

Tecnologias disruptivas para hemodiálise: membranas de ponto de corte médio e alto. O futuro é agora?

Disruptive technologies for hemodialysis: medium and high cutoff membranes. Is the future now?

Autores

Thiago Reis^{1,2,3,4} 

Siddiq Anwar⁵

Francisco de Assis da Rocha Neves¹

Claudio Ronco^{2,6}

¹Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Laboratório de Farmacologia Molecular, Brasília, DF, Brasil.

²San Bortolo Hospital, International Renal Research Institute of Vicenza, Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Vicenza, Italy.

³Clínica de Doenças Renais de Brasília, Departamento de Nefrologia, Brasília, DF, Brasil.

⁴Academia Nacional de Medicina, Programa Jovens Lideranças Médicas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁵Abu Dhabi Health Services (SEHA) Company, Department of Nephrology, Abu Dhabi, United Arab Emirates.

⁶University of Padova, Department of Medicine, Padova, Italy.

Data de submissão: 18/12/2020.

Data de aprovação: 04/01/2021.

Correspondência para:

Thiago Reis.

E-mail: thiagoreisnephro@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0273>

RESUMO

Na última década, uma nova classe de membranas de hemodiálise (HD) (classe de início de alta retenção) tornou-se disponível para uso clínico. As membranas de ponto de corte alto (HCO) e ponto de corte médio (MCO) têm poros mais largos e maior uniformidade no tamanho dos poros, permitindo uma maior depuração de toxinas urêmicas. Devido ao mecanismo de retrofiltração/filtração interna, as moléculas médias são arrastadas pelas forças convectivas, não sendo necessária uma solução de substituição. O dialisador de HCO é aplicado em pacientes sépticos com lesão renal aguda que requerem terapia renal substitutiva contínua. A resposta imunológica é modulada graças à remoção de mediadores inflamatórios. Outra aplicação atual para o dialisador de HCO é em hematologia, para pacientes em HD secundária ao rim do mieloma, uma vez que as cadeias leves livres são removidas mais eficientemente com a membrana de HCO, reduzindo seu efeito deletério sobre os túbulos renais. Por sua vez, o dialisador de MCO é utilizado para pacientes em HD de manutenção. Uma miríade de ensaios clínicos publicados nos últimos três anos demonstra consistentemente a capacidade desta membrana de remover toxinas urêmicas de forma mais eficiente do que a membrana de alto fluxo, uma ruptura evolutiva no padrão de cuidado em HD. As preocupações de segurança em relação à perda de albumina, bem como a contaminação do sangue por pirogênicos no dialisato foram superadas. Neste artigo de atualização, exploramos o surgimento de novas membranas de diálise à luz das evidências científicas que apoiam seu uso na prática clínica.

Descritores: Diálise; Diálise Renal; Uremia.

ABSTRACT

In the past decade, a new class of hemodialysis (HD) membranes (high retention onset class) became available for clinical use. The high cutoff (HCO) and the medium cutoff (MCO) membranes have wider pores and more uniformity in pore size, allowing an increased clearance of uremic toxins. Owing to the mechanism of backfiltration/internal filtration, middle molecules are dragged by the convective forces, and no substitution solution is needed. The HCO dialyzer is applied in septic patients with acute kidney injury requiring continuous kidney replacement therapy. The immune response is modulated thanks to the removal of inflammatory mediators. Another current application for the HCO dialyzer is in hematology, for patients on HD secondary to myeloma-kidney, since free light chains are more efficiently removed with the HCO membrane, reducing their deleterious effect on the renal tubules. In its turn, the MCO dialyzer is used for maintenance HD patients. A myriad of clinical trials published in the last three years consistently demonstrates the ability of this membrane to remove uremic toxins more efficiently than the high-flux membrane, an evolutionary disruption in the HD standard of care. Safety concerns regarding albumin loss as well as blood contamination from pyrogens in the dialysate have been overcome. In this update article, we explore the rise of new dialysis membranes in the light of the scientific evidence that supports their use in clinical practice.

Keywords: Dialysis; Renal Dialysis; Uremia.



INTRODUÇÃO

Um dialisador adulto típico tem cerca de 15.000 fibras ocas firmemente embaladas, formando um feixe compacto colocado dentro de um tubo de plástico de 20 cm. A soma da área interna dessas fibras varia geralmente de 1,4 a 2,1 m², criando a barreira hemato-dialisante, ou seja, a área da superfície da membrana^{1,2}. As fibras são feitas de polímeros sintéticos e o processo de produção em sua essência é o mesmo utilizado na indústria têxtil para produzir tecidos sintéticos modernos. Dependendo de variáveis controladas como temperatura, pressão, porcentagem de materiais na mistura e tempo de exposição nestas condições, são fabricadas membranas únicas. Recriar essas mesmas condições repetidamente para produzir membranas com exatamente as mesmas propriedades, a baixo custo, com produção em massa, requer uma logística desafiadora. O objetivo dos bioengenheiros é produzir uma estrutura porosa biocompatível com propriedades otimizadas para o transporte de água e solutos. Idealmente, todos os poros deveriam ter o mesmo tamanho para permitir o transporte adequado de toxinas urêmicas³⁻⁶, enquanto evitam a perda de proteínas essenciais como albumina, receptores solúveis, imunoglobulinas e proteínas envolvidas na fisiologia da coagulação. Características tais como tamanho dos poros, uniformidade no tamanho dos poros, distribuição dos poros e densidade em toda a superfície da membrana irão definir sua eficiência⁷.

Três mecanismos físico-químicos definem a depuração de solutos do sangue durante a hemodiálise (HD): difusão, convecção e adsorção⁸. No entanto, membranas com propriedades adsorptivas ainda estão em fase de preparação e não estão comercialmente disponíveis para regimes de hemodiálise de

manutenção⁹, sendo atualmente utilizadas apenas no cenário nefrointensivo¹⁰. Os filtros utilizados rotineiramente para HD crônica, definidos como de alto fluxo (AF), permitem clearances difusivos e convectivos, tendo como principal composto a poliarileterulfona (PAES)¹. O raio médio dos poros destes filtros é de 3,9 nm^{11,12} e podem ser aplicados em HD convencional (HD de alto fluxo [HD-AF]), ou hemodiafiltração (hemodiafiltração de alto fluxo [HDF-AF]). A modalidade HD-AF é limitada à remoção de solutos com peso molecular superior a 15 kDa. Por sua vez, mesmo utilizando a mesma membrana que em HD-AF, a modalidade de HDF-AF online remove eficientemente uma gama mais ampla de moléculas de até 25 kDa, graças aos altos volumes de ultrafiltração de cerca de 100 mL/min, que representam o clearance convectivo. Durante uma sessão HDF-AF de quatro horas, desejavelmente 21 L ou mais de ultrafiltrado são gerados. O volume alvo mínimo de 21 L emergiu de quatro ensaios importantes que demonstraram que a redução da mortalidade em longo prazo foi alcançada se pelo menos 21 L de ultrafiltrado fossem gerados em cada sessão de HD¹³. A diferença entre o volume de ultrafiltrado e o volume de reinfusão é igual ao volume líquido de ultrafiltração. Por exemplo, se o volume do ultrafiltrado for de 21 L e o volume de reinfusão de 19 L, ao final da sessão o paciente terá uma redução de 2 kg (~2 L) em sua massa corporal. Uma consequência inerente dos altos volumes convectivos é o incremento na pressão transmembrana¹⁴, associado à maior deposição de proteínas na superfície interna das fibras ocas, obstrução parcial dos poros e perda de eficiência da membrana durante o tratamento, um fenômeno denominado obstrução (*clogging*)¹⁵. Neste artigo de atualização, discutimos as inovações no campo das membranas de HD; A Tabela 1 mostra

TABELA 1 PRINCIPAIS CONCEITOS E SUAS DEFINIÇÕES EM RELAÇÃO ÀS MEMBRANAS DE HD

Conceito	Definição
Coeficiente de peneiramento	A relação entre a concentração de soluto no filtrado e a concentração de soluto na água de plasma, na ausência de um gradiente de difusão através da membrana
Início de retenção de peso molecular	PM no qual o coeficiente de peneiramento primeiro atinge 0,9 (90%), a extração a partir do sangue de moléculas com maior PM do que o início da retenção é de 90% ou menos
Ponto de corte de peso molecular	PM no qual o coeficiente de peneiramento atinge 0,1 (10%), a extração a partir do sangue de moléculas com maior PM do que o ponto de corte é de 10% ou menos
Relação de redução	Subtração da concentração de sessão pré-HD a partir da concentração de sessão pós-HD de um soluto, dividida por sua concentração de sessão pré-HD
Retrofiltração/filtração interna	Entrada de fluidos através da membrana de diálise, do compartimento de dialisato em direção ao compartimento sanguíneo

HD, hemodiálise; PM, peso molecular.

uma lista de conceitos principais e suas definições em relação à essas membranas.

TECNOLOGIA DISRUPTIVA

A tecnologia empregada para o desenvolvimento de dialisadores de ponto de corte médio (MCO, do inglês medium cutoff) e ponto de corte alto (HCO, do inglês high cutoff) é disruptiva, uma vez que proporciona uma remoção na modalidade convencional de HD equivalente ou ainda maior de moléculas médias do que na modalidade de HDF-AF, sem a necessidade de uma máquina de hemodiafiltração (HDF) dedicada¹⁶⁻¹⁸ e da produção de uma solução de reinfusão online. Embora usando uma mistura semelhante de PAES e polivinilpirrolidona como a utilizada nos filtros de AF, o raio médio dos poros para o filtro de MCO (5,0 nm) e o filtro de HCO (10 nm) são maiores que os dos filtros de AF (3,9 nm)^{11,12}.

No final dos anos 80, o fenômeno descrito como retrofiltração ou filtração interna foi discutido como uma desvantagem de filtros de HD com permeabilidade aprimorada. A retrofiltração refere-se à mudança na direção do fluido através da membrana semipermeável durante a passagem do sangue pelas fibras ocas. Quando o sangue atinge a entrada do dialisador, o gradiente de pressão resultante de pressões oncóticas e hidrostáticas no compartimento sanguíneo versus no compartimento do dialisato dita a extrusão de fluidos do sangue. Este gradiente de pressão é gradualmente reduzido à medida que o sangue se move ao longo das fibras e em um determinado ponto antes de alcançar a porta de saída, o gradiente de pressão torna-se negativo, agora favorecendo o movimento de fluidos do compartimento de dialisato em direção ao compartimento sanguíneo. Naquela época, a tecnologia

de água ultrapura não estava disponível e, componentes microbianos, tais como endotoxinas, peptidoglicanos e DNA bacteriano eventualmente presentes no fluido de dialisato podiam ter acesso ao sangue. Portanto, o fenômeno da retrofiltração tinha uma conotação negativa^{19,20}. Esta percepção mudou radicalmente à medida que a filtração interna foi concebida como uma técnica convectiva²¹ um mecanismo adjuvante para a remoção de moléculas médias.

PONTO DE CORTE ALTO (HCO)

O papel potencial da membrana de HCO para pacientes em hemodiálise de manutenção foi investigado em um ensaio cruzado randomizado no qual 43 pacientes foram divididos para receber 3 semanas (9 sessões) de hemodiálise com membranas de HCO ou AF e então alternaram para mais 3 semanas com HCO se tivessem iniciado com AF ou com AF para aqueles que inicialmente utilizaram o filtro de HCO²². Uma fase de *run-in* de duas semanas em HD-AF homogeneizou os grupos e um período de *washout* de duas semanas foi realizado para reduzir o efeito de *carry-over*. A taxa de transcrição de genes de citocinas em leucócitos do sangue periférico, relacionada a um fenótipo pró-inflamatório, foi mais discreta durante a fase de HCO. As transcrições do receptor de transferrina foram maiores na fase de HCO, um sinal de melhora na eritropoiese. Os investigadores selecionaram a concentração de albumina pré-dialítica (66 kDa) como um desfecho de segurança, já que o ponto de corte de peso molecular (MWCO, do inglês molecular weight cutoff) para a membrana de HCO é de 170 kDa¹² (Tabela 2) e a remoção de albumina é um efeito indesejável da membrana de HCO. De fato, a redução na albumina sérica foi perceptível

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS DOS DIALISADORES

Dialisador	Tipo	Objetivo	Raio médio dos poros	Diâmetro interno/ espessura da parede	Empresa	MWRO	MWCO	Disponibilidade no Brasil
EMiC2®	HCO	TRSC	10 nm	220 µm/35 µm	Fresenius*	15 kDa	170 kDa	SIM
SepteX®	HCO	TRSC	10 nm	215 µm/50 µm	Gambro/Baxter§	15 kDa	170 kDa	NÃO
Theralite®	HCO	Disproteïnemias HD	10 nm	215 µm/50 µm	Gambro/Baxter§	15 kDa	170 kDa	NÃO
Theranova®	MCO	HD	5 nm	180 µm/35 µm	Gambro/Baxter§	9 kDa	56 kDa	SIM

*Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Alemanha.

§Gambro Dialysatoren GmbH, Hechingen, Alemanha. Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, EUA.

HCO, Ponto de corte alto; HD, hemodiálise; MCO, Ponto de corte médio; MWCO, Ponto de corte de Peso molecular; MWRO, início da retenção de peso molecular; TRSC, terapia renal substitutiva contínua.

(de $36,2 \pm 3,5$ para $31,0 \pm 4,7$ g/L, $P < 0,01$). Por este motivo, a implementação de regimes de HD crônica utilizando o dializador de HCO foi considerada insegura e desencorajada. Convém notar que um recente ensaio randomizado que comparou 49 pacientes divididos para receber 12 semanas de HD-MCO (hemodiálise de ponto de corte médio) ou HD-AF demonstrou que o grupo HD-MCO exigiu uma dose reduzida de agentes estimuladores da eritropoiese²³, corroborando clinicamente os achados moleculares relatados anteriormente²².

Outro uso potencial para a membrana de HCO foi explorado em pacientes com injúria renal aguda em estágio 3D (exigindo HD) secundária à nefropatia por cadeias leves comprovada por biópsia. O peso molecular das cadeias leves livres (FLC, do inglês free light chains) kappa e lambda é de 23 e 45 kDa, respectivamente. O ensaio MYRE randomizou 98 pacientes com nefropatia por cadeias leves para realizar HD com membranas de HCO ou AF. O desfecho principal foi a independência da diálise aos 3 meses, sendo semelhante em ambos os grupos. Aos 6 e 12 meses, a independência da diálise foi maior no grupo de HCO. A relação de redução (RR) (Tabela 1), para kappa e lambda foi maior no grupo de HCO, confirmando sua habilidade de remover mais eficientemente as FLC. O estudo EuLITE teve um desenho semelhante e randomizou 90 pacientes. Novamente, não foi encontrada diferença na independência de diálise aos 3 meses²⁴. Os autores levantaram a hipótese de que a quimioterapia baseada em bortezomibe por si só é altamente eficaz para reduções precoces nas FLC, potencialmente atenuando os efeitos benéficos da remoção mecânica das FLC pelo dializador de HCO.

Um uso bem estabelecido para a membrana de HCO é na terapia renal substitutiva contínua (TRSC), precisamente para hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD, do inglês continuous venovenous hemodialysis). As membranas normalmente empregadas para a TRSC são de AF, aplicando modalidades convectivas, ou seja, hemodiafiltração venovenosa contínua (CVVHDF, do inglês continuous veno-venous hemodiafiltration) e hemofiltração venovenosa contínua (CVVH, do inglês continuous veno-venous hemofiltration). Ambas as modalidades são opções atraentes, uma vez que promovem maior depuração de moléculas médias, como mioglobina (17 kDa), do que a CVVHD com uma membrana de AF. A desvantagem de modalidades convectivas está relacionada à fração de filtração elevada e à pressão transmembrana elevada¹⁴ que são inerentes a estes procedimentos, estando associadas a uma redução

na vida útil do filtro²⁵. Weidhase et al.²⁶ provaram, em um ensaio randomizado com 60 indivíduos, que as depurações de β_2 -microglobulina (12 kDa), mioglobina (17 kDa) e interleucina 6 (26 kDa) foram maiores no grupo que realizou CVVHD com membrana de HCO versus o grupo que realizou CVVHD com membrana de AF. É importante ressaltar que não houve diferença nas perdas de albumina. Esta aparente incongruência com as perdas detectáveis relatadas em pacientes em HD crônica pode estar relacionada à influência do fluxo sanguíneo na remoção de albumina. Na CVVHD, o fluxo sanguíneo é de cerca de 120 mL/min, enquanto na HD crônica é de 400 mL/min. Como a retrofiltração aumenta proporcionalmente com o fluxo sanguíneo², a depuração de moléculas médias e grandes, como a albumina, segue o mesmo padrão.

PONTO DE CORTE MÉDIO (MCO)

Idealmente, todos os poros de uma membrana devem ter o mesmo tamanho e a mesma configuração tridimensional. No entanto, este grau de perfeição não pode ser alcançado. Para qualquer membrana de HD, poros de diferentes tamanhos estão espalhados em uma distribuição Gaussiana (Figura 1). O salto

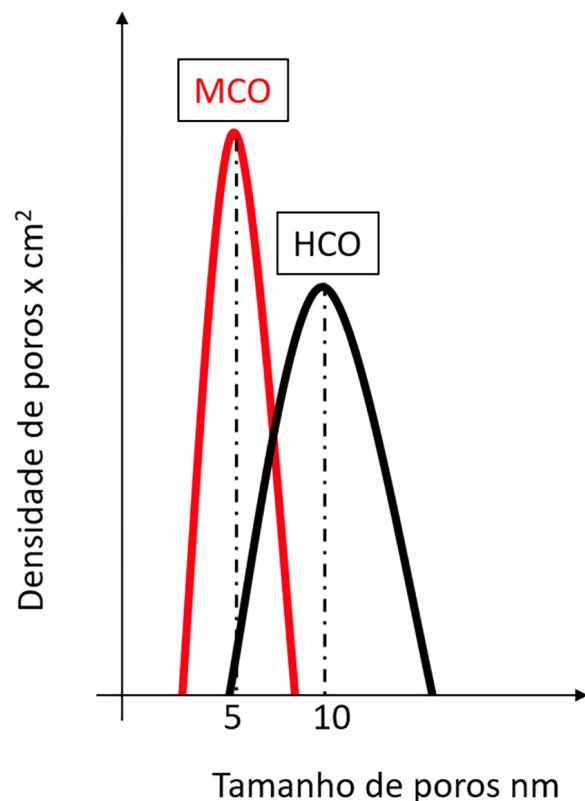


Figura 1. Distribuição de tamanho de poros de membranas de ponto de corte médio (MCO) e de ponto de corte alto (HCO). O raio médio dos poros da membrana de MCO é de 5 nm, desvio padrão de 0,1 nm. O raio médio da membrana de HCO é de 10 nm, o desvio padrão é de 2,0 nm.

evolutivo da tecnologia de HCO para a tecnologia de MCO reside em uma gama mais estreita de distribuição em relação ao tamanho dos poros. O raio médio dos poros é de 5 nm, desvio padrão de 0,1 nm, para a membrana de MCO, com uma variação menor da média, ou seja, maior uniformidade na dimensão dos poros²⁷, proporcionando uma remoção mais seletiva de solutos com vazamento reduzido de albumina. Como comparação, o raio médio dos poros da membrana de HCO é de 10 nm com um desvio padrão mais amplo (2,0 nm)²⁸. Kirsch et al. observaram uma perda de albumina de 3 g em uma sessão de quatro horas de HD-MCO, que é semelhante à perda observada em HDF-AF¹⁷. Além disso, o diâmetro interno da fibra de MCO (180 μm) é 17% mais fino do que no HCO (215 μm), uma característica que melhora o mecanismo de retrofiltração², detalhado por nosso grupo há 20 anos²⁹. A preocupação com o vazamento de albumina tem sido amplamente explorada. É interessante notar que em estudos clínicos que aplicaram a membrana por três meses ou menos, a concentração de albumina pré-dialítica foi de fato reduzida quando comparada com o valor basal após a intervenção³⁰⁻³⁴. Este achado foi desafiado por dois ensaios multicêntricos; um foi um estudo de braço único que aplicou a membrana de MCO durante seis meses em pacientes (n=87) anteriormente em regime de HD-AF³⁵. O outro estudo foi um ensaio controlado randomizado comparando um grupo de indivíduos em HD-MCO (n=65) versus outro grupo em HD-AF (n=65), também por seis meses³⁶. Ao todo, 152 pacientes realizaram HD-MCO por seis meses e a albumina sérica pré-dialítica permaneceu estável. Esperamos que em um período entre três a seis meses ocorre um fenômeno

de recuperação que leva a concentração de albumina de volta à concentração basal. Este comportamento paradoxal ainda precisa ser elucidado e pode ser influenciado por uma redução no fenótipo pró-inflamatório dos pacientes, devido ao aumento da remoção de toxinas urêmicas na HD-MCO.

Uma questão naturalmente colocada sobre a segurança em membranas com filtração interna melhorada é o risco de influxo inadvertido de produtos de degradação bacteriana a partir do dialisato para o compartimento sanguíneo em caso de contaminação do sistema de água. Um modelo elegante *in vitro* comparou a permeabilidade de membranas de baixo fluxo, AF, MCO e HCO, quando expostas a um dialisato contaminado com filtrados de duas bactérias de água e concentração de endotoxina quatro vezes maior do que a máxima permitida¹¹. Os resultados demonstraram uma concentração semelhante de endotoxinas no compartimento sanguíneo, independentemente da membrana. Esta foi uma prova de estudo de conceito, demonstrando que a permeabilidade das membranas de MCO e HCO às moléculas médias favorece uma direção de mão única, uma vez que a camada externa dessas membranas e a configuração tridimensional da fibra capilar impedem a passagem das moléculas médias e só permitem a entrada de pequenas moléculas arrastadas para dentro da fibra capilar pelo mecanismo de retrofiltração (Figura 2). Outro estudo semelhante em design produziu resultados similares. Especificamente para o extrato de *Pseudomonas aeruginosa* adicionado para contaminar o dialisato, as membranas de MCO e HCO foram menos permeáveis para endotoxinas do que as membranas de baixo fluxo e de AF, fornecendo um perfil protetor²⁸.

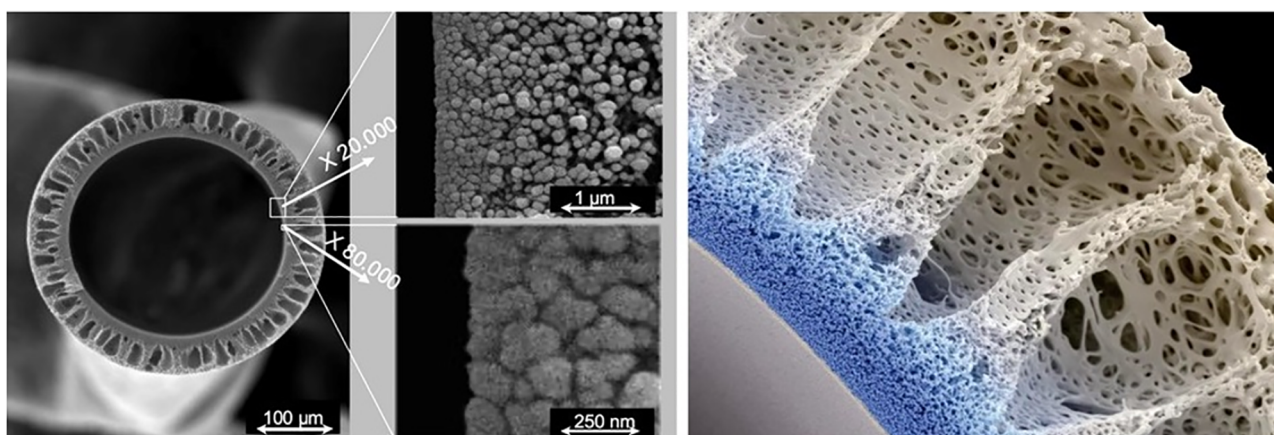


Figura 2. Características estruturais do dialisador de ponto de corte médio. Imagens de microscopia eletrônica de varredura da fibra (esquerda), face luminal camada interna (meio), e parede de fibra (direita).

Na comparação ponto-a-ponto de HD-AF versus HD-MCO, a RR de moléculas médias como β 2-microglobulina (12 kDa), cistatina C (13 kDa), mioglobina (17 kDa), prolactina (23 kDa), FLC kappa (23 kDa), fator D do complemento (24 kDa), α 1-glicoproteína ácida (41 kDa), FLC lambda (45 kDa) foi fortemente superior na HD-MCO^{17,31,36,37}. Um passo adiante é a comparação da RR em HDF-AF versus HD-MCO. A maioria dos dados mostra pelo menos não inferioridade entre essas duas modalidades, especialmente no que diz respeito aos solutos solúveis com peso molecular acima de 15 kDa, tais como mioglobina, prolactina e fator D do complemento^{17,18,38}. É importante notar que uma RR mais alta não implica necessariamente uma redução sustentada na concentração pré-dialítica de uma determinada toxina urêmica. Belmouaz et al. demonstraram que a mioglobina e a prolactina têm RR mais alta em MCO-HD versus HD-AF, embora a concentração pré-dialítica não tenha se reduzido³¹. Estes achados ilustram a complexidade envolvida na cinética das moléculas médias em relação à sua concentração em diferentes compartimentos corporais e a magnitude do efeito rebote após uma sessão de diálise. O ensaio REMOVAL-HD³⁵ mostrou não apenas uma RR mais alta, mas também uma redução sustentada na concentração pré-dialítica de FLC, favorecendo a HD-MCO em relação à HD-AF. É altamente discutível se os melhores desfechos clínicos obtidos com HDF-AF¹³ podem ser extrapolados para HD-MCO, com base no fato de que a remoção de moléculas médias é semelhante para ambas as modalidades. Finalmente, a possibilidade de utilizar o filtro de MCO para TRSC parece atraente, pois combina as vantagens de CVVHD (aumento da vida útil do filtro) e CVVH/CVVHDF (maior depuração de mediadores inflamatórios)³⁹.

CONCLUSÃO

Parece que o esforço para imitar a barreira de filtração glomerular atingiu seu pináculo com as membranas de MCO e HCO. Explorar o mecanismo de retrofiltração/filtração interna assemelha-se a uma miniaturização do hardware e dos insumos utilizados em HDF-AF. De certa forma, um futuro sonhado sobre membranas de HD tornou-se uma realidade. Entretanto, outras funções renais fundamentais executadas pelos túbulos renais, como secreção e absorção de solutos, estão longe de serem replicadas

pela tecnologia de membrana atual. A comunidade nefrológica deve estar familiarizada com a história da evolução das membranas, e os avanços nos últimos 40 anos não devem ser subestimados. A interação entre nefrologistas e bioengenheiros para atender às necessidades dos pacientes apontará a direção para novas descobertas revolucionárias no campo da terapia renal substitutiva.

ABREVIACÕES

HD, hemodiálise.
 AF, alto fluxo.
 PAES, poliarietersulfona.
 HD-AF, hemodiálise de alto fluxo
 HDF-AF, hemodiafiltração de alto fluxo
 MCO, ponto de corte médio
 HCO, ponto de corte alto
 HDF, hemodiafiltração
 MWCO, ponto de corte de peso molecular
 HD-MCO, hemodiálise de ponto de corte médio
 FLC, cadeia leve livre
 TRSC, terapia renal substitutiva contínua
 CVVHD, hemodiálise venovenosa contínua
 RR, relação de redução

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para a criação, redação, revisão do manuscrito e aprovaram o envio para publicação.

CONFLITO DE INTERESSES

CR recebeu financiamento para palestras, foi consultor ou membro do conselho consultivo da ASAHL, Baxter, bioMérieux, B. Braun, CytoSorbents, ESTOR, Fresenius Medical Care, General Electric, Medtronic e Toray nos últimos três anos.

TR recebeu financiamento para palestras, foi consultor ou membro do conselho consultivo da Baxter, B. Braun, Eurofarma e Jaftron nos últimos três anos.

REFERÊNCIAS

1. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Jun;14(6):394-410.
2. Lorenzin A, Neri M, Lupi A, Todesco M, Santimaria M, Alghisi A, et al. Quantification of internal filtration in hollow fiber hemodialyzers with medium cut-off membrane. *Blood Purif.* 2018;46(3):196-204.
3. Vanholder R, Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1934-43.

4. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: a comprehensive update. *Toxins (Basel)*. 2018 Jan;10(1):33.
5. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 May;13(5):805-14.
6. Clark WR, Dehghani NL, Narsimhan V, Ronco C. Uremic toxins and their relation to dialysis efficacy. *Blood Purif*. 2019;48(4):299-314.
7. Storr M, Ward RA. Membrane innovation: closer to native kidneys. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Oct;33(Suppl 3):iii22-7.
8. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Acute kidney injury: to dialyse or to filter?. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb;35(1):44-6.
9. Geremia I, Stamatialis D. Innovations in dialysis membranes for improved kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Oct;16(10):550-1.
10. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif*. 2019;47(Suppl 3):1-14.
11. Schepers E, Glorieux G, Eloot S, Hulko M, Boschetti-de-Fierro A, Beck W, et al. Assessment of the association between increasing membrane pore size and endotoxin permeability using a novel experimental dialysis simulation set-up. *BMC Nephrol*. 2018 Dec;19(1):1.
12. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: The high cut-off membranes. *Int J Artif Organs*. 2013 Jul;36(7):455-63.
13. Canaud B, Vienken J, Ash S, Ward RA. Hemodiafiltration to address unmet medical needs ESKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Sep;13(9):1435-43.
14. Fichoux A, Gayraud N, Szwarc I, Duranton F, Vetromile F, Brunet P, et al. Measuring intradialyser transmembrane and hydrostatic pressures: pitfalls and relevance in haemodialysis and haemodiafiltration. *Clin Kidney J*. 2020 Aug;13(4):580-6.
15. Murugan R, Bellomo R, Palevsky PM, Kellum JA. Ultrafiltration in critically ill patients treated with kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Nov 11; [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00358-3>
16. Leypoldt JK, Storr M, Agar BU, Boschetti-de-Fierro A, Bernardo AA, Kirsch AH, et al. Intradialytic kinetics of middle molecules during hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 May;34(5):870-7.
17. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Sep;32(1):165-72.
18. Reque J, Alba AP, Panizo N, Sánchez-Canel JJ, Pascual MJ, Prades RP. Is expanded hemodialysis an option to online hemodiafiltration for small- and middle-sized molecules clearance?. *Blood Purif*. 2019;47(1-3):126-31.
19. Ronco C. Backfiltration: a controversial issue in modern dialysis. *Int J Artif Organs*. 1988 Mar;11(2):69-74.
20. Ronco C. Backfiltration in clinical dialysis: nature of the phenomenon, mechanisms and possible solutions. *Int J Artif Organs*. 1990 Jan;13(1):11-21.
21. Fiore GB, Ronco C. Internal hemodiafiltration (iHDF): a possible option to expand hemodiafiltration therapy. *Int J Artif Organs*. 2004 May;27(5):420-3.
22. Girndt M, Fiedler R, Martus P, Pawlak M, Storr M, Bohler T, et al. High cut-off dialysis in chronic haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest*. 2015 Dec;45(12):1333-40.
23. Lim JH, Jeon Y, Yook JM, Choi SY, Jung HY, Choi JY, et al. Medium cut-off dialyzer improves erythropoiesis stimulating agent resistance in a hepcidin-independent manner in maintenance hemodialysis patients: results from a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2020 Sep;10(1):16062.
24. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, Bradwell AR, Fifer L, Gillmore JD, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2019 Apr;6(4):e217-28.
25. Kakajiwala A, Jemielita T, Hughes JZ, Windt K, Denburg M, Goldstein SL, et al. Membrane pressures predict clotting of pediatric continuous renal replacement therapy circuits. *Pediatr Nephrol*. 2017 Jul;32(7):1251-61.
26. Weidhase L, Haussig E, Haussig S, Kaiser T, Fallois J, Petros S. Middle molecule clearance with high cut-off dialyzer versus high-flux dialyzer using continuous veno-venous hemodialysis with regional citrate anticoagulation: a prospective randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019 Apr;14(4):e0215823.
27. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. MCO membranes: enhanced selectivity in high-flux class. *Sci Rep*. 2015 Dec;5(1):18448.
28. Hulko M, Dietrich V, Koch I, Gekeler A, Gebert M, Beck W, et al. Pyrogen retention: comparison of the novel medium cut-off (MCO) membrane with other dialyser membranes. *Sci Rep*. 2019 Dec;9(1):6791.
29. Ronco C, Brendolan A, Lupi A, Metry G, Levin NW. Effects of a reduced inner diameter of hollow fibers in hemodialyzers. *Kidney Int*. 2000 Aug;58(2):809-17.
30. Reis T, Martino F, Dias P, Freitas GRR, Silva Filho ER, Azevedo MLC, et al. Removal of middle molecules with medium cutoff dialyzer in patients on short frequent hemodialysis. *Hemodial Int*. 2020 Nov 22; [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.12906>
31. Belmouaz M, Bauwens M, Hauet T, Bossard V, Jamet P, Joly F, et al. Comparison of the removal of uraemic toxins with medium cut-off and high-flux dialyzers: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb;35(2):328-35.
32. Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, et al. Medium cut-off (MCO) membranes reduce inflammation in chronic dialysis patients—a randomized controlled clinical trial. *PLoS One*. 2017 Jan;12(1):e0169024.
33. Sevinc M, Hasbal NB, Yilmaz V, Basturk T, Ahabp E, Sakaci T, et al. Comparison of circulating levels of uremic toxins in hemodialysis patients treated with medium cut-off membranes and high-flux membranes: TheraNova in Sisli Hamidiye Etfal (THE SHE) Randomized Control Study. *Blood Purif*. 2020 Jul;49:733-42.
34. Cozzolino M, Magagnoli L, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Effects of a medium cut-off (TheraNova®) dialyser on haemodialysis patients: a prospective, cross-over study. *Clin Kidney J*. 2019 Nov;szfz155.
35. Krishnasamy R, Hawley CM, Jardine MJ, Roberts MA, Cho Y, Wong M, et al. A trial evaluating mid cut-off value membrane clearance of albumin and light chains in hemodialysis patients: a safety device study. *Blood Purif*. 2020 Jan;49(4):468-78.
36. Weiner DE, Falzon L, Skoufos L, Bernardo A, Beck W, Xiao M, et al. Efficacy and safety of expanded hemodialysis with the theranova 400 dialyzer: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Aug;15(9):1310-9.
37. García-Prieto A, Vega A, Linares T, Abad S, Macías N, Aragoncillo I, et al. Evaluation of the efficacy of a medium cut-off dialyser and comparison with other high-flux dialyzers in conventional haemodialysis and online haemodiafiltration. *Clin Kidney J*. 2018 Oct;11(5):742-6.
38. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gomez M, Xipell M, Guillen E, et al. Medium cut-off dialyzer versus eight hemodiafiltration dialyzers: comparison using a global removal score. *Blood Purif*. 2019;48(2):167-74.
39. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):738-42.