materiais de membrana com uma maior afinidade para adsorção poderia, teoricamente, resultar em maiores taxas de remoção destas moléculas ^{23,25}.

1.4 Propriedades da membrana dialisadora

As membranas de diálise têm três características: eficiência, fluxo e permeabilidade.

A eficiência está relacionada com a depuração de solutos pequenos e é determinada pela superfície da membrana, ou seja, quanto maior sua superfície, maior sua eficiência. A alta eficiência é determinada pelo K_0A (depuração de uréia in vitro) da membrana com valor superior a 600 ml/min²⁰.

O fluxo do dialisador está relacionado com a permeabilidade hidráulica da membrana determinada pelo K_{UF} (coeficiente de ultrafiltração). Hemodialisadores com K_{UF} maior que 20 ml/mmHg/hora são considerados de alto fluxo. Estes dialisadores permitem a passagem de fluidos através da membrana com pequenos gradientes de pressão hidrostática²⁰.

A permeabilidade da membrana está relacionada com a depuração de moléculas médias, como a β_2 -microglobulina. Dialisadores com depuração de β_2 -microglobulina maior que 20 ml/min são considerados de alta permeabilidade. Os capilares de alto fluxo são também de alta permeabilidade^{20,22,26}.

Dois importantes estudos avaliaram o impacto da permeabilidade das membranas na sobrevida de pacientes em hemodiálise. O HEMO *study* mostrou melhor sobrevida com o uso de membranas de alto fluxo no subgrupo de pacientes com mais de 3,7 anos em diálise²⁷. O estudo

Membrane Permeability Outcome (MPO) mostrou que pacientes com albumina sérica ≤ 4 g/dl tiveram taxas de sobrevida significativamente maior no grupo de hemodiálise de alto fluxo ($p = 0,032$). O MPO também mostrou que a membrana de alto fluxo pode melhorar significativamente a sobrevida de pacientes com diabetes e diminuir o acúmulo de $\beta 2$ -microglobulina²⁸.

As membranas sintéticas foram desenvolvidas essencialmente em resposta às preocupações relacionadas à restrita remoção de solutos e a ativação do sistema complemento associadas a não modificação dos dialisadores celulósicos. Os dialisadores com estas membranas altamente permeáveis que eram utilizadas para hemofiltração começaram a ser utilizados na década de 80, para prática de hemodiálise convencional de alto fluxo²⁹.

O uso destas membranas pode ser explicado em grande parte por sua característica difusiva^{30,31}. Sua estrutura subjacente de hidrogel e sua resistência à força permitem a combinação de uma parede de baixa espessura e alta porosidade a ser atingida no processo de disposição das fibras. Estas características permitem a obtenção de altas taxas de difusão com eficiência na remoção de moléculas pequenas. Outra característica destas membranas é a simetria em relação à sua composição, o que implica uma resistência uniforme à transferência de massa ao longo da espessura de suas paredes^{31,32}.

1.5 Hemodiálise convencional

A hemodiálise convencional (HDC) com três sessões semanais de 3 à 4 horas de duração continua sendo o método mais empregado para tratamento de pacientes em TRS. Atualmente, há significativas variações desta prática com aumento do uso de hemofiltração (HF) e hemodiafiltração (HDF). Na Alemanha, 81,5% dos pacientes são tratados com HD, 1,1% com HF e 12,4% com HDF. Na Áustria, 7% e na Bélgica, 14% dos pacientes são tratados com HDF, e 1% dos gregos são tratados com HF ³³.

As TRS em especial a HD, têm sido associadas com vários efeitos colaterais agudos e alguns tardios como amiloidose e síndrome do túnel do carpo. A rápida remoção de solutos e fluidos mais comumente resulta em hipotensão sintomática ³⁴. Aproximadamente 20 a 30% das sessões são complicadas por manifestações de hipotensão, arritmias, câibras musculares, náuseas, vômitos e cefaléia ^{35,36}.

A HD tornou-se mais eficaz e segura ao longo dos últimos anos. O avanço de alguns parâmetros técnicos como: controle da ultrafiltração, perfil de sódio e ultrafiltração, monitorização pressórica e do volume sanguíneo e o uso de membranas sintéticas tornaram-se procedimentos rotineiros para redução de sintomas intradialíticos. Este avanço foi muito importante, principalmente para pacientes idosos ou com outras comorbidades associadas, porém, a morbimortalidade desses pacientes permanece alta (15-25% /ano) ³⁷⁻⁴⁰.

A HD deve proporcionar ao paciente remoção adequada de solutos urêmicos, correção dos distúrbios eletrolíticos e ácido-básico e manutenção do peso seco. Para isto, a prescrição da hemodiálise, além de individualizada, deve ser corretamente administrada ¹⁹.

Durante a HD, várias intercorrências podem fazer com que a dose de diálise oferecida seja menor que a prescrita. Interrupções durante o tratamento, diminuição do fluxo de sangue ou dialisato, término do tratamento antes do previsto e, ainda, a coagulação do sistema extracorpóreo atuam sinergicamente reduzindo tal prescrição ¹⁹.

A prescrição do esquema de tratamento é um fator crítico para a tolerância e eficácia da diálise. Devido à aspectos logísticos, restrições econômicas e alta demanda dos pacientes, o encurtamento das sessões de HD tornou-se prática comum em todo o mundo. Diante deste desafio terapêutico, a importância dos fluxos instantâneos de sangue e dialisato e a utilização de dialisadores de alta eficiência mostraram-se como uma tendência generalizada da prescrição ¹⁹.

A HD de alto fluxo e alta eficiência é a modalidade dialítica mais utilizada em todo o mundo desde a década de 90 visto que oferece elevada depuração de toxinas urêmicas. No entanto, dois importantes estudos falharam em mostrar tal benefício na sobrevida de pacientes em geral ^{27,28}.

1.6 Hemofiltração

A HF foi a primeira modalidade convectiva introduzida como terapia para depuração de moléculas médias e grandes ⁴¹⁻⁴³.

Durante a HF, o líquido plasmático é filtrado através de uma membrana altamente permeável. Com o resultado do movimento da água, solutos capazes de passar através destes poros são arrastados por convecção independentemente de seu tamanho molecular, desde que este tamanho seja menor que o poro da membrana ⁴³.

Nesta técnica de depuração o transporte convectivo aumenta com a adição de solução de reposição. Inicialmente, devido a considerações de custo, o volume de fluido utilizado era tipicamente 5-10 litros, até no máximo, 15 litros. Atualmente, a HF com produção de fluido de substituição instantâneo (*online*), permite fluxo de troca que ultrapassa o valor de 100% do fluxo de sangue. Para isso, é essencial um acesso vascular que suporte fluxo arterial mínimo de 350ml/min e um dialisador com alta permeabilidade hidráulica ($K_{uf} > 50 \text{ ml/h/mm/Hg}$) ⁴⁴.

Alguns estudos demonstram que a HF proporciona melhor estabilidade cardiovascular, menor morbidade e melhores taxas de sobrevida em pacientes com outras comorbidades associadas à DRC ⁴⁴⁻⁴⁷.

Um ensaio clínico prospectivo com 23 pacientes submetidos sequencialmente à HF, HD de alto fluxo e novamente HF *online* (HF-OL), resultou em frequência de episódios de hipotensão significativamente

menores nas fases de HF1 (1,24 episódios/paciente/mês) e HF3 (1,27 episódios/paciente/mês) *versus* 1,80 episódios/paciente/mês em HD. A ocorrência de sintomas intradialíticos como fadiga, hipotensão e câibras foram significativamente mais baixos em HF ($P=0,04$), necessitando assim, de menor expansão plasmática com solução salina. A qualidade de vida alcançada pelos pacientes nas três fases mostrou tendência aumentada na HF3 ⁴⁶.

As técnicas convectivas *online* também demonstram em outros estudos significativa influência na concentração plasmática de $\beta 2$ -microglobulina. Outros estudos avaliaram seus efeitos benéficos em relação à anemia, nutrição e mortalidade ⁴⁴⁻⁴⁸.

Para a depuração de $\beta 2$ -microglobulina, a HF quer na forma pré ou pós-dilucional, apresentam depuração plasmática total, depuração por adsorção e percentual de redução plasmática iguais. Entretanto, a depuração convectiva e o coeficiente de peneiramento (concentração no ultrafiltrado) mostraram-se maiores na forma pós-dilucional ⁴⁷.

Todos os efeitos benéficos citados em estudos que envolvam convecção ainda não estão claros e há dúvidas se o suposto benefício é devido à melhora na qualidade da membrana, à solução ultra-pura de reposição administrada ou à convecção por si só ⁴⁸.

Leber et al, no final de 1970, propôs a combinação de HD e HF em um único tratamento e este método foi denominado HDF ⁴⁸.

1.7 Hemodiafiltração

A HDF combina difusão e convecção com o uso de uma membrana de alto fluxo que permite a remoção simultânea de solutos de menor e maior peso molecular. A contribuição relativa de convecção para a remoção total de soluto aumenta progressivamente com o aumento de peso molecular ⁵⁰.

Há relatos do uso crescente de HDF, sendo que a Europa lidera o mundo neste aspecto (tabela 1) ⁵⁰.

Tabela 1 – Prevalência, por país, do uso de hemodiafiltração na segunda e terceira fase do estudo DOPPS: percentual de pacientes tratados com Hemodiafiltração na primeira sessão.

PAÍS	DOPPS II		DOPPSIII	
	N	%	N	%
Austrália/Nova Zelândia	513	6,6	421	4,8
Bélgica	538	5,6	482	13,1
Canadá	601	0,2	523	0
França	528	12,9	486	17,1
Alemanha	571	10,0	558	5,9
Itália	576	19,1	500	16,0
Japão	1805	0	1826	4,7
Espanha	613	2,8	504	6,0
Suécia	547	13,2	542	20,1
Reino Unido	565	5,0	263	8,7
EUA	2260	0,5	1652	0,1

Hemodiafiltração foi definida como volume de substituição ≥ 5 lltros.

Os resultados do braço europeu do Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), referentes à 2.165 pacientes submetidos à HDF de

alto fluxo e observados durante três anos, mostraram menores taxas de mortalidade em relação àqueles submetidos à HD de baixo fluxo. Após ajuste, a HDF apresentou risco de mortalidade 35% menor ao observado em HD de baixo fluxo ⁵⁰.

Os avanços tecnológicos nos permitiram o uso de técnicas que envolvem melhor manuseio e facilidade operacional relacionados à junção do tratamento difusivo e convectivo. Sendo assim, novos conceitos foram implementados na prática clínica levando a diferentes formas de HDF. A figura 1, mostra algumas das variantes mais utilizadas. Sua classificação depende fundamentalmente da quantidade de fluido de substituição utilizado ^{52,53}.

Figura 1 – Evolução da HDF: da técnica original à hemodiafiltração *online*

A HDF clássica compreende um volume de substituição médio de 9L por sessão e, normalmente, é administrada na forma pós-dilucional.

Esta técnica tem sido utilizada por muitos anos antes do surgimento da modalidade *online*. Em alguns casos, a quantidade de reinfusão foi tão baixa quanto 3l/sessão (HDF de baixa eficiência ou biofiltração), ou superior a 15l/sessão como no caso da HDF de alta eficiência ⁵³.

Na prática clínica, dificuldades em relação ao controle da pressão transmembrana, pressão venosa e fluxo de sangue inadequado, podem impedir que tal volume seja atingido ^{53,54}.

Na HDF pré-dilucional, onde o fluido de substituição é adicionado ao sangue antes do dialisador, ocorre hemodiluição. Isso garante melhores condições reológicas e superior convecção, mas esta vantagem é dissipada pela diluição da concentração disponível para a difusão, resultando em menor depuração de moléculas pequenas ⁵³.

No modo pós-dilucional, o fluxo de sangue no filtro está sujeito à hemoconcentração. Portanto, para minimizar o risco de comprometer o circuito por meio de coagulação e hemólise, a taxa total de ultrafiltração (a soma da taxa de substituição fluida e a ultrafiltração) não deve exceder 30% do fluxo de sangue. Há uma terceira forma de reposição denominada mista onde a solução é infundida simultaneamente, antes e depois do dialisador (Figura 2) ⁵⁴⁻⁵⁷.

Adaptado de Claudio Ronco, *Hemodiafiltration*, 2007.

Figura 2. Modalidades de hemodiafiltração (HDF) segundo o ponto de infusão do líquido de substituição. (A) HDF pós-diluição; (B) HDF pré-diluição; (C) HDF mista com pressão transmembrana controlada por microprocessador

1.7.1 Hemodiafiltração online

O alto custo da preparação comercial das soluções de infusão em bolsas e a melhor tecnologia empregada à filtração da solução de dialisato permitiu, nos últimos anos, o desenvolvimento da técnica *online* de HDF (HDF-OL). Esta técnica combina difusão com elevada convecção (fluxo de substituição de 3-12 l/h) no qual o líquido de diálise, livre de toxinas e pirógenos é usado para preparo do fluido de substituição ⁵⁵.

A alta permeabilidade à água dos filtros utilizados no preparo da solução de reposição (200-300 ml/min, dependendo da pressão transmembrana) tornou necessário o desenvolvimento de equipamentos de alta precisão para ajustar as taxas de reposição à ultrafiltração ⁵⁵.

Na máquina de diálise com módulo *online* o fluido de substituição é preparado por um processo de esterilização fria. Esta água é operada em fluxo cruzado, na qual uma pequena quantidade é continuamente drenada para evitar o acúmulo de possíveis contaminantes. No próximo passo é adicionado o bicarbonato e a solução ácida. A seguir, a solução de diálise pronta para infusão, passa por outro ultrafiltro antes de ser infundida no paciente. Os sistemas de tratamento da água, concentração e filtração do dialisato de infusão, devem ser controlados continuamente com avaliação regular de sua qualidade. A segurança microbiológica destes sistemas é demonstrada em estudos clínicos com uma ausência de citocinas indutoras de atividade e reação pirogênica ^{58, 59}.

O dialisador utilizado na HDF-OL deve ser de alto fluxo e alta eficiência. Sua membrana deve ter alta permeabilidade hidráulica, alta permeabilidade aos solutos (coeficiente de transferência de massa, K_0A ureia > 600mL/min e β_2 -microglobulina > 60mL/min) e grande superfície de troca (1.5-2.1m²) ^{60,61}.

Estudos mostraram que a HDF-OL propicia maior depuração de pequenos solutos ^{62, 63}. A mesma técnica também mostrou-se mais efetiva em relação à inflamação, hiperparatireoidismo e dislipidemia pelo aumento da remoção de pequenos e médios solutos ligados à proteínas, ⁶⁴.

Dois estudos apontaram a forma pós-dilucional de HDF-OL como mais efetiva no percentual de redução e remoção de β 2-microglobulina quando comparada à HDC de alto fluxo ^{65,66}. Estudos apontam ainda, os benefícios das terapias convectivas (HF, biofiltração livre de acetato, HDF) na redução da incidência de amiloidose em 50% ⁶⁷⁻⁷¹.

Os resultados do estudo de Maduell mostraram redução do uso de eritropoetina, melhor controle pressórico e consecutiva redução do uso de anti-hipertensivos ⁶⁷.

Dois estudos recentes foram apresentados no European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA, 2011). Um dos estudos comparou HDF-OL pós-diluição e HD de alto fluxo em relação à morbidade e mortalidade por causa cardiovascular. O volume médio de substituição em HDF foi de $17,2 \pm 1,3$ L. Apesar de uma tendência favorecendo a HDF, o resultado primário bem como a sobrevivência cardiovascular e geral, taxa de internação e número de episódios de hipotensão, não foram diferentes entre os grupos. Apesar de semelhantes níveis de hemoglobina, a dose de eritropoetina prescrita foi menor no grupo HDF. A taxa de redução de uréia, bicarbonato e HDL colesterol foram maiores em HDF. No subgrupo de pacientes tratados com HDF com um volume de substituição $> 17,4$ L por sessão, a sobrevida global e eventos cardiovasculares foram significativamente melhores. A HDF com o volume de substituição $> 17,4$ L foi associada com uma redução de risco de 46% para mortalidade geral e uma redução de risco de 71% para mortalidade por doença cardiovascular ⁷².

No outro estudo foram randomizados 714 pacientes em HD para submeterem-se à HDF-OL (pós-diluição, volume de substituição de 6 L/h) ou HD de baixo fluxo. O objetivo primário foi avaliar mortalidade por qualquer causa e o objetivo secundário foi avaliar eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. Após seguimento médio de 3 anos, a mortalidade por qualquer causa não foi afetada pelo tipo do tratamento. Um benefício na mortalidade por todas as causas foi observado em pacientes tratados com HDF com volume de convecção > 20 litros/tratamento. Os autores concluíram que em pacientes prevalentes em HD, o tratamento com HDF não mostrou um benefício na sobrevida em relação à HD de baixo fluxo em 3 anos. Contudo, a análise de subgrupos sugeriu benefício entre os pacientes tratados com altas doses de convecção para a mortalidade de todas as causas ⁷³.

Os efeitos benéficos relatados em alguns estudos clínicos podem ser agrupados em categorias importantes como: melhor estabilidade hemodinâmica e controle pressórico, prevenção e ou ocorrência de amiloidose; melhora do perfil metabólico, da anemia e melhor perfil nutricional ⁷⁴⁻⁹¹.

Apesar de todo conhecimento sobre os métodos convectivos de depuração adquiridos ao longo de vários anos, não há, até o presente momento, estudos comparativos entre HDC, HDF-OL e HF-OL na quantificação direta da diálise pela extração de solutos de diversos pesos moleculares.

1.8 Dose de diálise

Mesmo após diversas publicações referentes ao assunto, dois fatores relacionados ao tratamento hemodialítico ainda parecem implicar substancialmente na morbimortalidade de pacientes em TRS. Tais fatores são representados pela dose de diálise empregada e pelo tamanho das moléculas removidas ¹⁹. Um índice representativo da dose de diálise administrada é a depuração fracional de uréia, que é normalmente expressa pela redução percentual de uréia intradialítica (RPU) ou pela equação do Kt/V , onde K é a taxa de depuração de uréia pelo dialisador em mililitros por minuto, T a duração em minutos do tratamento, e V o volume de distribuição de uréia no paciente em mililitros. De uma perspectiva clínica, é importante atentar para o fato de que nesta equação K e t não possuem o mesmo valor preditivo sendo o tempo da terapia, um determinante mais forte nesta correlação ⁹².

O "padrão ouro" para a determinação do Kt/V é obtido pela quantificação direta da diálise (DDQ). O método consiste na coleta de todo volume do dialisato e na dosagem direta da massa extraída de determinado soluto. Permite a medida correta do volume de distribuição, da geração e do *clearance* corporal total de diferentes solutos ⁹³.

Quando calculado por dosagem sanguínea, a medida mais precisa desta dose, é por meio do Kt/V equilibrado que corrige o efeito rebote de uréia presente na RPU e na fórmula *single-pool* Kt/V ^{92,93}.

O National Cooperative Dialysis Study (NCDS) foi o introdutor do conceito de Kt/V na nefrologia e seus resultados evidenciaram risco de internação elevado ou até mesmo óbito nos pacientes com concentração média de uréia elevada e menor tempo de diálise. Desde então, o nível de uréia passou a refletir a eficiência da diálise ⁹⁴.

Após algumas reanálises do NCDS, a Renal Physician's Association (RPA) Clinical Practice Guideline on Adequacy of Hemodialysis, determina um Kt/V mínimo de 1,2 para hemodiálise alegando que estudos observacionais não sugeriram melhor sobrevida com doses maiores de diálise ⁹⁵.

Em 2000, a National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI) Hemodialysis Adequacy Work Group, revisa estudos disponíveis após a publicação da RPA, mantendo a recomendação da dose mínima de diálise em Kt/V *single-pool* de 1,2 (ou RPU de 65%). Como nas sessões de diálise em até 50% dos casos, a dose recebida nem sempre corresponde àquela prescrita, o DOQI 2000 recomenda um Kt/V de 1,4 com intuito de garantir uma dose mínima, porém não ideal, por sessão de tratamento ^{95,96}.

No Japão, com os dados do Patient Registration Committee of the Japanese society for Dialysis, observou-se um decaimento progressivo do risco relativo de mortalidade de 53.000 pacientes em HD, com o aumento do $spKT/V$ até valores de 1,8 ⁹⁷. Nos Estados Unidos, apesar do aumento contínuo do $spKT/V$ médio, não se observou redução de mortalidade, mesmo quando ajustado para idade, diabetes e outras comorbidades ⁹⁸.

Alguns estudos recentes sugerem melhora da sobrevida com a utilização de membranas de alto fluxo e redução de mortalidade em esquemas de HD prolongados, como em Tassin, na França. Levantou-se novamente questões como a importância da depuração de moléculas médias, duração e efeito de maiores doses de diálise na sobrevida destes pacientes^{99,100}.

As duas publicações (HEMO e ADEMEX *Study*) que foram embasadas na depuração de uréia para comprovar redução significativa da mortalidade de pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal, não o conseguiram^{27,100}. Este fato sugere que a adequação da diálise baseada apenas na depuração de moléculas de baixo peso tenha atingido seu limite.

Vários estudos observacionais demonstraram que as curvas de risco relativo de mortalidade em função da dose de diálise, avaliada pelo Kt/V ou RPU, apresentavam tendência a atingir um platô para valores de spKt/V acima de 1,3-1,4¹⁰¹. A eficácia da diálise depende do equilíbrio entre a massa de soluto removida durante a sessão e a restauração da homeostase do paciente.

Mesmo para diálises contínuas, a depuração não se correlaciona linearmente com o nível de determinada toxina. A substituição do nível de toxina por depuração foi a melhor alternativa para medir-se a dose de diálise, porém esta solução não é perfeita. À medida que a concentração de um soluto cai durante a diálise, sua taxa de remoção também cai. Todavia, a depuração não se altera e mantém relação linear com o tempo^{102,103}.

Nas sessões de diálise a depuração é obtida pela razão entre a concentração de soluto que aparece no dialisato e a concentração plasmática do mesmo. Esta razão permanece constante, mesmo com rápida remoção de solutos observada na terapia, e a conseqüente redução de seu nível plasmático. Sendo assim, dobrar o valor do Kt/V não resulta em dobrar a quantidade removida de um soluto e pode adicionar uma parcela muito pequena, na quantidade total extraída, no caso de solutos que apresentam difusibilidade baixa (K_C baixo). Um dos problemas de utilizar-se a uréia como marcador da eficiência da diálise é que por ser muito difusível ($K_C=700-800\text{ml/min}$), não traduz o comportamento dos demais solutos. Como o nível de toxinas é o determinante final da síndrome urêmica, deveria ser também o determinante da eficácia da diálise ¹⁰⁴.

Aplicando a análise da cinética de moléculas médias (fosfato inorgânico, $\beta 2$ -microglobulina) a limitação de remoção destes compostos deve-se principalmente, à sua alta resistência à transferência de massa intracorpórea ¹⁰⁵. Em outras palavras, a otimização da remoção de moléculas médias por diálise requer aumento da depuração convectiva utilizando membranas de alto fluxo e também ampliação do tempo de tratamento e/ou frequência das sessões.

A associação destas membranas com menor mortalidade nos pacientes há mais tempo em diálise parece plausível pois a toxicidade de moléculas maiores pode expressar-se após vários anos, como se observa na amiloidose.

Não há esquema dialítico, inclusive nos dias atuais, que corrija todos os sinais e sintomas da síndrome urêmica proporcionando a reabilitação completa do paciente. Desta maneira, adequação em diálise envolve diferentes intervenções além da oferta de uma dose ideal. Deve incluir: controle da homeostase de volume e da pressão arterial, manutenção do equilíbrio ácido-base, correção dos níveis de cálcio, fósforo e paratormônio, manutenção do metabolismo ósseo, controle dos níveis de glicose e colesterol, correção da anemia, adequação dietética, controle da qualidade da água, prevenção de complicações tardias como amiloidose e, sobretudo, permitir a reabilitação social do paciente ¹⁰⁶.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Avaliar a extração de solutos na solução de diálise e/ou no ultrafiltrado por meio da quantificação direta da dose de diálise de três métodos dialíticos: HDC, HDF-OL pós-dilucional e HF-OL pré-dilucional;

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar a dose de diálise pela depuração de solutos;

Avaliar a dose de diálise pelo modelo de cinética de uréia e pela DDQ.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Trata-se de um ensaio clínico, prospectivo, não-randomizado realizado na unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Houve participação de 14 pacientes em programa de hemodiálise convencional. Um número de 51 pacientes foram excluídos do estudo por: fluxo inadequado da fístula arteriovenosa, doença cardíaca grave, cateter venoso central como via de acesso e recusa de participação.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP sob o número 0782/10. Todos os pacientes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

A tabela 2 descreve os dados demográficos dos pacientes. Oito pacientes eram do sexo masculino (57,14%) e seis do sexo feminino (42,86%). A idade média foi de $40,28 \pm 19,61$ anos, variando entre 18 e 78 anos. O tempo médio em diálise no momento do estudo foi de $106,28 \pm 63,47$ meses. Como etiologias da insuficiência renal crônica observamos: glomerulonefrite crônica (8), nefroesclerose hipertensiva (4), doença renal policística (1) e nefropatia diabética (1).

Tabela 2 – Características demográficas dos pacientes.

Paciente	Idade	Sexo	Etiologia DRC	Peso Seco (Kg)	Altura	IMC	Tempo em HD (m)
1	18	M	GNC	55,2	1,63	20,78	12
2	19	M	GNC	87,5	1,89	24,50	24
3	20	F	GNC	47,9	1,56	19,68	144
4	26	M	GNC	63	1,62	24,01	60
5	28	F	GNC	100	1,80	30,86	168
6	29	M	GNC	65,2	1,63	24,54	168
7	33	F	NH	78,5	1,58	31,45	60
8	36	M	GNC	76,6	1,61	29,55	120
9	41	F	GNC	47,3	1,53	20,21	156
10	50	F	NH	67,8	1,63	25,52	144
11	56	M	NH	78,8	1,66	28,60	228
12	58	F	DRP	57,9	1,59	22,90	72
13	72	M	DM	76,8	1,78	24,24	60
14	78	M	NH	80,3	1,85	23,46	72
X	40,28			70,20	1,67	25,02	106,28
DP	5,24			4,06	0,11	3,80	16,96

GNC=glomerulonefrite crônica; DM=nefropatia diabética; NH=nefroesclerose hipertensiva; DRP=doença renal policística.

Os critérios de inclusão para participação foram: DRC estágio V em diálise, em programa de HDC com fístula arteriovenosa como via de acesso vascular, que permitisse fluxo de sangue mínimo de 350 ml/min no circuito extracorpóreo.

Os critérios de exclusão foram: fístula arteriovenosa com fluxo de sangue no circuito extracorpóreo inferior à 350 ml/min, pacientes portadores de cateter venoso central como via de acesso para diálise, pacientes com doença cardíaca grave e aqueles que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 Características do tratamento dialítico

Todos os pacientes iniciaram o estudo com uma sessão de HDC com prescrição de quatro horas, fluxo de sangue de 350 ml/min e fluxo de dialisato de 800 ml/min, com dialisador de alto fluxo e alta eficiência novo (membrana de polissulfona com 2,0 m² de superfície, K_uF de 58 ml/h/mm/Hg, K₀A de 1005 ml/min – B.Braun HIPS 20).

Posteriormente, os mesmos pacientes foram submetidos a uma sessão de HDF-OL pós-dilucional de quatro horas, fluxo de sangue de 350 ml/min, fluxo de reposição médio de 89 ml/min (média de 29% do fluxo de sangue) e fluxo de dialisato de 800 ml/min menos o fluxo de reposição. Por fim, os pacientes foram submetidos à uma sessão de HF-OL pré-dilucional com a mesma duração, fluxo de sangue de 350 ml/min e fluxo de reposição médio de 387 ml/min (média de 115% do fluxo de sangue).

Aleatoriamente, foi realizado teste de bioimpedância para todos os pacientes na segunda sessão do estudo, utilizando-se o aparelho RJL Reynolds®.

No total foram realizadas 42 sessões de tratamento, sendo uma sessão de modalidade diferente para cada paciente. Nas três modalidades de terapia, as coletas foram realizadas da mesma forma, sendo que, em cada sessão foi utilizado um novo dialisador de alto fluxo e alta eficiência.

As 42 sessões de diálise foram realizadas na segunda terapia da semana (4ª ou 5ª feira). Nas demais sessões durante o período do estudo,

os pacientes mantiveram sua prescrição habitual sem modificação no tempo ou modalidade do tratamento.

A tabela 2 mostra a prescrição padronizada para os quatorze pacientes nas sessões de HDC, HDF-OL e HF-OL.

Tabela 3 – Prescrição padronizada para as sessões de HDC, HDF-OL e HF-OL.

	Prescrição da Hemodiálise		
	HDC	HDF – OL	HF – OL
Tempo de Terapia (min)	240	240	240
Fluxo de Sangue (ml/min)	350	350	350
Fluxo de Dialisato (ml/min)	800	700	NA
Volume Dialisato (L)	192	168	NA
Fluxo de Reposição (ml/min)	NA	88	386,1
Volume de reposição (% do fluxo de sangue)	NA	28,6	114,3
Volume de Reposição pelo peso seco Total (L)	NA	0,31L/Kg 20,6	1,22L/Kg 81,9

NA= Não se aplica

Os pacientes foram pesados e tinham sua pressão arterial aferida com aparelho automático no início e ao término de cada sessão. A pressão arterial durante o procedimento foi verificada a intervalos de 30 minutos ou conforme necessidade. A ultrafiltração (UF) prescrita visava à obtenção do peso seco do paciente. Esta taxa de UF poderia ser alterada caso o paciente

apresentasse hipotensão, câibras, náusea, mal estar ou alterações visuais. Na ocorrência de tais eventualidades, também poderia ser administrado infusão de solução fisiológica à 0,9%, até a resolução do sinal e/ou sintoma.

As máquinas de hemodiálise utilizadas foram da marca Dialog B. Braun®. A Dialog com software *online* de produção de fluido apresenta um sistema de balanceamento volumétrico para controle da ultrafiltração.

3.3 Coleta de amostras para avaliação da cinética de solutos

Foram coletadas amostras sanguíneas: pré-sessão, no meio da sessão e pós-sessão. A coleta de sangue pré-sessão foi realizada imediatamente após a punção da FAV e as amostras do meio e pós-sessão foram coletadas da linha arterial, 2 minutos após redução do fluxo de sangue para 50 mL/min e suspensão do fluxo de dialisato. Os solutos dosados em cada coleta estão descritos na figura 3.

Figura 3 - Frequência de coleta dos exames laboratoriais.

Sangue	1ª Coleta (Pré-diálise)	2ª Coleta (2 horas)	3ª Coleta (4 horas)
Ácido Úrico			
Albumina			
β2 Microglobulina			
Creatinina			
Fósforo			
Hematócrito			

continua

Figura 3 - Frequência de coleta dos exames laboratoriais continuação.

Sangue	1ª Coleta (Pré-diálise)	2ª Coleta (2 horas)	3ª Coleta (4 horas)
Hemoglobina			
Proteína Total			
Uréia			
Dialisato			
Ácido Úrico			
β2 Microglobulina			
Creatinina			
Fósforo			
Microalbumina			
Uréia

: Coleta realizada

Adicionalmente, foi realizada coleta parcial e homogênea do dialisato e/ou ultrafiltrado, por meio da mangueira de drenagem com bomba infusora operando continuamente a uma velocidade de 1L/h (Figura 4), conforme previamente validado na literatura ¹⁰⁷⁻¹¹¹. O volume total de líquido de diálise (Vtd) foi calculado por meio da multiplicação do fluxo de dialisato pela duração da sessão somado ao volume total ultrafiltrado em HDC e HDF-OL. Em HF-OL, foi calculado pelo volume total de reposição somado ao volume ultrafiltrado. O volume de líquido de diálise coletado em HDC foi, em média, igual a $3.735,71 \pm 106,02$ mL, o que corresponde a $3,0 \pm 0,16\%$ do volume total do líquido de diálise. Em HDF-OL, o valor médio coletado foi $3.792,86 \pm 67,53$ ml e em HF-OI, $3.814,29 \pm 66,30$ ml.

Figura 4. Bomba de infusão conectada à mangueira de drenagem. Detalhe de bomba de infusão conectada à mangueira de drenagem (círculo vermelho), utilizada para coleta parcial e homogênea do dialisato a uma taxa de 1L/h

3.3.1 Análise bioquímica

As amostras de sangue e líquido de diálise foram encaminhadas, imediatamente após coleta, ao Laboratório Central do Hospital das Clínicas e ao Laboratório da Unidade de Nefrologia.

No Laboratório da Unidade de Diálise foi dosado hematócrito e hemoglobina pré e pós-sessão e realizadas as dosagens plasmáticas de: uréia, creatinina, fósforo, proteína total, ácido úrico e albumina. No líquido de diálise foi realizado as dosagens de: uréia, creatinina, fósforo e ácido úrico.

As dosagens de β_2 -microglobulina no sangue e no líquido de diálise e microalbumina no líquido de diálise, foram realizadas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP pelo método de quimiluminescência.

3.3.2 Parâmetros avaliados nas amostras coletadas

Foram medidas as concentrações plasmáticas pré e pós-sessão (C_i , C_f) e as concentrações no líquido de diálise de: uréia (60 Da), fósforo (96 Da), creatinina (113 Da) e ácido úrico (168 Da), como marcadores de toxinas de baixo peso molecular; de β_2 -microglobulina (11.800 Da), como marcador de toxinas de médio peso molecular e de albumina (66.000 Da) como molécula de grande peso molecular. Adicionalmente, foram medidas as concentrações plasmáticas no meio da sessão de uréia e β_2 -microglobulina.

3.4 Avaliação da remoção de solutos

A massa total extraída diretamente quantificada (MT_{DQ}) de: uréia, creatinina, ácido úrico, fósforo, albumina e β_2 -microglobulina, durante cada sessão do estudo, foi calculada pela fórmula a seguir:

$$MT_{DQ} = \text{Concentração de soluto no dialisato} \times \text{volume do dialisato}$$

A eficiência de cada sessão foi avaliada por cálculo da depuração obtida pela quantificação direta do soluto na solução de diálise (K_{DQ}) de: uréia, creatinina, ácido úrico, fósforo e $\beta 2$ -microglobulina medido pelo lado do dialisato, com utilização da equação de quantificação direta modificada, descrita abaixo¹¹²:

$$K_{DQ} = [MT_{DQ} \times \ln(C_f/C_i)]/[t \times (C_f - C_i)]$$

MT_{DQ} = Massa total extraída diretamente quantificada

$\ln$ = Logaritmo natural

C_f = Concentração final

C_i = Concentração inicial

Quando calculado por esta equação, o K_{DQ} subestima a depuração real do dialisador. No entanto, este erro é sistemático e constante e por isso, é pouco provável que ele seja capaz de afetar os resultados da comparação entre diferentes sessões de diálise em um mesmo paciente.

3.5 Avaliação da adequação da diálise

Com o objetivo de avaliar a adequação da diálise, foram calculados o *single-pool* Kt/V (spKt/V) e o *equilibrated* Kt/V (eKt/V) por equações de Daugirdas¹¹³⁻¹¹⁵; e o *standard* Kt/V (stdKt/V), pela equação de Leypoldt¹¹⁶⁻

¹¹⁸.

Abaixo são apresentadas as equações utilizadas:

Singlepool Kt/V (spKt/V): Equação logarítmica de Daugirdas de segunda geração:

$$\text{spKt/V} = -\ln(R - 0,008 \cdot t) + (4 - 3,5 \cdot R) \cdot \text{UF/P}$$

onde,

ln = Logaritmo natural

R = Concentração de uréia final (Cf) dividida pela concentração de uréia inicial (Ci)

t = Tempo da sessão em horas

UF = Volume ultrafiltrado em litros

P = Peso pós-diálise em quilogramas

Equilibrated Kt/V (eKt/V): Equação de Daugirdas-Schneditz que estima o eKt/V à partir do spKt/V:

$$\text{eKt/V} = \text{spKt/V} - \{(0,6 \times \text{spKt/V})/t\} + 0,03$$

onde,

spKt/V = *single-pool Kt/V*

t = Tempo da sessão em horas

Standard Kt/V (stdKt/V): Proposto por Gotch, este modelo de cinética transforma a depuração intermitente de uréia em depuração contínua. Desta forma, torna-se teoricamente equivalente à soma das depurações intermitentes normalizada para 1 semana. Na fórmula de Leypoldt o stdKt/V é calculado por geração de uréia.

$$\text{stdKt/V} = \{ N \times (t + \Theta) \times G \} / (V \times C_0)$$

onde,

N = Número de diálises/semana

G = Geração de uréia em g/min

T = Tempo da sessão em minutos

V = Volume de distribuição de uréia em litros

Θ = Intervalo interdialítico em minutos

C_0 = Concentração de ureia pré-diálise

Adicionalmente, foi realizada a quantificação direta da diálise (DDQ Kt/V) com a equação descrita a seguir ¹¹⁹⁻¹²³:

$$\text{DDQ Kt/V} = K_{dq} \times t / V$$

O volume de distribuição de uréia (V) foi calculado por bioimpedância, assumindo V igual à água corporal total (calculada pelo software “fluids” RJL Systems – USA). A medida do volume de distribuição de uréia por bioimpedância elétrica evita o acoplamento de erros de medida, uma vez que, tanto K como V, quando avaliados pela DDQ dependem da massa extraída de uréia no líquido de diálise.

Com o objetivo de medir o DDQ Kt/V, foi calculada a depuração de uréia pelo lado do líquido de diálise, com utilização da seguinte equação:

$$K_d = [C_d \times Q_d] / C_{pwm}$$

Onde,

C_d = Concentração de uréia no dialisato

C_{pwm} = Concentração de uréia na água plasmática no meio da terapia.

Por sua vez, a concentração de uréia plasmática no meio da sessão (C_{pwm}), foi medida com utilização da equação:

$$C_{pwm} = C_m / (1 - 0,0107 \times C_{prot})$$

Onde,

C_m = Concentração de uréia plasmática no meio da sessão

C_{prot} = Concentração plasmática de proteína.

Com o objetivo de avaliar a cinética de moléculas médias, o Kt/V de β_2 -microglobulina ($\beta_2\text{-mKt}/V_{DQ}$) foi medido diretamente e calculado pela equação abaixo:

$$\beta_2\text{-m Kt}/V_{DQ} = (K_{\beta_2} \times t)/V_{\beta_2}$$

O volume de distribuição de β_2 -microglobulina foi considerado igual a 20% do peso, como demonstrado previamente ¹²⁴.

A depuração de β_2 -microglobulina (K_{β_2}) pelo lado do líquido de diálise, foi calculada pela equação a seguir:

$$K_{\beta_2} = (C_{d\beta_2} \times Q_d) / C_{\beta_2m}$$

Onde,

$C_{d\beta_2}$ = Concentração de β_2 -microglobulina no líquido de diálise

C_{β_2m} = Concentração plasmática de β_2 -microglobulina no meio da sessão.

3.6 Análise estatística

Os resultados obtidos entre a comparação dos grupos em HDC, HDF-OL e HF-OL foram expressos em média $\pm$ desvio padrão. Previamente a todas às análises confirmou-se a distribuição normal ou gauseana dos dados através do teste de Kolmogorov-smirnov. A comparação de três médias foi realizada por análise de variância (ANOVA) utilizada para medidas repetitivas com pós-teste de Tukey. Para análise de dados não paramétricos foi utilizado teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. As correlações foram realizadas com teste de spearman. Todos os testes estatísticos foram processados com software GraphPad Prism 5.0 (Graphpad, São Diego, EUA). Como nível de significância adotou-se $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Análise da extração de solutos

Foram mensuradas por meio da quantificação direta da diálise (DDQ), a massa extraída em HDC, HDF-OL e HF-OL, dos seguintes solutos: ácido Úrico (mg), creatinina (mg), fósforo (mg), uréia (g), β 2-microglobulina (mg) e albumina (mg).

Não houve necessidade de normalização da massa extraída dos solutos pela concentração sérica pré-diálise, pois estas não apresentaram diferença estatística entre as sessões do estudo.

A Tabela 4 mostra as concentrações séricas pré-diálise dos diferentes solutos em HDC, HDF-OL e HF-OL em média $\pm$ desvio padrão.

Tabela 4 – Concentração sérica de solutos pré-diálise em HDC, HDF-OL e HF-OL.

	HDC	HDF-OL	HF-OL	Valor de p
Ácido Úrico (mg/dl)	5,61 $\pm$ 0,89	5,34 $\pm$ 0,82	5,48 $\pm$ 1,01	NS
Creatinina (mg/dl)	11,72 $\pm$ 2,44	11,36 $\pm$ 2,40	11,65 $\pm$ 2,27	NS
Fósforo (mg/dl)	6,49 $\pm$ 2,04	6,28 $\pm$ 1,61	6,16 $\pm$ 1,91	NS
Uréia (mg/dl)	134,81 $\pm$ 22,33	124,8 $\pm$ 16,89	127,6 $\pm$ 21,95	NS
β 2 microglobulina (μ g/ml)	25,19 $\pm$ 4,34	24,43 $\pm$ 4,09	25,09 $\pm$ 5,35	NS

continua

Tabela 4 – Concentração sérica de solutos pré-diálise em HDC, HDF-OL e HF-OL continuação.

	HDC	HDF-OL	HF-OL	Valor de p
Albumina (g/dl)	3,92 ± 0,25	3,84 ± 0,26	3,95 ± 0,34	NS
Proteína Total (mg/dl)	7,59 ± 0,37	7,56 ± 0,44	7,74 ± 0,52	NS

NS=Não Significativo

O Volume ultrafiltrado nas sessões do estudo não apresentou diferença estatística entre as sessões de HDC (3221 ± 863,1), HDF-OL (3029 ± 229,3) e HF-OL (3250 ± 1310) (figura 5).

Figura 5. Volume ultrafiltrado em uma sessão de HDC, HDF-OL e HF-OL. N = 14, pós- teste de Tukey.

A massa total extraída (MT_{DQ}) para cada soluto representa a extração obtida em uma sessão de HDC, uma sessão de HDF-OL e uma sessão de HF-OL.

Na sessão de HF-OL, a massa extraída de moléculas pequenas foi significativamente inferior quando comparada às sessões de HDC e HDF-OL. Quando observamos tal extração nas técnicas de HDC e HDF-OL não obtemos resultados com significância estatística. A Tabela 5 apresenta os resultados de massa extraída em média $\pm$ desvio padrão.

Tabela 5 – Massa extraída de solutos pequenos em HDC, HDF-OL e HF-OL.

	HDC	HDF-OL	HF-OL	P<0,0001
Ácido Úrico (mg)	1081 $\pm$ 71,1 ^a	1133 $\pm$ 68,5 ^b	727,4 $\pm$ 61,6 ^{***}	Vs.a, Vs.b
Creatinina (mg)	2569 $\pm$ 254,0 ^a	2678 $\pm$ 234,7 ^b	1671 $\pm$ 157,4 ^{***}	Vs.a, Vs.b
Fósforo (mg)	1192 $\pm$ 65,6 ^a	1185 $\pm$ 56,7 ^b	689,5 $\pm$ 57,4 ^{***}	Vs.a, Vs.b
Uréia (g)	37,54 $\pm$ 9,6 ^a	38,64 $\pm$ 9,0 ^b	24,59 $\pm$ 7,6 ^{***}	Vs.a, Vs.b

MT_{DQ}: Ácido úrico, Creatinina e uréia. N = 14, pós-teste de Tukey.

MT_{DQ} Fósforo. N =14, pós-teste de Dunn.

Para avaliação da extração de molécula grande, a perda intradialítica de albumina foi quantificada pela MT_{DQ} de albumina. A figura 6 corresponde à perda de albumina em uma sessão de HDC [269,6 $\pm$ 15,27 mg/dl (244,60 – 306,60)] , HDF-OL [1360 $\pm$ 425,0 mg/dl [255,15 – 4627,50)] e HF-OL [1310 $\pm$ 201,4 mg/dl (380,0 – 2957,15)]. Observamos que a perda do soluto foi aproximadamente 5 vezes maior em HDF-OL e HF-OL.

Figura 6. Massa extraída (MT_{DQ}) de albumina. N = 14, pós- teste de Dunn.

4.2 Avaliação da cinética de uréia

Para avaliação da cinética de moléculas pequenas, a uréia foi utilizada como molécula pequena padrão. Na tabela 6, observamos que não houve diferença estatística nas concentrações plasmáticas pré-sessão entre as modalidades. As concentrações plasmáticas pós-sessão, foram significativamente menores nas técnicas de HDC e HDF-OL. O percentual de redução do soluto foi menor na técnica de HF-OL quando comparado com as modalidades de HDF-OL e HDC. Da mesma forma, a massa extraída e a depuração foram inferiores na técnica de HF-OL.

Tabela 6 – Cinética de uréia entre HDC, HDF-OL e HF-OL.

	HDC	HDF-OL	HF-OL	p
Pré-sessão (mg/dl)	134,82±22,33	124,81±16,89	127,62±21,95	NS
Pós-sessão (mg/dl)	42,11±13,48	37,89±11,55 ^b	51,82±15,24 ^c	<0,0001(b Vs. c)
Percentual de redução plasmática (%)	68,90±7,58 ^a	69,84± 7,16 ^b	59,88±7,16 ^c	<0,001(c Vs.a) <0,0001(c Vs.b)
K _{DQ} (ml/min)	198,83±41,05 ^a	228,13±33,51 ^b	130,13±17,52 ^c	<0,01 (a Vs.b) <0,0001(c Vs.a) <0,0001(c Vs.b)
MT _{DQ} (mg)	37,54±9,63 ^a	38,64±8,98 ^b	24,59±7,59 ^c	<0,0001 (c Vs.a) (c Vs.b)

Uréia pós-sessão, percentual de redução plasmática e MT_{DQ}. N=14, pós-teste de Dunn.

A figura 7 caracteriza a correlação entre o volume de reposição (L) e a MT_{DQ} de uréia normalizada pela concentração sérica pré-diálise (g/mg/dl), em HF-OL. Observamos que, para extração semelhante a apresentada em HDF-OL, o volume de reposição em HF-OL deveria ser de aproximadamente 115L.

$$ME_{\text{Uréia}} = 0,003432 \text{ VR} - 0,09012$$

Figura 7. Correlação entre volume de reposição e massa extraída de uréia em HF-OL. N = 14, $r = 0,6774$, $p = 0,0078$. Correlação de Spearman.

4.4 Avaliação da cinética de $\beta 2$ -microglobulina

Para avaliação da cinética de moléculas médias, a $\beta 2$ -microglobulina foi utilizada como molécula média padrão. Na tabela 7, observamos que não houve diferença estatística nas concentrações plasmáticas pré-sessão entre as modalidades. As concentrações plasmáticas pós-sessão, foram significativamente menores nas técnicas de HDF-OL e HF-OL. O percentual de redução do soluto foi menor na técnica de HDC quando comparado com a HDF-OL e HF-OL.

Tabela 7 – Cinética de β 2-microglobulina entre HDC, HDF-OL e HF-OL.

	HDC	HDF-OL	HF-OL	Valor de p
Pré-sessão (μ g/ml)	25,19 $\pm$ 4,34	24,43 $\pm$ 4,09	25,09 $\pm$ 5,35	NS
Pós-sessão (μ g/ml)	8,31 $\pm$ 1,76 ^a	5,19 $\pm$ 1,05 ^b	5,30 $\pm$ 1,41 ^c	<0,0001 (a Vs.b) (a Vs.c)
Percentual de redução plasmática (%)	66,72 $\pm$ 6,35 ^a	78,62 $\pm$ 3,54 ^b	78,58 $\pm$ 5,31 ^c	<0,0001 (a Vs.b) (a Vs.c)
K _{DQ} (ml/min)	86,45 $\pm$ 16,09 ^a	114,0 $\pm$ 15,66 ^b	116,1 $\pm$ 19,49 ^c	<0,0001 (a Vs.b) (a Vs.c)
MT _{DQ} (mg)	121,04 $\pm$ 46,41	130,06 $\pm$ 43,55	106,04 $\pm$ 44,97	NS

Concentração pré e pós-sessão e percentual de redução plasmática – pós-teste de Tukey;
K_{DQ} - pós-teste de Dunn.

A respeito da remoção de moléculas médias, a MT_{DQ} de β 2-microglobulina não foi diferente entre as modalidades. Apesar do percentual de redução plasmática pós-diálise ter sido maior em HDF-OL e HF-OL, a MT_{DQ} foi semelhante (figura 8).

Figura 8. Massa extraída (MT_{DQ}) de β 2-Microglobulina. N = 14, pós-teste de Tukey.

A figura 9 caracteriza a correlação entre o volume de reposição (L) e a massa extraída de β 2-microglobulina normalizada pela concentração sérica pré-diálise (mg/ μ g/ml), em HF-OL. Observamos que, para alcançarmos extração semelhante à apresentada em HDF-OL, o volume de reposição em HF-OL deveria ser de aproximadamente 95L.

Figura 9. Correlação entre volume de reposição e massa extraída de β 2- μ cg em HF-OL. N =14, r = 0,5457, p = 0,0436. Correlação de Spearman.

4.3 Avaliação da depuração de moléculas pequenas e de molécula média

Similarmente à massa extraída, a depuração de solutos de baixo peso molecular diretamente quantificada (K_{DQ}) foi significativamente inferior na

modalidade de HF-OL. As figuras 10 (A, B, C e D) caracterizam a depuração de: uréia, ácido úrico, creatinina e fósforo, respectivamente.

Figura 10A. Depuração diretamente quantificada de Uréia (K_{DQ}). Pós-teste de Tukey.

Figura 10B. Depuração diretamente quantificada de Ácido Úrico (K_{DQ}). Pós-teste de Tukey.

Figura 10C. Depuração diretamente quantificada de Creatinina (K_{DQ}). Pós-teste de Dunn.

Figura 10D. Depuração diretamente quantificada de Fósforo (K_{DQ}). Pós-teste de Tukey.

A depuração de β 2-microglobulina (K_{DQ}) foi aproximadamente 30% maior nas técnicas de HDF-OL e HF-OL (Figura 11).

Figura 11. Depuração diretamente quantificada de $\beta 2$ -microglobulina (K_{DQ}). N = 14, pós-teste de Dunn.

4.5 Quantificação da dose de diálise pelo modelo de cinética de uréia e pela DDQ

Em relação à adequação da diálise, a dose de diálise ofertada, medida pelo $spKt/V$, eKt/V , $stdKt/V$ e DDQ Kt/V , foi comparada entre as modalidades. Podemos observar na tabela 8, que a dose de diálise foi estatisticamente inferior na modalidade de HF-OL.

Tabela 8 – Comparação da dose de diálise entre HDC, HDF-OL e HF-OL.

	HDC	HDF-OL	HF-OL	p<0,0001
$spKt/V$	$1,45 \pm 0,32^a$	$1,48 \pm 0,32^b$	$1,14 \pm 0,24^{***}$	Vs.a, Vs.b continua

Tabela 8 – Comparação da dose de diálise entre HDC, HDF-OL e HF-OL continuação.

	HDC	HDF-OL	HF-OL	p<0,0001
eKt/V	1,26±0,27 ^a	1,29±0,27 ^b	1,00±0,21 ^{***}	Vs.a, Vs.b
stdKt/V	2,44±0,31 ^a	2,47±0,31 ^b	2,11±0,28 ^{***}	Vs.a, Vs.b
DDQ _{log} Kt/V	1,35±0,42 ^a	1,56±0,43 ^b	0,88±0,20 ^{***}	Vs.a, Vs.b

spKt/V, eKt/V e stdKt/V – pós teste de Tukey. DDQKt/V – pós teste de Dunn.

Adicionalmente, foi calculado o DDQKt/V utilizando o valor da uréia do meio da sessão para HF-OL e média logarítmica das concentrações pré e pós-sessão para HDC e HDF-OL (tabela 9). Podemos observar que, nesta análise a dose de diálise em HF-OL mantém-se significativamente inferior.

Tabela 9 – Comparação da dose de diálise pela DDQ entre HDC, HDF-OL e HF-OL.

	HDC	HDF-OL	HF-OL	Valor de p
DDQKt/V	1,35±0,42 ^a	1,56±0,43 ^b	1,07±0,13 ^c	0,0015

c Vs. a^{**}, c Vs. b^{***}. Pós-teste de Dunn.

As figuras 12 e 13 mostram uma correlação entre volume de reposição (litros), *singlepool* Kt/V e peso (kg) em HF-OL. O volume de reposição na modalidade de HF-OL foi 1,22 l/kg. Observamos que, com volume de reposição de até 1,3 L/Kg, os pacientes que alcançaram um Kt/V *singlepool* > 1,2 foram os de peso até 65 Kg. Para os pacientes com mais de

65 Kg alcançarem o mesmo valor de Kt/V, um volume de convecção maior seria necessário (figura 13).

Figura 12. Correlação entre volume de reposição e spKt/V em HF-OL. N = 14, $r = 0,79$, $p = 0,0009$. Correlação de Spearman.

Figura 13. Correlação entre peso e spKt/V em HF-OL. N=14, $r = 0,78$, $p=0,001$. Correlação de Spearman.

Para a avaliação da cinética de moléculas médias, o Kt/V de β_2 -microglobulina foi diretamente quantificado (β_2 - μcg Kt/V_{DQ}) em HDC, HDF-OL e HF-OL. Podemos observar na tabela 10, que os valores obtidos em HDF-OL e HF-OL foram significativamente maiores em relação à HDC.

Tabela 10 – Kt/V de β_2 -microglobulina diretamente quantificado em HDC, HDF-OL e HF-OL.

	HDC	HDF-OL	HF-OL	p<0,0001
DDQKt/V β_2 - μcg	1,472 $\pm$ 0,27 ^{***}	1,946 $\pm$ 0,28 ^b	1,983 $\pm$ 0,37 ^c	Vs.b, Vs.c

Pós-teste de Tukey.

5. DISCUSSÃO

A alta mortalidade dos pacientes em diálise leva à eterna busca por melhores métodos de TRS. Este problema ainda busca solução na prática clínica devido à ausência de um marcador ideal de remoção que mostre impacto significativo na sobrevida dos pacientes em diálise. Este estudo deu origem a algumas observações novas que nos permitem explicar as diferenças na extração de solutos entre HDC, HDF-OL e HF-OL.

Em primeiro lugar, a HF-OL pré-dilucional mostrou-se menos favorável na extração de moléculas pequenas. Em relação a massa extraída de β 2-microglobulina, obtivemos resultados semelhantes entre os métodos. No entanto, descobrimos que a dose de diálise avaliada pelo DDQ Kt/V de β 2-microglobulina em HDC foi significativamente menor em comparação à HDF-OL e HF-OL. Obtivemos DDQKt/V de uréia significativamente inferior em HF-OL Vs. HDF-OL e HDC.

Em segundo lugar, como esperado, a perda de albumina avaliada pela MT_{DQ} foi maior em HDF-OL e HF-OL.

Em terceiro lugar, a depuração de solutos pequenos foi menor na modalidade de HF-OL e a HDF-OL mostrou superior depuração em relação à HDC. Quando observamos a depuração de molécula média, a HDF-OL e HF-OL se mostraram superiores em relação à HDC.

O incremento da convecção em HDF-OL contribuiu para maior depuração de solutos pequenos em relação à HDC, porém, não correspondeu à maior massa extraída. O uso de membranas de alto fluxo e alta eficiência em hemodiálise favorece um fenômeno denominado *backfiltration*. Neste fenômeno, uma importante ultrafiltração ocorre no início

do dialisador com considerável reabsorção no final do mesmo, adicionando transporte convectivo à técnica, aumentando assim, a remoção de solutos ²¹; Este fato ajuda a explicar a ausência de uma melhor eficácia da HDF-OL Vs. HDC. Schiffel e cols. em estudo cruzado e randomizado, não encontraram diferenças na mortalidade entre HDF-OL Vs. HDC de alto fluxo ¹²⁵. Os resultados negativos deste estudo podem estar relacionados com o fato da HDF-OL não ter sido superior na remoção de solutos.

O fato do DDQ Kt/V de β 2-microglobulina ter sido maior nas técnicas convectivas deve-se ao fato desta molécula ser melhor depurada por convecção. Porém, este fato também não correspondeu à maior extração do soluto nas modalidades de HDF-OL e HF-OL e uma possível explicação para este fato é que o valor da depuração que foi maior nos mesmos métodos, é utilizado na equação da DDQ Kt/V. Porém, a explicação mais plausível para maior depuração não corresponder à maior extração deve-se à concentração do soluto no sangue.

Uma vez que a depuração e remoção de solutos não têm uma correlação linear é simples de explicar o motivo pelo qual uma maior depuração de solutos pequenos e de β 2-microglobulina não foi acompanhada de maior massa extraída. A diminuição do nível sérico de qualquer soluto, durante a sessão de diálise é exponencial, uma vez que a extração depende da concentração do soluto no sangue, a sua remoção também decai exponencialmente. Tanto quanto a terapia se estenda, menor será o nível sérico de soluto, por isso, a remoção será insignificante devido à

redução do nível plasmático. A depuração, que depende das diferenças entre os níveis séricos pré e pós-diálise, se mantém até o final da terapia.

As características principais que determinam a eficácia da remoção de diferentes solutos são: a sua capacidade de se difundir do intracelular e/ou intersticial para o compartimento intravascular, do seu peso molecular e ligação às proteínas. Moléculas médias, que têm baixo coeficiente de transferência de massa intercompartimental (K_c) são purificadas de forma eficiente a partir do compartimento intravascular, resultando numa diminuição muito acentuada do nível plasmático. Sendo a remoção muito superior à difusão tecidual, ocorre, durante a sessão, queda acentuada em sua concentração plasmática comprometendo, assim, a própria eficiência da diálise (extração). Assim, para aumentar a remoção de solutos com K_c baixo (β 2-microglobulina) o tempo e/ou a frequência das sessões da terapia devem ser aumentados ¹²⁶⁻¹²⁹.

Inicialmente, quando observamos maior perda de albumina em HDF-OL e HF-OL, supomos que moléculas tóxicas com forte ligação proteica, de peso molecular intermediário entre β 2-microglobulina e albumina, poderiam ter maior extração por estes métodos. Porém, Krieter e cols. mostraram que a depuração de moléculas com forte ligação protéica como sulfato de p-cresol e sulfato de indoxil não foram significativamente aumentadas pela HDF-OL pós-diluição Vs. HDC. Já a depuração de β 2-microglobulina, cistatina C, retinol e mioglobulina apresentaram-se mais elevadas. Mesmo com maior perda de albumina em HDF-OL, as duas modalidades apresentaram semelhante extração de sulfato de p-cresol e sulfato de

indoxil¹³⁰. As diferenças observadas foram devido a baixa concentração livre plasmática do sulfato de p-cresol e sulfato de indoxil. Assim, a principal barreira para a remoção de moléculas com forte ligação protéica é a taxa de redistribuição dos tecidos para o plasma e sua dinâmica com a concentração plasmática livre. Estudos sugerem que a HF pré-dilucional propicie maior redução da concentração plasmática de ácido indol-3-acético, p-cresol e 3-carboxi-4-metil-5-propil-2-ácido furanpropiônico¹³¹.

O método *gold standard* para calcular a dose de diálise é a DDQ. No entanto, este método não é prático, pois requer coleta de todo volume do dialisato. Por outro lado, o Kt/V , que é uma ferramenta mundialmente utilizada para estimar a dose de diálise requer apenas duas dosagens de uréia plasmática, obtenção do peso seco e do tempo da sessão de diálise, os quais podem ser facilmente obtidos. Não se pode ignorar o fato deste instrumento já ter sido associado à sobrevida de pacientes em hemodiálise sendo preconizada dose mínima de 1,2 para cada sessão. No entanto, existem várias limitações deste método uma vez que apenas o compartimento do sangue é avaliado e, por esta razão, não é preciso para determinar a quantidade de soluto removida devido à imprevisível distribuição de fluido e solutos nos outros compartimentos. Além disso, o estudo HEMO não demonstrou qualquer benefício em aumentar o eKt/V para 1,2²⁷. Ainda assim, esses dados devem ser interpretados com cautela pois o tempo de diálise não foi significativamente prolongado para permitir maior extração de massa.

A mesma preocupação de melhor método de estimativa da dose de diálise pode ser aplicada à HDF-OL, que apresenta uma maior depuração de solutos por convecção e tem sido descrita como melhor método para extração de β 2-microglobulina. Com base na possível superioridade da HDF-OL sobre os outros métodos, principalmente pelo aumento da depuração adicional por convecção, esta modalidade poderia estar associada com uma melhor dose de diálise, acompanhada de maior massa extraída. Alguns estudos comparativos foram realizados, principalmente entre HDC de baixo fluxo e HDF-OL, demonstrando que o último método foi relacionado a níveis séricos de diferentes solutos pós-diálise significativamente menores^{64,66,67,69,132}. Estudos comparando HDF e HDC de alto fluxo são escassos e não existe até o presente momento, estudos que comparem HDC, HDF-OL e HF-OL na extração de solutos diretamente quantificada.

Dois estudos recentes que compararam HDF-OL e HDC de baixo e alto fluxo não demonstraram diferenças na morbimortalidade geral e de causa cardiovascular^{72,73}. Contudo, foi observado benefício apenas na análise de subgrupos (alto Vs. baixo volume de substituição). Nosso estudo ofereceu alto volume de substituição para todos os pacientes, o que torna impossível a comparação de massa extraída entre os subgrupos de alto e baixo volume de substituição. Uma vez que a sobrevida de pacientes em hemodiálise depende da remoção de solutos, pode-se argumentar que a diferença na mortalidade não foi alcançada nos estudos anteriores porque não houve superioridade de massa extraída pela HDF-OL. Nossos dados

são consistentes com esta afirmação, pois não demonstramos maior extração de solutos por HDF-OL, mesmo comparando com HDC de alto fluxo. Não podemos afirmar o impacto da HDF-OL na sobrevida de pacientes uma vez que nosso estudo não teve seguimento a longo prazo.

Neste estudo, a dose de tratamento entre HDC, HDF-OL e HF-OL foi avaliada pelo modelo de cinética de uréia e pela DDQ em 42 sessões de tratamento. O $spKt/V$, eKt/V , $stdKt/V$ e DDQ Kt/V não foram diferentes entre as modalidades de HDC e HDF-OL mostrando que a dose de diálise em sessões convencionais de 4 horas são iguais entre as duas modalidades.

Em relação ao cálculo adicional da DDQ em HF-OL, foi utilizada a fórmula de Kopple *et al*¹³³. Nesta equação, $DDQKt/V$ é igual K_d*t/V , sendo $K_d=(U_d*Q_d)/C_{pw\ meio}$. A medida do volume de distribuição de uréia utilizada foi obtida por bioimpedância elétrica. Não utilizamos os valores de volume obtidos pela DDQ, para evitarmos o acoplamento de erros de medida, uma vez que, tanto K como V , quando avaliados pela DDQ dependem da massa extraída de uréia no líquido de diálise. Para a medida de K_d foi dosada a uréia no meio da sessão de diálise. Com o aumento da eficiência da diálise ficou cada vez mais evidente, a importância do fenômeno do rebote de uréia pós-diálise. Os mesmos fatores que propiciam o rebote de uréia induzem, durante a sessão de diálise, queda mais intensa da concentração sérica de uréia do que a esperada. Este fenômeno conhecido como “*inbound*”, determina que a concentração sérica de uréia medida durante a diálise seja inferior a sua concentração tecidual¹³⁴. Como dividimos o produto U_d*Q_d por uma concentração de uréia menor que a real, superestimamos o valor de K_d .

Este erro aumenta quanto maior for a eficiência da diálise (maior “*inbound*”). A própria medida C_{pwmeio} pela “*slow flow sampling technique*” com 30 segundos, resulta em menor concentração da uréia dosada do que a real, uma vez que a recirculação cardiopulmonar completa-se em aproximadamente 2 minutos ¹³⁵. Em função do decaimento logarítmico da concentração de uréia durante a sessão de diálise, utilizamos a média logarítmica (em HDF-OL e HDC) da concentração sérica pré e pós-diálise na determinação da uréia do meio da sessão ¹³⁶⁻¹³⁸. Onde, $C_{pwmeio} = C_{pwpré} - C_{pwpos} / [\ln(C_{pwpré} / C_{pwpos})]$.

Utilizando a média logarítmica da concentração obtivemos DDQKt/V em HF-OL de $0,883 \pm 0,20$. Como nesta modalidade não há difusão e consequente redução da eficiência para moléculas pequenas, utilizamos a fórmula proposta por Kopple. O valor do DDQKt/V calculado com a uréia do meio da diálise foi de $1,074 \pm 0,13$, significativamente maior ao calculado por média logarítmica ($p < 0,0001$). Ainda assim, a HF-OL apresentou dose de diálise inferior às outras modalidades estudadas. Afirmamos então, a importância da depuração por difusão para moléculas pequenas.

Alguns fatores que, possivelmente, possam aumentar a eficiência da HF-OL são: aumento do fluxo de sangue, uso de dialisador com maior K_{uf} e aumento do volume de reposição.

O estudo denominado “Adequacy in pré-dilution haemofiltration: Kt/V or infusion volume?” pode confirmar nossa suposição. Avaliou qual dos parâmetros de adequação utilizados em dois estudos multicêntricos de HF (Kt/V ou volume de infusão) se correlacionou melhor com parâmetros

nutricionais e pôde ser utilizado para avaliação da dose de tratamento em HF-OL pré-diluição ¹³⁹. Neste estudo, concluíram que a adequação da convecção deve respeitar uma taxa mínima de 1,3L do peso seco do paciente o que proporciona um Kt/V de uréia adequado para terapia. O fluxo de sangue médio no primeiro estudo foi de 376 ml/min e o tempo foi 208 minutos. No segundo estudo o fluxo de sangue médio foi aumentado para 421 ml/min e o tempo de terapia para 220 minutos. O valor do Kt/V equilibrado aumentou de 1,08 para 1,26 no segundo estudo.

A técnica de HF não alcança percentuais de 2% de utilização quando comparada à HDC e HDF-OL mais comumente empregadas como TRS na DRC. Não há um valor mínimo de Kt/V preconizado para pacientes tratados com HF. O presente estudo nos possibilitou uma correlação entre volume de reposição por Kg de peso e *singlepool* Kt/V e a elaboração da fórmula descrita a seguir:

Equação de relação entre volume de reposição, *singlepool* Kt/V e peso para prescrição em HF:

$$VR = (spKt/V - 0,414) \times 1,6759 Ps$$

Com esta fórmula, podemos calcular o quanto de convecção (volume de reposição) será necessário para se alcançar um valor de Kt/V *singlepool* previamente estabelecido. Esta fórmula não foi aplicada neste estudo e precisa ser testada na prática clínica para que seja validada. Como já observado em outros estudos o aumento do fluxo sanguíneo e tempo de diálise também são determinantes para o aumento da eficiência da terapia.

5.1 Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, foi avaliada apenas uma sessão de tratamento em cada método. Em segundo lugar, com um pequeno número de pacientes, nossos resultados podem não ser inteiramente aplicáveis à toda população em diálise. Por fim, não podemos fazer qualquer associação entre dose de diálise em HDF-OL e sobrevida devido à falta de seguimento dos pacientes do estudo.

Estudos multicêntricos envolvendo maior número de pacientes serão necessários para determinar se a maior remoção de solutos está intimamente associada com menor mortalidade.

CONCLUSÃO

O presente estudo mostra que a dose de diálise avaliada pela massa extraída de solutos pequenos e de β_2 microglobulina não é diferente entre as modalidades de HDC e HDF-OL sendo a HF-OL menos favorável na extração de pequenos solutos.

A depuração e o Kt/V_{DQ} de β_2 - μ cg foram maiores em HDF-OL e HF-OL, no entanto, observamos que este aumento não correspondeu à maior extração do soluto.

A dose de diálise avaliada pelo modelo de cinética de uréia e pela DDQ mostrou que a HDC e HDF-OL são modalidades semelhantes quando aplicadas 3X/semana em 4 horas.

A HDF-OL não foi superior à HDC de alto fluxo quanto à extração de solutos.

REFERÊNCIAS

1. Ricardo Cintra Sesso, *et al.* Relatório do censo brasileiro de diálise de 2011. *J Bras Nefrol* 2011;33(4):442-447.
2. Khan SS, Xue JL, Kazmi WH *et al.* Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 2005; 67: 1038–1046.
3. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J *et al.* Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 108–120.
4. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK *et al.* Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:415–424.
5. Dalton, RN. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [online]. 2011, vol.47, n.1, pp. 08-11. ISSN 1676-2444.
6. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol*, v. 13, p. 2140-4, 2002.
7. Van Holder R, Cornelius R, Dhondt A, Lamiere N. The role of trace elements in uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 17(suppl 2):2-8, 2002.
8. Boure T, Van Holder R. Biochemical and clinical evidence for uremic toxicity. *Artif Organs* 28 (3): 248-253, 2004.
9. Van Holder R, Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol* 10: 1815-1823, 1999.
10. Niwa T. Mass spectrometry in the search for uremic toxins. *Mass Spec Rev* 16: 307-322, 1997.
11. Sabbaga E, Franco RJS, Ianhez E. Uremia – sintomas e sinais iniciais e análise da sobrevivência. *Ver Hosp Clin Fac Med S Paulo* 35 (1): 13-16, 1980.
12. Bergstrom J. Uremia is not intoxication. *Kidney Int* 28 (suppl 17): S2-S4, 1985.
13. Mujais SK. Protein permeability in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Suppl 1) 10-14, 2000.
14. Kabanda A, Jadoul M, Pochet JM, *et al.* Determinants of the serum concentration of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 45: 1689-1696, 1994.

15. Clark WR, Winchester JF. Middle molecules and small-molecular-weight proteins in ESRD: Properties and strategies for their removal. *Adv Renal Replac Ther.* 10: 270-278, 2003.
16. Van Holder R, Glorieux G, Smet R, Lamiere N. European uremic toxin work group (EUTox). New insights in uremic toxins. *Kidney Int* 63 (Suppl 84): S6-S10, 2003.
17. European Uremic Toxin Work Group. Review on uremic toxins: classification, concentration and interindividual variability. *Kidney Int* 63: 1934-1943, 2003.
18. Bright R. Cases and observation illustrative of renal diseases accompanied by the secretion of albuminous urine. *Guy Hosp Rep* 1: 379, 1836.
19. Luders C. Avaliação do transporte e cinética de solutos em pacientes submetidos à hemodiálise diária de alto fluxo, alta eficiência e curta duração [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.153 p.
20. Daugirdas JT. Physiologic Principles and Urea Kinetic Modeling. In Handbook of Dialysis, 4th Edition. Daugirdas, John T.; Blake, Peter G.; Ing, Todd S. 2007 Lippincott Williams & Wilkins.
21. Ronco C. Backfiltration: a controversial issue in modern dialysis. *Int J Artif Organs.* 11: 69–74, 1998.
22. Ronco C, Ballestri M, Gappelli G: Dialysis membranes in convective treatments. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl 2):31–36.
23. Clark WR, Macias WL, Molitoris BA, Wang NHL: β 2-Microglobulin membrane adsorption: equilibrium and kinetic characterization. *Kidney Int* 1994; 46:1140–1146.
24. Clark WR, Macias WL, Molitoris A, Wang NHL: Plasma protein adsorption to highly permeable hemodialysis membranes. *Kidney Int* 1995; 48:481–488.
25. Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ: Effect of membrane composition and structure on performance and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56:2005–2015.
26. Ronco C, Brendolan A, Everard P, et al: Cellulose triacetate: another membrane for continuous renal replacement therapy. *J Nephrol* 1999; 12:241–247.

27. Ekonoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al, for the HEMO study group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New Engl J Med* 347: 2010-2019, 2002.
28. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, Jacobson S.H, Czekalski S, Ronco C, and Vanholder R, for the Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients. *JASN* March 2009 vol. 20 no. 3; 645-654.
29. Rockel A, Hertel J, Fiegel P, Abdelhamid S, Panitz N, Walb D: Permeability and secondary membrane formation of a high flux polysulfone hemofilter. *Kidney Int* 1986;30:429–432.
30. Lysaght MJ: Evolution of hemodialysis membranes; in Bonimini V, Berland Y (eds): *Dialysis Membranes: Structure and Predictions. Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 1995, vol 113, pp 1–10.
31. Ronco C, Brendolan A, Everard P, et al: Cellulose triacetate: another membrane for continuous renal replacement therapy. *J Nephrol* 1999;12:241–247.
32. Hoenich N, Woffindin C, Cox P, Goldfinch M, Roberts S: Clinical characterization of Dicea, a new cellulose membrane for haemodialysis. *Clin Nephrol* 1997;48:253–259.
33. Locatelli F, Marcelli D, Conte F et al. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Kidney Int* 1999; 55: 286–293.
34. Santoro A, Mancini E, Zucchelli P: The impact of haemofiltration on the systemic cardiovascular response. *Nephrol Dial Transplant* 15:S49-S54, 2000 (suppl 2).
35. Andrulli S, Colzani S, Mascia F, Lucchi L, Stipo L, Bigi MC, Crepaldi M, Redaelli B, Albertazzi A, Locatelli F: The role of blood volume reduction in the genesis of intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 40: 1244–1254, 2002.
36. Tislér A, Akócsi K, Borbás B, Fazakas L, Ferenczi S, Gorogh S, Kulcsár I, Nagy L, Sámik J, Szegedi J, Tóth E, Wágner G, Kiss I: The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 18:2601–2605, 2003.
37. Zellweger M, Querin S, Madore F. Measurement of blood volume during hemodialysis is a useful tool to achieve safely adequate dry weight by enhanced ultrafiltration. *Asaio J* 2004; 50: 242–245.

38. Al-Hilali N, Al-Humoud HM, Ninan VT et al. Profiled hemodialysis reduces intradialytic symptoms. *Transplant Proc* 2004; 36: 1827–1828.
39. Gueler F, Gwinner W, Schiborr C et al. Biocompatibility parameters of different dialysis membranes assessed during systemic inflammation. *Blood Purif* 2005; 23: 196–202.
40. Ledebø I. Ultrapure dialysis fluid – direct and indirect benefits in dialysis therapy. *Blood Purif* 2004; 22(Suppl 2): 20–25.
41. Lysaght M: The history of hemofiltration; in Henderson LW, Quellhorst EA, Baldamus CA, Lysaght MJ (eds): *Hemofiltration*. Berlin, Springer, 1986, pp. 1–13.
42. Henderson LW: The beginning of hemofiltration; in Schaefer K, Koch K, Quellhorst E, von Herrath D (eds): *Hemofiltration. Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 1982, pp 1–19.
43. Henderson LW: Present status of hemofiltration; in Chang TMS (ed): *Artificial Kidney, Artificial Liver and Artificial Cells*. New York, Plenum Publishers, 1978, pp 39–46.
44. Antonio Santoro, Elena Mancini, Roberto Bolzani, Rolando Boggi, Leonardo Cagnoli, Angelo Francioso, Maurizio Fusaroli, Valter Piazza, Renato Rapanà and Giovanni F.M. Strippoli. The Effect of Online High-flux Hemofiltration Versus Low-flux Hemodialysis on Mortality in Chronic Kidney Failure: A Small Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 52, No 3 (September), 2008: pp 507-518.
45. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini L A, Basile C, David S, Feriani M, Montagna G, Di Iorio B, Memoli B, Cravero R, Battaglia G, Zoccali C. Hemofiltration and Hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *Kidney International* (2006) 69, 2087-2093. doi: 10.1038/sj.ki.5000447; published online 26 April 2006.
46. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Asproni E, Ledebø I, Cossu M, Ferrara R, Ganadu M, Cadinu F, Serra G, Cabiddu G, Sau G, Casu D, Passaghe M, Bolasco F, Pistis R, Ghisu T; Second Sardinian Multicentre Study. Predilution haemofiltration - the Second Sardinian Multicentre Study: comparisons between haemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Jun;16(6):1207-1213.
47. Padrini R, Canova C, Conz P, Mancini E, Rizzioli E, Santoro A. Convective and adsorptive removal of β 2-microglobulin during predilutional and postdilutional hemofiltration. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 2331–2337.

48. Briones J. L. T. Convection versus diffusion: Is it time to make the change? *Nefrologia* 2009;29(6):594-603 | Doi:10.3265/Nefrologia.2009.29.6.567 2.en.full.
49. Leber H, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schutterle G: Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis. *Artif Organs* 1978;2:150–153.
50. Henderson LW: Historical overview and principles of hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1980;9:220–221.
51. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, K Klassen P, Port FK: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 69: 2087–2093, 2006.
52. Ronco C, La Greca G: The role of technology in hemodialysis; in Ronco C, La Greca G (eds): *Hemodialysis Technology. Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2002, vol 137, pp 1–12.
53. Maduell F: Hemodiafiltration. *Hemodial Int* 2005; 9:47–55.
54. Santoro A, Conz PA, De Cristofaro V, Acquistapace I, Gaggi R, Ferramosca E, Renaux JL, Rizzioli E, Wratten ML: Mid-dilution: the perfect balance between convection and diffusion; in Ronco C, Brendolan A, Levin NW (eds): *Cardiovascular Disorders in Hemodialysis. Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2005, vol 149, pp107–114.
55. Canaud B, Chenine L, Renaud S, Leray-Moragues H. Optimal Therapeutic Conditions for Online Hemodiafiltration. *Hemodiafiltration – A New Era. Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2011, vol 168, pp 28–38.
56. Canaud B, Levesque R, Krieter D, Desmeules S, Chalabi L, Moragues H, Morena M, Cristol JP: On-line hemodiafiltration as routine treatment of end-stage renal failure: why pre-or mixed dilution mode is necessary in on-line hemodiafiltration today? *Blood Purif* 2004;22(suppl 2):40–48.
57. Maduell F, Arias M, Garro J, Vera M, Fontseré N, Barros X, Massó E, Martina MN, Sentis A, Durán C, Bergada E, Cases A, Campistol JM. Guidelines for automated manual infusion: a practical way of prescribing postdilution *online* haemodiafiltration. *Nefrologia* 2010; 30(3):349-53 | Doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Apr.10411.
58. Canaud B, Bosc JY, Leray-Moragues H, et al. On-line hemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 1:60–67.

59. Lonnemann G. Assessment of the quality of dialysate. *Nephrol Dial transplant*. 1998; 5:17–20.
60. Hoenich NA. Membranes and filters for haemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2007;158:57-67.
61. Ronco C. Fluid mechanics and crossfiltration in hollow-fiber hemodialyzers. *Contrib Nephrol*. 2007;158:34-49.
62. Kerr PB, Argiles A, Flavier JL, Canaud B, Mion CM. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: A long-term longitudinal study. *Kidney Int*. 1992; 41:1035– 1040.
63. Canaud B, Bosc JY, Leblanc M, Garred LJ, Vo T, Mion C. Evaluation of high-flux hemodiafiltration efficiency using an on-line urea monitor. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31:74– 80.
64. Pedrini L.A., De C., Comelli M., Casino F.G., Prencipe M., Baroni A., Campolo G., Manzoni C., Coli L., Ruggiero P., Acquistapace I., Auriemma L. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Aug;26(8):2617-24. Epub 2011 Jan 18.
65. Shinzato T, Kobayakawa H, Maeda K. Comparison of various treatment modes in terms of beta 2-microglobulin removal: Hemodialysis, hemofiltration, and push/pull HDF. *Artif Organs*. 1989; 13:66–70.
66. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:49–54.
67. Maduell F, del Pozo C, Garcia H, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14:1202.
68. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int*. 1996;50:1293.
69. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and highflux hemodialysis: A prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11:2344–2350.
70. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15:43–48.

71. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int.* 1999;55:286–293.
72. Ercan Ok, Gulay Asci, Ebru Sevinc Ok, Fatih Kircelli, Mumtaz Yilmaz, Ender Hur, Meltem Sezis Demirci, Oner Ozdogan, Cenk Demirci, Soner Duman, Ali Basci, Siddig momin Adam, Murat Zengin, Gultekin Suleymanlar, Mehmet Ozkahya and On Behalf. 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; 28:192–202.
73. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. Effect of online haemodiafiltration on all cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23 1087-1096.
74. Canaud B, Kerr P, Argiles A, Flavier JL, Stec F, Mion C. Is hemodiafiltration the dialysis modality of choice for the next decade? *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 41]: S296-S299.
75. Mion M, Kerr PG, Argiles A, Canaud B, Flavier JL, Mion CM. Haemodiafiltration in high-cardiovascular-risk patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7:453–454.
76. Altieri P, Sorba G, Sardinian Study Group on Hemofiltration On-line. et al. Comparison between hemofiltration and hemodiafiltration in a long-term prospective cross-over study. *J Nephrol.* 2004; 17:414–422.
77. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Bohler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:1616–1622.
78. Santoro A, Mancini E, Canova C, Mambelli E. Thermal balance in convective therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:vii41–vii45.
79. Van Tellingen A, Grooteman MP, Schoorl M, et al. Intercurrent clinical events are predictive of plasma C-reactive protein levels in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62:632.
80. Canaud B, Wizemann V, Pizzarelli F, et al. Cellular interleukin-1 receptor antagonist production in patients receiving on-line haemodiafiltration therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16:2181
81. Deppisch RM, Beck W, Goehl H, et al. Complement components as uremic toxins and their potential role as mediators of microinflammation. *Kidney Int.* 2001; 78(Suppl):271.

82. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int.* 2002; 80:115.
83. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997; 52:1096–1010.
84. Schwalbe S, Holzhauer M, Schaeffer J, Galanski M, Koch KM, Floege J. Beta 2-microglobulin associated amyloidosis: A vanishing complication of long-term hemodialysis? *Kidney Int.* 1997; 52:1077–1083.
85. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif.* 2002; 20:357–363.
86. Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: What is the evidence base? *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:29–35.
87. Sitter T, Bergner A, Schiff H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15:1207–1211.
88. Canaud B, Chenine L, Renaud S, Leray H. Optimal therapeutic conditions for online hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2011;168:28-38.
89. Ledebro I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration - optimal efficiency and safety. *NDT Plus.* 2010 Feb;3(1):8-16.
90. Vaslak L, Major L, Berta K, et al. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006; 24:163-173.
91. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and haemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1798-1807.
92. Manente M, Thomé FS, Manfro, RC. Reprodutibilidade dos Parâmetros de Adequação da Hemodiálise Crônica. *J Bras Nefrol* Volume XXVI - nº 4 - Dezembro de 2004.
93. Francisco Locatelli. *Kidney International*, Vol. 66, Supplement 89 (2004), pp. S1–S2
94. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity. Report from the National Cooperative Dialysis Study. *New Engl J Med* 305:1176-1181, 1981.

95. Renal Physicians Association Working Committee on clinical practice guidelines on adequacy of hemodialysis. *Clinical Practice Guideline* Number 1. Washington DC, RPA. 1993.
96. National Kidney Foundation: NKF-DOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy. 2000. *Am J Kidney Dis* 37 (Suppl1): S7-S64, 2001.
97. T. Shinzato, S. Nakai, T. Akiba, C. Yamazaki, R. Sasaki, T. Kitaoka, K. Kubo, T. Shinoda, K. Kurokawa, F. Marumo, T. Sato and K. Maeda. Survival in long-term haemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* (1996) 11: 2139-2142.
98. Parker TF, Hunsicker L, Huang W, Lew N, Lowrie EG. Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 23: 670-680, 1994.
99. Leypold JK, Cheung AK, Carroll CE, Stannard DC, Pereira BJG, et al. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 33: 349-355, 1999.
100. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 13(5):1307-20, 2002.
101. Gotch FA, Levin LN, Port FK, Wolfe RA, Uehlinger DE. Clinical Outcome relative to the dose of dialysis is not what you think: The fallacy of the mean. *Am J kidney Dis* 30(1): 1-15, 1997.
102. Depner TA, Gotch AF, Port KF, Wolfe RA, Blake PG, Lindsay RM, Locatelli F. How will the results of the HEMO Study impact dialysis practice? *Semin Dial* 16 (1): 8-11, 2003.
103. Depner TA. Why daily dialysis is better: solute kinetics. *Semin Dial* 12 (6): 462-471, 1999.
104. Blake PG. Adequacy of dialysis revised. *Kidney Int* 63: 1587-1599, 2003.
105. Ward RA, Greene T, Hartmann B et al. Resistance to intercompartmental mass transfer limits beta2 microglobulin removal by post-dilution haemodiafiltration. *Kidney Int* 2006; 69: 1431-1437.
106. Daelemans RA, D'Haese PC, De Broe ME. Dialysis. *Semin Nephrol* 21 (2): 204-212, 2001.

107. Argilés A, Ficheux A, Thomas M, Bosc JY, Kerr PG, Lorho R, Flavier JL, Stec F, Adélé C, Leblanc M, Garred LJ, Canaud B, Mion H, Mion CM: Precise quantification of dialysis using continuous sampling of spent dialysate and total dialysate volume measurement. *Kidney Int* 52:530-537, 1997.
108. Cheng YL, Shek CC, Wong FK, Choi KS, Chau KF, Ing TS, Li CS. Determination of the solute removal index for urea by using a partial spent dialysate collection method. *Am J Kidney Dis*. 1998 Jun;31(6):986-90. Erratum in: *Am J Kidney Dis* 1998 Oct;32(4):704.
109. Cheng YL, Shek CC, Wong AK, Wong FK, Chau KF, Li CS. A partial dialysate collection method. *Int J Artif Organs*. 1997 Jan;20(1):14-7.
110. Charytan C, Gupta B, Meindel N, Spinowitz B: Fractional direct dialysis quantification: a new approach for prescription and monitoring hemodialysis therapy. *Kidney Int* 50:1845-1849, 1996.
111. Lima EQ, Yu L, Burdmann E. Avaliação da Eficiência Dialítica Através da Quantificação Direta do Dialisato em Pacientes com Insuficiência Renal Aguda Submetidos à Hemodiálise Prolongada. *J Bras Nefrol* 2006;28(4): 204-207.
112. Mactier RA, Madi AM, Allam BF. Comparison of high-efficiency and standard haemodialysis providing equal urea clearances by partial and total dialysate quantification. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Jun;12(6):1182-6.
113. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995;2:295-304.
114. Daugirdas JT. Physiologic Principles and Urea Kinetic Modeling. In *Handbook of Dialysis*, 4th Edition. Daugirdas, John T.; Blake, Peter G.; Ing, Todd S. 2007 Lippincott Williams & Wilkins.
115. Daugirdas JT. Dialysis adequacy and kinetics. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000 Nov;9(6):599-605.
116. Leypoldt JK, Jaber BL and Zimmerman DL. Predicting treatment dose for novel therapies using urea standard Kt/V. *Semin Dial*, 17 (2004), pp. 142–145.
117. F.A. Gotch, The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant*, 13 suppl 6 (1998), pp. S10–S14.
118. Greene T, Daugirdas JT, Depner TA, Gotch F, Kuhlman M; Frequent Hemodialysis Network Study Group; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; National Institutes of Health. Solute

clearances and fluid removal in the frequent hemodialysis network trials. *Am J Kidney Dis*. 2009 May;53(5):835-44. Epub 2009 Apr 1.

119. Ellis PW, Malchesky PS, Magnusson MO, Goormastic M, Nakamoto S. Comparison of two methods of kinetic modeling. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*.

120. Kanagasundaram NS, Posch A, Larive AB, Paganini EP, Van Lente F. Direct dialysis quantification: investigation of the impact of dialysate preservation techniques on solute assays. *Blood Purif*. 2004;22(5):435-9.

121. Lim PS, Lee HP, Kho B, Yu YL, Chang SC, Lin YY, Yang CC, Wang TH, Kuo SY, Lin LC. Evaluation of pre- and postdilutional on-line hemodiafiltration adequacy by partial dialysate quantification and online urea monitor. *Blood Purif*. 1999;17(4):199-205.

122. Mactier RA, Madi AM, Allam BF. Comparison of high-efficiency and standard haemodialysis providing equal urea clearances by partial and total dialysate quantification. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Jun;12(6):1182-6.

123. Bosticardo GM, Avalor U, Giacchino F, Molino A, Alloatti S. Accuracy of an on-line urea monitor compared with urea kinetic model and direct dialysis quantification. *ASAIO J*. 1994 Jul-Sep;40(3):M426-30.

124. Odell RA, Slowiaczek P, Moran JB, Schindhelm, K: Beta2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1991;39:909-919.

125. Schiff H: Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur J Med Res* 12: 26-33, 2007.

126. Depner TA. Why daily dialysis is better: solute kinetics. *Semin Dial* 12 (6): 462-471, 1999.

127. Depner TA. Daily haemodialysis efficiency: an analysis of solute kinetics. *Adv Renal Replac Ther* 8(4): 227-235, 2001.

128. Blake PG. Adequacy of dialysis revised. *Kidney Int* 63: 1587-1599, 2003.

129. Scheneditz D, Daugirdas JT. Compartment effects in hemodialysis. *Semin Dial* 14(4): 271-277, 2001.

130. Detlef H. Krieter et al. Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 25: 212-218.

131. Meert N, Beerenhout C, Schepers E, Glorieux G, Kooman J, Vanholder R. Evolution of protein-bound uraemic solutes during predilution haemofiltration. *J Nephrol*. 2009; 22:352–357.
132. Munoz R, Gallardo I, Valladares E, Saracho R, Martinez I, Ocharan J, Montenegro J. Online hemodiafiltration: 4 years of clinical Experience. *Hemodialysis International* 2006; 10: S28–S32.
133. Kopple JD, Jones MR, Keshaviah PR, Bergstrom J, Lindsay RM *et al*. A proposed glossary for dialysis kinetics. *Am J Kidney Dis* 26: 963-981, 1995.
134. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of dialysis, editado por Lippincott Williams & Wilkins, 3ªed: pp 2001.
135. National Kidney Foundation: NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy,2000. *Am J Kidney Dis* 37 (Suppl 1): S7-S64, 2001.
136. Mactier RA, Madi AM, Allan BF. Comparison of high-efficiency and standard haemodialysis providing equal urea clearance by partial and total dialysate quantification. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1182-1186, 1997.
137. Depner TA, Keshaviah PR, Ebben JP, Emerson PF, Collins AJ, et al. Multicenter clinical validation of an on-line monitor of dialysis adequacy. *J Am Soc Nephrol* 7: 464-471, 1996
138. Katopodis KP, Hoenich NA. Accuracy and clinical utility of dialysis dose measurement using online ionic dialysance. *Clin Nephrol* 57 (2): 215-220, 2002.
139. Bolasco P, Altieri P, Sorba G, Ferrara R, Serra G, Cadinu F, Passaghe M, Piras A, Calvisi L, Pistis R and Ghisu T. Adequacy in predilution haemofiltration: Kt/V or infusion volume? *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15 [suppl 2]: 60-64.