



Controvérsia sobre os achados do estudo CONVINCe: a perspectiva PRO

Controversy on the CONVINCe study findings: the PRO take

Autores

Bernard Canaud^{1,2} 

Peter Blankestijn³ 

¹Montpellier University, Faculty of Medicine, Montpellier, France.

²MTX Consulting Int., Montpellier, France.

³University Medical Center Utrecht, Department of Nephrology and Hypertension, Utrecht, Netherlands.

RESUMO

O estudo CONVINCe, publicado recentemente no *New England Journal of Medicine*, revela uma redução inovadora de 23% no risco relativo de mortalidade por todas as causas entre pacientes renais em estágio terminal submetidos à hemodiafiltração de alto volume de convecção. Esse achado significativo desafia o uso convencional da hemodiálise de alto fluxo e oferece esperança de melhoria dos desfechos em pacientes com doença renal crônica. Embora algumas controvérsias cerquem os achados do estudo, incluindo preocupações sobre a generalização e as causas de óbito, é essencial reconhecer o desenho do estudo e seus principais desfechos. O estudo CONVINCe, parte do projeto HORIZON 2020, inscreveu 1.360 pacientes e demonstrou a superioridade da hemodiafiltração na redução da mortalidade por todas as causas em geral, bem como em subgrupos específicos de pacientes (idosos, HD de curta duração, não diabéticos e aqueles sem problemas cardíacos). Curiosamente, demonstrou-se que a hemodiafiltração teve um efeito protetor contra infecções, incluindo a COVID-19. Pesquisas futuras abordarão sustentabilidade, efeitos de escalonamento da dose, identificação de subgrupos especialmente propensos a se beneficiar e a relação custo-benefício. No entanto, por ora, os achados apoiam fortemente uma adoção mais ampla da hemodiafiltração na terapia renal substitutiva, marcando um avanço significativo na área.

Descritores: Falência Renal Crônica; Terapia de Substituição Renal; Hemodiafiltração On-Line; Diálise Renal; Avaliação de Resultados da Assistência ao Paciente.

ABSTRACT

The CONVINCe study, recently published in the *New England Journal of Medicine*, reveals a groundbreaking 23% reduction in the relative risk of all-cause mortality among end-stage kidney patients undergoing high convective volume hemodiafiltration. This significant finding challenges the conventional use of high-flux hemodialysis and offers hope for improving outcomes in chronic kidney disease patients. While some controversies surround the study's findings, including concerns about generalizability and the causes of death, it is essential to acknowledge the study's design and its main outcomes. The CONVINCe study, part of the HORIZON 2020 project, enrolled 1360 patients and demonstrated the superiority of hemodiafiltration in reducing all-cause mortality overall, as well as in specific patient subgroups (elderly, short vintage, non-diabetic, and those without cardiac issues). Interestingly, it was shown that hemodiafiltration had a protective effect against infection, including COVID-19. Future research will address sustainability, dose scaling effects, identification of subgroups especially likely to benefit and cost-effectiveness. However, for now, the findings strongly support a broader adoption of hemodiafiltration in renal replacement therapy, marking a significant advancement in the field.

Keywords: Kidney Failure, Chronic; Renal Replacement Therapy; Online Hemodiafiltration; Renal Dialysis; Patient Outcome Assessment.

Data de submissão: 22/09/2023.

Data de aprovação: 24/09/2023.

Data de publicação: 12/02/2024.

Correspondência para:

Bernard Canaud.

E-mail: canaudbernard@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-PO01pt>



INTRODUÇÃO

O estudo CONVINCe foi publicado recentemente no *New England Journal of Medicine*, mostrando uma redução de 23% no risco relativo de óbito por todas as causas no braço de hemodiafiltração de pacientes que receberam um alto volume de convecção¹. Esse é um achado inovador que tende a comprovar que a hemodiafiltração bem dosada é superior à hemodiálise de alto fluxo na redução do risco de mortalidade em pacientes renais em estágio terminal. Essa já é uma grande conquista, considerando que estudos intervencionistas no campo da doença renal crônica avançada que demonstram um efeito positivo nos desfechos primários são escassos, ou até mesmo inexistentes, na última década². Portanto, esse resultado deve ser enfatizado e certamente destacado, uma vez que abre novas perspectivas e traz esperança para o campo da terapia renal substitutiva para pacientes com doença renal crônica, onde os desfechos permanecem relativamente ruins³⁻⁵.

Atualmente, como já apontado por alguns especialistas, existem debates em curso sobre os achados do estudo^{6,7}. Esses argumentos contestam a generalização dos achados, levantam preocupações adicionais com relação às causas de óbito (cardiovascular *versus* infecção) e até mesmo colocam o ônus da sustentabilidade no contexto da hemodiafiltração de alto volume. Tais questões controversas fazem parte da vida científica e devem ser reconhecidas, pois estimulam pesquisas e análises adicionais para compreender os efeitos precisos da hemodiafiltração em pacientes renais crônicos. No entanto, essas controvérsias não devem diminuir o valor do desenho do estudo CONVINCe e sua implementação clínica. É essencial considerar também o contexto no qual o estudo foi desenvolvido, especialmente durante a pandemia da COVID-19, e reconhecer seus principais achados.

Ao analisar os achados de um estudo intervencionista controlado e randomizado, é preciso abordar diversas questões a fim de contextualizar tais achados e tirar as conclusões corretas, bem como considerar as implicações práticas em um ambiente clínico. Isso é o que abordaremos de maneira direta nesta nota polêmica.

QUAL É O HISTÓRICO DO CONVINCe?

O estudo CONVINCe foi desenhado para resolver um debate de longa data sobre os benefícios clínicos e

a superioridade da hemodiafiltração em comparação com a hemodiálise de alto fluxo⁸. A história começou com os achados iniciais do Euro-DOPPS em 2006, que demonstraram que a hemodiafiltração, quando administrada com um volume de convecção acima de um determinado limite (20 litros) no modo pós-diluição, estava associada a uma redução significativa na mortalidade⁹. Esse achado gerou um interesse significativo dentro da comunidade científica, pois marcou a primeira indicação de que uma dose elevada de diálise convectiva poderia ser benéfica para os desfechos dos pacientes. Além disso, este estudo indicou que a hemodiafiltração (HDF) esteve associada a vantagens adicionais em relação à hemodiálise de alto fluxo, como a redução de marcadores inflamatórios substitutos e certos biomarcadores. Esse achado motivou os cientistas a explorarem mais a área¹⁰.

Após essas descobertas, quatro estudos randomizados foram lançados na Europa: CONTRAST¹¹, TURKISH HDF¹², ESHOL¹³ e FRENCHY¹⁴. O objetivo desses estudos foi explorar o impacto da HDF na mortalidade em comparação com a hemodiálise. Entre esses estudos, apenas um, denominado ESHOL, alcançou com sucesso o desfecho primário, ao reduzir a mortalidade por todas as causas em 23% durante um período de acompanhamento de três anos¹³. Os outros três estudos não demonstraram um benefício significativo em termos de mortalidade por todas as causas, embora tenha havido uma tendência à redução da mortalidade em dois deles^{12,14}. As análises post-hoc desses estudos identificaram claramente que a dose convectiva foi o principal diferenciador entre os estudos e teve um impacto nos desfechos dos pacientes. Neste contexto, também foi demonstrado que os volumes convectivos mais elevados, a partir de 23 litros e acima, foram consistentemente associados a uma redução na mortalidade em todos os estudos.

Diante desses resultados decepcionantes, foi lançada uma iniciativa conhecida como “*European HDF pooling Project*” sob os auspícios do EUDIAL¹⁵, um grupo de trabalho da *European Renal Association* (ERA), para consolidar os dados dos quatro estudos e realizar uma nova análise^{16,17}. Para aumentar o valor científico desse projeto, decidiu-se prosseguir com uma meta-análise de dados individuais de pacientes (IPD-MA, do inglês *individual patient data meta-analysis*), seguindo a abordagem descrita pelo grupo

COCHRANE. Para isso, foram coletados dados individuais dos quatro estudos até o final do período de acompanhamento dos pacientes. O conjunto de dados foi compartilhado, revisado, limpo e, por fim, analisado por um grupo independente de especialistas em epidemiologia da Oxford, com foco em desfechos clínicos, como mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular. Ao mesmo tempo, foram realizadas subanálises de mortalidade dividindo os volumes convectivos em tercís e ajustando para diversas características antropométricas dos pacientes, como peso corporal, água corporal total e área de superfície corporal. Essas análises revelaram uma tendência consistente: volumes convectivos maiores foram associados a melhores resultados. Conforme destacado em diversos relatórios do estudo IPD-MA, houve uma redução de 14% na mortalidade geral, com uma diminuição significativa de 23% na mortalidade cardiovascular. Volumes elevados, especificamente aqueles no tercil superior (definidos em 23 litros e acima), demonstraram consistentemente uma redução significativa no risco de óbito, independentemente dos ajustes feitos^{16,17}. A análise específica da causa revelou que todos os benefícios decorreram de causas relacionadas ao coração, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, eventos isquêmicos e arritmias. Com base no IPD-MA, que envolveu mais de 2.700 pacientes, foi estabelecido que uma dose convectiva de 23 litros era o limite necessário para reduzir a mortalidade em pacientes com doença renal crônica em estágio terminal. Essa dose dialítica convectiva de 23 litros serviu como dose alvo para comparação no estudo CONVINCe em relação à hemodiálise de alto fluxo^{16,17}.

É interessante notar que, durante esse período, foram realizados diversos estudos observacionais. Uma nova análise do grupo DOPPS durante as ondas 4 e 5 (o período posterior) não confirmou a superioridade da hemodiafiltração nesse conjunto de dados¹⁸. No entanto, o estudo apresentou falhas graves, principalmente a incapacidade de identificar a modalidade de substituição e a dose convectiva administrada. Em paralelo, foram relatados estudos de evidências do mundo real com base em registros nacionais (como na França: REIN¹⁹, Austrália e Nova Zelândia: ANZADATA²⁰ e Japão: JSDT²¹). Esses estudos confirmaram consistentemente uma redução na mortalidade que variou de 23% a 37% em todos os casos. Coletivamente, esses estudos sugerem a

superioridade da hemodiafiltração de alto volume em termos de desfechos em comparação à hemodiálise de alto fluxo. No entanto, deixam os cientistas clínicos com alguma incerteza quanto ao verdadeiro valor desses achados devido ao seu potencial viés.

POR QUE E COMO O CONVINCe FOI DESENHADO?

Para dar uma resposta incontestável a essa questão remanescente - se a hemodiafiltração é superior à hemodiálise de alto fluxo -, o estudo CONVINCe foi proposto e desenhado, aproveitando o financiamento europeu por meio de um projeto inovador, chamado HORIZON 2020^{22,23}. Em consonância com as diretrizes do HORIZON 2020, o CONVINCe foi estruturado para abordar duas questões principais: a primeira investiga desfechos clínicos duros, como a mortalidade, enquanto a segunda avalia a percepção do paciente, concentrando-se na qualidade de vida relacionada à saúde.

O CONVINCe foi desenhado como um estudo pragmático, estreitamente alinhado com as práticas padrão dos diversos centros participantes¹. O estudo não introduziu nenhum ônus adicional, como exames laboratoriais específicos ou medidas de imagem. O manejo de pacientes, as prescrições de diálise e o monitoramento foram realizados sob a estrita supervisão de seus respectivos nefrologistas. A escolha das máquinas de diálise e das marcas e características dos dialisadores permaneceu sob a autoridade dos nefrologistas de referência.

Os critérios de inclusão e exclusão foram os tradicionais. Os pacientes deveriam ter sido submetidos à hemodiálise por pelo menos três meses e não deveriam ter sido previamente expostos à hemodiafiltração. Entretanto, os critérios de seleção mais importantes foram, de fato, baseados na percepção dos nefrologistas que os encaminharam. Durante o processo de triagem de pacientes, foi solicitado aos nefrologistas responsáveis que identificassem os pacientes que preenchiam os requisitos do desenho do estudo, especificamente aqueles que pudessem alcançar o volume convectivo alvo de 23 litros por sessão na hemodiafiltração pós-diluição.

QUAL QUESTÃO O CONVINCe PRETENDEU ABORDAR?

Conforme indicado acima, o CONVINCe foi desenhado para abordar como desfecho primário

a mortalidade por todas as causas e como desfecho secundário os eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade, mas também complicações relacionadas a infecções e hospitalização²². Além disso, medidas de desfecho relatadas pelos pacientes (PROM, do inglês *patient-reported outcome measures*) foram abordadas especificamente com ferramentas convencionais, incluindo o questionário de qualidade de vida relacionada à saúde (HR-QOL SF36, do inglês *health-related quality of life*) e também com o desenvolvimento de um questionário específico para doenças renais como parte de uma ferramenta adaptativa inovadora e computadorizada do sistema PROMIS, baseado na Web.

O papel da dose convectiva foi crucial e considerado o principal impulsionador do estudo ao explorar a hemodiafiltração. Como indicado anteriormente, um limite de 23 litros de volume de substituição foi selecionado como meta principal, e seu cumprimento regular foi monitorado durante o período de acompanhamento de 36 meses. Conforme relatado recentemente, esse volume de substituição foi alcançado em mais de 90% dos casos em quase todos os pacientes, com poucos desvios ao longo do tempo²⁴. O volume total de ultrafiltração fornecido, que inclui o volume de substituição e o volume líquido de ultrafiltração necessários para restaurar a homeostase dos fluidos, foi em média de 26 litros por sessão. Esse volume total de ultrafiltração deve ser considerado como a dose dialítica convectiva efetiva fornecida por sessão. Além da dose convectiva alvo, todos os outros indicadores-chave de adequação da diálise (volume de fluidos, pressão arterial, anemia, doença mineral óssea, estado nutricional etc.) devem ser mantidos dentro do intervalo ideal definido pelas diretrizes europeias de melhores práticas.

Um foco específico do estudo CONVINCE foi explorar o efeito da hemodiafiltração em comparação com a hemodiálise de alto fluxo nos desfechos relatados pelos pacientes e na qualidade de vida relacionada à saúde. Essa avaliação foi realizada por meio de ferramentas convencionais, bem como de ferramentas computadorizadas auto adaptáveis inovadoras baseadas na plataforma PROMIS. Para tal, foi desenvolvido um questionário específico para doenças renais, validado, traduzido para diversos idiomas e, por fim, implementado com o apoio de uma ferramenta eletrônica para tablets baseada na Web. Os resultados das percepções dos pacientes não

foram divulgados e espera-se que sejam relatados em breve. Esse aspecto importante e inovador do estudo pode fornecer um forte apoio à hemodiafiltração, se for constatado um impacto positivo.

QUAIS SÃO OS RESULTADOS?

Apesar das dificuldades iniciais na implementação devido ao surto da pandemia de COVID-19, o CONVINCE finalmente inscreveu 1.360 pacientes com doença renal em estágio terminal, tornando-se o maior estudo de comparação entre hemodiafiltração e hemodiálise de alto fluxo atualmente. Conforme relatado no *New England Journal of Medicine* (NEJM), a hemodiafiltração reduz o risco relativo de mortalidade por todas as causas em 23%. Isso confirma que o desfecho primário foi alcançado e apoia a hipótese de que a hemodiafiltração adequadamente dosada é superior à hemodiálise de alto fluxo, proporcionando um efeito protetor mais significativo contra a mortalidade¹.

Em termos de desfechos secundários, houve uma tendência interessante sugerindo uma redução em eventos cardiovasculares, embora não tenham sido observadas diferenças significativas nos óbitos por causas cardiovasculares (HR 0,81 [0,49–1,33]) e/ou outros eventos cardiovasculares graves (HR 1,07 [0,86–1,33]) entre os grupos de hemodiafiltração e hemodiálise. Além disso, outro achado particularmente intrigante foi que a taxa de óbito por infecções, incluindo a COVID-19, foi 21% menor no grupo hemodiafiltração em comparação com o grupo de hemodiálise de alto fluxo. Essa observação pode implicar uma resposta imune mais robusta à vacina contra a COVID-19 em pacientes submetidos à hemodiafiltração, conforme relatado em estudo recente²⁵. No entanto, todos esses elementos devem ser considerados como hipóteses de trabalho, uma vez que é preciso considerar que os desfechos secundários devem ser abordados com cautela e de modo mais exploratório do que explicativo, considerando que o estudo final não teve poder suficiente para abordar o surto de COVID-19 e considerando o poder estatístico planejado inicialmente.

Em subgrupos pré-especificados, a hemodiafiltração se mostrou superior para os idosos (>65 anos), pacientes não diabéticos, pacientes sem histórico de problemas cardiovasculares, pacientes com fístulas arteriovenosas e aqueles com curto período de diálise (<2 anos).

OS RESULTADOS SE ALINHAM COM NOSSAS EXPECTATIVAS?

Ao comparar os achados do estudo CONVINCe com os do estudo IPD-MA, algumas discrepâncias podem ser observadas^{16,17}. Em geral, a redução no risco de mortalidade está dentro do mesmo intervalo observado em estudos anteriores. No entanto, apesar de uma tendência positiva, a redução do risco cardiovascular não foi alcançada no CONVINCe, ao passo que foi um achado primário no projeto *European HDF Pooling*, com uma redução de mortalidade de aproximadamente 24%. Esse achado foi mais bem explorado em uma análise específica de caso de mortalidade entre pacientes que receberam HDF ou HD²⁶. Essa discrepância levanta uma preocupação que requer uma análise mais aprofundada para sua explicação. Além disso, observou-se que pacientes cardíacos e diabéticos obtiveram maiores benefícios com a hemodiafiltração no *European Pooling Project* anterior, uma tendência que não foi confirmada no CONVINCe.

Atualmente, a principal hipótese para explicar essas discrepâncias pode estar relacionada ao surto de COVID-19, que teve um impacto significativo no estudo CONVINCe. A maioria dos pacientes que foram a óbito no hospital durante a pandemia da COVID-19 foram categorizados como positivos para COVID-19 e o óbito não foi necessariamente atribuído a causas cardiovasculares. Nesse contexto, pode-se especular que a causa do óbito foi erroneamente atribuída à COVID-19, quando, na verdade, teve uma causa cardiovascular. Essa hipótese requer uma análise mais aprofundada, que envolverá uma revisão dos prontuários médicos e pode levar algum tempo. Além disso, pode-se conjecturar que pacientes mais frágeis, como aqueles com diabetes ou problemas cardíacos, foram mais afetados pela infecção por COVID-19. O fato de a hemodiafiltração ter demonstrado um efeito protetor e reduzido a mortalidade em outros pacientes infectados, incluindo aqueles que contraíram a COVID-19, apoia essa hipótese.

Quaisquer que sejam as explicações exatas, elas não devem comprometer o valor dos achados originais do estudo CONVINCe.

QUAIS SÃO OS MECANISMOS QUE SUSTENTAM OS BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO CONVINCe E DA HEMODIAFILTRAÇÃO EM GERAL?

Esse aspecto foi recentemente revisado de forma abrangente em diversos artigos e não será

discutido aqui. Recomendamos que os leitores interessados consultem artigos de revisão publicados anteriormente^{27,28}. Em resumo, é possível reconhecer que os benefícios da hemodiafiltração abrangem um amplo espectro de efeitos biológicos e clínicos, que podem ser classificados em duas categorias principais: efeitos diretos e indiretos²⁸.

A. Efeitos diretos: Esses efeitos estão relacionados à maior eficiência na remoção de toxinas urêmicas médias e grandes, reduzindo a inflamação e o estresse oxidativo, melhorando o controle da doença óssea metabólica, aumentando a estabilidade hemodinâmica com redução do estresse sistêmico induzido pela diálise e reduzindo a disfunção endotelial.

B. Efeitos indiretos: Esses efeitos estão associados a melhorias nos parâmetros nutricionais, aumento da atividade física e maior correção da anemia com consumo reduzido de eritropoietina.

Coletivamente, esses fatores contribuem para nossa compreensão atual dos melhores desfechos clínicos observados.

QUAIS QUESTÕES RESTANTES PRECISAM SER ABORDADAS?

O estudo CONVINCe continuará a representar um marco significativo no campo do tratamento da doença renal em estágio terminal. Entretanto, seguindo a natureza evolutiva dos avanços médicos, isso não representará o desenvolvimento definitivo da terapia renal substitutiva. Diversas questões persistentes exigem atenção imediata. Nesse sentido, podemos nos aprofundar em três questões específicas neste momento.

A sustentabilidade da hemodiafiltração em comparação com a hemodiálise de alto fluxo pode ser prontamente avaliada com respostas precisas⁷. Atualmente, os dispositivos e componentes médicos empregados na hemodiafiltração são praticamente idênticos aos utilizados na hemodiálise. Os modernos monitores de hemodiálise podem ser considerados uma versão simplificada das máquinas de hemodiafiltração, uma vez que a hemodiafiltração é uma opção disponível em todas as máquinas de diálise marcadas com o selo CE e equipadas com filtros esterilizantes. A qualidade da água ultrapura é imprescindível para todos os tipos de tratamentos de hemodiálise. Os hemodialisadores e hemodiafiltros são muito parecidos, diferindo principalmente em alguns aspectos geométricos internos, e os hemodialisadores

padrão de alto fluxo podem ser utilizados como uma opção padrão²⁹. Em outras palavras, isso implica que a produção de resíduos plásticos será semelhante à da hemodiálise³⁰. No contexto da hemodiafiltração e hemodiálise on-line, a produção e o consumo de fluido de diálise são estritamente idênticos e determinados com base na prescrição do usuário. Isso se alinha ao conceito de produção on-line, que garante uma combinação perfeita entre o dialisato que entra e sai do dialisador, mantendo um equilíbrio preciso do volume de fluido³¹. Portanto, quando a produção de fluido de diálise é definida em uma máquina de hemodiafiltração, uma parte do fluido de diálise fresco (normalmente de 15 a 20% no modo pós-diluição) é desviada e infundida diretamente na corrente sanguínea, enquanto o déficit de volume na saída é compensado por uma taxa de ultrafiltração aumentada extraída do sangue do paciente. Para ilustrar, se a produção de fluido de diálise for ajustada para 600 mL/min, refletindo o fluxo que entra no dialisador, o fluxo de dialisato na saída do dialisador também será de 600 mL/min. Consequentemente, o consumo de fluxo de dialisato permanece consistente tanto para sessões de hemodiálise quanto de hemodiafiltração, refletindo a produção de fluxo de dialisato. Além disso, as características inovadoras das máquinas de hemodiafiltração podem alinhar o fluxo de dialisato com o fluxo sanguíneo para otimizar essa proporção³² e garantir o controle automatizado da ultrafiltração para otimizar o fluxo de ultrafiltração a qualquer momento³³. Do ponto de vista do clearance de soluto, esse aumento no fluxo de ultrafiltração melhora significativamente o clearance de solutos de peso molecular médio e grande, sem impactar o clearance de solutos de peso molecular pequeno.

A generalização e os efeitos de escalonamento da dose são claramente preocupações que precisam ser abordadas para pacientes com perfis antropométricos diferentes em comparação com populações europeias e/ou diversas necessidades metabólicas. A maneira mais fácil de resolver esse problema é ajustar a dose dialítica convectiva à antropometria do paciente. Um simples nomograma ou calculadora pode ser empregado para calcular a dose convectiva necessária, considerando que o estudo CONVINCe estabeleceu um limite de volume convectivo de 14,5 litros por metro quadrado de área de superfície corporal¹⁶. Seguindo essa simples diretriz, fica evidente que pacientes mais leves exigirão volumes menores, enquanto pacientes maiores

necessitarão de volumes maiores. Por exemplo, a população asiática pode precisar de 20 a 22 litros, enquanto a população americana pode precisar de 26 a 28 litros por sessão. Outro aspecto a ser considerado é a influência do fluxo sanguíneo e do tempo de tratamento na administração da dose convectiva. Nesses casos, podem ser feitos ajustes locais específicos adicionais. No entanto, a hemodiafiltração on-line deve ser considerada uma ferramenta altamente flexível para otimizar o tratamento para diferentes perfis de pacientes. Outro aspecto está relacionado à identificação de perfis de pacientes que podem se beneficiar melhor da HDF. Isso foi abordado em um estudo recente com o objetivo de desenvolver e validar um modelo de predição do efeito do tratamento para determinar quais pacientes se beneficiariam mais com a hemodiafiltração em comparação com a hemodiálise em termos de mortalidade por todas as causas³⁴. Notavelmente, essa abordagem modelada sofisticada descobriu que os pacientes que mais se beneficiaram da hemodiafiltração eram mais jovens, menos propensos a ter diabetes ou histórico cardiovascular e apresentavam níveis séricos mais elevados de creatinina e albumina. É interessante notar que essas características dos pacientes estão estreitamente alinhadas com os achados do estudo CONVINCe.

A relação custo-benefício e custo-utilidade estão atualmente sob investigação detalhada por um grupo de trabalho dentro do consórcio CONVINCe. Não é nossa intenção aqui divulgar achados específicos, mas é razoável supor que quaisquer custos extras potenciais associados à hemodiafiltração resultariam do aumento da expectativa de vida dos pacientes, e não de características adicionais relacionadas à modalidade de tratamento, conforme relatado anteriormente^{35,36}. Além disso, deve-se observar que, na maioria dos países europeus, o reembolso para hemodiafiltração pelas operadoras de saúde é semelhante ao da hemodiálise de alto fluxo. A única exigência específica para instalações de diálise que oferecem hemodiafiltração é a obrigação de realizar um monitoramento microbiológico trimestral, incluindo bacteriometria e testes de endotoxina, tanto da água quanto do fluido de diálise.

COMO OS RESULTADOS DO CONVINCe TERÃO IMPACTO NO FUTURO DA TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA?

Os achados do CONVINCe representam um avanço significativo no paradigma em evolução da terapia

renal substitutiva. Conforme demonstrado pelo CONVINCE, a implementação clínica e a segurança da hemodiafiltração não levantaram grandes preocupações nesse extenso estudo, que incluiu vários centros com práticas diversas²⁴. A redução observada no risco de mortalidade, um desfecho primário na hemodiafiltração, traduz-se em uma melhoria substancial na expectativa de vida para pacientes em diálise e aumenta a tolerância ao tratamento.

Como mencionado anteriormente, outras análises serão realizadas em breve para consolidar esses achados ou explorar vários outros aspectos, especialmente a percepção dos pacientes, por meio de medições extensas e inovadoras de desfechos relatados pelos pacientes que foram realizadas. Além disso, a hemodiafiltração não é a modalidade renal substitutiva final e definitiva. São necessárias mais pesquisas, especialmente para abordar a questão das toxinas urêmicas ligadas a proteínas, melhorando a capacidade de adsorção ou empregando uma abordagem combinada com substâncias quelantes competitivas.

MENSAGEM PARA LEVAR CONSIGO

No entanto, os achados do CONVINCE representam outro marco significativo no campo da terapia renal substitutiva, com base no progresso alcançado anteriormente com a hemodiálise de alto fluxo. Parafraseando Ralph Waldo Emerson, filósofo americano, a hemodiafiltração é uma jornada e não um destino em direção ao aprimoramento da terapia renal substitutiva para pacientes com doença renal crônica. É hora de a hemodiafiltração ser amplamente adotada para melhorar os desfechos dos pacientes com doença renal.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

BC desenhou e escreveu o texto principal, enquanto PJB o revisou e realizou anotações.

CONFLITO DE INTERESSE

BC é CEO da MTX Consulting Int e membro do comitê diretor do CONVINCE. PJB é pesquisador principal do CONVINCE.

REFERÊNCIAS

- Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli GFM, Canaud B, Hegbrant J, et al. Effect of hemodiafiltration or hemodialysis on mortality in kidney failure. *N Engl J Med.* 2023;389(8):700–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2304820>. PubMed PMID: 37326323.
- Canaud B, Busink E, Apel C, Bowry SK. Is there not sufficient evidence to show that haemodiafiltration is superior to conventional haemodialysis in treating end-stage kidney disease patients? *Blood Purif.* 2018;46(1):7–11. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000487918>. PubMed PMID: 29649802.
- Naylor KL, Kim SJ, McArthur E, Garg AX, McCallum MK, Knoll GA. Mortality in Incident maintenance dialysis patients versus incident solid organ cancer patients: a population-based Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(6):765–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.011>. PubMed PMID: 30738630.
- Boenink R, Stel VS, Waldum-Grevbo BE, Collart F, Kerschbaum J, Heaf JG, et al. Data from the ERA-EDTA Registry were examined for trends in excess mortality in European adults on kidney replacement therapy. *Kidney Int.* 2020;98(4):999–1008. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.039>. PubMed PMID: 32569654.
- Methven S, Steenkamp R, Fraser S. UK Renal Registry 19th Annual Report: Chapter 5 Survival and Causes of Death in UK Adult Patients on Renal Replacement Therapy in 2015: National and Centre-specific Analyses. *Nephron.* 2017;137(Suppl 1):117–50. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000481367>. PubMed PMID: 28930724.
- Golper TA. Improving dialysis techniques for patients? *N Engl J Med.* 2023;389(8):762–3. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe2307709>. PubMed PMID: 37611127.
- Shroff R, Basile C, van der Sande F, Mitra S, Combe C, Alfano G, et al. Haemodiafiltration for all: are we CONVINCED? *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(12):2663–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfad136>.
- Mann JF. How does hemodiafiltration improve survival? *Kidney Int.* 2013;84(6):1287–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.388>. PubMed PMID: 24280754.
- Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: european results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69(11):2087–93. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000447>. PubMed PMID: 16641921.
- Canaud B, Morena M, Leray-Moragues H, Chalabi L, Cristol JP. Overview of clinical studies in hemodiafiltration: what do we need now? *Hemodial Int.* 2006;10(Suppl 1):S5–12. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-4758.2006.01183.x>. PubMed PMID: 16441870.
- Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1087–96. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011121140>. PubMed PMID: 22539829.
- Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):192–202. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs407>. PubMed PMID: 23229932.
- Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):487–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012080875>. PubMed PMID: 23411788.
- Morena M, Jaussent A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int.* 2017;91(6):1495–509. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.013>. PubMed PMID: 28318624.
- Tattersall JE, Ward RA, Canaud B, Blankestijn PJ, Bots M, Covic A, et al. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):542–50. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs530>. PubMed PMID: 23345621.

16. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):978–84. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv349>. PubMed PMID: 26492924.
17. Davenport A, Peters SA, Bots ML, Canaud B, Grooteman MP, Asci G, et al. Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int.* 2016;89(1):193–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.264>. PubMed PMID: 26352299.
18. Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, Robinson BM, Fort J, Vanholder R, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(4):683–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx277>. PubMed PMID: 29040687.
19. Mercadal L, Franck JE, Metzger M, Urena Torres P, de Cornelissen F, Edet S, et al. Hemodiafiltration versus hemodialysis and survival in patients with ESRD: the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(2):247–55. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.11.016>. PubMed PMID: 26724836.
20. See EJ, Hedley J, Agar JWM, Hawley CM, Johnson DW, Kelly PJ, et al. Patient survival on haemodiafiltration and haemodialysis: a cohort study using the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):326–38. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy209>. PubMed PMID: 30124954.
21. Kikuchi K, Hamano T, Wada A, Nakai S, Masakane I. Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney Int.* 2019;95(4):929–38. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.036>. PubMed PMID: 30782421.
22. Blankestijn PJ, Fischer KI, Barth C, Cromm K, Canaud B, Davenport A, et al. Benefits and harms of high-dose haemodiafiltration versus high-flux haemodialysis: the comparison of high-dose haemodiafiltration with high-flux haemodialysis (CONVINCE) trial protocol. *BMJ Open.* 2020;10(2):e033228. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033228>. PubMed PMID: 32029487.
23. Vernooij RWM, Bots ML, Strippoli GFM, Canaud B, Cromm K, Woodward M, et al. CONVINCENCE in the context of existing evidence on haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(6):1006–13. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac019>. PubMed PMID: 35098994.
24. Vernooij RWM, Hockham C, Barth C, Canaud B, Cromm K, Davenport A, et al. High-target hemodiafiltration convective dose achieved in most patients in a 6-month intermediary analysis of the CONVINCENCE randomized controlled trial. *Kidney Int Rep.* 2023;8(11):2276–83. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2023.08.004>. PubMed PMID: 38025213.
25. Carrera F, Jacobson SH, Costa J, Marques M, Ferrer F. Better anti-spike IgG antibody response to SARS-CoV-2 vaccine in patients on haemodiafiltration than on haemodialysis. *Blood Purif.* 2023;52(6):600–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000529719>. PubMed PMID: 37062269.
26. Nubé MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, et al. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):548–55. PubMed PMID: 28025382.
27. Shin SK, Jo YL. Why should we focus on high-volume hemodiafiltration? *Kidney Res Clin Pract.* 2022;41(6):670–81. doi: <http://dx.doi.org/10.23876/j.krcp.21.268>. PubMed PMID: 35286790.
28. Canaud B, Blankestijn PJ, Grooteman MPC, Davenport A. Why and how high volume hemodiafiltration may reduce cardiovascular mortality in stage 5 chronic kidney disease dialysis patients? A comprehensive literature review on mechanisms involved. *Semin Dial.* 2021 PubMed PMID: 34842306.
29. Canaud B. Recent advances in dialysis membranes. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021;30(6):613–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000744>. PubMed PMID: 34475335.
30. Yau A, Agar JWM, Barraclough KA. Addressing the environmental impact of kidney care. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):406–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.011>. PubMed PMID: 33166633.
31. Lang T, Zawada AM, Theis L, Braun J, Ottillinger B, Kopperschmidt P, et al. Hemodiafiltration: technical and medical insights. *Bioengineering (Basel).* 2023;10(2):145. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/bioengineering10020145>. PubMed PMID: 36829639.
32. Mesic E, Bock A, Major L, Vaslaki L, Berta K, Wikstrom B, et al. Dialysate saving by automated control of flow rates: comparison between individualized online hemodiafiltration and standard hemodialysis. *Hemodial Int.* 2011;15(4):522–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-4758.2011.00577.x>. PubMed PMID: 22111821.
33. Maduell F, Ojeda R, Rodas L, Rico N, Fontseré N, Arias M, et al. On-line haemodiafiltration with auto-substitution: assessment of blood flow changes on convective volume and efficiency. *Nefrologia.* 2015;35(1):50–7. PubMed PMID: 25611833.
34. van Kruijsdijk RCM, Vernooij RWM, Bots ML, Peters SAE, Dorresteyn JAN, Visseren FLJ, et al. Personalizing treatment in end-stage kidney disease: deciding between haemodiafiltration and haemodialysis based on individualized treatment effect prediction. *Clin Kidney J.* 2022;15(10):1924–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfac153>. PubMed PMID: 36158156.
35. Lévesque R, Marcelli D, Cardinal H, Caron ML, Grooteman MP, Bots ML, et al. Cost-effectiveness analysis of high-efficiency hemodiafiltration versus low-flux hemodialysis based on the canadian arm of the contrast study. *Appl Health Econ Health Policy.* 2015;13(6):647–59. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40258-015-0179-0>. PubMed PMID: 26071951.
36. Ramponi F, Ronco C, Mason G, Rettore E, Marcelli D, Martino F, et al. Cost-effectiveness analysis of online hemodiafiltration versus high-flux hemodialysis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:531–40. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S109649>. PubMed PMID: 27703388.