Natália Corrêa Vieira de Melo

**Impacto do reprocessamento de dialisadores
de alto fluxo e alta eficiência sobre o
transporte de solutos em sessões de
hemodiafiltração *online* curta diária**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia
Orientadora: Profa. Dra. Rosa Maria Affonso Moysés

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

Melo, Natália Corrêa Vieira de

Impacto do reprocessamento de dialisadores de alto fluxo e alta eficiência sobre o transporte de solutos em sessões de hemodiafiltração *online* curta diária / Natália Corrêa Vieira de Melo. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.

Orientadora: Rosa Maria Affonso Moysés.

Descritores: 1.Diálise renal/métodos 2.Hemodiafiltração/métodos
3.Microglobulina-2 beta/sangue 4.Ureia/sangue 5.Falência renal crônica
6.Soluções para hemodiálise/química 7.Soluções para hemodiálise/efeitos adversos
8.Soluções para diálise/química

USP/FM/DBD-344/13

DEDICATÓRIA

A meu marido, Alfredo Santana, amor de minha vida, companheiro em minha caminhada.

A meus pais, Nara e Carlos Alberto, sem cuja ajuda eu não teria nem nascido quanto mais chegado a lugar algum. Fonte eterna de incentivo e inspiração, essenciais para obtenção de meus objetivos.

A meu irmão, Ciro, meu melhor amigo, confidente, incentivador a cada minuto de minha jornada, desde muito cedo, até os dias atuais.

AGRADECIMENTOS

Inicial e principalmente, ao Dr. Manuel Carlos M. Castro, idealizador desse projeto, sem o qual nada teria sido possível. Meu especial muito obrigado por ter confiado e acreditado em mim, espero ter retribuído à altura.

À minha orientadora, Dra Rosa M. A. Moysés, por todo o apoio e força disponibilizados incondicionalmente.

À Dra. Rosilene M. Elias pelo auxílio, de essencial importância na análise estatística e forma final de apresentação desse estudo.

À enfermagem da hemodiálise da nefrologia da FMUSP, em especial à enfermeira Gillene Santos Ferreira, pelo auxílio essencial na coleta de dados para a presente tese.

Ao laboratório da nefrologia da FMUSP, pela importante ajuda na coleta, armazenamento e processamento das amostras desse estudo. Sem vocês, não teria sido possível a conclusão do presente estudo.

Aos pacientes do programa de hemodiálise diária da FMUSP, por terem aceitado participar desse estudo, sem os quais não teria sido possível a conclusão do mesmo.

A todos que me apoiaram e que confiaram na conclusão desse estudo, meu muito obrigado.

Esta dissertação ou 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. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia 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.

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

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

RESUMO

ABSTRACT

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	História da Hemodiálise	2
1.1.1	Início da hemodiálise na Doença Renal Crônica	4
1.1.2	Breve histórico da hemodiálise no Brasil	6
1.1.3	Surgimento e evolução da hemodiálise crônica diária	7
1.1.4	Origem da hemofiltração e da hemodiafiltração	11
1.2	Hemodiafiltração <i>Online</i> – Vantagens.....	14
1.2.1	Depuração de toxinas urêmicas	16
1.2.2	Anemia	18
1.2.3	Inflamação.....	19
1.2.4	Estabilidade cardiovascular.....	21
1.2.5	Nutrição.....	23
1.2.6	Mortalidade.....	24
1.2.7	Custos em relação à hemodiafiltração com bolsas estéreis	26
1.3	Modalidades de Hemodiafiltração	27
1.4	Hemodiafiltração <i>Online</i> - Requisitos Técnicos.....	29
1.4.1	Máquina de diálise	29
1.4.2	Qualidade do dialisato.....	30
1.4.3	Acesso Vascular	31
1.4.4	Dialisador.....	31
1.4.5	Prescrição e Volume Total de Reposição por Sessão	33
1.5	Reprocessamento de Dialisadores	34
2.	OBJETIVOS	37
2.1	Objetivos Primários	38
2.2	Objetivos Secundários.....	38
3.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	39
3.1	População do estudo.....	40
3.2	Características do tratamento dialítico	42
3.3	Características do Reprocessamento do Filtro.....	43

3.4	Método de coleta de amostras	44
3.5	Parâmetros avaliados nas amostras coletadas	45
3.6	Avaliação da Hemoconcentração.....	46
3.7	Avaliação da Estabilidade Hemodinâmica.....	46
3.8	Avaliação do impacto do reuso na remoção de solutos	47
3.9	Avaliação do impacto do reuso na adequação da diálise	48
3.10	Avaliação do impacto do reuso na cinética de moléculas médias	49
3.11	Análise estatística.....	50
4.	RESULTADOS	51
5.	DISCUSSÃO	65
5.1	Limitações.....	70
6.	CONCLUSÃO	71
7.	REFERÊNCIAS.....	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Modalidades de hemodiafiltração (HDF). (A) HDF pós-diluição; (B) HDF pré-diluição; (C) HDF mista com pressão transmembrana controlada por microprocessador.	28
Figura 2 –	Reprocessadora de Filtros de Hemodiálise.	43
Figura 3 –	(A) Aspecto da máquina de diálise utilizada, preparada para realização de sessão de hemodiafiltração, com bomba de infusão conectada à mangueira de drenagem. (B) Detalhe de bomba de infusão, conectada à mangueira de drenagem (seta vermelha), utilizada para coleta parcial e homogênea do dialisato a uma taxa de 1 L/h.	45
Figura 4 –	Massa Total extraída, diretamente quantificada, de β_2 -microglobulina ($MT_{DQ} \beta_2-m$) no 1º (HD1), 7º (HD7) e 13º (HD13) usos do dialisador em sessões de hemodiálise diária e no 1º (HDF1), 7º (HDF7) e 13º (HDF13) usos do dialisador em sessões de hemodiafiltração online diária.	57
Figura 5 –	Depuração, diretamente quantificada, de β_2 -microglobulina ($K_{DQ} \beta_2-m$) no 1º (HD1), 7º (HD7) e 13º (HD13) usos do dialisador em sessões de hemodiálise diária e no 1º (HDF1), 7º (HDF7) e 13º (HDF13) usos do dialisador em sessões de hemodiafiltração online diária.	58
Figura 6 –	Kt/V , diretamente quantificado, de β_2 -microglobulina ($Kt/V_{DQ} \beta_2-m$) no 1º (HD1), 7º (HD7) e 13º (HD13) usos do dialisador em sessões de hemodiálise diária e no 1º (HDF1), 7º (HDF7) e 13º (HDF13) usos do dialisador em sessões de hemodiafiltração online diária.	59
Figura 7 –	Perda Intradialítica de Albumina medida pela Massa Total extraída, diretamente quantificada (MT_{DQ}) de albumina no 1º (HD1), 7º (HD7) e 13º (HD13) usos do dialisador em sessões de hemodiálise diária e no 1º (HDF1), 7º (HDF7) e 13º (HDF13) usos do dialisador em sessões de hemodiafiltração online diária.	60
Figura 8 –	Volume de enchimento do dialisador no 1º (HD1), 7º (HD7) e 13º (HD13) usos do dialisador em sessões de hemodiálise diária e no 1º (HDF1), 7º (HDF7) e 13º (HDF13) usos do dialisador em sessões de hemodiafiltração online diária.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e perfil de marcadores inflamatórios dos pacientes em estudo.....	41
Tabela 2 – Peso, hemoglobina, hematócrito e concentração plasmática de solutos pré-diálise nas sessões analisadas de hemodiálise diária (HD-D) e de hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).....	52
Tabela 3 – Hemoconcentração, avaliada através da variação percentual pós/pré-diálise ($\Delta\%$) de peso, hematócrito, hemoglobina, proteína total e albumina, durante as sessões analisadas de hemodiálise diária (HD-D) e de hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).....	53
Tabela 4 – Estabilidade hemodinâmica, avaliada através da pressão arterial média (PAM) pré e pós-sessão de diálise e da variação (Δ) da PAM intradialítica, durante as sessões analisadas de hemodiálise diária (HD-D) e de hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).....	54
Tabela 5 – Massa total extraída (MT_{DQ}) de solutos de baixo peso molecular durante sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).....	54
Tabela 6 – Depuração quantificada de forma direta (K_{DQ}) de pequenos solutos em sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).....	55
Tabela 7 – Adequação de diálise, avaliada pelo single-pool Kt/V (spKt/V), equilibrated Kt/V (eKt/V), standard Kt/V (stdKt/V) e do Kt/V diretamente quantificado (DDQ Kt/V), em sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).....	56
Tabela 8 – Correlação do volume de enchimento do dialisador com a dose de diálise ofertada, avaliada pelo single-pool Kt/V (spKt/V), equilibrated Kt/V (eKt/V), standard Kt/V (stdKt/V) e pelo Kt/V diretamente quantificado (DDQ Kt/V), em sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).....	62
Tabela 9 – Correlação do volume de enchimento do dialisador com a massa total extraída (MT_{DQ}) de ureia, fósforo, creatinina, ácido úrico, β_2 -microglobulina (β_2 -m) e	

albumina, em sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).....	63
---	----

Tabela 10 – Correlação do volume de enchimento do dialisador com a depuração (K_{DQ}) de ureia, fósforo, creatinina, ácido úrico e β 2-microglobulina (β 2-m), em sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).....	64
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AGEs	Produtos finais de glicação avançada
AIQ	Amplitude interquartil
ANOVA	Análise de Variância
β_2 -m	Microglobulina-2 beta
β_2 -microglobulina	Microglobulina-2 beta
CaPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
C_{β_2m}	Concentração plasmática de β_2 -microglobulina no meio da sessão
C_d	Concentração no dialisato
$C_{d\beta_2}$	Concentração de β_2 -microglobulina no dialisato
C_i	Concentração plasmática pré-diálise
C_f	Concentração plasmática pós-diálise
C_m	Concentração plasmática no meio da sessão de diálise
C_{pwm}	Concentração de ureia na água plasmática no meio da sessão de diálise
C_{prot}	Concentração plasmática de proteína
CONTRAST	<i>Convective Transport Study</i>
$\Delta\%$	Variação percentual pós/pré-diálise
Δ PAM	Variação intradialítica da pressão arterial média
DDQ Kt/V	<i>Direct Dialysis Quantification Kt/V</i>
DOPPS	<i>Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i>
DP	Desvio padrão
Dr.	Doutor
DRCT	Doença renal crônica em estágio terminal
eKt/V	<i>Equilibrated Kt/V</i>
et al.	E outros

EuCliD	<i>European Clinical Database Network</i>
EU/mL	Unidade de endotoxinas por mililitro
EUToX	<i>European Uremic Toxin Group</i>
FAV	Fístula arteriovenosa
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FHN	<i>Frequent Hemodialysis Network</i>
g	Grama
g/dL	Grama por decilitro
HD	Hemodiálise
HD-D	Hemodiálise curta diária
HDF	Hemodiafiltração
HDF-OL	Hemodiafiltração <i>online</i>
HDF-OL-D	Hemodiafiltração <i>online</i> curta diária
HEMO study	<i>Hemodialysis Outcomes study</i>
HF	Hemofiltração
K_0A	Coefficiente de transferência de massa
$K_{\beta 2}$	Depuração de β_2 -microglobulina pelo lado do dialisato
K_{DQ}	Depuração diretamente quantificada
Kg	Quilograma
Kt/V_{DQ}	Kt/V diretamente quantificado
K_{uf}	Coefficiente de ultrafiltração
IL-6	Interleucina-6
L	Litro
L/h	Litro por hora
m ²	Metro quadrado
min	Minuto

mg	Miligrama
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/L	Miligrama por litro
µg/mL	Micrograma por mililitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
mL	Mililitro
mL/h/mmHg	Mililitro por hora por milímetro de mercúrio
mL/min	Mililitro por minuto
MPO study	<i>Membrane Permeability Outcome study</i>
MT _{DQ}	Massa Total extraída Diretamente Quantificada
ng/mL	Nanograma por mililitro
PAM	Pressão Arterial Média
PCR	Proteína C reativa
PTFE	Politetrafluoroetileno
PTM	Pressão Transmembrana
Qd	Fluxo de dialisato
Qs	Fluxo de sangue
RISCAVID	<i>RISchio CARDiovascolare nei pazienti afferenti all' Area Vasta In Dialisi</i>
RR	Risco relativo
spKt/V	<i>Single-pool Kt/V</i>
stdKt/V	<i>Standard Kt/V</i>
ton	Tonelada
U	Unidade
UFC/mL	Unidades formadoras de colônia por mililitro
Vtd	Volume total de dialisato
vs.	Versus

RESUMO

Melo NCV. Impacto do Reprocessamento de Dialisadores de Alto Fluxo e Alta Eficiência sobre o Transporte de Solutos em sessões de Hemodiafiltração online Curta Diária [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: Não há estudos que avaliem o impacto da reutilização do dialisador na remoção de solutos em sessões de hemodiafiltração online curta diária (HDF-OL-D). **Objetivo:** Avaliar o impacto do reuso do dialisador na dose do tratamento, na cinética de β_2 -microglobulina e na extração de solutos em sessões de HDF-OL-D e comparar com sessões de hemodiálise curta diária de alto fluxo (HD-D). **Métodos:** Foram incluídos 14 pacientes do programa de HD-D. Foram coletadas amostras de sangue pré, no meio e pós-diálise e amostras do dialisato no 1º, 7º e 13º usos do dialisador em sessões de HD-D e de HDF-OL-D. **Resultados:** A massa total extraída (MT_{DQ}) e a depuração (K_{DQ}) diretamente quantificada dos solutos pequenos (ureia, fósforo, creatinina e ácido úrico), bem como a dose de diálise ofertada, foram semelhantes quando o 1º, 7º e 13º usos do dialisador em sessões de HD-D foram comparados, respectivamente, ao 1º, 7º e 13º usos em sessões de HDF-OL-D. A MT_{DQ} e a K_{DQ} dos solutos pequenos e a dose de diálise foram semelhantes entre os usos do dialisador tanto em sessões de HD-D e quanto em sessões de HDF-OL-D. A MT_{DQ} , a K_{DQ} e o Kt/V diretamente quantificado (Kt/V_{DQ}) de β_2 -microglobulina foram maiores em sessões de HDF-OL-D do que nos respectivos usos do dialisador em sessões de HD-D. Não houve diferença quanto à cinética de β_2 -microglobulina, avaliada pela MT_{DQ} , K_{DQ} ou Kt/V_{DQ} , entre o 1º, 7º e 13º usos do dialisador em sessões de HD-D nem em sessões de HDF-OL-D. Na HDF-OL-D, a perda intradialítica de albumina foi significativamente diferente entre os usos do dialisador ($p<0,001$), estando reduzida no 7º e 13º usos, quando comparados ao 1º uso do dialisador. Não houve correlação entre o volume de enchimento do dialisador e a MT_{DQ} e a K_{DQ} de moléculas pequenas em nenhum dos métodos dialíticos estudados. Em sessões de HDF-OL-D, foi observada uma correlação fraca entre o volume de enchimento do dialisador e a K_{DQ} de β_2 -microglobulina, não percebida com a MT_{DQ} ou o Kt/V_{DQ} de β_2 -microglobulina. **Conclusão:** O reprocessamento de dialisadores de alto fluxo e alta eficiência não resulta em comprometimento da dose do tratamento, da cinética de β_2 -microglobulina nem da extração de solutos em sessões de HDF-OL-D. A extração de β_2 -microglobulina foi maior em sessões de HDF-OL-D do que em sessões de HD-D, sem diferenças significativas na remoção dos demais solutos. O reprocessamento do filtro, em sessões de HDF-OL-D, resultou numa redução significativa da perda intradialítica de albumina. Não parece haver influência do volume de enchimento do filtro na extração de solutos em nenhum dos métodos de diálise estudados.

Descritores: Diálise renal/métodos; Hemodiafiltração/métodos; Microglobulina-2 beta/sangue; Ureia/sangue; Falência renal crônica; Soluções para hemodiálise/química; Soluções para hemodiálise/efeitos adversos; Soluções para diálise/química.

ABSTRACT

Melo NCV. Impact of Reprocessing High-Flux, High-Efficiency Polysulfone Dialyzers on Solutes Removal in Short Daily Online Hemodiafiltration [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

Introduction: There no studies evaluating the impact of dialyzer reutilization on solute removal in daily online hemodiafiltration (D-OL-HDF) sessions. **Objectives:** Our aim was to evaluate the impact of dialyzer reuse on solute extraction, β_2 -microglobulin kinetics and dialysis dose in D-OL-HDF and compare to those in high-flux short daily hemodialysis (D-HD). **Methods:** 14 patients undergoing a D-HD program were included. Pre, middle and post-dialysis blood samples and effluent dialysate were collected in the 1st, 7th and 13th dialyzer uses in D-HD sessions and in D-OL-HDF sessions. **Results:** Directly quantified small solute (urea, phosphorus, creatinine and uric acid) total mass removal (TM_{DQ}) and clearance (K_{DQ}), as well as dialysis dosis, were similar when the 1st, 7th and 13th dialyzer D-HD uses were compared to the 1st, 7th and 13th D-OL-HDF uses. TM_{DQ} and K_{DQ} of small solutes and dialysis dose were similar among dialyzer uses in D-HD sessions and also in D-OL-HDF sessions. β_2 -microglobulin TM_{DQ} , K_{DQ} and directly quantified Kt/V (Kt/V_{DQ}) were statistically higher in D-OL-HDF dialyzer uses than in the respective D-HD uses. There was no difference in β_2 -microglobulin kinetics, evaluated by TM_{DQ} , K_{DQ} or Kt/V_{DQ} , among 1st, 7th and 13th uses in D-OL-HDF sessions or in D-HD sessions. In D-OL-HDF, albumin loss was significantly different among studied dialyzer uses ($p<0.001$), being reduced in the 7th and 13th dialyzer uses, when compared to the first use. There was no correlation between dialyzer priming volume and small molecules TM_{DQ} , K_{DQ} in neither analyzed dialytic method. In D-OL-HDF sessions, it was observed a week correlation between dialyzer priming volume and β_2 -microglobulin K_{DQ} , not observed with β_2 -microglobulin MT_{DQ} or Kt/V_{DQ} . **Conclusion:** High flux, high efficiency dialyzer reprocessing did not did result in a reduction of the offered dialysis dose, β_2 -microglobulin kinetics or solute extraction in D-OL-HDF. β_2 -microglobulin removal was greater in D-OL-HDF than in D-HD sessions, without difference in other solutes extraction. There was a significant reduction in intradialytic albumin loss with dialyzer reprocessing in D-OL-HDF sessions. Dialyzer priming volume does not appear to influence solute removal in neither analyzed dialytic method.

Descriptors: Renal Dialysis/methods; Hemodiafiltration/methods; beta 2-Microglobulin/blood; Urea/blood; Chronic Kidney Failure; Hemodialysis Solutions/chemistry; Hemodialysis Solutions/adverse effects; Dialysis Solutions/chemistry.

1. INTRODUÇÃO

1.1 História da Hemodiálise

A primeira hemodiálise (HD) descrita na literatura foi realizada por Abel et al., em 1913, em coelhos e, posteriormente, em cães (1). Essa hemodiálise foi denominada de “vividifusão” ou “vividialise”, porque era realizada em um organismo vivo. No “rim artificial”, desenvolvido por Abel, o sangue passava por tubos cilíndricos de colódio, que funcionavam como membrana de diálise. O anticoagulante utilizado era a hirudina (1-3).

Georg Hass, em 1924, foi o primeiro a realizar hemodiálise em humanos, na Universidade de Geissen, Alemanha. Para realizar a hemodiálise, Hass utilizou um “rim tubular”, desenvolvido por ele próprio, cuja membrana de diálise era de colódio. Inicialmente, foi utilizada hirudina como anticoagulante. Posteriormente, em 1927, a hirudina foi substituída pela heparina, com o intuito de evitar as reações alérgicas à hirudina. Georg Hass era um observador astuto e, durante as 11 sessões de HD que realizou, descreveu diversos fenômenos tipicamente relacionados à diálise, como o efeito da ultrafiltração na hipervolemia e na hipertensão e a redução do volume urinário pós-diálise (4,5).

Todavia, apesar de, retrospectivamente, as primeiras hemodialis em humanos realizadas por Haas serem consideradas uma descoberta revolucionária, é importante ressaltar que, na época, sua descoberta não foi reconhecida nem apoiada pela comunidade médica. Ao contrário, a comunidade médica da época criticou os trabalhos de Haas, por acreditarem que remover toxinas urêmicas sem impedir o processo de contração renal não promoveria benefícios a longo prazo para o paciente. Isto posto, preferiu-se continuar realizando o tratamento já estabelecido para a síndrome urêmica, que consistia em indução de diarreia, sudorese forçada e sangria (5). Por motivo não totalmente esclarecido, Hass abandonou os

experimentos em hemodiálise. Talvez a recepção fria de seus achados pelos colegas e as críticas recebidas tenham sido os principais motivos (2,4, 5).

Desde a primeira HD em humanos realizada por Hass (4,5), aproximadamente 20 anos se passaram até que, em 1943, Willen Kolff demonstrou que a hemodiálise era um procedimento viável para salvar a vida de pacientes com insuficiência renal (6,7). Kolff desenvolveu um rim artificial em tambor rotativo para uso em humanos. O rim artificial de Kolff empregava, como membrana de diálise, tubos de celofane com uma superfície de aproximadamente 2m^2 , semelhante à dos glomérulos. Celofane era um material ideal porque não só era semipermeável, mas também era flexível e impermeável a bactérias e vírus. O anticoagulante utilizado foi a heparina. A dose de heparina utilizada foi de 400mg (52.000u), como dose de ataque, administrada de forma intravenosa no paciente, 400mg adicionada no circuito de diálise e 100mg (13.000u), como dose de manutenção, administrada a cada 30 minutos (6,7).

A primeira paciente tratada por Kolff foi uma mulher de 29 anos. A paciente foi submetida a um total de 12 sessões de hemodiálise, em 26 dias. No entanto, após esse período não havia mais acesso vascular disponível e a paciente faleceu (6,7).

O rim artificial em tambor rotativo de Kolff foi fabricado comercialmente pela companhia Isifroid da Bolonha. A primeira paciente cuja vida foi salva pelo rim artificial foi uma mulher de 17 anos em setembro de 1945 (7).

Inicialmente, a necessidade de diálise em portadores de lesão renal aguda era determinada pelo desenvolvimento de sinais e sintomas de uremia. Por isso, em geral, o intervalo interdialítico era longo e podia ser ainda maior em pacientes desnutridos ou em jejum, nos quais os sintomas urêmicos demoravam mais a surgir.

No entanto, em 1959, Teschan et al. (8) demonstraram pela primeira vez que os sintomas urêmicos eram controlados e a sobrevida dos pacientes era aumentada com o que eles chamaram de “ hemodiálise diária profilática”. Na qual, as sessões de hemodiálise eram

realizadas antes do surgimento de sintomas urêmicos e repetidas diariamente ou de forma frequente o suficiente para manter a uréia sérica abaixo de 160mg/dl. Este foi o primeiro relato de hemodiálise diária (3,8).

1.1.1 Início da hemodiálise na Doença Renal Crônica

Inicialmente e pelos próximos 17 anos, o rim artificial de Kolff (6) foi utilizado apenas em casos reversíveis de lesão renal aguda, pois o acesso vascular era obtido através de repetidas inserções cirúrgicas de cânulas arteriais e venosas; o que limitava o número de tratamentos que podiam ser realizados (3, 6,7).

Em 1960, Quinton et al. tornaram a hemodiálise crônica possível ao desenvolverem um *shunt* arteriovenoso externo feito de Teflon®, ou politetrafluoroetileno (PTFE), que se tornou conhecido como o *shunt* de Scribner (9, 10). Entre as sessões de hemodiálise, as cânulas arteriais e venosas eram conectadas por um pequeno tubo. Devido às propriedades anti-aderentes do PTFE e a sua relativa biocompatibilidade, a trombose do *shunt* foi minimizada, o que possibilitou a realização de várias sessões de HD antes da falência do *shunt* (3,9, 10). Após o desenvolvimento do *shunt* de Scribner, o tratamento da doença renal crônica com hemodiálise passou a ser possível por um período muito mais longo (meses) antes da ocorrência de falência vascular.

Com o início do tratamento de portadores de doença renal crônica, possibilitado pelo *shunt* de Scribner, o time de Seattle rapidamente chegou à conclusão de que a realização de sessões de hemodiálise por 18-24h a cada 5-7 dias era insuficiente, pois os pacientes continuavam a desenvolver sintomas urêmicos, hipervolemia e hipertensão durante o período interdialítico (11). Esses sintomas e a progressão da neuropatia periférica eram discretamente

diminuídos com o aumento da frequência de hemodiálise para sessões de 10-16h, duas vezes por semana (12). Contudo, a frequência da neuropatia periférica, da hipertensão e da hipervolemia só foi reduzida significativamente quando os primeiros pacientes em hemodiálise domiciliar começaram a ser dialisados por 8-10h, três vezes por semana (13, 14). Deste modo, surgiu o regime de hemodiálise crônica, três vezes por semana (3).

Em 1961, Fred Kiil, urologista norueguês, desenvolveu um dialisador cujo compartimento de sangue consistia em finas lâminas largas e planas de cuprofano. Devido a sua baixa resistência interna, podia ser utilizado sem uma bomba de sangue. O dialisador de Kiil foi largamente utilizado por aproximadamente 10 anos, até ser substituído pelo dialisador de fibra oca (14, 15).

Concomitantemente ao dialisador de Kiil, também foi muito utilizado o dialisador em bobina dupla, desenvolvido por Willen Kolff e Bruno Watschinger, em Cleveland, EUA, em 1956. O dialisador em bobina dupla consistia em uma tela de fibra de vidro com dois tubos de celofane em espiral costurados juntos. A maior vantagem desse tipo de dialisador, em relação aos outros tipos de dialisador em espiral, consistia no fato de possuir uma bobina dupla, o que dobrava a área de superfície e permitia o dobro de fluxo de sangue com a mesma resistência. Posteriormente, o celofane da membrana de diálise foi substituído pelo cuprofano (15).

No final dos anos 60, o dialisador de fibra oca passou a ser empregado para tratamento dialítico de portadores de doença renal crônica. O dialisador de fibra oca inicialmente utilizado foi denominado "*hollow fiber artificial kidney*" e era composto por cerca de 10.000 fibras capilares de acetato de celulose e tinha cerca de 1m² de área de superfície. As vantagens do dialisador de fibra oca incluíam baixa resistência interna e alta eficiência de diálise e ultrafiltração (15,16). Os dialisadores de fibra oca evoluíram progressivamente, tendo sido fabricados em cuprofano e, posteriormente em polissulfona. Gradualmente, os dialisadores de fibra oca substituíram todos os outros tipos de dialisador e persistiram sendo utilizados até os dias atuais (15).

Em 1966, Cimino e Brescia, revolucionaram a hemodiálise na doença renal crônica com o desenvolvimento da fístula arteriovenosa (FAV) subcutânea (17). A utilização da FAV possibilitou a realização de sessões de hemodiálise por longos períodos (meses a anos), sem falência do acesso vascular e com índice de complicações muito menor do que o *shunt* de Scribner (3,11,17). A fístula arteriovenosa permitia fluxo de sangue adequado para a hemodiálise e as agulhas podiam ser retiradas no final do procedimento, superando-se os problemas de infecção e desconexão que ocorriam com o *shunt* (17).

1.1.2 Breve histórico da hemodiálise no Brasil

No Brasil, a primeira sessão de hemodiálise foi realizada, em uma paciente de 27 anos de idade, portadora de insuficiência renal, pelo Dr. Tito Ribeiro de Almeida em 1949, no Hospital das Clínicas de São Paulo. O Dr. Tito Ribeiro utilizou um rim artificial construído de maneira artesanal, com um tubo fino de celofane de 30 metros, enrolado como serpentina em uma tela de aço inoxidável cilíndrica. Esta tela ficava fixa e mergulhada no líquido dialisador, cuja temperatura era mantida por uma resistência. Um motor elétrico movia uma hélice agitadora que mantinha o líquido em movimento e proporcionava condições para manter a uniformidade de difusão através da membrana dialisadora (18-20).

Ainda em 1949, foram realizadas diversas sessões de HD em pacientes com insuficiência renal, tendo como indicação do tratamento dialítico a presença de coma urêmico, pois o processo era trabalhoso e havia grande dificuldade com as vias de acesso vascular. Todos os pacientes tratados inicialmente faleceram após algumas horas ou dias de tratamento (18-20).

Em 1º de dezembro de 1949, uma mulher de 47 anos foi a primeira paciente que sobreviveu à hemodiálise no Brasil. Era um caso de insuficiência renal aguda devido à intoxicação por bicloreto de mercúrio (18).

De 1949 a 1954, foram tratados cerca de cem pacientes, quase todos portadores de lesão renal aguda. Somente em meados dos anos 1960 é que a hemodiálise passou a ser utilizada para o tratamento de substituição renal de portadores de doença renal crônica. No Brasil, os trabalhos iniciais foram realizados no Paraná pelo Prof. Adyr Mulinari após treinamento em Seattle com o Prof. Scribner, pioneiro do shunt arteriovenoso (18-20).

A partir de 1962, quando o Dr. Emil Sabbaga retornou de seu treinamento pós-graduado na Harvard University, iniciou-se, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), a hemodiálise e a diálise peritoneal para tratamento de manutenção em portadores de doença renal crônica (18-20).

1.1.3 Surgimento e evolução da hemodiálise crônica diária

O primeiro relato do uso de hemodiálise diária para tratamento da doença renal crônica foi de De Palma et. al, em Los Angeles, Califórnia, em 1969 (21,22). Nesse relato, era descrita a terapia de 7 pacientes em hemodiálise domiciliar, que consistia em sessões de 4-5h, 5 vezes por semana, por 3 anos. Inicialmente, os pacientes foram tratados com dialisadores de Kiil (14, 15). Posteriormente, foram utilizados dialisadores em espiral em um sistema de diálise totalmente automático, localmente desenvolvido (21,22). Com a hemodiálise diária, houve melhora dos sintomas urêmicos, aumento do apetite, ganho de peso seco e redução da pressão arterial. Infelizmente, o sistema de diálise utilizado se mostrou muito inseguro, os

custos do tratamento se tornaram intoleráveis e o programa foi abandonado no início dos anos 70 (22, 23).

Nesta mesma época, Kjellstrand et al. (24) investigaram os fatores relacionados com os efeitos adversos da diálise. Foi demonstrado que grandes flutuações de peso, osmolalidade e concentração de uréia e eletrólitos eram mais importantes no desenvolvimento desses efeitos adversos do que a concentração absoluta de toxinas urêmicas de pequeno ou médio peso molecular. Esse achado levou-os a formular a hipótese da “não-fisiologia” ou “*unphysiology*”. Segundo essa hipótese, grandes variações de solutos e fluidos no organismo eram causas significativas de morbidade dos pacientes em diálise. Logo, diálise diária poderia mimetizar mais fielmente a função renal por reduzir a magnitude de oscilação de fluidos e eletrólitos e, por isso, seria esperado que fosse superior à diálise intermitente (3, 24). Essa hipótese foi estudada experimentalmente por Twardowski (25), que demonstrou que o aumento da frequência de diálise de 2 vezes para 3 e, posteriormente, para 4 vezes por semana, com manutenção do tempo semanal de hemodiálise, resultou não só em aumento do peso seco, da velocidade de condução nervosa, da concentração de albumina e do hematócrito, mas também em redução do ganho de peso interdialítico e melhora do controle da pressão arterial.

Em 1981, o grupo de Snyder, do Brooklin, Nova Iorque demonstrou resultados positivos com um programa de hemodiálise diária. Esse grupo tratou 10 pacientes com cinco sessões semanais de 2h, por um período que variou de 2 meses a 7,5 anos. Como a duração semanal da hemodiálise foi reduzida em 30%, a concentração pré-diálise de uréia e creatinina aumentaram. No entanto, quando comparados aos pacientes em hemodiálise 3 vezes por semana, os pacientes em hemodiálise diária apresentavam melhora do bem estar, redução da necessidade de transfusões e hospitalizações, sem aumento de complicações vasculares. Não obstante, esse programa teve que ser interrompido por falta de financiamento (3, 26).

Em 1979, Bonomini et al. (27) relataram benefícios em 6 pacientes após a conversão de hemodiálise intermitente, 3 vezes por semana, para hemodiálise diária de 3-4h, cinco vezes

por semana. Houve melhora do hematócrito, da velocidade de condução nervosa, do controle da pressão arterial e da função cardíaca, além de redução da necessidade de transfusão sanguínea.

Em 1982, Buoncristiani et al. (28) iniciaram um programa de hemodiálise diária na Perugia, Itália, com a seleção de pacientes com indicações médicas, como arritmias, hipertensão, câibras, cefaléia e hipotensão intradialítica, ou por razões sociais. Apesar do baixo Kt/V por sessão e da alta quantidade de comorbidades, esses pacientes mostraram melhora significativa da força muscular, do hematócrito, do controle pressórico, da estabilidade cardiovascular e da qualidade de vida (23,28).

Na década de 90, o interesse em hemodiálise mais frequente foi estimulado pelos resultados obtidos por Pierratos e colaboradores, em Toronto, Canadá (29-31). O grupo de Pierratos demonstrou, em mais de 10 anos de experiência com sessões de hemodiálise longas noturnas domiciliares, 6 a 7 vezes por semana, melhora da qualidade de vida, da estabilidade hemodinâmica, do controle da pressão arterial, da fosfatemia e da qualidade do sono, além de aumento do peso seco e redução da anemia.

Na mesma época, Ting et al. (32) iniciaram um programa de hemodiálise curta diária (HD-D) ($1,9 \pm 0,3$ h, 6 vezes por semana) para tratar pacientes com problemas clínicos graves e intolerância à hemodiálise convencional ($3,6 \pm 0,6$ h, 3 vezes por semana). Apesar de terem sido selecionados pacientes de difícil manejo clínico, houve melhora significativa da anemia com redução da necessidade de eritropoetina, controle pressórico com redução do uso de anti-hipertensivos, da tolerância à diálise e da qualidade de vida, além de redução de internações hospitalares, sem aumento de problemas de acesso vascular (23, 32).

Devido aos resultados encorajadores relatados com a hemodiálise diária, houve uma expansão significativa do número de centros praticantes de hemodiálise curta diária e hemodiálise longa noturna diária ao redor do mundo. Excelentes resultados têm sido relatados com a hemodiálise diária, incluindo redução da massa ventricular esquerda, melhora do

conforto do paciente durante e após as sessões de diálise, da correção da anemia e da fosfatemia, do controle da pressão arterial, do status nutricional, de parâmetros inflamatórios e da qualidade de vida (23,33-41).

No Brasil, Castro et al. (42) avaliaram, em 2006 o impacto da conversão de 26 pacientes, em programa de hemodiálise convencional, para HD-D (1,5h, 6 vezes por semana). Nesse estudo, foi observada baixa taxa de morbimortalidade em pacientes tratados com hemodiálise curta diária em longo prazo, sem aumento de complicações vasculares.

Recentemente, a *"Frequent Hemodialysis Network"* (FHN) relatou os resultados de estudo multicêntrico randomizado e controlado que comparou 120 indivíduos em hemodiálise convencional com 125 indivíduos em hemodiálise curta diária, 6 vezes por semana, por 12 meses (43). Nesse estudo, foi demonstrado benefício da HD-D em relação à hemodiálise convencional nos dois desfechos coprimários: morte ou mudança da massa ventricular esquerda em 12 meses e morte ou mudança da saúde física em 12 meses. Adicionalmente, a HD-D proporcionou melhor controle pressórico e da fosfatemia. No entanto, não houve diferença entre os grupos no que concerne a desempenho cognitivo, depressão, concentração sérica de albumina ou uso de agentes estimuladores da eritropoiese.

Posteriormente a FHN, publicou os resultados de outro estudo randomizado, controlado que comparou 42 pacientes em hemodiálise convencional domiciliar (3 vezes por semana) com 45 pacientes em hemodiálise longa noturna diária domiciliar (6 vezes por semana) (44). A hemodiálise longa noturna domiciliar diária promoveu melhora significativa do controle da fosfatemia e da pressão arterial sistólica. Todavia, ao contrário do estudo discutido acima, não foi demonstrado benefício da hemodiálise noturna diária em relação à hemodiálise convencional nos dois desfechos coprimários: morte ou mudança da massa ventricular esquerda em 12 meses e morte ou mudança da saúde física em 12 meses.

1.1.4 Origem da hemofiltração e da hemodiafiltração

A aplicação da ultrafiltração para remoção de toxinas urêmicas teve início em 1947, quando Malinow e Korzon (45) descreveram o uso de um ultrafiltro de celofane com $0,8\text{m}^2$ de superfície em cães urêmicos. Para o experimento, foi utilizado fluxo de sangue de 100mL/min e fluxo de ultrafiltrado de 15-20mL/min, o qual era repostado com infusões intravenosas intermitentes de solução. Os autores realizaram diversos procedimentos de ultrafiltração em cães e observaram correlação da pressão transmembrana com a taxa de ultrafiltração (15, 45, 46).

Ainda em 1947, Awall (47), na Suécia, desenvolveu um aparato capaz de realizar ultrafiltração, através de uma membrana celulósica, por meio da aplicação de pressão negativa. No entanto, o principal objetivo do dialisador de Awall era a remoção do excesso de fluido, não a remoção de toxinas urêmicas; pois, como não era utilizada solução de reposição, o potencial de limpeza sanguínea por convecção era muito limitado (46-48).

Em 1967, Henderson et al. (49,50) relataram o resultado de procedimentos experimentais de ultrafiltração com reposição do volume ultrafiltrado, por eles intitulados de “diafiltração”. Tais procedimentos mostraram-se eficazes na remoção de substâncias de maior peso molecular, pouco difusíveis, e são considerados um marco no desenvolvimento da ultrafiltração, como procedimento de desintoxicação sanguínea extracorpórea (46, 48-51).

O nome de “diafiltração”, utilizado inicialmente por Henderson et al. (49,50) causou certa confusão, pois sugeria que o processo englobava tanto difusão (diálise) quanto convecção (filtração), o que não ocorria. No entanto, seis anos mais tarde, Benjamin Burton sugeriu o termo “hemofiltração” (HF) para o processo, considerando que estudos de cinética mostraram apenas um mínimo ou nenhum transporte difusivo com essa técnica (46, 48, 51).

Em 1971, quando a hemodiálise e a hemofiltração eram técnicas intimamente relacionadas e que competiam entre si, Babb e Scribner (48, 52) relataram que deveria haver moléculas médias entre os resíduos sanguíneos que não seriam apropriadamente removidas pela hemodiálise. Após essa teoria, conhecida como “hipótese das moléculas médias”, houve um aumento do interesse no desenvolvimento de membranas com poros grandes e na realização de hemofiltração, utilizando essas membranas como hemofiltros.

Em 1974, Rieger et al. (53) realizaram sessões experimentais de hemofiltração, com membranas de colódio, que mostraram aumento na remoção de moléculas médias, quando comparadas à hemodiálise. Eles também realizaram ensaios clínicos em 1976 com membranas de poliacrilonitrila. No entanto, esses estudos mostraram que, na hemofiltração, a remoção de solutos pequenos era reduzida (48, 52-53).

A transferência do conhecimento experimental obtido com a hemofiltração para a prática clínica diária procedeu-se com cautela pelos anos que se seguiram. Cabe ressaltar que, ao contrário dos primórdios da hemodiálise, a hemofiltração foi apoiada, desde o início, por avaliações teóricas extensivas sobre o transporte de solutos, o que levou ao desenvolvimento de uma abordagem objetiva em termos de aplicação clínica (51,54-56).

No entanto, dois fatores dificultaram a utilização da hemofiltração como terapia substitutiva renal inicialmente. São eles: o custo financeiro da grande quantidade de solução de reposição necessária e a menor eficácia do método para depuração de solutos de baixo peso molecular. Para compensar a menor eficácia da HF na depuração de moléculas pequenas, era necessário o uso de grandes quantidades de solução de reposição, o que aumentava ainda mais o custo financeiro da HF (49, 51).

Parece impossível precisar retrospectivamente a fonte exata da idéia de combinar hemofiltração e hemodiálise em um mesmo procedimento. Porém, o grupo que começou a utilizar a hemodiafiltração (HDF) com o objetivo de maximizar a remoção de toxinas urêmicas foi o do Professor Leber, do Hospital Universitário de Giessen, Alemanha, em 1976 (51, 57, 58).

Os artigos que descrevem esses experimentos foram publicados em 1978 e são considerados por muitos como o registro de nascimento da hemodiafiltração (57, 58). Nestes artigos, os autores propõem a HDF como um novo método de diálise, que consiste na combinação de hemofiltração com hemodiálise convencional, utilizando membranas de alto fluxo, com pressão transmembrana de 300-500 mmHg, fluxo de reposição de 55-60 mL/min (9-11 L por sessão) e fluxo de dialisato de 900 mL/min, em sessões de 3h, 3 vezes por semana. Devido à combinação da remoção de solutos de forma convectiva e difusiva, a depuração tanto de moléculas pequenas quanto médias se mostrou maior na HDF do que na HD ou na HF de forma isolada, com o mesmo tipo de dialisador (51, 57, 58).

Leber et. al trataram inicialmente com HDF, 6 pacientes por 6 meses, com sucesso e sem efeitos adversos significativos. Nesses procedimentos iniciais, a remoção de volume por ultrafiltração e a reinfusão intravenosa de fluidos era realizada por controle manual de um sistema de bombas e da pressão transmembrana, de modo a obter o balanço de fluidos desejado. O circuito de HD era operado em paralelo por uma máquina de hemodiálise convencional (51, 57, 58).

Esse modo, inicialmente trabalhoso, de realização de HDF foi aperfeiçoado ao longo dos anos, pelo uso de máquinas capazes de controlar automaticamente o balanço de fluidos (51, 59). No entanto, a HDF continuou pouco utilizada devido, principalmente, ao alto custo da solução de reposição. Uma resolução para o problema financeiro surgiu em 1978, novamente por Henderson et al. (60), com a produção de grandes volumes de solução de reposição a partir do dialisato por ultrafiltração em blocos de 40 litros e, posteriormente, de modo *online* (61). A produção *online* de solução de reposição deu início à fase moderna da HF/HDF.

1.2 Hemodiafiltração *Online* – Vantagens

Conforme discutido acima, a utilização da diálise como terapia de substituição renal se tornou, ao longo dos anos, uma forma de tratamento plenamente aceita e amplamente utilizada para portadores de doença renal crônica em estágio terminal (DRCT). No entanto, deve-se ressaltar que qualquer modalidade dialítica utilizada, a despeito de seu desempenho e eficácia, é capaz apenas de restaurar parcial e periodicamente o meio interno do portador de DRCT (62-65). Apesar dessa limitação, a diálise, atualmente, é responsável pela manutenção da vida de milhares de pacientes ao redor do mundo (66-68).

O sucesso da hemodiálise como terapia de substituição renal de longo prazo resultou num aumento da prevalência de doenças relacionadas à diálise (69-72). Dessa forma, criou-se a necessidade de melhorar outros aspectos da vida desses pacientes, que passaram a viver por mais tempo (73-79).

Nesse momento, é importante ressaltar que as doenças relacionadas à diálise são secundárias a cinco fatores patofisiológicos principais. Primeiro, a correção incompleta das anormalidades urêmicas pela diálise leva a retenção crônica de compostos tóxicos (80, 81).

O segundo fator envolvido na gênese dessas doenças é a biocompatibilidade do sistema de hemodiálise. A geração de subprodutos bioativos e a ativação celular levam à inflamação crônica. Nesse contexto, dois componentes do sistema de hemodiálise são identificados como gatilhos para as reações imunológicas: a composição bioquímica da membrana de diálise (celulósica versus polímeros sintéticos) e a contaminação microbiana do líquido de diálise (80, 82).

O terceiro fator fisiopatológico das doenças relacionadas à diálise é a instabilidade hemodinâmica, que ocorre principalmente em tratamentos curtos e causa má-tolerância às

sessões de hemodiálise. Episódios de hipotensão induzidos pelas sessões de diálise são causa de insultos isquêmicos cardíacos repetidos que podem culminar em lesões miocárdicas definitivas. Além da alta taxa de ultrafiltração, outro fator envolvido na gênese da hipotensão, no passado, era a utilização de dialisato com tampão de acetato de sódio. O acetato tinha um papel importante na má-tolerância à hemodiálise devido ao seu efeito vasodilatador e inotrópico negativo. A utilização de dialisato com tampão de bicarbonato de sódio eliminou esse fator (80, 83, 84).

O quarto fator é a “não-fisiologia” da terapia dialítica intermitente que mantém o paciente numa situação instável permanente, por criar um perfil de picos e vales no seu meio interno (24). Finalmente, o quinto fator envolvido na gênese das doenças relacionadas à diálise é a inabilidade dos métodos dialíticos em corrigir completamente as alterações metabólicas dos portadores de DRCT, como anemia, deficiência de vitamina D, dislipidemia desnutrição e alterações do metabolismo osteomineral (80, 85).

Uma das razões do desenvolvimento da HDF foi o de tentar reduzir ou mesmo abolir esses fatores de morbidade. A HDF combina a difusão com a convecção de modo a promover a depuração de um maior espectro de toxinas urêmicas. Adicionalmente, a utilização de membranas sintéticas biocompatíveis e dialisato ultrapuro contribui para a redução da inflamação e de suas consequências (80, 86).

Na hemodiafiltração online (HDF-OL), o próprio dialisato, livre de toxinas e pirógenos, é utilizado como solução de reposição, o que possibilita a utilização de maiores volumes de reposição. A utilização de fluxos de reposição maiores (3-24L/h) do que na hemodiafiltração convencional (1-3L/h) potencializa a depuração de moléculas médias. A incorporação do módulo de HDF-OL na máquina de diálise é benéfica, pois simplifica o processo de reposição quando comparado à utilização de bolsas com a solução de reposição; aumenta a segurança do processo, já que o fluxo de reposição é controlado pelo monitor de HDF; reduz a chance de contaminação, tendo em vista que não há abertura do sistema; e reduz custos (43, 87, 88, 89).

A hemodiafiltração *online* curta diária (HDF-OL-D) combina uma frequência mais fisiológica e efetiva de diálise (diária) com uma modalidade de diálise que potencializa a remoção de moléculas médias (HDF-OL). Moléculas médias têm baixo volume de distribuição e alta resistência de difusão para os órgãos e tecidos. Logo, em tratamentos com alto *clearance* convectivo, há rápida depleção de moléculas médias do compartimento intravascular. Desse modo, sessões mais frequentes de diálise podem aumentar a depuração dessas substâncias (43, 90, 91).

1.2.1 Depuração de toxinas urêmicas

A hemodiafiltração *online* de alta eficiência permite a oferta de altas doses de diálise, baseadas nos marcadores convencionais de cinética de ureia. Através do aumento do *clearance* convectivo, a HDF-OL aumenta o espectro e a massa de toxinas urêmicas removidas (80). Dessa forma, a HDF-OL possibilita uma maior depuração de solutos pequenos, como a ureia, quando comparada à hemofiltração, e uma maior depuração de moléculas médias, como a β_2 -microglobulina, quando comparada à hemodiálise de alto fluxo (62,80).

As toxinas urêmicas são classificadas pelo “*European Uremic Toxin Group*” (EUTox) em 3 categorias, baseadas no seu tamanho molecular e capacidade de se ligar a proteínas. São elas: 1- Solutos pequenos (<500D) e não ligados a proteínas; 2- Solutos com ligação proteica; 3- Moléculas médias (500-60.000D). O limite de peso para moléculas médias foi estabelecido pelo EUTox, fundamentado no limite de filtração do glomérulo normal, o qual é de aproximadamente 60.000D (92-94).

A importância das moléculas médias na toxicidade urêmica foi confirmada por um grande estudo retrospectivo, que mostrou correlação entre a depuração *in vitro* de vitamina B₁₂ do dialisador e a mortalidade (95, 96). Após o advento da hemodiálise de alto fluxo, diversos estudos tem consistentemente demonstrado que os tratamentos de alto fluxo apresentam efeitos positivos na morbimortalidade dos pacientes em diálise. No entanto, o *Hemodialysis Outcomes (HEMO) study*, em 2002, falhou em demonstrar redução significativa de mortalidade, quando comparados tratamentos dialíticos de baixo e alto fluxo, apesar de análises secundárias apontarem benefícios da hemodiálise de alto fluxo em subgrupos específicos (63, 64). Por outro lado, o *Membrane Permeability Outcome (MPO) study*, demonstrou aumento significativo de sobrevida na população de maior risco (definida como aquela portadora de albumina sérica < 4g/dL) com o tratamento de alto fluxo. A redução do risco relativo de mortalidade nessa população, após ajuste para potenciais fatores de confusão, foi de 37% (97).

Hiperfosfatemia, por promover calcificação vascular, é um fator reconhecidamente envolvido no aumento do risco cardiovascular em portadores doença renal crônica (96). No entanto, o controle adequado da fosfatemia é raramente obtido nesses pacientes, mesmo com o uso amplo de quelantes de fósforo. No *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*, 52% dos pacientes em diálise encontravam-se com níveis de fósforo acima do recomendado, apesar de 81% dos pacientes estarem em uso de quelantes de fósforo (98). A remoção de fósforo durante a diálise pode ser potencializada pelo aumento da remoção instantânea de fósforo e/ou pelo incremento da duração ou da frequência do tratamento dialítico (96, 99). Quando comparada à hemodiálise de alto fluxo, a hemodiafiltração proporciona uma maior depuração de fosfato em sessões de 4h, com o mesmo tipo de dialisador (100, 101). Adicionalmente, o *Convective Transport Study (CONTRAST)* demonstrou uma redução de 6% dos níveis pré-dialíticos de fósforo após 6 meses de tratamento com HDF-OL, em comparação com a hemodiálise de baixo fluxo (102).

Até recentemente, a toxicidade por β_2 -microglobulina, em pacientes em diálise era associada, fundamentalmente, ao risco de desenvolvimento de amiloidose. No entanto, atualmente, sabe-se que a concentração sérica de β_2 -microglobulina está fortemente associada à mortalidade nesses pacientes. Por isso, a concentração sérica de β_2 -microglobulina pode ser considerada um importante marcador de eficiência em diálise (96). A HDF-OL tem se mostrado mais eficaz na remoção de β_2 -microglobulina do que a HD não só de baixo, mas também de alto fluxo, em diversos estudos (101, 103-106).

Paracresol é um fator reconhecidamente importante na gênese da disfunção endotelial. Logo, a remoção desse composto pela diálise é bastante desejável. Um estudo, que envolveu 175 pacientes, confirmou a associação da menor concentração de paracresol com menor taxa de mortalidade em pacientes em diálise (96, 107). A HDF-OL mostrou-se superior na remoção de paracresol do que a HD de alto fluxo, o que pode representar um benefício de sobrevivência para os pacientes em diálise (96, 108).

1.2.2 Anemia

Anemia é um importante contribuinte para o aumento do risco cardiovascular, em pacientes em diálise. A HDF-OL de alta eficiência (volume médio de reposição de 22,5 L/sessão) proporcionou melhor correção de anemia, com doses menores de eritropoetina, quando comparada à HDF convencional (volume médio de reposição de 4 L/sessão) (109, 110). De forma semelhante, o tratamento com HDF-OL possibilitou a obtenção de maiores níveis de hemoglobina com a mesma dose de eritropoetina ou a manutenção dos níveis de hemoglobina

com menores doses de eritropoetina, quando comparada à hemodiálise de baixo fluxo (89, 111).

Uma possível explicação para esses resultados é a maior remoção de moléculas médias, que poderiam ser responsáveis pela resistência à eritropoetina, e/ou a maior biocompatibilidade do sistema, secundária à melhor qualidade do dialisato (ultrapuro), o que ocasionaria redução do estímulo inflamatório crônico (96, 110). Essa última possibilidade é apoiada por três outros estudos, nos quais foi demonstrado que o uso de dialisato ultrapuro reduz a dose de eritropoetina necessária para a manutenção dos níveis de hemoglobina, de forma semelhante na HDF-OL e na HD de alto fluxo com dialisato ultrapuro, quando comparados à HD de baixo fluxo com dialisato convencional (101, 104, 112).

Adicionalmente, o uso de dialisato ultrapuro proporcionou queda dos níveis de proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6) (113). De forma semelhante, foi demonstrada redução da dose de eritropoetina com manutenção dos níveis de hemoglobina, associada à diminuição dos níveis de PCR em pacientes, em hemodiálise convencional, convertidos para o uso de dialisato ultrapuro (114). Esses achados sugerem que a redução do estímulo inflamatório crônico é fator contribuinte para a melhor resposta à eritropoetina nos pacientes em tratamento dialítico *online*, com dialisato ultrapuro (115-117).

1.2.3 Inflamação

Inflamação crônica e estresse oxidativo são altamente prevalentes em portadores de doença renal crônica e parecem contribuir de modo importante para a morbi-mortalidade nesses pacientes. Adicionalmente, os produtos finais da glicação avançada (AGEs) podem

representar uma classe de toxinas urêmicas, com envolvimento significativo com as doenças relacionadas à diálise (96, 117, 118).

Estudos recentes sugerem que a HDF seja o método dialítico, atualmente disponível, mais eficiente para a remoção de AGEs (15.000D). Quando comparadas a hemodiálise de baixo fluxo, a hemodiálise de alto fluxo e a HDF-OL, a taxa de redução dos AGEs durante a terapia dialítica foi maior na HDF-OL (aproximadamente 62 %) do que na hemodiálise de baixo fluxo (perto de 21 %) e também do que na hemodiálise de alto fluxo (40 %) (119). Adicionalmente, após 6 meses, os níveis pré-dialíticos de AGEs eram mais baixos no grupo tratado com HDF-OL, do que no grupo tratado com os outros métodos (96, 119).

De forma semelhante, outro estudo mostrou menor nível pré-dialítico de AGEs em pacientes tratados com HDF-OL, do que naqueles tratados com hemodiálise de alto fluxo, com uso de dialisato convencional. No entanto, esse estudo falhou em mostrar benefício na redução dos níveis pré-dialíticos de AGEs quando a HDF-OL foi comparada à HD com dialisato ultrapuro, o que sugere um papel importante da pureza do dialisato nos níveis de AGEs (96, 120).

A PCR ($\pm 107.000D$) é um marcador reconhecido de inflamação sistêmica e pode prever risco cardiovascular e mortalidade em portadores de DRCT. A Interleucina 6 (IL-6) é uma citocina que tem papel importante no estímulo à resposta inflamatória, regulando a síntese hepática de proteínas de fase aguda. Adicionalmente, ela pode contribuir para a aterosclerose. Em portadores de DRCT, a IL-6 tem se mostrado um dos preditores mais potentes de inflamação, doença cardiovascular e mortalidade (118, 121-127).

No estudo *“RISchio CArdiovascolare nei pazienti afferenti all’ Area Vasta In Dialisi”* (RISCAVID) (123), níveis de PCR maiores que 5 mg/L e de IL-6 maiores que 3,2 pg/mL estiveram associados com aumento da mortalidade cardiovascular e por todas as causas em portadores de DRCT em diálise. Adicionalmente, foi demonstrada redução significativa dos níveis de IL-6 quando o grupo em HDF-OL foi comparado ao grupo em HD. No entanto, não foi observada

diferença significativa dos níveis de PCR entre os pacientes submetidos à HD, HDF com bolsas estéreis e HDF-OL. Apesar disso, o grupo em HDF-OL apresentou menor taxa de mortalidade do que os grupos em HD e em HDF com bolsas estéreis, mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão, talvez secundária à redução da concentração de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, no grupo submetido à HDF-OL (123).

Em outro estudo, os níveis de PCR e a taxa de mortalidade mostraram-se menores no grupo predominantemente em HDF-OL, quando comparada à HD de alto fluxo (118, 124). De forma semelhante, foi demonstrada queda significativa dos níveis séricos de PCR e IL-6, 4 meses após conversão de HD de baixo fluxo para HDF-OL (125).

1.2.4 Estabilidade cardiovascular

Instabilidade cardiovascular é o problema mais frequente durante sessões de hemodiálise. A ocorrência de hipotensão intradialítica está intimamente relacionada ao ganho de peso interdialítico e necessidade de alcançar o peso seco. Maior estabilidade cardiovascular na HDF em comparação à hemodiálise tem sido relatada em alguns estudos (96, 117).

Um estudo retrospectivo comparou a estabilidade hemodinâmica durante HDF-OL com a HD convencional. A HDF-OL foi associada à melhor tolerância cardiovascular à remoção de fluidos, com menor incidência de hipotensão sintomática (128). Resultado semelhante foi demonstrado em outro estudo retrospectivo, que incluiu 111 pacientes (129). Nesse estudo, a concentração plasmática de sódio pré-dialítica mostrou-se maior em pacientes submetidos à HDF-OL do que nos submetidos à hemodiálise (129). Esse achado sugere uma menor remoção

de sódio durante a HDF-OL, o que pode estar ao menos parcialmente relacionado à maior estabilidade cardiovascular desse método (96, 117, 129).

Recentemente, um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, que incluiu 146 pacientes, demonstrou maior estabilidade cardiovascular, com redução significativa de episódios de hipotensão sintomática, em pacientes submetidos à HDF-OL quando comparados àqueles submetidos à HD de baixo fluxo (130). A menor frequência de episódios de hipotensão intradialítica esteve associada, na HDF-OL, ao aumento significativo da pressão sistólica pré-dialítica. Por isso, o efeito benéfico da redução em 54% dos episódios de hipotensão deve ser contrabalançado com o aumento de 4,2 mmHg da pressão arterial sistólica pré-dialítica, na HDF-OL. No entanto, nesse estudo, não foi demonstrada diferença da remoção de sódio entre os métodos, tendo sido observados valores semelhantes de sódio pré e pós-dialíticos nas sessões de HDF-OL e HD de baixo fluxo (117, 130).

De forma um pouco divergente, um estudo multicêntrico, randomizado, de *crossover*, que comparou HDF-OL com HD de baixo fluxo em 69 pacientes por períodos de 6 meses, demonstrou redução dos episódios de hipotensão intradialítica, associada à redução significativa tanto da pressão arterial sistólica quanto da diastólica pré-diálise durante o período em HDF-OL, quando comparado ao período em HD, sem diferença do *pool* corporal de sódio (86).

Uma hipótese alternativa para a maior estabilidade hemodinâmica conferida pela HDF-OL é o resfriamento sanguíneo concedido pelo método, quando comparado à hemodiálise convencional. Durante a HDF-OL, há aumento da perda de calor para o circuito extracorpóreo quando comparada à HD, mesmo com temperaturas idênticas de dialisato e solução de reposição. Por isso, o sangue que retorna ao paciente é mais frio na HDF-OL do que na HD. Corroborando essa hipótese, foi demonstrada frequência semelhante de episódios de hipotensão sintomática quando a HDF-OL foi comparada com a hemodiálise com dialisato resfriado (96, 117, 131).

1.2.5 Nutrição

Desnutrição proteico-calórica e inflamação crônica são dois fatores de risco reconhecidos e intimamente relacionados à morbimortalidade em portadores de DRCT em diálise (132-137). As causas de desnutrição em pacientes em diálise são múltiplas, no entanto, a inflamação crônica é considerada uma de suas principais causas (132).

Savica et. al (132) analisaram o efeito, no status nutricional, da conversão de 12 pacientes em hemodiálise convencional com dialisato ultrapuro para HDF-OL. Os resultados desse estudo confirmaram que a PCR é um marcador sensível de inflamação nos portadores de DRCT e está correlacionado com os níveis de albumina e com o status nutricional. Após a conversão para HDF-OL, foi observada redução da PCR e da massa gorda corporal, além de aumento da massa magra, dos níveis séricos de albumina, proteína total e transferrina (132).

Maduell et. al (138) avaliaram o impacto, no status nutricional, da conversão de HDF-OL (4-5h, 3 vezes por semana) para HDF-OL-D (2-2,5h, 6 vezes por semana), com o mesmo tipo de dialisador. Nesse estudo foi observado benefício adicional da hemodiafiltração curta diária no status nutricional, quando comparada à HDF-OL, com aumento de 3Kg de peso seco após 12 meses de observação.

1.2.6 Mortalidade

Vários estudos observacionais tem sugerido benefício de sobrevida da HDF quando comparada à HD convencional (118, 123, 124, 139-141). Locatelli et al. (139) analisaram 6444 pacientes através do “*Registro Lombardo Dialisi E Trapianto*” e observaram uma tendência de melhor sobrevida nas modalidades dialíticas convectivas (HDF e HF) quando comparadas com modalidades difusivas (HD). No estudo DOPPS, o risco relativo de mortalidade ajustado foi 35% menor na HDF de alta eficiência do que na HD de baixo fluxo (risco relativo [RR], 0,65; $p=0,01$) (140).

De forma semelhante, uma análise do “*European Clinical Database network*” (EuCLiD) demonstrou redução, ajustada para possíveis fatores de confusão, de 35% na taxa de mortalidade em HDF-OL, quando comparada à hemodiálise (141). Adicionalmente, no estudo RISCAVID (123), a taxa de mortalidade, após diversos ajustes, foi 22% menor na HDF do que na HD de baixo fluxo (RR, 0,78; $p = 0,01$). No entanto, os resultados não foram ajustados para doença cardiovascular prévia ou função renal residual (142). Um estudo retrospectivo, realizado por um período de 18 anos, demonstrou, após ajuste para potenciais fatores de confusão, que a taxa de mortalidade foi 55% menor para HDF-OL do que para HD de alto fluxo (124).

O principal problema na interpretação de estudos observacionais são os potenciais fatores de confusão (por indicação), tendo em vista o desenho não randomizado do estudo. Pode haver diferenças clínicas importantes entre os pacientes tratados com HD e HDF. Embora tenham sido feitos ajustes para fatores de confusão observados, isso não elimina os fatores de confusão não observados, por fatores de risco desconhecidos. Por isso, a validade desses

estudos é limitada. Ensaio clínico randomizado não têm essas limitações, pois as características dos pacientes e os fatores de risco, conhecidos ou não, estão distribuídos de forma semelhante entre os dois grupos (118).

Dois pequenos ensaios clínicos randomizados avaliaram o efeito da HDF na mortalidade, com a inclusão de 44 pacientes (23 em HDF) e 205 pacientes (50 em HDF) e seguimento de 24 meses (143, 144). Esses estudos não mostraram benefício de sobrevida para pacientes tratados com HDF, quando comparados aos tratados com HD. No entanto, trata-se de estudos com poder estatístico limitado que, por isso, não permitem a exclusão de benefício da HDF na sobrevida em longo prazo.

Dois estudos prospectivos, multicêntricos e randomizados comparam a mortalidade por todas as causas em portadores de DRCT submetidos à HDF-OL com a de pacientes submetidos à hemodiálise de alto fluxo, por um período de 2 anos (145), ou à HD de baixo fluxo, por um período de 3 anos (146). Ambos os estudos falharam em demonstrar diferença de mortalidade por todas as causas entre os portadores de DRCT submetidos à hemodiálise e os submetidos à HDF-OL crônica (145, 146). No entanto, análises de subgrupos, nos dois estudos, mostraram redução significativa do risco de mortalidade por causas cardiovasculares e por todas as causas entre os pacientes submetidos à HDF-OL com altos volumes de reposição por sessão; maiores que 20 litros no estudo CONTRAST (146) e maiores que 17,4 litros no estudo Turco (145). Talvez esses resultados sejam, ao menos parcialmente, secundários à maior remoção de moléculas médias em pacientes submetidos à HDF-OL de alta eficiência, com grandes volumes de reposição.

Recentemente, os resultados do “Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración On-Line” (ESHOL) foram publicados (147). O ESHOL foi um estudo multicêntrico que incluiu 906 pacientes em hemodiálise crônica há pelo menos 3 meses, randomizados para continuar em programa de hemodiálise (n=450) ou para ter seu tratamento convertido para HDF-OL de alta eficiência, pós-dilucional (n=456), por 3 anos. Comparado ao grupo que permaneceu em

hemodiálise, o grupo em HDF-OL apresentou risco de mortalidade por todas as causas 30% menor, risco de mortalidade por causas cardiovasculares 33% menor e risco de mortalidade por causas infecciosas 55% menor. Segundo resultados do ESHOL, estima-se que a conversão de 8 pacientes de hemodiálise para HDF-OL seja o número de pacientes necessário prevenir uma morte anual. Adicionalmente, esse estudo demonstrou redução de hipotensão intradialítica e internação por todas as causas no grupo convertido para HDF-OL, quando comparado ao grupo que permaneceu em HD (147).

1.2.7 Custos em relação à hemodiafiltração com bolsas estéreis

Para a realização de HDF-OL, é necessário que o dialisato seja ultrapuro. O dialisato ultrapuro é obtido através de dupla filtração por filtros de polissulfona dispostos em série. Esses filtros têm um custo de cerca de R\$ 180,00 cada e podem ser utilizados em 150 ciclos. Adicionalmente, a linha para reinfusão da solução de reposição, que não pode ser reutilizada, tem um custo aproximado de R\$ 20,00. Logo, para a realização de HDF-OL há um aumento de custo de cerca de R\$ 22,40 por sessão, quando comparada à HD de alto fluxo, com dialisato convencional. Desse custo, pode ser abatido o custo do equipo e da solução fisiológica, utilizados para enchimento das linhas e do dialisador antes do início do tratamento. Em um estudo realizado no Reino Unido, a hemodiafiltração online mostrou-se ligeiramente mais barata que a hemodiálise de alto fluxo com água ultrapura, após adicionar o custo da linha de reinfusão e subtrair o custo da solução fisiológica e do equipo, que passam a ser desnecessários (148). Talvez, com o aumento do uso dessa modalidade dialítica no Brasil, a

linha de reinfusão passe a ser fabricada pela indústria nacional brasileira e, conseqüentemente, tenha seu preço reduzido.

Por outro lado, o custo financeiro da HDF-OL é menor do que o da HDF com bolsas estéreis. A bolsa de 5L com solução bicarbonatada para hemofiltração custa aproximadamente R\$30,00. Portanto, para reposição de 15L em uma sessão de 4h, há um custo adicional de cerca de R\$ 90,00, quando comparada à HD de alto fluxo com dialisato convencional, e de R\$ 67,60, quando comparada à HDF-OL.

1.3 Modalidades de Hemodiafiltração

A HDF-OL convencional baseia-se na combinação de *clearance* difusível com *clearance* convectivo no mesmo módulo de hemodiafiltração. Basicamente, a solução de reposição (infusato) é uma solução estéril não-pirogênica obtida do dialisato recém-produzido pela máquina de HDF por ultrafiltração dupla (processo de esterilização fria) e infundida diretamente no sangue do paciente. O volume de líquido de reposição infundido no paciente é compensado extemporaneamente pelo sistema de balanço de fluídos da máquina de diálise, que ultrafiltra a mesma quantidade de fluido do sangue do paciente. A quantidade de líquido necessária para a correção da sobrecarga hídrica do paciente é alcançada pela adição desse volume ao volume total infundido, com conseqüente aumento da taxa de ultrafiltração (87, 149).

De acordo com o sítio de reposição, várias modalidades de HDF têm sido descritas: HDF pós-diluição ou pós-dialisador (reposição após o dialisador) (Figura 1-A); HDF pré-diluição

ou pré-dialisador (reposição antes do dialisador) (Figura 1-B); HDF mista (reposição simultânea antes e depois do dialisador) (Figura 1-C) (87, 149).

Figura 1 – Modalidades de hemodiafiltração (HDF). (A) HDF pós-diluição; (B) HDF pré-diluição; (C) HDF mista com pressão transmembrana controlada por microprocessador.

Adaptado de Canaud B. Contrib Nephrol. 2007;158:110-22 (87).

Para realização de HDF é necessária não só a utilização de dialisadores de alto fluxo, mas também de altos fluxos de sangue (350-500 mL/min) e de dialisato (500-800 mL/min). É recomendada a prescrição de fluxo de infusão (fluxo de reposição + ultrafiltração) de, no máximo, um terço do fluxo de sangue na HDF pós-diluição, para evitar coagulação do sistema por hemoconcentração (87). Na HDF pré-diluição, o fluxo de infusão deve ser equivalente a cerca de metade do fluxo de sangue. A HDF mista representa uma nova opção de tratamento,

na qual uma parte da solução de reposição é infundida de modo pós-diluição e outra pré-diluição. A HDF mista é capaz de aperfeiçoar a excreção de solutos, através da interligação do fluxo de infusão e da repartição entre pré e pós dialisador de acordo com a tendência da pressão transmembrana (PTM). Têm sido demonstrados bons resultados na HDF mista PTM-controlada, com maior depuração de β 2-microglobulina e menor perda de albumina do que nas outras formas de HDF (pré e pós-diluição) (87, 149-151).

1.4 Hemodiafiltração *Online* - Requisitos Técnicos

1.4.1 Máquina de diálise

A segurança da HDF-OL depende de normas rígidas e permanentes de higiene e qualidade técnica. Para a realização de HDF-OL, é necessário o uso de máquinas especificamente desenvolvidas para essa modalidade de diálise.

Basicamente, essas máquinas têm em comum uma bomba de infusão com um sistema de medida de fluxo (módulo de infusão) e um módulo de ultrafiltração do dialisato (geralmente dois ultrafiltros em série) para assegurar que a solução de reposição/ diálise seja ultrapura (87, 152, 153).

O módulo de infusão consiste numa bomba de fluxo ajustável de até 400 mL/min com um contador que calcula a quantidade total de fluido infundida no paciente. O segmento do módulo de infusão conectado à bomba consiste numa linha plástica, através da qual a solução

de reposição é infundida no paciente. A linha de infusão deve ser descartada após cada sessão de diálise, não podendo ser reutilizada. O restante do módulo de infusão faz parte da máquina de diálise e é submetido à desinfecção em conjunto com as outras partes da máquina. A segurança do módulo de infusão é mantida por sua interligação com os alarmes do sistema de monitorização da HDF (87, 152, 153).

1.4.2 Qualidade do dialisato

O uso de dialisato ultrapuro para a solução de reposição é um pré-requisito básico para a HDF-OL. Dialisato ultrapuro é definido como aquele com um grau muito baixo de contaminação bacteriana ($<0,1\text{UFC/mL}$) e por endotoxinas ($<0,03\text{EU/mL}$) (152-157).

O dialisato ultrapuro é produzido pela passagem do mesmo por um ultrafiltro localizado no local de saída do dialisato. Na HDF-OL, uma parte deste dialisato é desviada pela bomba de infusão e infundida no paciente (de forma pré ou pós dialisador). A ultrapureza do infusato é garantida por um segundo ultrafiltro, localizado imediatamente antes do sítio de infusão. Com essa configuração, o volume de infusão, que é desviado do dialisato e infundido no paciente, é compensado por um volume equivalente de ultrafiltração, que é retirado do paciente no dialisador com auxílio da câmara de balanço de fluidos (87, 152-157).

A ultrapureza do dialisato e da solução de reposição produzidos pela máquina de HDF-OL depende de três componentes: primeiro, um sistema de purificação e distribuição de água construído de forma a atender as normas técnicas em vigor; segundo, um controle estrito das normas de higiene, com procedimentos regulares de desinfecção do sistema de água e das máquinas de diálise; terceiro, inventário microbiológico regular de toda a cadeia desde o

tratamento até a utilização da água. É recomendada a desinfecção completa da máquina de HDF-OL (química, térmica ou mista) após cada sessão de HDF. Uma nova linha de infusão deve ser utilizada em cada nova sessão de HDF-OL. A troca dos ultrafiltros, responsáveis pela ultrapurificação do dialisato/infusato deve ser realizada de acordo com as especificações do fabricante, ou antes, caso haja algum problema técnico (87, 152, 153).

A desinfecção do sistema de tratamento e distribuição de água deve ser realizada, no mínimo, mensalmente. O dialisato e infusato produzidos pelas máquinas de HDF-OL devem ser checados quanto à contaminação bacteriana, no mínimo, a cada três meses (152, 153).

1.4.3 Acesso Vascular

Pacientes tratados com HDF-OL necessitam de acesso vascular capaz de ofertar fluxo de sangue de, no mínimo, 350 mL/min. Alto fluxo de sangue facilita o aumento do fluxo de reposição e reduz os problemas de PTM durante a sessão (87, 153).

1.4.4 Dialisador

Para realização de HDF-OL, é necessária a utilização de um dialisador de alta eficiência e alto fluxo. A membrana do filtro deve ter alta permeabilidade hidráulica (coeficiente de ultrafiltração, $K_{uf} > 50$ mL/h/mmHg), alta permeabilidade aos solutos (coeficiente de

transferência de massa, K_0A ureia > 600 mL/min e K_0A β_2 -microglobulina > 60 mL/min) e grande superfície de troca (>1.5 m²) (87, 153, 158-160).

Dialisadores de alta permeabilidade, como os utilizados na HDF-OL, são poucos seletivos; no entanto, pode ser conferido algum aumento de seletividade do mesmo pela manipulação da estrutura da membrana do dialisador durante sua fabricação. Essa seletividade não é perfeita e, por isso, ocorre alguma perda de albumina durante a sessão de diálise (158, 160).

Trabalhos de curto prazo com a utilização desse tipo de membrana sugerem maior correção da anemia e redução da concentração plasmática de homocisteína e de proteínas glicosiladas e oxidadas, mas ainda não está claro se o uso desse tipo de membrana é seguro em longo prazo (161). Embora seja especulado que a perda de albumina através desse tipo de membrana possa levar a hipoalbuminemia e desnutrição, ao menos nos pacientes incapazes de ingerir quantidade suficiente de proteína para reposição da perda; ainda não é possível definir qual o limite superior aceitável de perda de albumina durante a terapia dialítica, nem a permeabilidade ideal desse tipo de membrana (158, 161).

A perda de pequenas quantidades de albumina durante a terapia dialítica não parece ser prejudicial, na maior parte dos pacientes. Indivíduos saudáveis excretam na urina cerca de 1,3 g/dia de albumina, na forma de fragmentos derivados do processamento da albumina filtrada no rim (162). Da mesma forma, foi demonstrada que a redução da síntese, não o aumento da perda de albumina, é a principal causa de hipoalbuminemia em pacientes em hemodiálise (163). A redução da síntese de albumina nesses pacientes pode estar relacionada à desnutrição proteico-calórica e/ou à inflamação (161).

A perda de albumina em sessões de HD de alto fluxo varia de 0 a 2 g em 4h de tratamento, dependendo do material, da arquitetura e da superfície da membrana utilizada (161). No entanto, na hemofiltração e na hemodiafiltração, pode haver perda de albumina significativamente maior com o mesmo tipo de membrana devido à maior taxa de

ultrafiltração (160, 161). Por isso, embora as terapias convectivas proporcionem maior remoção de moléculas médias, elas podem também causar perda de albumina. A perda de albumina, durante sessões de HDF ou HF, é maior durante a primeira hora de tratamento, caindo abruptamente após esse período e permanecendo constante a seguir. Essa redução da perda de albumina após a primeira hora de tratamento se deve à formação de uma membrana secundária, decorrente da deposição de proteína e fibrina na superfície da membrana do dialisador após o contato com sangue (160, 164). Em sessões de HDF-OL a perda de albumina pode variar de 1 até 7 g por sessão de tratamento, dependendo do material, da arquitetura, do fluxo e da superfície da membrana utilizada. Essa perda, em longo prazo, tende a causar discreta redução na albuminemia, com consequências desconhecidas até o momento, pelo menos em pacientes bem nutridos (161). Mais estudos são necessários para o estabelecimento de um limite superior aceitável de perda de albumina durante o tratamento dialítico e para definição de grupos que não possam ser tratados com membranas de fluxo muito alto em HDF-OL, por não serem capazes de aumentar apropriadamente a síntese de albumina, de modo a compensar a perda durante o tratamento.

1.4.5 Prescrição e Volume Total de Reposição por Sessão

O tratamento convencional de HDF é baseado em sessões de 4h de duração, 3 vezes por semana (12h/semana). Durante esse tempo de tratamento relativamente curto, é importante assegurar um alto fluxo de sangue associado a um alto fluxo de dialisato e/ou infusão de modo a aumentar a remoção de solutos (87).

Aumentando-se a frequência e/ou a duração da sessão de HDF, é possível obter um tratamento mais fisiológico e efetivo. A HDF-OL de alta eficiência é definida como aquela em que o volume total de reposição é igual ou maior que 15L, em uma sessão de 4h de duração (62, 87).

1.5 Reprocessamento de Dialisadores

A reutilização de dialisadores de alto fluxo tem sido praticada de forma abrangente há décadas. Embora nem todos os riscos da reutilização de dialisador na hemodiálise tenham sido totalmente esclarecidos, o reuso é uma técnica segura se realizado de acordo com os padrões aceitos mundialmente (165-167).

No entanto, o impacto do reuso na depuração de solutos não foi ainda avaliado completamente. Embora esteja estabelecido o efeito benéfico da manutenção do *single-pool* Kt/V igual a 1,2, no mínimo; há evidência crescente sugerindo que a remoção de moléculas médias também influencia a sobrevida dos pacientes submetidos à diálise crônica. Logo, é importante a manutenção de depuração adequada tanto de moléculas pequenas quanto de moléculas maiores, como a β_2 -microglobulina, em dialisadores reutilizados (167-170).

O efeito da reutilização do dialisador pode variar. Essa variação ocorre, principalmente, em decorrência do tipo de germicida utilizado, de membrana do dialisador e da quantidade de reusos (171-173). O efeito do reprocessamento do dialisador, em geral, é maior sobre a depuração de moléculas médias, como a β_2 -microglobulina, do que de moléculas pequenas, como a ureia. A redução da depuração de ureia costuma ser discreta ou

ausente e não costuma variar de acordo com diferentes tipos de membrana nem com diferentes germicidas (168-173).

O reuso do dialisador não parece influenciar os níveis de hemoglobina ou a necessidade de uso de eritropoetina recombinante humana, quando comparado ao uso único do dialisador (174,175). A utilização de dialisadores reprocessados é ainda capaz de potencializar os mecanismos antioxidantes do organismo, com consequente efeito benéfico na redução do estresse oxidativo dos pacientes (172, 176,177).

Uma das principais razões para a reutilização de dialisadores atualmente é o custo financeiro, o qual, em geral, é menor do que com o dialisador de uso único. A redução de custo permite a utilização de dialisadores de alta eficiência e alto fluxo, em geral mais caros (170, 178, 179). Adicionalmente, o reprocessamento de dialisadores possibilita redução significativa do impacto ambiental, causado pelo lixo hospitalar gerado com o dialisador de uso único (180, 181).

Outras razões para o reprocessamento do dialisador, como a redução da incidência da síndrome do primeiro uso, têm sido minimizadas pela utilização de membranas com maior biocompatibilidade e pela troca do óxido de etileno, como agente esterilizante, por vapor ou irradiação gama (182-185).

Quanto à sobrevida dos pacientes, a maioria dos estudos não mostrou diferença de mortalidade quando o reuso foi comparado ao uso único de dialisadores (179, 186-194). Apesar de um estudo recente ter demonstrado aumento da sobrevida com o abandono do reuso com ácido peracético, nesse estudo, há vieses de seleção significativos (só uma parcela dos centros abandonaram o reuso) e diversos potenciais fatores de confusão não considerados. Além disso, foi incluído um número pequeno de pacientes (apenas 1.354), analisados por um período muito curto (6 meses), o que impossibilita avaliação precisa de mortalidade (195). Por outro lado, Bond et al. não observaram associação significativa entre a

mortalidade e o reuso, em um coorte com 27.000 pacientes, seguidos por 1 ano, após ajuste para diversos fatores de confusão (194).

Na hemodiafiltração, os estudos avaliando o impacto do reuso na remoção de solutos e na adequação de diálise são escassos. Kerr et al. demonstraram redução da extração de β_2 -microglobulina em sessões de HDF-OL de 3h, com até 20 reusos de dialisadores de polissulfona, utilizando ácido peracético como germicida (169).

Não há, até o presente momento, estudos avaliando o impacto do reuso de dialisadores na quantificação direta da diálise nem na extração de solutos de diversos pesos moleculares, em pacientes submetidos à hemodiafiltração *online* curta diária de alta eficiência.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Primários

Avaliar o impacto da reutilização de dialisadores de alto fluxo e alta eficiência na dose do tratamento, na cinética de β_2 -microglobulina e na extração de solutos de diversos pesos moleculares em pacientes submetidos à HDF-OL-D.

Comparar o efeito do reuso de dialisadores de alto fluxo e alta eficiência na dose de diálise, na cinética de β_2 -microglobulina e na extração de solutos de diversos pesos moleculares entre sessões de HDF-OL-D e sessões de HD-D.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar a influência do reprocessamento dos filtros na perda proteica em sessões de HDF-OL-D e em sessões de HD-D.

Correlacionar o volume de enchimento do dialisador com a extração de solutos de diversos pesos moleculares em sessões de HDF-OL-D e em sessões de HD-D.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 População do estudo

O projeto de pesquisa referente a esse estudo foi aprovado, como o protocolo de Pesquisa nº 0312/10, pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CaPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP, em sessão de 09/06/2010.

O presente estudo foi prospectivo, não-randomizado e unicêntrico. Foram incluídos no estudo, após aceitação de termo de consentimento livre e esclarecido, catorze indivíduos, correspondentes à totalidade dos pacientes em programa de hemodiálise diária (1,5-2,5h 6x/semana) há pelo menos 6 meses, no Hospital das Clínicas da FMUSP.

A idade média dos pacientes foi de $48,9 \pm 14,4$ anos, sendo 6 do sexo feminino e 8 do masculino. As características demográficas e o perfil de marcadores inflamatórios dos pacientes estudados estão expressos na tabela 1. Os critérios de exclusão desse estudo foram a presença de neoplasias, cirurgia recente, infecção ativa ou acesso vascular que não permitisse fluxo de sangue de, no mínimo, 350 mL/min. No entanto, nenhum paciente foi excluído, segundo esses critérios.

Tabela 1 – Características demográficas e perfil de marcadores inflamatórios dos pacientes em estudo.

Características	
Idade (anos)	48,9 ± 14,4
Sexo	
Feminino, n(%)	6 (43%)
Masculino, n(%)	8 (57%)
Doença de Base	
Nefropatia Diabética, n(%)	3 (21,4%)
Glomeruloesclerose Segmentar e Focal, n(%)	3 (21,4%)
Outras, n(%)	5 (35,7%)
Indefinida, n(%)	3 (21,4%)
Acesso vascular	
Fístula arteriovenosa, n(%)	12 (85,7%)
Cateter de longa permanência, n(%)	2 (14,3%)
Tempo em Diálise (meses)	94,5 ± 46,8
Dose de Heparina (U) / Peso (Kg)	76,1 ± 25,6
Duração das Sessões Habituais de Hemodiálise(min)	115,7 ± 17,1
Proteína C reativa (mg/L)	3,91 ± 2,8
Alfa 1 Glicoproteína Ácida (mg/dL)	112,6 ± 25,2
Leptina (ng/mL)	58,7 ± 37,6
β ₂ -microglobulina (µg/mL)	29,6 ± 7,5

Valores expressos como média ± desvio padrão ou quantidade (n) e percentagem, onde apropriado.

3.2 Características do tratamento dialítico

As sessões de HDF-OL-D e HD-D do estudo foram realizadas com a mesma duração, o mesmo tipo de dialisador e fluxos semelhantes de sangue e dialisato. Por isso, a dose de diálise ofertada, tendo como base os modelos de cinética de ureia, foi semelhante nos dois métodos analisados.

As sessões de HDF-OL-D foram realizadas com os seguintes parâmetros: duração da sessão de 2h; tampão bicarbonato; dialisador de polissulfona de alto fluxo e alta eficiência, com 2,0 m² de superfície (Diacap® HI PS20, K₀A= 1005 mL/min, Kuf= 58 mL/h/mmHg, esterilização gamma, B Braun®); fluxo de sangue (Qs) de 350 a 400 mL/min; fluxo de dialisato (Qd) de 800 mL/min menos o fluxo de infusão, que foi de 80 mL/min. A máquina de diálise utilizada foi a Dialog+® da B Braun®. Foi utilizado dialisato ultrapuro. A reposição foi realizada de modo pós-dilucional.

As sessões de HD-D foram realizadas com os seguintes parâmetros: duração da sessão de 2h; tampão bicarbonato; dialisador de polissulfona de alto fluxo e alta eficiência, com 2,0 m² de superfície (Diacap® HI PS20, K₀A= 1005 mL/min, Kuf= 58 mL/h/mmHg, esterilização gamma, B Braun®); fluxo de sangue de 350 a 400 mL/min; fluxo de dialisato de 800 mL/min. A máquina de diálise utilizada foi a Dialog+® da B Braun®. Foi utilizado dialisato ultrapuro.

3.3 Características do Reprocessamento do Filtro

Os filtros de hemodiálise foram reprocessados automaticamente em até 1 hora após o uso, com ácido peracético a 0,2%, conforme protocolo do Serviço de Hemodiálise da FMUSP. Os dialisadores foram reprocessados utilizando-se a reprocessadora de dialisadores Echo modelo MM1000 (Mesa Laboratories, Inc. Lakewood, Colorado, USA) (Figura 2). Após o reprocessamento, os dialisadores foram guardados na solução desinfetante à temperatura ambiente, por, no mínimo, 11h antes da próxima utilização, de modo a assegurar desinfecção apropriada. Antes do primeiro uso e após cada reprocessamento, o volume de enchimento da fibra foi determinado para cada filtro.

Figura 2 – Reprocessadora de Filtros de Hemodiálise.

3.4 Método de coleta de amostras

Foram coletadas amostras sanguíneas pré-diálise, no meio da diálise e pós-diálise no 1º, 7º e 13º usos do dialisador, sempre em sessões do meio da semana. As amostras foram coletadas inicialmente em sessões de HD-D (1º, 7º, 13º usos) e, posteriormente, utilizando um novo filtro, em sessões de HDF-OL-D (1º, 7º, 13º usos), totalizando seis ensaios para cada paciente durante o estudo. Entre as sessões estudadas, o paciente foi mantido com sua prescrição de diálise habitual, com o objetivo de não alterar a concentração pré-diálise dos solutos nas sessões estudadas, o que poderia interferir na cinética dos solutos e, consequentemente, nos resultados obtidos.

A coleta de sangue pré-diálise foi realizada imediatamente após a punção da fístula arteriovenosa ou a retirada da heparina do cateter de longa permanência e as amostras do meio e pós-diálise foram coletadas da linha arterial, 2 minutos após redução do fluxo de sangue para 50 mL/min e suspensão do fluxo de dialisato.

Foi realizada coleta parcial e homogênea do dialisato, através da mangueira de drenagem, por uma bomba de infusão operando continuamente a uma velocidade de 1 L/h (Figura 3), conforme previamente validado na literatura (196-200). O volume total de dialisato (Vtd) foi calculado através da multiplicação do fluxo de dialisato pela duração da sessão, somada ao volume total ultrafiltrado (volume total de substituição + ultrafiltração). O volume médio total de dialisato nas sessões estudadas, calculado através dessa fórmula, foi de 97.867 ± 518 mL. O volume de dialisato coletado foi de 1.862 ± 78 mL, o que corresponde a $1,90 \pm 0,08$ % do volume total de dialisato.

Figura 3 – (A) Aspecto da máquina de diálise utilizada, preparada para realização de sessão de hemodiafiltração, com bomba de infusão conectada à mangueira de drenagem. (B) Detalhe de bomba de infusão, conectada à mangueira de drenagem (seta vermelha), utilizada para coleta parcial e homogênea do dialisato a uma taxa de 1 L/h.

3.5 Parâmetros avaliados nas amostras coletadas

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

3.6 Avaliação da Hemoconcentração

A hemoconcentração, durante as sessões de HD-D e de HDF-OL-D, foi avaliada através da variação percentual pós/pré-diálise ($\Delta\%$) de peso, hematócrito, hemoglobina, proteína total e albumina através da fórmula abaixo:

$$\Delta\% = [(\text{Valor pós-diálise} - \text{Valor pré-diálise}) / \text{Valor pré-diálise}] * 100$$

3.7 Avaliação da Estabilidade Hemodinâmica

A estabilidade hemodinâmica foi avaliada através da medida da pressão arterial média (PAM) pré e pós-sessão de diálise e da variação da PAM intradialítica (Δ PAM), durante as sessões analisadas de HD-D e de HDF-OL-D.

3.8 Avaliação do impacto do reuso na remoção de solutos

A massa total extraída diretamente quantificada (MT_{DQ}) de ureia, creatinina, ácido úrico, fósforo, β_2 -microglobulina e albumina, durante cada sessão estudada foi calculada pelo lado do dialisato através da fórmula a seguir:

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

A eficiência de cada sessão foi avaliada através do cálculo da depuração diretamente quantificada (K_{DQ}) de ureia, creatinina, ácido úrico, fósforo e β_2 -microglobulina, medida pelo lado do dialisato, através da fórmula de quantificação direta modificada, descrita abaixo (149, 201):

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

Quando calculada por essa fórmula, a 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.

3.9 Avaliação do impacto do reuso na adequação da diálise

Para avaliação da adequação da diálise, foi avaliada a dose de diálise ofertada, baseada nos marcadores convencionais de cinética de ureia. Foram calculados o *single-pool* Kt/V (spKt/V) e o *equilibrated* Kt/V (eKt/V) por equações de Daugirdas (202-204); e o *standard* Kt/V (stdKt/V), pela equação de Leypoldt (205-207). Adicionalmente, foi realizado o “*Direct Dialysis Quantification Kt/V*” (DDQ Kt/V), para quantificação direta da diálise, através da fórmula descrita a seguir (208-212). O volume de distribuição de ureia (V) foi calculado por bioimpedância, assumindo V igual à água corporal total.

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

Com o objetivo de medir o DDQ Kt/V, foi calculada a depuração de ureia pelo lado do dialisato (K_d), através da seguinte fórmula, onde C_d corresponde à concentração de ureia no dialisato e C_{pwm} à concentração de ureia na água plasmática no meio da sessão de diálise.

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

A C_{pwm} , por sua vez, foi medida através da fórmula a seguir, na qual C_m é a concentração de ureia plasmática no meio da sessão e C_{prot} é a concentração plasmática de proteína.

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

3.10 Avaliação do impacto do reuso na cinética de moléculas médias

Com o objetivo de avaliar a cinética de moléculas médias, o Kt/V diretamente quantificado (Kt/V_{DQ}) de β_2 -microglobulina (β_2 -m) foi medido através da fórmula abaixo. O volume de distribuição de β_2 -microglobulina foi considerado igual a 20% do peso, como demonstrado previamente (213).

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

K_{β_2} é a depuração de β_2 -microglobulina pelo lado do dialisato, a qual é calculada pela fórmula a seguir:

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

$C_{d\beta_2}$ corresponde à concentração de β_2 -microglobulina no dialisato e C_{β_2m} à concentração plasmática de β_2 -microglobulina no meio da sessão.

3.11 Análise estatística

Os resultados foram analisados pelo programa estatístico GraphPad Prism 5® (Graphpad, São Diego, EUA). Os dados paramétricos foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP) e os não paramétricos foram expressos como mediana e amplitude interquartil (AIQ). Os dados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

A sessão de diálise no primeiro uso do filtro foi considerada o controle para os demais usos e foram comparados os resultados obtidos em HDF-OL-D com os obtidos em HD-D.

O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar as variáveis quantitativas, em cada uso do dialisador, entre as duas técnicas de diálise, para os dados não paramétricos. Para os dados paramétricos, foi utilizado o teste t pareado para comparar as variáveis quantitativas, em cada uso do dialisador, entre as duas técnicas de diálise.

O teste de Kruskal-Wallis, com o pós-teste de Dunn foi utilizado para comparar os três diferentes usos do dialisador (1º, 7º e 13º) em cada uma das técnicas avaliadas, para os dados não paramétricos. A análise de Variância (ANOVA) de 1 fator, com o pós-teste de Bonferroni, foi utilizado para comparar os três diferentes usos do dialisador (1º, 7º e 13º) em cada uma das técnicas avaliadas, para os dados paramétricos.

O volume de enchimento do dialisador foi correlacionado com os diversos parâmetros avaliados, através da correlação de Spearman, para dados não paramétricos; e através da correlação de Pearson, para os dados paramétricos.

4. RESULTADOS

Durante o estudo não foram observadas reações que sugerissem contaminação bacteriana. O peso dos pacientes e a concentração plasmática de solutos pré-diálise foram similares nos 6 ensaios realizados, como pode ser observado na Tabela 2. Do mesmo modo, os valores basais de hematócrito, hemoglobina, albumina e proteínas totais foram semelhantes não só quando o 1º, 7º e 13º usos do dialisador em sessões de HD-D foram comparados aos respectivos usos do filtro em sessões de HDF-OL-D, mas também quando comparados o 1º, 7º e 13º usos entre cada método estudado (Tabela 2).

Tabela 2 – Peso, hemoglobina, hematócrito e concentração plasmática de solutos pré-diálise nas sessões analisadas de hemodiálise diária (HD-D) e de hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).

	HD-D 1º uso	HD-D 7º uso	HD-D 13º uso	HDF-OL-D 1º uso	HDF-OL-D 7º uso	HDF-OL-D 13º uso
Peso (Kg)	76,1 ± 19,9	76,6 ± 20,2	76,3 ± 20,2	76,6 ± 20,1	76,7 ± 19,9	76,7 ± 20,1
Hematócrito (%)	36,5 ± 3,9	36,9 ± 4,6	36,9 ± 3,9	38,3 ± 5,2	36,2 ± 4,8	35,8 ± 4,9
Hemoglobina (g/dL)	11,5 ± 1,2	11,6 ± 1,4	11,8 ± 1,3	11,2 ± 1,4	11,4 ± 1,5	11,4 ± 1,5
Proteína Total (g/dL)	7,36 ± 0,72	7,77 ± 0,62	7,70 ± 0,48	7,62 ± 0,40	7,58 ± 0,39	7,56 ± 0,47
Albumina (g/dL)	3,9 (3,8-4,3)	3,7 (3,6-4,0)	3,8 (3,6-4,1)	3,7 (3,6-3,9)	3,8 (3,7-3,9)	3,8 (3,6-3,8)
Ureia (mg/dL)	113,8 ± 16	106,7 ± 20	111,9 ± 16	114,1 ± 21	111,6 ± 13	107,9 ± 17
β₂ –microglobulina (µg/mL)	29,6 ± 7,5	27,6 ± 5,8	28,9 ± 6,4	26,5 ± 6,5	25,5 ± 5,1	27,1 ± 4,6
Fósforo (mg/dL)	6,3 ± 1,6	6,1 ± 0,86	6,3 ± 0,73	6,8 ± 1,4	6,3 ± 0,98	6,3 ± 1,5
Creatinina (mg/dL)	10,1 ± 2,3	9,6 ± 2,3	9,9 ± 2,3	9,9 ± 2,4	9,7 ± 2,2	9,9 ± 2,2
Ácido Úrico (mg/dL)	4,9 ± 0,92	4,5 ± 0,94	4,6 ± 0,78	4,6 ± 0,88	4,5 ± 0,74	4,5 ± 0,82

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (amplitude interquartil), onde apropriado.

Não foi observada diferença quanto à hemoconcentração (avaliada através da variação percentual pós/pré-diálise de peso, hematócrito, hemoglobina, proteína total e albumina) entre os dois métodos avaliados, ou entre os usos do dialisador em cada método (Tabela 3).

Tabela 3 – Hemoconcentração, avaliada através da variação percentual pós/pré-diálise ($\Delta\%$) de peso, hematócrito, hemoglobina, proteína total e albumina, durante as sessões analisadas de hemodiálise diária (HD-D) e de hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).

	HD-D	HD-D	HD-D	HDF-OL-D	HDF-OL-D	HDF-OL-D
	1º uso	7º uso	13º uso	1º uso	7º uso	13º uso
$\Delta\%$ Peso	-1,8 $\pm$ 0,9	-1,7 $\pm$ 0,7	-1,5 $\pm$ 0,8	-1,7 $\pm$ 0,6	-1,7 $\pm$ 0,7	-1,8 $\pm$ 0,8
$\Delta\%$ Hematócrito	7,7 $\pm$ 6,5	6,5 $\pm$ 6,2	6,1 $\pm$ 8,2	8,4 $\pm$ 6,9	7,4 $\pm$ 6,0	7,7 $\pm$ 7,9
$\Delta\%$ Hemoglobina	10,3 $\pm$ 6,9	8,8 $\pm$ 9,1	5,62 $\pm$ 8,6	9,9 $\pm$ 6,7	8,3 $\pm$ 6,3	7,4 $\pm$ 9,0
$\Delta\%$ Albumina	8,6 $\pm$ 9,2	13,6 $\pm$ 12,8	9,2 $\pm$ 9,7	12,8 $\pm$ 8,2	12,3 $\pm$ 8,4	13,6 $\pm$ 10,6
$\Delta\%$ Proteína total	15,7 $\pm$ 12,5	9,7 $\pm$ 10,8	10,6 $\pm$ 9,5	12,5 $\pm$ 7,5	12,6 $\pm$ 8,76	12,7 $\pm$ 11,2

Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Adicionalmente, a estabilidade hemodinâmica (avaliada pela PAM pré e pós-sessão de diálise e pela variação da PAM intradialítica) foi semelhante tanto entre os usos do dialisador em um mesmo método quanto entre cada uso do filtro nos dois métodos avaliados (Tabela 4). Não foram observados episódios de hipotensão intradialítica durante as sessões estudadas.

Tabela 4 – Estabilidade hemodinâmica, avaliada através da pressão arterial média (PAM) pré e pós-sessão de diálise e da variação (Δ) da PAM intradialítica, durante as sessões analisadas de hemodiálise diária (HD-D) e de hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).

	HD-D	HD-D	HD-D	HDF-OL-D	HDF-OL-D	HDF-OL-D
	1º uso	7º uso	13º uso	1º uso	7º uso	13º uso
PAM pré (mmHg)	91,6 $\pm$ 8,2	92,4 $\pm$ 8,8	90,2 $\pm$ 9,7	91,3 $\pm$ 8,0	88,6 $\pm$ 9,0	89,3 $\pm$ 10,1
PAM pós (mmHg)	88,6 $\pm$ 10,9	82,8 $\pm$ 10,6	83,1 $\pm$ 9,9	85,5 $\pm$ 12,7	83,7 $\pm$ 11,8	76,6 $\pm$ 8,6
Δ PAM (mmHg)	-3,0 $\pm$ 12,1	-9,9 $\pm$ 10,0	-7,0 $\pm$ 11,3	-5,8 $\pm$ 9,9	-5,1 $\pm$ 13,5	-12,8 $\pm$ 11,2

Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão.

A MT_{DQ} de solutos de baixo peso molecular (ureia, fósforo, creatinina e ácido úrico), em cada sessão analisada, foi semelhante quando o 1º, 7º e 13º usos do filtro em sessões de HD-D foram comparados aos respectivos usos do filtro em sessões de HDF-OL-D, como descrito na tabela 5. Da mesma forma, a MT_{DQ} desses solutos foi semelhante quando o 1º, 7º e 13º usos do dialisador foram comparados, não só em sessões de HD-D, mas também em sessões de HDF-OL-D.

Tabela 5 – Massa total extraída (MT_{DQ}) de solutos de baixo peso molecular durante sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).

	HD-D	HD-D	HD-D	HDF-OL-D	HDF-OL-D	HDF-OL-D
	1º uso	7º uso	13º uso	1º uso	7º uso	13º uso
MT_{DQ} Ureia (g)	25,22 $\pm$ 6,1	23,99 $\pm$ 6,5	25,08 $\pm$ 4,1	25,68 $\pm$ 6,1	24,89 $\pm$ 4,9	24,69 $\pm$ 5,2
MT_{DQ} Fósforo (mg)	810,4 $\pm$ 164	755,3 $\pm$ 213	754,5 $\pm$ 126	790,7 $\pm$ 199	747,9 $\pm$ 136	789,9 $\pm$ 135
MT_{DQ} Creatinina (mg)	1.523 $\pm$ 397	1.441 $\pm$ 470	1.448 $\pm$ 413	1.512 $\pm$ 416	1.489 $\pm$ 385	1.511 $\pm$ 448
MT_{DQ} Ácido Úrico (mg)	821,7 $\pm$ 158	685,3 $\pm$ 163	671,1 $\pm$ 182	748,6 $\pm$ 195	678,1 $\pm$ 118	699,0 $\pm$ 107

Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Similarmente, não houve diferença significativa da K_{DQ} dos solutos de baixo peso molecular entre as sessões de HD-D e de HDF-OL-D. Também não houve diferença da K_{DQ} quando avaliados os diferentes usos do dialisador, em cada método estudado (Tabela 6).

Tabela 6 – Depuração quantificada de forma direta (K_{DQ}) de pequenos solutos em sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).

	HD-D	HD-D	HD-D	HDF-OL-D	HDF-OL-D	HDF-OL-D
	1º uso	7º uso	13º uso	1º uso	7º uso	13º uso
K_{DQ} Ureia (mL/min)	262,8 ± 25,4	265,3 ± 31,0	268,1 ± 27,6	275,3 ± 35,9	264,3 ± 30,0	271,5 ± 25,9
K_{DQ} Fósforo (mL/min)	149,1 ± 24,0	144,4 ± 23,5	143,9 ± 21,7	142,0 ± 23,9	143,4 ± 21,7	150,8 ± 21,8
K_{DQ} Creatinina (mL/min)	171,9 ± 12,6	168,8 ± 22,5	164,1 ± 25,9	177,0 ± 19,4	176,5 ± 21,5	174,0 ± 22,9
K_{DQ} Ácido Úrico (mL/min)	213,0 ± 26,6	181,7 ± 74,0	184,0 ± 41,6	205,8 ± 41,6	196,9 ± 25,1	201,2 ± 26,9

Valores expressos como média ± desvio padrão.

Em relação à adequação da diálise, a dose de diálise ofertada, baseada nos marcadores convencionais de cinética de ureia, medida pelo $spKt/V$, eKt/V , $stdKt/V$ e $DDQ Kt/V$, foi semelhante quando o 1º, 7º e 13º usos do dialisador em sessões de HD-D foram comparados aos respectivos usos do filtro em sessões de HDF-OL-D, conforme descrito na tabela 7. De forma semelhante, não houve diferença quanto à dose de diálise ofertada entre os diferentes usos do dialisador, em cada método estudado.

Tabela 7 – Adequação de diálise, avaliada pelo single-pool Kt/V (spKt/V), equilibrated Kt/V (eKt/V), standard Kt/V (stdKt/V) e do Kt/V diretamente quantificado (DDQ Kt/V), em sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).

	HD-D	HD-D	HD-D	HDF-OL-D	HDF-OL-D	HDF-OL-D
	1º uso	7º uso	13º uso	1º uso	7º uso	13º uso
spKt/V	0,88 ± 0,18	0,87 ± 0,22	0,86 ± 0,21	0,92 ± 0,18	0,85 ± 0,19	0,86 ± 0,19
eKt/V	0,64 ± 0,13	0,64 ± 0,15	0,63 ± 0,15	0,68 ± 0,12	0,63 ± 0,13	0,63 ± 0,14
stdKt/V	3,05 ± 0,44	3,01 ± 0,55	3,01 ± 0,51	3,18 ± 0,41	2,99 ± 0,50	3,00 ± 0,48
DDQ Kt/V	0,92 ± 0,26	0,86 ± 0,24	0,87 ± 0,25	0,96 ± 0,28	0,92 ± 0,23	0,92 ± 0,22

Valores expressos como média ± desvio padrão.

A respeito da remoção de moléculas médias, a MT_{DQ} de β_2 -microglobulina foi cerca de 20% maior no primeiro uso do dialisador em sessões de HDF-OL-D do que no primeiro uso do filtro em sessões de HD-D ($148,8 \pm 43,4$ mg vs. $123,1 \pm 49,5$ mg) ($p= 0,001$). Essa diferença foi mantida quando a MT_{DQ} de β_2 -microglobulina foi comparada entre o 7º uso do dialisador em HDF-OL-D e o 7º uso em HD-D ($141,4 \pm 43,8$ mg vs. $119,6 \pm 34,3$ mg) ($p= 0,021$). Da mesma forma, a MT_{DQ} de β_2 -microglobulina foi maior no 13º uso do dialisador em HDF-OL-D do que no 13º uso em HD-D ($144,8 \pm 42,5$ mg vs. $109,5 \pm 42,5$ mg) ($p= 0,006$) (Figura 4).

Quando comparados os três usos do dialisador em sessões de HD-D, não foi observada diferença estatisticamente significativa da MT_{DQ} de β_2 -microglobulina entre os usos do filtro. De forma semelhante, não houve diferença significativa da MT_{DQ} de β_2 -microglobulina entre o 1º, 7º e 13º usos do dialisador em sessões de HDF-OL-D.

Figura 4 – Massa Total extraída, diretamente quantificada, de β_2 -microglobulina (MT_{DQ} β_2 -m) no 1º (HD1), 7º (HD7) e 13º (HD13) usos do dialisador em sessões de hemodiálise diária e no 1º (HDF1), 7º (HDF7) e 13º (HDF13) usos do dialisador em sessões de hemodiafiltração online diária.

A K_{DQ} de β_2 -microglobulina foi cerca de 50% maior no 1º uso do dialisador em sessões de HDF-OL-D do que no 1º uso em sessões de HD-D ($77,85 \pm 11,7$ mL/min vs. $52,24 \pm 9,96$ mL/min) ($p < 0,001$). Houve manutenção dessa diferença quando o 7º uso do dialisador em sessões de HDF-OL-D foi comparado ao 7º uso em sessões de HD-D ($77,76 \pm 15,8$ mL/min vs. $49,94 \pm 9,37$ mL/min) ($p < 0,001$). Da mesma forma, a K_{DQ} de β_2 -microglobulina foi maior no 13º uso do filtro em sessões de HDF-OL-D do que no 13º uso em sessões de HD-D ($73,73 \pm 13,1$ mL/min vs. $44,21 \pm 13,9$ mL/min) ($p < 0,001$) (Figura 5).

Quando comparados os diferentes usos do dialisador em cada método estudado, a K_{DQ} de β_2 -microglobulina foi semelhante entre os usos do dialisador tanto em sessões de HD-D quanto em sessões de HDF-OL-D (Figura 5).

Figura 5 – Depuração, diretamente quantificada, de β_2 -microglobulina ($K_{DQ} \beta_2\text{-m}$) no 1º (HD1), 7º (HD7) e 13º (HD13) usos do dialisador em sessões de hemodiálise diária e no 1º (HDF1), 7º (HDF7) e 13º (HDF13) usos do dialisador em sessões de hemodiafiltração online diária.

Adicionalmente, o Kt/V_{DQ} de β_2 -microglobulina foi cerca de 70% maior no 1º uso do dialisador em sessões de HDF-OL-D do que no 1º uso em sessões de HD-D ($0,90 \pm 0,30$ vs. $0,53 \pm 0,15$) ($p < 0,001$). Além disso, o Kt/V_{DQ} de β_2 -microglobulina foi maior no 7º uso do filtro em sessões de HDF-OL-D do que no 7º uso em sessões de HD-D ($0,84 \pm 0,32$ vs. $0,52 \pm 0,18$) ($p < 0,001$). Essa diferença do Kt/V_{DQ} de β_2 -microglobulina foi mantida entre o 13º uso do filtro em sessões de HDF-OL-D e o 13º uso em sessões de HD-D ($0,82 \pm 0,23$ vs. $0,43 \pm 0,18$) ($p < 0,001$) (Figura 6).

Em sessões de HD-D, o Kt/V_{DQ} de β_2 -microglobulina foi semelhante estatisticamente entre o 1º, 7º e 13º usos do dialisador. Também não foi observada diferença do Kt/V_{DQ} de β_2 -microglobulina com o reuso do dialisador em sessões de HDF-OL-D (Figura 6).

Figura 6 – Kt/V, diretamente quantificado, de β_2 -microglobulina (Kt/V_{DQ} β_2 -m) no 1º (HD1), 7º (HD7) e 13º (HD13) usos do dialisador em sessões de hemodiálise diária e no 1º (HDF1), 7º (HDF7) e 13º (HDF13) usos do dialisador em sessões de hemodiafiltração online diária.

A perda intradialítica de albumina foi quantificada pela MT_{DQ} de albumina. Em sessões de HDF-OL-D, foi detectada diferença estatística da perda intradialítica de albumina entre os usos do dialisador ($p < 0,001$). Segundo o pós-teste, em sessões de HDF-OL-D, houve redução estatisticamente significativa, de aproximadamente 70%, da perda intradialítica de albumina entre o 1º e o 7º usos do dialisador [mediana 827 mg (AIQ, 344-1370 mg) vs. mediana 219 mg (AIQ, 218-697 mg), respectivamente; $p < 0,05$]. Essa redução da perda intradialítica de albumina também foi observada entre o 1º e 13º uso do dialisador, em sessões de HDF-OL-D [mediana 827 mg (AIQ, 344-1370 mg) vs. mediana 220 mg (AIQ, 218-323 mg), respectivamente; $p < 0,05$].

Nas sessões de HD-D, não foi observada diferença da perda intradialítica de albumina entre os usos do dialisador. A MT_{DQ} de albumina foi desprezível tanto no primeiro uso do

dialisador (mediana 219 mg; AIQ, 218-220 mg) quanto no 7º (mediana 220 mg; AIQ, 218-223 mg) e no 13º (mediana 219 mg; AIQ, 218-221 mg) usos do dialisador.

Quando os dois métodos de diálise analisados foram comparados, a MT_{DQ} de albumina foi significativamente maior no 1º uso do dialisador em sessões de HDF-OL-D do que no 1º uso em sessões de HD-D ($p < 0,001$). Foi observada diferença discreta, porém estatisticamente significativa, entre o 13º uso do dialisador em sessões de HDF-OL-D e o 13º uso em sessões de HD-D ($p = 0,04$). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre a MT_{DQ} de albumina entre o 7º uso do dialisador em sessões de HDF-OL-D e o 7º uso em sessões de HD-D (Figura 7).

Figura 7 – Perda Intradiálítica de Albumina medida pela Massa Total extraída, diretamente quantificada (MT_{DQ}) de albumina no 1º (HD1), 7º (HD7) e 13º (HD13) usos do dialisador em sessões de hemodiálise diária e no 1º (HDF1), 7º (HDF7) e 13º (HDF13) usos do dialisador em sessões de hemodiafiltração online diária.

O volume de enchimento do dialisador foi estatisticamente diferente entre o 1º, o 7º e o 13º usos do dialisador tanto em sessões de HD-D, quanto em sessões de HDF-OL-D ($p < 0,001$) (Figura 8). No entanto, não houve diferença significativa do volume de enchimento do dialisador entre os métodos, em nenhum dos usos do filtro analisados. Os dialisadores foram reprocessados, independente do volume de enchimento, até o 13º uso, para que fosse possível a coleta de amostras para o estudo. Em 14% dos ensaios avaliados, os dialisadores apresentaram volume de enchimento menor que 80% do volume do dialisador novo.

Figura 8 – Volume de enchimento do dialisador no 1º (HD1), 7º (HD7) e 13º (HD13) usos do dialisador em sessões de hemodiálise diária e no 1º (HDF1), 7º (HDF7) e 13º (HDF13) usos do dialisador em sessões de hemodiafiltração online diária.

Em sessões de HD-D, não houve correlação do volume de enchimento do dialisador com a dose de diálise ofertada. Por outro lado, em sessões de HDF-OL-D, foi observada fraca correlação do volume de enchimento do dialisador com a dose de diálise ofertada medida pelo $spKt/V$, eKt/V e $stdKt/V$, não corroborada pelo $DDQ Kt/V$ (Tabela 8).

Tabela 8 – Correlação do volume de enchimento do dialisador com a dose de diálise ofertada, avaliada pelo single-pool Kt/V (spKt/V), equilibrated Kt/V (eKt/V), standard Kt/V (stdKt/V) e pelo Kt/V diretamente quantificado (DDQ Kt/V), em sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).

HD-D	r	p	HDF-OL-D	r	p
eKt/V	0,25	ns	eKt/V	0,33	0,031
spKt/V	0,25	ns	spKt/V	0,33	0,033
stdKt/V	0,26	ns	stdKt/V	0,34	0,027
DDQKt/V	0,09	ns	DDQKt/V	0,22	ns

Não houve correlação entre o volume de enchimento do dialisador e a MT_{DQ} de moléculas pequenas e médias. No entanto, foi observada correlação do volume de enchimento do dialisador com a MT_{DQ} de albumina, em sessões de HDF-OL-D ($r= 0,59$; $p < 0,001$). Tal correlação está provavelmente relacionada à redução expressiva da perda intradialítica de albumina que ocorre com o reuso do dialisador. Não foi observada correlação entre o volume de enchimento do dialisador e a MT_{DQ} de albumina em sessões de HD-D (Tabela 9).

Tabela 9 – Correlação do volume de enchimento do dialisador com a massa total extraída (MT_{DQ}) de ureia, fósforo, creatinina, ácido úrico, β_2 -microglobulina (β_2 -m) e albumina, em sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).

HD-D	r	p	HDF-OL-D	r	p
MT_{DQ} Ureia	-0,07	ns	MT_{DQ} Ureia	0,05	ns
MT_{DQ} Fósforo	-0,03	ns	MT_{DQ} Fósforo	-0,17	ns
MT_{DQ} Creatinina	0,02	ns	MT_{DQ} Creatinina	-0,07	ns
MT_{DQ} Ácido Úrico	0,08	ns	MT_{DQ} Ácido Úrico	-0,02	ns
MT_{DQ} β_2-m	0,30	ns	MT_{DQ} β_2-m	-0,07	ns
MT_{DQ} Albumina	0,02	ns	MT_{DQ} Albumina	0,59	< 0,001

Similarmente, não houve correlação entre o volume de enchimento do dialisador e a K_{DQ} de moléculas pequenas em sessões de HD-D ou de HDF-OL-D. No entanto, foi observada uma correlação fraca, porém significativa entre o volume de enchimento do dialisador e a K_{DQ} de β_2 -microglobulina, em sessões de HD-D ($r= 0,33$; $p= 0,028$). Tal correlação não ocorreu em sessões de HDF-OL-D (Tabela 10).

Não foi observada correlação do Kt/V_{DQ} de β_2 -microglobulina com o volume de enchimento do filtro nem em sessões de HD-D, nem em sessões de HDF-OL-D.

Tabela 10 – Correlação do volume de enchimento do dialisador com a depuração (K_{DQ}) de ureia, fósforo, creatinina, ácido úrico e β_2 -microglobulina (β_2 -m), em sessões de hemodiálise diária (HD-D) e hemodiafiltração online diária (HDF-OL-D).

HD-D	r	p	HDF-OL-D	r	p
K_{DQ} Ureia	-0,11	ns	K_{DQ} Ureia	-0,13	ns
K_{DQ} Fósforo	0,01	ns	K_{DQ} Fósforo	-0,24	ns
K_{DQ} Creatinina	0,17	ns	K_{DQ} Creatinina	-0,15	ns
K_{DQ} Ácido Úrico	0,29	ns	K_{DQ} Ácido Úrico	-0,07	ns
K_{DQ} β_2 -m	0,33	0,028	K_{DQ} β_2 -m	-0,04	ns

5. DISCUSSÃO

O principal achado desse estudo foi demonstrar a ausência de comprometimento não só da dose de diálise ofertada, baseada nos marcadores convencionais de cinética de ureia, mas também da cinética de moléculas médias e da remoção de solutos de até 11.800 D, com até 13 reutilizações de dialisador de alta eficiência e alto fluxo em sessões de HDF-OL-D.

Esse resultado contrasta com os resultados obtidos por Kerr et. al. (169), que demonstraram uma redução pequena, porém significativa da remoção de β_2 -microglobulina tanto no 10º quanto no 20º reuso do filtro quando comparados ao filtro novo, em sessões de HDF-OL. Uma possível explicação para a ausência de redução da extração de β_2 -microglobulina no nosso estudo é o fato de termos realizado hemodiafiltração on-line curta diária, ao invés da HDF-OL convencional, 3 vezes por semana.

A β_2 -microglobulina é uma molécula média, com volume de distribuição no organismo de apenas 20% do peso corporal e alta resistência à difusão nos órgãos e tecidos (213, 214). Logo, em tratamentos com alto *clearance* convectivo, como a HDF-OL, há rápida depleção de β_2 -microglobulina do compartimento intravascular. Desse modo, sessões mais curtas e frequentes de diálise podem potencializar a depuração dessa substância (90, 91, 214, 215). Provavelmente por isso, em nosso estudo, houve redução do impacto do reuso do dialisador na extração de β_2 -microglobulina.

De forma semelhante, em sessões de HD-D, não foi observado prejuízo na cinética de β_2 -microglobulina com o reprocessamento de dialisadores. Esses resultados são divergentes dos de estudos previamente publicados, os quais mostram redução da extração de β_2 -microglobulina com a reutilização do dialisador em sessões de hemodiálise (168, 216, 217). Uma possível explicação para a ausência de redução da remoção de β_2 -microglobulina com o reprocessamento do filtro no nosso estudo é a realização de HD curta diária, cuja maior frequência pode potencializar a remoção de moléculas médias, como explicado no parágrafo acima.

Houve manutenção não só da dose de diálise, mas também da massa total extraída e da depuração de solutos de baixo peso molecular com o reprocessamento de dialisadores tanto em sessões de HDF-OL-D quanto em sessões de HD-D, o que corrobora resultados de estudos prévios (168, 169, 216-220).

Quando comparados os dois métodos dialíticos, a HDF-OL-D proporcionou um maior KT/V, depuração e massa total extraída de β_2 -microglobulina do que a HD-D, não só no primeiro uso do dialisador, mas também no 7º e 13º usos. Houve manutenção da dose de diálise e da depuração e massa extraída de solutos de baixo peso molecular, em todos os usos do dialisador avaliados, quando os métodos foram comparados. Esse achado é compatível com o aumento do *clearance* convectivo, com manutenção do *clearance* difusível, proporcionado pela HDF-OL, em relação à hemodiálise de alto fluxo (62, 80).

Houve redução significativa da perda intradialítica de albumina no 7º e 13º usos do filtro em sessões de HDF-OL-D, em relação ao 1º uso. Em sessões de HDF-OL, de alta eficiência, pode haver perda expressiva de albumina devido ao alto *clearance* convectivo do método (88, 160, 161). Essa perda de albumina é maior durante a primeira hora de tratamento, caindo abruptamente após esse período e permanecendo constante a seguir. A redução da perda de albumina após a primeira hora de diálise é decorrente da formação de uma membrana secundária, pela deposição de proteína e fibrina na superfície da membrana do dialisador após o contato com sangue (160, 164). O reprocessamento do dialisador com ácido peracético não remove essa membrana secundária e, por isso, a perda intradialítica de albumina cai significativamente após o 1º uso do filtro (164). Esse achado é corroborado por outros estudos que utilizaram ácido peracético como germicida (168, 169, 218, 220).

A perda intradialítica de albumina, em longo prazo, tende a causar discreta redução na albuminemia, com consequências desconhecidas até o momento (161). Ainda não foi estabelecido um limite superior aceitável de perda de albumina durante o tratamento dialítico, incapaz de causar prejuízos nutricionais para o paciente. Da mesma forma, ainda não estão

definidos os grupos que não deveriam ser tratados com membranas de fluxo muito alto em HDF-OL, por não serem capazes de aumentar apropriadamente a síntese de albumina, de modo a compensar a perda durante o tratamento. Logo, a redução da perda intradialítica de albumina proporcionada pelo reprocessamento do dialisador com ácido peracético pode contribuir para evitar o comprometimento do status nutricional dos pacientes em programa de HDF-OL-D. Por outro lado, talvez o reprocessamento do dialisador com ácido peracético cause prejuízo na remoção de substâncias ligadas à albumina. Essas substâncias podem estar envolvidas com a inflamação crônica dos portadores de DRCT em diálise, de modo que sua não remoção possa, em última instância, agravar o status nutricional desses pacientes (132-137). Corroborando essa hipótese, foi demonstrada, anteriormente, melhora do status nutricional e aumento do peso seco de pacientes convertidos de HDF-OL 3 vezes por semana para HDF-OL-D, sem reuso do dialisador (138).

No presente estudo não houve diferença quanto à estabilidade hemodinâmica entre as sessões de HD-D e HDF-OL-D. Este resultado diverge de estudos prévios que demonstraram maior estabilidade hemodinâmica em sessões de HDF-OL quando comparadas a sessões de hemodiálise (117, 130). O fato de termos comparado a HDF-OL-D com a hemodiálise curta diária (método que proporciona maior estabilidade hemodinâmica que a hemodiálise convencional 3 vezes por semana) provavelmente influenciou a ausência de diferença quanto à estabilidade cardiovascular entre os métodos estudados, observada em nosso estudo (23, 28, 33, 34, 43). Corroborando essa hipótese, no estudo multicêntrico realizado pela FHN (43), que envolveu 120 indivíduos em hemodiálise convencional e 125 em HD-D, foi demonstrada redução significativa de episódios de hipotensão durante as sessões de hemodiálise quando o grupo em HD-D foi comparado ao em HD convencional.

Em sessões de HDF-OL-D, não parece haver influência do volume de enchimento do dialisador na dose de diálise ofertada, pois a fraca correlação observada entre o volume de enchimento e o $spKt/V$, eKt/V e $stdKt/V$, não foi confirmada pelo $DDKt/V$. Adicionalmente,

não houve correlação da cinética de $\beta 2$ -microglobulina, nem da massa extraída ou depuração dos demais solutos com o volume de enchimento do dialisador em sessões de HDF-OL-D.

Na HD-D, foi observada uma correlação fraca e isolada da depuração de $\beta 2$ -microglobulina com o volume de enchimento do filtro. No entanto, não houve correlação do volume de enchimento com a massa extraída ou com o Kt/V_{DQ} de $\beta 2$ -microglobulina; o que sugere que, ao menos para os volumes de enchimento avaliados, não há influência do mesmo na cinética de $\beta 2$ -microglobulina, em sessões de HD-D. Similarmente, não houve correlação da dose de diálise nem da massa extraída ou da depuração dos demais solutos com o volume de enchimento do filtro em sessões de HD-D.

A ausência de correlação impactante entre o volume de enchimento do dialisador e a dose de diálise, ou a extração de moléculas pequenas e médias, em ambos os métodos estudados, faz refletir se essa medida é adequada como pré-requisito, quase exclusivo, para reutilização ou não do dialisador, na prática clínica diária. O volume de enchimento do filtro de 80%, considerado válido mundialmente para a reutilização do dialisador, foi definido por Gotch et al. em 1980 (221,222). No entanto, nesse estudo foi avaliada apenas a depuração de ureia. Além disso, a membrana utilizada era de material não-biocompatível (acetato de celulose), de baixo fluxo e baixa eficiência e o fluxo de sangue utilizado era de apenas 200 mL/min. Talvez os resultados obtidos por Gotch et al. (221) não possam ser acuradamente extrapolados para a prática clínica atual, na qual são utilizadas membranas, em geral, biocompatíveis, de alto fluxo e alta eficiência e com fluxos de sangue maiores (216, 217). É necessário o desenvolvimento de métodos mais adequados às técnicas e tipos de filtro utilizados atualmente bem como o estabelecimento de um novo limite inferior de volume de enchimento para correta avaliação quanto à patência e possibilidade de reutilização de um determinado dialisador.

A possibilidade de reutilização de dialisadores sem prejuízo na remoção de solutos em sessões de HDF-OL-D permite a redução do custo dessas sessões. Em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, essa redução de custo tem uma especial importância, pois pode tornar

viável economicamente a realização de hemodiafiltração *online* em pacientes submetidos à diálise crônica (170, 179, 223, 224).

Adicionalmente, a reutilização dos dialisadores contribui de forma expressiva para redução do impacto ambiental, causado pelo lixo hospitalar gerado com o uso único do dialisador. Um único indivíduo em programa de hemodiálise 3 vezes por semana, com dialisador de uso único, é responsável pela geração de 323-390 kg de lixo hospitalar por ano (180, 181). Um estudo multicêntrico, que incluiu 10.182 pacientes com dialisador de uso único e 17.223 pacientes com dialisador reutilizável, demonstrou economia de mais de 13,8 milhões de filtros com o reuso, o que equivale a mais de 10.000 ton em lixo hospitalar, durante um período de 2 anos (194).

5.1 Limitações

A principal limitação do presente estudo é se tratar de um estudo unicêntrico, com limitado número de pacientes. Estudos multicêntricos e com maior número de pacientes são necessários para confirmar os achados do presente estudo.

6. CONCLUSÃO

O reprocessamento de dialisadores de alto fluxo e alta eficiência não resulta em comprometimento da dose do tratamento, da cinética de β_2 -microglobulina nem da extração de solutos de diversos pesos moleculares, em sessões de HDF-OL-D.

Quando comparados os usos dos filtros nos dois métodos dialíticos estudados, há um aumento significativo da eficiência de remoção de β_2 -microglobulina, na HDF-OL-D, quando comparada à HD-D; sem variações significativas na extração dos demais solutos.

O reprocessamento do filtro com ácido peracético, em sessões de HDF-OL-D, resultou numa redução significativa da perda intradialítica de albumina. Em sessões de HD-D, a perda de albumina foi insignificante em todos os usos do dialisador estudados.

Nossos resultados permitem inferir que, provavelmente, não há influência do volume de enchimento do filtro na dose de diálise, na cinética de moléculas médias ou na extração de solutos de diversos pesos moleculares em nenhum dos métodos de diálise estudados.

7. REFERÊNCIAS

1. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusable substances from the circulating blood by means of dialysis. *Trans Assoc Am Physicians*. 1913;58:51–54.
2. Eknayan G. The wonderful apparatus of John Jacob Abel called the "artificial kidney". *Semin Dial*. 2009;22(3):287-96.
3. Blagg CR, Ing TS, Berry D, Kjellstrand CM. The history and rationale of daily and nightly hemodialysis. *Contrib Nephrol*. 2004;145:1-9.
4. Wizemann V, Ritz E. Georg Haas: A forgotten pioneer of haemodialysis. *Nephrology*. 1998; 4: 229-234.
5. Wizemann V, Benedum J. Nephrology dialysis transplantation 70th anniversary of haemodialysis--the pioneering contribution of Georg Haas (1886-1971). *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(12):1829-31.
6. Kolff WJ, Berk HT, ter Welle M, van der LEY AJ, van Dijk EC, van Noordwijk J. The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(12):1959-65.
7. Gordon IJ, van Noordwijk J, Jones ES. The first successful haemodialysis. *J R Soc Med*. 2000;93(5):266-8.
8. Teschan PE, Baxter CR, O'Brien TF, Freyhof JN, Hall WH. Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure. *Annals of Internal Medicine*, 53:992-1016, 1960. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(12):2384-97.
9. Quinton W, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Hemodial Int*. 2004;8(1):6-9.
10. Quinton W, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1960;6:104-13.
11. Hegstrom RM, Murray JS, Pendras JP, Burnell JM, Scribner BH. Hemodialysis in the treatment of chronic uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1961;7:136-52.
12. Hegstrom RM, Murray JS, Pendras JP, Burnell JM, Scribner BH. Two year's experience with periodic hemodialysis in the treatment of chronic uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1962;8:266-80.

13. Eschbach JW Jr, Wilson WE Jr, Peoples RW, Wakefield AW, Babb AL, Scribner BH. Unattended overnight home hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1966;12:346-56.
14. Blagg CR. The early history of dialysis for chronic renal failure in the United States: a view from Seattle. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(3):482-96.
15. Twardowski ZJ. History of hemodialyzers' designs. *Hemodial Int*. 2008;12(2):173-210.
16. Gotch F, Lipps B, Weaver J Jr, Brandes J, Rosin J, Sargent J, Oja P. Chronic hemodialysis with the hollow fiber artificial kidney (HFAK). *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1969;15:87-96.
17. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med*. 1966;275(20):1089-92.
18. Ferraboli R. Avaliação do transporte de solutos em pacientes em hemodiálise: Caracterização do transporte rápido e lento de solutos [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2001.
19. Romão Junior JE. Os 60 anos da hemodiálise no Brasil: Da criação do rim artificial à consolidação do tratamento em solo nacional. *Nefro SP*. 2009 Julho/agosto/setembro: 6-7.
20. Mion Jr D, Romão Jr JE. História da Nefrologia Brasileira. 1ª ed. São Paulo: Casa Editorial Ventura; 1996.
21. De Palma JR, Pecker EA, Maxwell MH. A new automatic coil dialyzer system for daily dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1969;6:26-34.
22. De Palma JR. Daily hemodialysis: A very old concept. *Semin Dial*. 1999;12:406-409.
23. Raimann JG, Thijssen S, Ramos R, Levin NW. More frequent hemodialysis: what do we know? Where do we stand? *Contrib Nephrol*. 2011;171:10-6.
24. Kjellstrand CM, Evans RL, Petersen RJ, Shideman JR, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. The "unphysiology" of dialysis: a major cause of dialysis side effects? *Kidney Int Suppl*. 1975;(2):30-4.

25. Twardowski Z. Effect of long-term increase in the frequency and/or prolongation of dialysis duration on certain clinical manifestations and results of laboratory investigations in patients with chronic renal failure. *Acta Med Pol.* 1975;16(1):31-44.
26. Manohar NL, Louis BM, Gorfien P, Lipner HI. Success of frequent short hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1981;27:604-9.
27. Bonomini V, Mioli V, Albertazzi A, Scolari P. Daily-dialysis programme: indications and results. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(11):2774-7.
28. Buoncristiani U, Quintaliani G, Cozzari M, Giombini L, Ragaiolo M. Daily dialysis: long-term clinical metabolic results. *Kidney Int Suppl.* 1988;24:S137-40.
29. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, Langos V, Uldall R. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(5):859-68.
30. Pierratos A. Daily hemodialysis: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(2):165-71.
31. Pierratos A. Daily hemodialysis: is it a complex therapy with unproven benefits? *Blood Purif.* 2001;19(2):206-10.
32. Ting GO, Kjellstrand C, Freitas T, Carrie BJ, Zarghamee S. Long-term study of high-comorbidity ESRD patients converted from conventional to short daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):1020-35.
33. He Q, Chen J, Xu Y, Zhang P, Xie W, Jiang H, Yuan J. High-risk end-stage renal disease patients converted from conventional to short daily haemodialysis. *J Int Med Res.* 2006;34(6):682-8.
34. Williams AW, Chebrolu SB, Ing TS, Ting G, Blagg CR, Twardowski ZJ, Woredekal Y, Delano B, Gandhi VC, Kjellstrand CM; Daily Hemodialysis Study Group. Early clinical, quality-of-life, and biochemical changes of "daily hemodialysis" (6 dialyses per week). *Am J Kidney Dis.* 2004;43(1):90-102.
35. Galland R, Traeger J, Arkouche W, Delawari E, Fouque D. Short daily hemodialysis and nutritional status. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1 Suppl 2):S95-8.
36. Rocco MV. Short daily and nocturnal hemodialysis: new therapies for a new century? *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(1):1-11.

37. Lindsay RM; Daily/Nocturnal Dialysis Study Group. The London, Ontario, Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. *Semin Dial.* 2004;17(2):85-91.
38. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR, Tonelli M, Donnelly S, Friedrich MG, Kumar A, Mahallati H, Hemmelgarn BR, Manns BJ. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(11):1291-9.
39. Lockridge RS Jr, Spencer M, Craft V, Pipkin M, Campbell D, McPhatter L, Albert J, Anderson H, Jennings F, Barger T. Nightly home hemodialysis: five and one-half years of experience in Lynchburg, Virginia. *Hemodial Int.* 2004;8(1):61-9.
40. Ayus JC, Mizani MR, Achinger SG, Thadhani R, Go AS, Lee S. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2778-88.
41. Rocco MV. More frequent hemodialysis: back to the future? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(3):e1-9.
42. Martins Castro MC, Luders C, Elias RM, Abensur H, Romão Junior JE. High-efficiency short daily haemodialysis--morbidity and mortality rate in a long-term study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2232-8.
43. FHN Trial Group, Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW, Gassman JJ, Gorodetskaya I, Greene T, James S, Larive B, Lindsay RM, Mehta RL, Miller B, Ornt DB, Rajagopalan S, Rastogi A, Rocco MV, Schiller B, Sergeyeva O, Schulman G, Ting GO, Unruh ML, Star RA, Klinger AS. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2287-300.
44. Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, Eggers PW, Gassman JJ, Greene T, Larive B, Chan CT, Chertow GM, Copland M, Hoy CD, Lindsay RM, Levin NW, Ornt DB, Pierratos A, Pipkin MF, Rajagopalan S, Stokes JB, Unruh ML, Star RA, Klinger AS, Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int.* 2011;80(10):1080-91.
45. Malinow MR, Korzon W. An experimental method for obtaining an ultrafiltrate of the blood. *J Lab Clin Med.* 1947;32(4):461-71.
46. Henderson LW. The birth of hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2007;158:1-8.
47. Alwall N, Norvitt L, Steins AM. Clinical extracorporeal dialysis of blood with artificial kidney. *Lancet.* 1948;1(6489):60-2.

48. Ota K. Dawn of hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2011;168:1-4.
49. Henderson LW. The beginning of clinical hemofiltration: a personal account. *ASAIO J.* 2003;49(5):513-7.
50. Henderson LW, Besarab A, Michaels A, Bluemle LW Jr. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Hemodial Int.* 2004;8(1):10-8.
51. Roy T. Historical milestones of a long pathway. *Contrib Nephrol.* 2011;175:1-14.
52. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG, Scribner BH. The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1971;17:81-91.
53. Reiger J, Quellhorst E, Lowitz HD, Kong RG, Scheler F. Ultrafiltration for middle molecules in uraemia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1975;11:158-64.
54. Bluemle LW Jr. Early days of hemofiltration. *ASAIO Trans.* 1987;33(2):54-6.
55. Henderson LW, Colton CK, Ford CA, Bosch JP. Kinetics of hemodiafiltration. II Clinical characterization of a new blood cleansing modality. 1975. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(3):494-508.
56. Colton CK, Henderson LW, Ford CA, Lysaght MJ. Kinetics of hemodiafiltration.I. In vitro transport characteristics of a hollow-fiber blood ultrafilter. *J Lab Clin Med.* 1975;85(3):355-71.
57. Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schütterle G. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis. *Artif Organs.* 1978;2(2):150-3.
58. Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schütterle G. Simultaneous hemofiltration/hemodialysis: an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. *Clin Nephrol.* 1978;9(3):115-21.
59. Leber HW, Wizemann V, Techert F. Simultaneous hemofiltration/hemodialysis (HF/HD): short- and long-term tolerance. Introduction of a system for automatic fluid replacement. *Artif Organs.* 1980;4(2):108-12.
60. Henderson LW, Beans E. Successful production of sterile pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration. *Kidney Int.* 1978;14(5):522-5.

61. Henderson LW, Sanfelippo ML, Beans E. "On line" preparation of sterile pyrogen-free electrolyte solution. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1978;24:465-7.
62. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, Mion C. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 5:3-11.
63. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2010-9.
64. Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, Clark W, Levey AS, Leypoldt JK, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(12):3251-63.
65. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1099-107
66. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske B, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Guo H, Gustafson S, Li Q, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(Suppl 1):A8, e1-526.
67. Boddana P, Caskey F, Casula A, Ansell D. UK Renal Registry 11th Annual Report (December 2008): Chapter 14 UK Renal Registry and international comparisons. *Nephron Clin Pract*. 2009;111 Suppl 1:c269-76.
68. Stel VS, Kramer A, Zoccali C, Jager KJ. The 2006 ERA-EDTA Registry annual report: a précis. *J Nephrol*. 2009;22(1):1-12.
69. Libetta C, Sepe V, Esposito P, Galli F, Dal Canton A. Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. *Clin Biochem*. 2011;44(14-15):1189-98.
70. Streja E, Kovesdy CP, Molnar MZ, Norris KC, Greenland S, Nissenson AR, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Role of nutritional status and inflammation in higher survival of African American and Hispanic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(6):883-93.

71. Odagiri G, Sugawara N, Kikuchi A, Takahashi I, Umeda T, Saitoh H, Yasui-Furukori N, Kaneko S. Cognitive function among hemodialysis patients in Japan. *Ann Gen Psychiatry*. 2011;10:20.
72. Iseki K. Role of chronic kidney disease in cardiovascular disease: are we different from others? *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(4):450-5.
73. Breidthardt T, Moser-Bucher CN, Praehauser C, Garzoni D, Bächler K, Steiger J, Dickenmann M, Mayr M. Morbidity and mortality on chronic haemodialysis: a 10-year Swiss single centre analysis. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13150.
74. Wagner M, Ansell D, Kent DM, Griffith JL, Naimark D, Wanner C, Tangri N. Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J Kidney Dis*. 2011 ;57(6):894-902.
75. Amemiya N, Ogawa T, Otsuka K, Ando Y, Nitta K. Comparison of serum albumin, serum C-reactive protein, and pulse wave velocity as predictors of the 4-year mortality of chronic hemodialysis patients. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(12):1071-9.
76. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, Bloembergen WE, Greer JW, Hakim RM. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int*. 1996;50(2):550-6.
77. Charra B, Calemard M, Laurent G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol*. 1996;16(1):35-44.
78. Mazairac AH, de Wit GA, Penne EL, van der Weerd NC, de Jong B, Grooteman MP, van den Dorpel MA, Buskens E, Dekker FW, Nubé MJ, Ter Wee PM, Boeschoten EW, Bots ML, Blankestijn PJ; CONTRAST investigators. Changes in quality of life over time--Dutch haemodialysis patients and general population compared. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1984-9.
79. Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. beta(2)-microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(1):58-64.
80. Canaud B. The early years of on-line HDF: how did it all start? How did we get here? *Contrib Nephrol*. 2011;175:93-109.
81. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J; European Uremic Toxin Work Group. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):863-70.

82. Kessler M, Canaud B, Pedrini L, Tattersall J, Marten Ter Wee P, Vanholder R, Wanner C. Section III. Biocompatibility. EBPG Expert Group on Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(suppl 7):32–44.
83. Selby NM, McIntyre CW. The acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial*. 2007;20(3):220-8.
84. Leunissen KM, Kooman JP, van Kuijk W, van der Sande F, Luik AJ, van Hooff JP. Preventing haemodynamic instability in patients at risk for intra-dialytic hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(suppl 2):11–15.
85. Cibulka R, Racek J. Metabolic disorders in patients with chronic kidney failure. *Physiol Res*. 2007;56(6):697-705.
86. Pedrini LA, De Cristofaro V, Comelli M, Casino FG, 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;26(8):2617-24.
87. Canaud B. Online hemodiafiltration. Technical options and best clinical practices. *Contrib Nephrol*. 2007;158:110-22.
88. Yamashita AC. Mechanisms of solute and fluid removal in hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2007;158:50-6.
89. Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Alberio MD, Calvo C, Torregrosa I, Navarro V. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(5):1202-7.
90. Leypoldt JK, Cheung AK, Deeter RB, Goldfarb-Rumyantzev A, Greene T, Depner TA, Kusek J. Kinetics of urea and beta-microglobulin during and after short hemodialysis treatments. *Kidney Int*. 2004;66(4):1669-76.
91. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Dicenta F, Cruz MC, Ferrero JA. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2003;64(1):305-13.
92. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group. New insights in uremic toxins. *Kidney Int Suppl*. 2003;(84):S6-10.
93. Cohen G, Glorieux G, Thornalley P, Schepers E, Meert N, Jankowski J, Jankowski V, Argiles A, Anderstam B, Brunet P, Cerini C, Dou L, Deppisch R, Marescau B, Massy Z,

- Perna A, Raupachova J, Rodriguez M, Stegmayr B, Vanholder R, Hörl WH; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uraemic toxins III: recommendations for handling uraemic retention solutes in vitro--towards a standardized approach for research on uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3381-90.
94. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003;63(5):1934-43.
 95. Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE, Stannard DC, Pereira BJ, Agodoa LY, Port FK. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(2):349-55.
 96. Locatelli F, Manzoni C, Viganò S, Cavalli A, Di Filippo S. Hemodiafiltration - state of the art. *Contrib Nephrol*. 2011;168:5-18.
 97. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, Jacobson SH, Czekalski S, Ronco C, Vanholder R; Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):645-54.
 98. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2005;67(3):1179-87.
 99. Spalding EM, Chamney PW, Farrington K. Phosphate kinetics during hemodialysis: Evidence for biphasic regulation. *Kidney Int*. 2002;61(2):655-67.
 100. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration--a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1999;52(3):152-9.
 101. Schiff H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur J Med Res*. 2007;12(1):26-33.
 102. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Lévesque R, Nubé MJ, Bots ML, Blankestijn PJ, ter Wee PM; CONTRAST Investigators. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized

- controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis.* 2010;55(1):77-87.
103. Lin CL, Yang CW, Chiang CC, Chang CT, Huang CC. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2001;19(3):301-7.
 104. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(12):2344-50.
 105. Lornoy W, Becaus I, Billiouw 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 Suppl 1:49-54.
 106. Tattersall J. Clearance of beta-2-microglobulin and middle molecules in haemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2007;158:201-9.
 107. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69(6):1081-7.
 108. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(2):278-85.
 109. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P, Andrulli S. Dialysis adequacy and response to erythropoiesis-stimulating agents: what is the evidence base? *Semin Nephrol.* 2006;26(4):269-74.
 110. Vaslaki L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, Ladanyi E, Fodor B, Stein G, Pischetsrieder M, Zima T, Wojke R, Gauly A, Passlick-Deetjen J. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif.* 2006;24(2):163-73.
 111. 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(4):357-63.
 112. Schiffh H, Lang SM, Bergner A. Ultrapure dialysate reduces dose of recombinant human erythropoietin. *Nephron.* 1999;83(3):278-9.

113. Sitter T, Bergner A, Schiff H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(8):1207-11.
114. Molina M, Navarro MJ, Palacios ME, de Gracia MC, García Hernández MA, Ríos Moreno F, Pérez Silva FM. [Importance of ultrapure dialysis liquid in response to the treatment of renal anaemia with darbepoetin in patients receiving haemodialysis]. *Nefrologia*. 2007;27(2):196-201.
115. Panichi V, Scatena A, Paoletti S, Migliori M. Impact of dialysis technique on renal anemia. *Contrib Nephrol*. 2011;171:261-5.
116. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Di Filippo S, Pontoriero G, Cavalli A. Management of anemia by convective treatments. *Contrib Nephrol*. 2011;168:162-72.
117. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Cavalli A, Pontoriero G. Recent trials on hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2011;171:92-100.
118. den Hoedt CH, Mazairac AH, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Blankestijn PJ. Effect of hemodiafiltration on mortality, inflammation and quality of life. *Contrib Nephrol*. 2011;168:39-52.
119. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Yang HY, Chuang FR, Yang CW. Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(3):524-31.
120. Gerdemann A, Wagner Z, Solf A, Bahner U, Heidland A, Vienken J, Schinzel R. Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(6):1045-9.
121. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16 Suppl 1:S83-8.
122. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Predictors of cardiovascular death in ESRD. *Semin Nephrol*. 2005;25(6):358-62.
123. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, Rindi P, Donati G, Antonelli A, Panicucci E, Tripepi G, Tetta C, Palla R; RISCAVID Study Group. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2337-43.

124. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(12):1944-53.
125. Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, Taccola D, Consani C, Filippi C, Mantuano E, Sidoti A, Grazi G, Antonelli A, Angelini D, Petrone I, Mura C, Tolaini P, Saloi F, Ghezzi PM, Barsotti G, Palla R. Effects on inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR) vs online haemodiafiltration: a cross-over randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(3):756-62.
126. Seino Y, Ikeda U, Ikeda M, Yamamoto K, Misawa Y, Hasegawa T, Kano S, Shimada K. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine*. 1994;6(1):87-91.
127. Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fallin MD, Fink NE, Tracy RP, Klag MJ, Smith MW, Coresh J. IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):863-70.
128. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(2):363-9.
129. Lin CL, Huang CC, Chang CT, Wu MS, Hung CC, Chien CC, Yang CW. Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Ren Fail*. 2001;23(2):193-206.
130. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, Basile C, David S, Feriani M, Montagna G, Di Iorio BR, Memoli B, Cravero R, Battaglia G, Zoccali C. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1798-807.
131. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(8):1616-22.
132. Savica V, Ciolino F, Monardo P, Mallamace A, Savica R, Santoro D, Bellinghieri G. Nutritional status in hemodialysis patients: options for on-line convective treatment. *J Ren Nutr*. 2006;16(3):237-40.
133. Kaysen GA. Inflammation nutritional state and outcome in end stage renal disease. *Miner Electrolyte Metab*. 1999;25(4-6):242-50.

134. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;56(3):1136-48.
135. Lowrie EG. Acute-phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(6 Suppl 4):S105-12.
136. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):299-307.
137. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1251-63.
138. Maduell F, Navarro V, Rius A, Torregrosa E, Sánchez JJ, Saborit ML, Ferrero JA. [Improvement of nutritional status in patients with short daily on-line hemodiafiltration]. *Nefrologia.* 2004;24(1):60-6.
139. 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(1):286-93.
140. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69(11):2087-93.
141. Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, Perera Chang M, Ponce P, Richards N, Tetta C, Vaslaky L. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int.* 2006;70(8):1524.
142. Penne EL, van der Weerd NC, Grooteman MP, Blankestijn PJ. Results from the RISCVID study: is haemodiafiltration associated with improved survival? *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(9):3034.
143. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 1:43-8.
144. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, Orlandini G. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient

- treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int.* 1996;50(4):1293-302.
145. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, Hur E, Demirci MS, Demirci C, Duman S, Basci A, Adam SM, Isik IO, Zengin M, Suleymanlar G, Yilmaz ME, Ozkahya M; On behalf of the 'Turkish Online Haemodiafiltration Study'. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):192-202.
 146. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, den Hoedt CH, van der Tweel I, Lévesque R, Nubé MJ, Ter Wee PM, Blankestijn PJ; for the CONTRAST Investigators. Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1087-96.
 147. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martinez-Castelao A; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(3):487-97.
 148. Oates T, Cross J, Davenport A. Cost comparison of online haemodiafiltration with high-flux haemodialysis. *J Nephrol.* 2012;25(2):192-7.
 149. Ronco C. Hemodiafiltration: Evolution of a technique towards better dialysis care. *Contrib Nephrol.* 2011;168:19-27.
 150. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Samà F. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int.* 2000;58(5):2155-65.
 151. Pedrini LA, De Cristofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. *Kidney Int.* 2003;64(4):1505-13.
 152. Polaschegg HD, Roy T. Technical aspects of online hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2007;158:68-79.
 153. Canaud B, Chenine L, Renaud S, Leray H. Optimal therapeutic conditions for online hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2011;168:28-38.
 154. Ledebro I. On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13 Suppl 1:S78-83.

155. Vaslaki L, Karátson A, Vörös P, Major L, Pethö F, Ladányi E, Weber C, Mitteregger R, Falkenhagen D. Can sterile and pyrogen-free on-line substitution fluid be routinely delivered? A multicentric study on the microbiological safety of on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 1:74-8.
156. Ledebó I. Ultrapure dialysis fluid--how pure is it and do we need it? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(1):20-3.
157. Wratten ML, Ghezzi PM. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Contrib Nephrol*. 2007;158:94-102.
158. Hoenich NA. Membranes and filters for haemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2007;158:57-67.
159. Ronco C. Fluid mechanics and crossfiltration in hollow-fiber hemodialyzers. *Contrib Nephrol*. 2007;158:34-49.
160. Yamashita AC, Sakurai K. Choice of dialyzers for HDF. *Contrib Nephrol*. 2011;168:146-52. Röckel 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 Sep;30(3):429-32.
161. Ward RA. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(8):2421-30.
162. Osicka TM, Houlihan CA, Chan JG, Jerums G, Comper WD. Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. *Diabetes*. 2000;49(9):1579-84.
163. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1995;48(2):510-6.
164. Röckel 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(3):429-32.
165. National Kidney Foundation report on dialyzer reuse. *Am J Kidney Dis*. 1988;11(1):1-6.
166. National Kidney Foundation report on dialyzer reuse. Task Force on Reuse of Dialyzers, Council on Dialysis, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(6):859-71.

167. Medicare program; standards for reuse of hemodialyzer filters and other dialysis supplies--HCFA. Final rule. Fed Regist. 1987;52(191):36926-35.
168. Cheung AK, Agodoa LY, Daugirdas JT, Depner TA, Gotch FA, Greene T, Levin NW, Leypoldt JK. Effects of hemodialyzer reuse on clearances of urea and beta2-microglobulin. The Hemodialysis (HEMO) Study Group. J Am Soc Nephrol. 1999;10(1):117-27.
169. Kerr PG, Argiles A, Canaud B, Flavier JL, Mion C. The effects of reprocessing high-flux polysulfone dialyzers with peroxyacetic acid on beta 2-microglobulin removal in hemodiafiltration. Am J Kidney Dis. 1992;19(5):433-8.
170. Castro MCM, Silva CF, Xagoraris M, Centeno JR, Souza JAC. Avaliação do Desempenho Operacional de Dialisadores de Fibra Oca de Polietersulfona em Condições de usos Múltiplos. J Bras Nefrol. 2008;30:144-50.
171. Cornelius RM, McClung WG, Barre P, Esguerra F, Brash JL. Effects of reuse and bleach/formaldehyde reprocessing on polysulfone and polyamide hemodialyzers. ASAIO J. 2002;48(3):300-11.
172. Teehan GS, Guo D, Perianayagam MC, Balakrishnan VS, Pereira BJ, Jaber BL. Reprocessed (high-flux) Polyflux dialyzers resist trans-membrane endotoxin passage and attenuate inflammatory markers. Blood Purif. 2004;22(4):329-37.
173. Cornelius RM, McClung WG, Richardson RM, Estridge C, Plaskos N, Yip CM, Brash JL. Effects of heat/citric acid reprocessing on high-flux polysulfone dialyzers. ASAIO J. 2002;48(1):45-56.
174. Kes P, Reiner Z, Starcević B, Ratković-Gusić I. Influence of erythropoietin treatment on dialyzer reuse. Blood Purif. 1997;15(2):77-83.
175. Gagnon RF, Kaye M. Dialyzer performance over prolonged reuse. Clin Nephrol. 1985 Jul;24(1):21-7.
176. Köse K, Doğan P, Gündüz Z, Düşünsel R, Utaş C. Oxidative stress in hemodialyzed patients and the long-term effects of dialyzer reuse practice. Clin Biochem. 1997 Dec;30(8):601-6.
177. Gündüz Z, Düşünsel R, Köse K, Utaş C, Doğan P. The effects of dialyzer reuse on plasma antioxidative mechanisms in patients on regular hemodialysis treatment. Free Radic Biol Med. 1996;21(2):225-31.

178. Mitwalli AH, Abed J, Tarif N, Alam A, Al-Wakeel JS, Abu-Aisha H, Memon N, Sulaimani F, Ternate B, Mensah MO. Dialyzer reuse impact on dialyzer efficiency, patient morbidity and mortality and cost effectiveness. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2001 Jul-Sep;12(3):305-11.
179. Chuang FR, Lee CH, Chang HW, Lee CN, Chen TC, Chuang CH, Chiou TT, Wu CH, Yang CC, Wang IK. A quality and cost-benefit analysis of dialyzer reuse in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2008;30(5):521-6.
180. Hoenich NA, Levin R, Pearce C. Clinical waste generation from renal units: implications and solutions. *Semin Dial.* 2005;18(5):396-400.
181. James R. Incineration: why this may be the most environmentally sound method of renal healthcare waste disposal. *J Ren Care.* 2010;36(3):161-9.
182. Davenport A. The role of dialyzer membrane flux in bio-incompatibility. *Hemodial Int.* 2008;12 Suppl 2:S29-33.
183. Stefoni S, Coli L, Cianciolo G, Donati G, Ruggeri G, Ramazzotti E, Pohlmeier R, Lang D. Inflammatory response of a new synthetic dialyzer membrane. A randomised cross-over comparison between polysulfone and helixone. *Int J Artif Organs.* 2003;26(1):26-32.
184. Hörl WH. Hemodialysis membranes: interleukins, biocompatibility, and middle molecules. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13 Suppl 1:S62-71.
185. Müller TF, Seitz M, Eckle I, Lange H, Kolb G. Biocompatibility differences with respect to the dialyzer sterilization method. *Nephron.* 1998;78(2):139-42.
186. Upadhyay A, Sosa MA, Jaber BL. Single-use versus reusable dialyzers: the known unknowns. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):1079-86.
187. Lacson E Jr, Lazarus JM. Dialyzer best practice: single use or reuse? *Semin Dial.* 2006;19(2):120-8.
188. Feldman HI, Kinosian M, Bilker WB, Simmons C, Holmes JH, Pauly MV, Escarce JJ. Effect of dialyzer reuse on survival of patients treated with hemodialysis. *JAMA.* 1996;276(8):620-5.
189. Feldman HI, Bilker WB, Hackett MH, Simmons CW, Holmes JH, Pauly MV, Escarce JJ. Association of dialyzer reuse with hospitalization and survival rates among

- U.S. hemodialysis patients: do comorbidities matter? *J Clin Epidemiol.* 1999;52(3):209-17.
190. Collins AJ, Liu J, Ebben JP. Dialyser reuse-associated mortality and hospitalization risk in incident Medicare haemodialysis patients, 1998-1999. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(5):1245-51.
 191. Held PJ, Wolfe RA, Gaylin DS, Port FK, Levin NW, Turenne MN. Analysis of the association of dialyzer reuse practices and patient outcomes. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(5):692-708.
 192. Collins AJ, Ma JZ, Constantini EG, Everson SE. Dialysis unit and patient characteristics associated with reuse practices and mortality: 1989-1993. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(11):2108-17.
 193. Fan Q, Liu J, Ebben JP, Collins AJ. Reuse-associated mortality in incident hemodialysis patients in the United States, 2000 to 2001. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(4):661-8.
 194. Bond TC, Nissenson AR, Krishnan M, Wilson SM, Mayne T. Dialyzer reuse with peracetic acid does not impact patient mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1368-74.
 195. Lacson E Jr, Wang W, Mooney A, Ofsthun N, Lazarus JM, Hakim RM. Abandoning peracetic acid-based dialyzer reuse is associated with improved survival. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):297-302.
 196. Argilés A, Ficheux A, Thomas M, Bosc JY, Kerr PG, Lorho R, Flavier JL, Stec F, Adèle 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.* 1997;52(2):530-7.
 197. 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;32(4):704.
 198. Cheng YL, Shek CC, Wong AK, Wong FK, Chau KF, Li CS. A partial dialysate collection method. *Int J Artif Organs.* 1997;20(1):14-7
 199. Charytan C, Gupta B, Meindel N, Spinowitz B. Fractional direct dialysis quantification: a new approach for prescription and monitoring hemodialysis therapy. *Kidney Int.* 1996;50(6):1845-9.

200. 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): 204-7.
201. Depner TA, Keshaviah PR, Ebben JP, Emerson PF, Collins AJ, Jindal KK, Nissenson AR, Lazarus JM, Pu K. Multicenter clinical validation of an on-line monitor of dialysis adequacy. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(3):464-71.
202. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V , $PCRn$, eKt/V , and $ePCRn$. *Adv Ren Replace Ther.* 1995;2:295-304.
203. Daugirdas JT. Physiologic Principles and Urea Kinetic Modeling. In: Daugirdas, JT, Blake PG, Ing TS, editores. *Handbook of Dialysis*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 25-58.
204. Daugirdas JT. Dialysis adequacy and kinetics. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000;9(6):599-605.
205. Leypoldt JK, Jaber BL, Zimmerman DL. Predicting treatment dose for novel therapies using urea standard Kt/V . *Semin Dial.* 2004;17(2):142-5.
206. Gotch FA. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 6:10-4.
207. 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;53(5):835-44.
208. Ellis PW, Malchesky PS, Magnusson MO, Goormastic M, Nakamoto S. Comparison of two methods of kinetic modeling. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1984;30:60-4.
209. 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.
210. 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 on-line urea monitor. *Blood Purif.* 1999;17(4):199-205.

211. 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;12(6):1182-6.
212. Bosticardo GM, Avalue 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;40(3):M426-30.
213. Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE, Schindhelm K. Beta 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1991;39(5):909-19.
214. Ward RA, Greene T, Hartmann B, Samtleben W. Resistance to intercompartmental mass transfer limits beta2-microglobulin removal by post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2006;69(8):1431-7.
215. Fujimori A. Beta-2-microglobulin as a uremic toxin: the Japanese experience. *Contrib Nephrol*. 2011;168:129-33.
216. Ouseph R, Smith BP, Ward RA. Maintaining blood compartment volume in dialyzers reprocessed with peracetic acid maintains Kt/V but not beta2-microglobulin removal. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(4):501-6.
217. Wolff SH, Zydney AL. Effect of peracetic acid reprocessing on the transport characteristics of polysulfone hemodialyzers. *Artif Organs*. 2005;29(2):166-73.
218. Garred LJ, Canaud B, Flavier JL, Poux C, Polito-Bouloux C, Mion C. Effect of reuse on dialyzer efficacy. *Artif Organs*. 1990;14(2):80-4.
219. Leypoldt JK, Cheung AK, Deeter RB. Effect of hemodialyzer reuse: dissociation between clearances of small and large solutes. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(2):295-301.
220. Ward RA, Ouseph R. Impact of bleach cleaning on the performance of dialyzers with polysulfone membranes processed for reuse using peracetic Acid. *Artif Organs*. 2003;27(11):1029-34.
221. Gotch FA. Mass transport in reused dialyzers. *Proc Clin Dial Transplant Forum*. 1980;10:81-5.
222. Gotch F, Sargent J, Keen M, Holmes G, Teisinger C. Development and long term clinical evaluation of a thromboresistant hollow fiber kidney (HFK). *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1972;18(0):135-45.

223. Manns BJ, Taub K, Richardson RM, Donaldson C. To reuse or not to reuse? An economic evaluation of hemodialyzer reuse versus conventional single-use hemodialysis for chronic hemodialysis patients. *Int J Technol Assess Health Care*. 2002;18(1):81-93.
224. Klefter R, Nielsen B. Savings in dialysis treatment? *Artif Organs*. 2002;26(1):49-54.