


Hemodiafiltração on-line de alto volume: uma perspectiva global e a experiência brasileira


High volume online hemodiafiltration: a global perspective and the Brazilian experience


Autores


Maria Eugenia Fernandes Canziani¹ 


Jorge Paulo Strogoff-de-Matos² 


Murilo Guedes³ 


Ana Beatriz Lesqueves Barra⁴ 

Sinaia Canhada⁴ 

Luciana Carvalho⁵ 

Douglas Gemente⁵ 

Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo⁶ 

Roberto Pecoits-Filho³ 

¹Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Niterói, RJ, Brasil.

³Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

⁴Fresenius Medical Care, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁵B Braun, São Paulo, SP, Brasil.

⁶Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Departamento de Medicina, Porto Alegre, RS, Brasil.

Data de submissão: 14/07/2023.

Data de aprovação: 12/10/2023.

Data de publicação: 22/12/2023.

Correspondência para:

Maria Eugenia Fernandes Canziani.
E-mail: mecanziani1@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0104pt>

RESUMO

A hemodiafiltração (HDF) on-line é uma modalidade dialítica em rápido crescimento no mundo. No Brasil, o número de pacientes com planos de saúde privados tratados por HDF já ultrapassa aquele de pacientes em diálise peritoneal. O alcance de um alto volume convectivo associado à redução de desfechos clínicos e do risco de morte confirmam os benefícios da HDF. Dados nacionais do estudo HDFit forneceram informações práticas relevantes sobre a implementação da HDF on-line em clínicas de diálise no Brasil. O objetivo desta publicação é a disseminação de informações técnicas que possam auxiliar na utilização, com qualidade e segurança, dessa nova modalidade dialítica.

Descritores: Hemodiafiltração; Diálise; Insuficiência Renal Crônica; Falência Renal Crônica.

ABSTRACT

Online hemodiafiltration (HDF) is a rapidly growing dialysis modality worldwide. In Brazil, the number of patients with private health insurance undergoing HDF has exceeded the number of patients on peritoneal dialysis. The achievement of a high convection volume was associated with better clinical imprand patient – reported outcomes confirming the benefits of HDF. The HDFit trial provided relevant practical information on the implementation of online HDF in dialysis centers in Brazil. This article aims to disseminate technical information to improve the quality and safety of this new dialysis modality.

Keywords: Hemodiafiltration; Dialysis; Renal Insufficiency, Chronic; Kidney Failure, Chronic.

INTRODUÇÃO

A hemodiafiltração (HDF) é um método dialítico que une convecção e difusão para remover toxinas urêmicas de variados pesos moleculares^{1,2}. A HDF é conhecida há mais de quatro décadas e sua utilização tem crescido de forma acentuada, especialmente nos países da Europa, Austrália e Japão^{3,4}. Diversos estudos clínicos randomizados e observacionais demonstram a segurança e eficácia da HDF na remoção de toxinas urêmicas e redução de eventos cardiovasculares⁵⁻⁸. Apesar disso, ainda existia um amplo debate na literatura sobre os benefícios da HDF quando comparada à hemodiálise

(HD) de alto fluxo. Recentemente, dados do CONVINCENCE, um estudo clínico randomizado que comparou pacientes em HDF de alto volume convectivo (23L/sessão) com aqueles em HD de alto fluxo, demonstraram redução de 23% no risco de morte por todas as causas (desfecho primário) em pacientes do grupo HDF de alto volume convectivo⁹. A expectativa da publicação dos objetivos secundários e das subanálises desse estudo e a conclusão de outro estudo clínico randomizado, o H4RT (*High-volume HDF versus High-flux HD Registry Trial*)¹⁰, prevista para 2025, devem responder de forma definitiva às dúvidas remanescentes.

Diante das evidências atuais, no entanto, já se recomenda avaliar a HDF como primeira linha para o tratamento de pacientes em hemodiálise em centros de diálise, como é o caso do Reino Unido^{9,11}. Sob a luz do estudo CONVINCE, espera-se uma revisão das diretrizes e da aceitação da modalidade de HDF globalmente.

A utilização dessa modalidade de diálise iniciou recentemente no Brasil e, desde sua inclusão no rol de terapias da Agência Nacional de Saúde Suplementar, em 2021, o número de pacientes em HDF tem crescido de forma exponencial no grupo de pacientes com planos de saúde privados. Dados do Censo de 2021 da Sociedade Brasileira de Nefrologia apontavam que cerca de 8% dos pacientes com planos privados eram tratados com HDF em nosso país, enquanto no Censo de 2022, esse número já havia aumentado para 22%, percentual maior que os 7% de pacientes em diálise peritoneal e 0,3% de pacientes em HD domiciliar, nesse mesmo período¹².

O crescimento na utilização de terapias como o observado para HDF no Brasil demanda a disseminação para a comunidade nefrológica de informações sobre as evidências que baseiam a utilização da terapia e a descrição das melhores práticas clínicas em mundo real. Além disso, o processo de implementação do método no Brasil incluiu a realização de um estudo clínico multicêntrico, randomizado e controlado (HDFit) comparando a HDF on-line de alto volume com a HD de alto fluxo e sem a utilização de reúso em ambos os braços do estudo, oferecendo evidência local para algumas comparações¹³. O objetivo desta revisão é descrever informações técnicas e evidências (incluindo dados brasileiros) que possam auxiliar na implementação, com qualidade e segurança, dessa nova modalidade dialítica.

CONCEITO

A HDF é uma terapia renal substitutiva na qual a depuração do sangue se dá concomitantemente por difusão e convecção, sendo que esta última é responsável por grande parte da remoção das toxinas, sobretudo aquelas de maior peso molecular, como a β_2 -microglobulina (11.800 daltons)^{1,2}.

Diferentemente da hemodiálise convencional, a efetividade e os benefícios clínicos da HDF dependem, além do processo difusivo, da remoção de um alto volume de líquido por convecção^{5-8,14,15}. O volume removido durante uma sessão de HDF é

geralmente muito maior do que o próprio volume de líquido extracelular, o que torna necessária a infusão, concomitante, da quase totalidade do líquido removido, ao longo do tratamento. Esse grande volume de líquido repostado é chamado volume de substituição ou de infusão, deixando o paciente, ao final da sessão de HDF, com peso corporal próximo ao seu peso seco. Para a obtenção desse volume de solução de reposição, com composição eletrolítica adequada, estéril, apirogênica e com baixo custo, foi desenvolvida a HDF on-line. O desenvolvimento tecnológico dessa modalidade de diálise tornou a HDF uma opção viável como tratamento dialítico de manutenção para uso em larga escala^{1,2,16-18}.

Na HDF on-line, parte da solução de diálise é submetida à dupla filtração, produzindo a solução de reposição, a qual será infundida no paciente. O restante da solução, que não foi filtrada nesta segunda etapa, é usado como solução de diálise ultrapura para a remoção dos solutos por difusão (Figura 1). Quando a infusão do volume de substituição é feita na linha de diálise antes do dialisador, a HDF on-line é chamada de HDF pré-diluição e, se após o dialisador, de pós-diluição. Há também uma forma mista de reposição (parte pré-diluição e parte pós-diluição) que ainda não está disponível nos equipamentos registrados no Brasil. A reposição pós-diluição é a mais usada, pois otimiza a eficiência da remoção de solutos, com necessidade de menor volume de substituição, e foi o formato de reposição utilizado nos grandes estudos controlados^{1,9,16,18,19}.

Na Figura 1 está demonstrada uma esquematização simplificada do funcionamento da HDF on-line, nas modalidades de infusão de líquido de substituição pós-diluição (Figura 1A) ou pré-diluição (Figura 1B). No primeiro exemplo, com pós-diluição, o paciente é submetido a uma sessão de HDF na qual são removidos 24 litros por convecção, com reposição de 21 litros. Assim, o balanço negativo é de 3 litros, correspondendo ao seu ganho de peso no intervalo interdialítico. O consumo total de solução de diálise é de 141 litros (120 como solução de diálise ultrapura, para depuração de solutos por difusão, e 21 litros como solução estéril de substituição). No segundo exemplo, com infusão pré-diluição, são removidos 74 litros por convecção com reposição de 71 litros. O consumo total de solução de diálise é de 191 litros (120 como solução de diálise ultrapura e 71 litros como solução estéril de substituição).

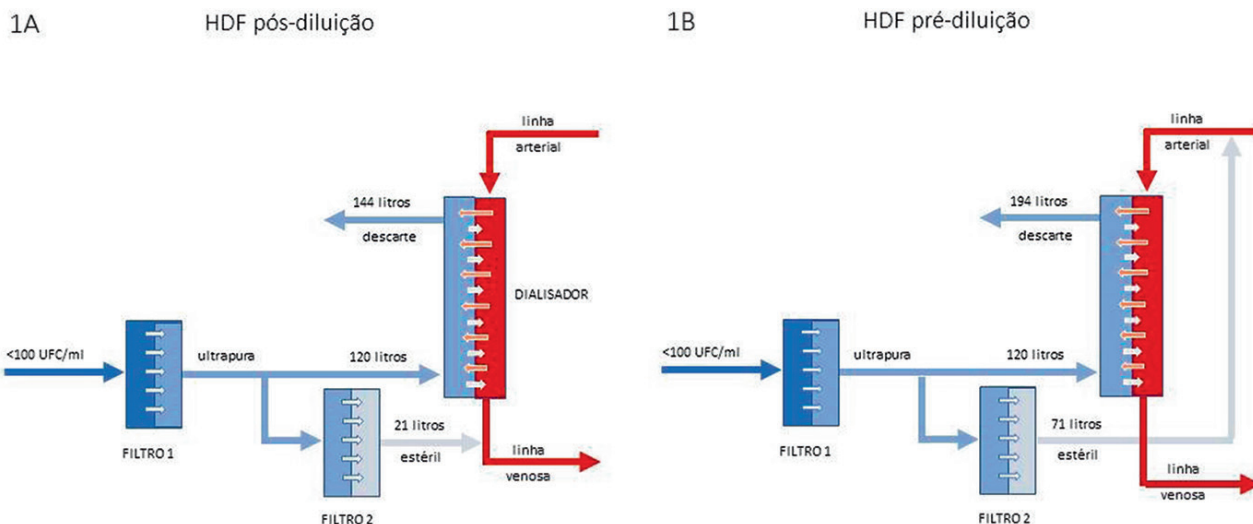


Figura 1. Esquema simplificado das modalidades de infusão de líquido de substituição pós (1A) e pré-diluição (1B).

QUALIDADE DA ÁGUA E DA SOLUÇÃO DE REPOSIÇÃO

A qualidade satisfatória da água é um pré-requisito para a implementação da HDF on-line. Os parâmetros de qualidade da água recomendados para HDF on-line são os mesmos que aqueles regulamentados para a hemodiálise convencional no Brasil^{2,18,20}. A RDC nº 11, de 13 de março de 2014, preconiza que o número de bactérias heterotróficas, na análise microbiológica, deva estar abaixo de 100 UFC/mL e a concentração de endotoxinas, abaixo de 0,25 EU/mL²¹. Nessas condições, os filtros utilizados nos equipamentos de HDF on-line garantem a segurança da terapia^{1,2,16,18}.

Os filtros que produzem as soluções de diálise ultrapura e de substituição, estéril e apirogênica, são projetados para atender às ISO 23500-1:2019 e 23500-3:2019. De acordo com as diretrizes, a utilização de sistemas e filtros validados na HDF on-line não exige testes adicionais para endotoxinas ou bactérias. Os cuidados indicados são a vigilância rigorosa da conformidade da qualidade da água tratada para diálise, como regulamentado no Brasil pela RDC 11, além da operação e o monitoramento dos equipamentos e filtros, de acordo com as orientações dos fabricantes dos equipamentos.

EQUIPAMENTOS, INSUMOS E DIALISADORES

Para a realização da HDF on-line é necessária a utilização de equipamentos (máquinas) de diálise, dialisadores e insumos adequados^{2,16,18}.

EQUIPAMENTOS

Os equipamentos de diálise capazes de realizar HDF on-line de alto volume têm um papel importante no tratamento e necessitam de uma série de inovações para controlar a pressão transmembrana e as taxas de volume de infusão. Entre os equipamentos para HDF no Brasil citamos o Fresenius 5008/5008S® (Fresenius), Dialog+HDF/Dialog IQ® (BBraun) e TR-8000® (Toray). Os equipamentos desses fabricantes têm diferentes tecnologias, podem ser usados para infusão pré ou pós-diluição e são dotados de sistemas automatizados de otimização do volume de ultrafiltração, dentro dos parâmetros de segurança necessários para alcançar um alto volume convectivo^{2,16,18}.

O equipamento 5008/5008S (Fresenius Medical Care, Alemanha) possui um modo de substituição automática (AutoSub™), no qual a taxa de substituição é regulada automaticamente em resposta a variações em diversos parâmetros relacionados ao paciente e ao tratamento ao longo da sessão. A automação desses sistemas permite uma adaptação contínua do volume de substituição de acordo com as mudanças na viscosidade do sangue no interior das fibras do dialisador, detectada através da análise dos sinais dinâmicos de pulso de pressão, transmitidos pelo movimento peristáltico da bomba de sangue. Assim, o volume convectivo a ser alcançado não é predeterminado, e o equipamento oferece, com segurança, o mais alto volume convectivo possível para determinado paciente, dependendo das suas condições hematológicas, da prescrição da duração da sessão, do fluxo de sangue e do dialisador^{2,16,18}.

Os equipamentos BBraun Dialog HDF® e Dialog IQ® (BBraun, Alemanha) utilizam a monitorização contínua do percentual da ultrafiltração em relação ao volume de substituição programado, permitindo a otimização do volume convectivo alvo. O controle do volume de substituição no equipamento Dialog HDF® baseia-se na fração de filtração que é calculada como a razão entre a taxa de ultrafiltração e o fluxo sanguíneo, ajustando-se automaticamente conforme as variações desses parâmetros. Já a Dialog IQ® permite realizar a infusão do volume de substituição pré ou pós-dilucional, e é dotada de um sistema de biofeedback (Biologic Fusion®) que ajusta continuamente a taxa de ultrafiltração conforme a pressão arterial sistólica e o volume relativo de sangue, visando estabilizar a condição hemodinâmica, com o objetivo de reduzir o risco de episódios hipotensivos durante a sessão de HDF^{2,16,19}.

DIALISADORES E LINHAS

Segundo o grupo *EUropean DIALysis* (EUDIAL), que tem como objetivo incentivar a pesquisa, disseminar conhecimento e contribuir para a educação na área de hemodiálise, o uso de dialisadores de alto fluxo é mandatório na HDF². Esse tipo de filtro tem coeficiente de permeabilidade à água (KUF) acima de 20 mL/h/mmHg por m² de superfície de membrana, *sieving coefficient* (coeficiente de permeabilidade) para β_2 -microglobulina acima de 0,6 e seletividade suficiente para não haver perda excessiva de macromoléculas, como a albumina (68.000 daltons)². Além disso, os dialisadores usados na HDF on-line devem ter, preferencialmente, um diâmetro maior na luz de suas fibras ($\geq 200 \mu\text{m}$) que o daqueles utilizados na hemodiálise convencional^{2,16,18}. Na HDF, a maior remoção de solutos se dá por convecção, cuja remoção de grande volume de líquido pode acarretar hemoconcentração. O maior diâmetro das fibras do dialisador minimiza esse efeito. O uso de dialisadores para a hemodiálise convencional, cujas fibras têm diâmetro menor, aumenta o risco de coagulação do sistema e reduz a eficiência da HDF on-line¹⁶⁻¹⁸.

INSUMOS

A utilização de agulhas de maior calibre, de 14G ou 15G, é recomendada para viabilizar um volume convectivo adequado^{16,18,22,23}. As apresentações das soluções de diálise empregadas na HDF on-line são as mesmas da hemodiálise convencional, reforçando que se recomenda utilizar soluções com glicose, potássio

>2 mEq/L e bicarbonato 32 mEq/L. A concentração de cálcio, em geral de 2,5 ou 3 mEq/L, deve ser individualizada^{1,16,22,24}.

Como um exemplo de implementação de um programa de HDF on-line de alto volume, os parâmetros de prescrição utilizados no estudo HDFit²⁵ estão descritos na Tabela 1.

Estudos de fármaco-economia que compararam a HDF on-line e a HD convencional são escassos e complexos na realização, dado que a composição do custo dos tratamentos dialíticos depende do padrão de tratamento e da realidade de cada país, especialmente em relação ao reprocessamento de insumos, custo de água e de hospitalizações e a inclusão de medicamentos²⁶⁻²⁸. Um exemplo de uma robusta análise de custo-efetividade da HDF foi o estudo realizado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE), que serviu como base para as diretrizes do sistema de saúde pública no Reino Unido. A partir dos resultados de custo-efetividade da HDF comparada à HD, foi recomendada a priorização do uso da HDF on-line em clínicas de diálise no Reino Unido¹¹. No Brasil, não há estudo publicado sobre esse tema, no entanto, um estudo de custo-efetividade consta no dossiê utilizado para inclusão da terapia no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar²⁹. Essa

TABELA 1 PROTOCOLO DE IMPLEMENTAÇÃO DE HDF UTILIZADO PELAS CLÍNICAS PARTICIPANTES DO ESTUDO HDFIT

Modalidade	HDF on-line de alto volume pós-dilucional
Anticoagulação	Heparina, mantido protocolo de cada clínica (<i>bolus</i> inicial ou bomba de infusão contínua), sem alteração de dose
Agulha	15G
Pressão arterial (mmHg)	-200
Fluxo sanguíneo (mL/min)	400
Alvo do volume convectivo (L)	22
Sódio (mEq/L)	138
Potássio (mEq/L)	2
Cálcio (mEq/L)	3,0
Bicarbonato (mEq/L)	32
Glicose (mg/dL)	5,5

Adaptado de Guedes *et al.*²⁵

análise, com resultados similares ao estudo do Reino Unido, teve como principal desfecho os anos de vida salvos e incluiu os custos diretos com a terapia renal substitutiva (sessões de diálise), as consultas e os exames de acordo com o mínimo recomendado pelo Ministério da Saúde. Também foram incluídos os custos dos eventos adversos, inclusive morte causada por acidente vascular cerebral²⁹. O impacto orçamentário também foi calculado, sendo elaborado sob a perspectiva da saúde suplementar no horizonte temporal de cinco anos. O uso de técnicas econométricas estimou uma população média anual de 27.516 pessoas (pacientes de convênios privados em diálise no país). Como resultado, encontrou-se um incremento de R\$ 24.189.417 no primeiro ano e um incremento acumulado de R\$ 154.567.096 em cinco anos, representando um impacto médio anual de R\$ 30.913.419²⁹. Quando incorporados a métricas de custo adicional com manejo de complicações e anos de vida ganhos, os resultados dessa análise brasileira indicam que a HDF é custo-efetiva no ambiente de saúde suplementar no Brasil. As análises farmacoeconômicas adicionais que serão geradas pelos estudos CONVICE e H4RT devem trazer mais informações que ajudem a definir políticas mais amplas de acesso à terapia^{9,10}.

DOSE DE HDF ADEQUADA

A dose de HDF on-line de alto volume adequada foi definida com base nos resultados do estudo ESHOL⁷, nas análises *post hoc* de outros dois grandes ensaios clínicos^{5,6} e foi confirmada pelo CONVINCEN⁹. Ela é avaliada pelo volume convectivo a ser alcançado, cujo valor mínimo gira em torno de 23 litros por sessão, para pacientes adultos em tratamento 3 vezes por semana. Para aqueles que dialisam mais de 3 vezes por semana, a meta deve ser extrapolada para 69 litros por semana. Já para crianças e adultos com constituição física pequena, a meta do volume convectivo semanal deve ser de 69 litros por 1,73 m² de superfície corporal^{4,15}.

ESTRATÉGIAS PARA ALCANCE DO VOLUME CONVECTIVO ADEQUADO

O fluxo de sangue, isoladamente, talvez seja a variável mais efetiva para o alcance do volume convectivo adequado. Existe uma relação direta entre o volume convectivo alcançado e o fluxo efetivo de sangue^{14,15,17,22}. Para a manutenção

de um fluxo sanguíneo efetivo de pelo menos 350 mL/min, é necessário um bom acesso vascular e a monitorização das pressões arterial e venosa desse acesso. Nos pacientes com fístula arteriovenosa ou prótese vascular, deve-se utilizar agulhas de maior calibre^{16,17,22,23,30} e, para aqueles com cateter venoso central, a obtenção de um fluxo sanguíneo elevado dependerá do modelo e do diâmetro da luz do cateter utilizado³⁰. Vale ressaltar que é possível alcançar um volume convectivo desejável mesmo com esses dispositivos^{9,25}.

Outra variável de importância é a prescrição do tempo da sessão de HDF on-line. Esta deve ser a mesma que aquela para uma sessão de HD convencional, ou seja, em torno de 4 horas para pacientes que dialisam 3 vezes por semana. Uma sessão mais curta ou o não cumprimento do tempo prescrito limitarão o volume convectivo a ser alcançado. Além disso, em pacientes com nível de hemoglobina acima de 12g/dL, o alcance de um volume convectivo adequado pode ser limitado por aumento da viscosidade sanguínea³¹.

No estudo HDFit¹³, 195 pacientes, de 14 clínicas brasileiras, foram randomizados 1:1 para HDF on-line ou hemodiálise convencional de alto fluxo, ambas 3 sessões por semana de 4 horas. Todos os pacientes estavam havia pelo menos 3 meses em hemodiálise e com acesso vascular com fluxo efetivo >350 mL/min. O volume convectivo médio alcançado nos pacientes que receberam HDF on-line foi de 27,1 litros por sessão. Ao longo dos 6 meses de estudo, cerca de 99% dos pacientes alocados ao grupo de HDF de alto volume (n = 97) atingiram o volume mínimo pré-estabelecido (Figura 2). Esse estudo demonstrou que, com uma estratégia adequada, que incluiu máquinas com função automatizada de otimização do volume convectivo, dialisadores com maior volume interno, maior fluxo sanguíneo possível, acesso vascular adequado (incluindo 7% de pacientes com cateteres de longa permanência), uso de agulhas de maior calibre e cumprimento integral do tempo de tratamento, a grande maioria dos pacientes em programa de hemodiálise pôde alcançar sem dificuldades o volume convectivo mínimo desejável. Vale ressaltar que nesse estudo o tempo de tratamento necessário para atingir o alvo de volume convectivo (Figura 2) foi idêntico (ao redor de 4 horas por sessão) ao tempo de tratamento dos pacientes no grupo de HD de alto fluxo²⁵.

Quando não se consegue alcançar o volume convectivo mínimo, apesar da tentativa de corrigir

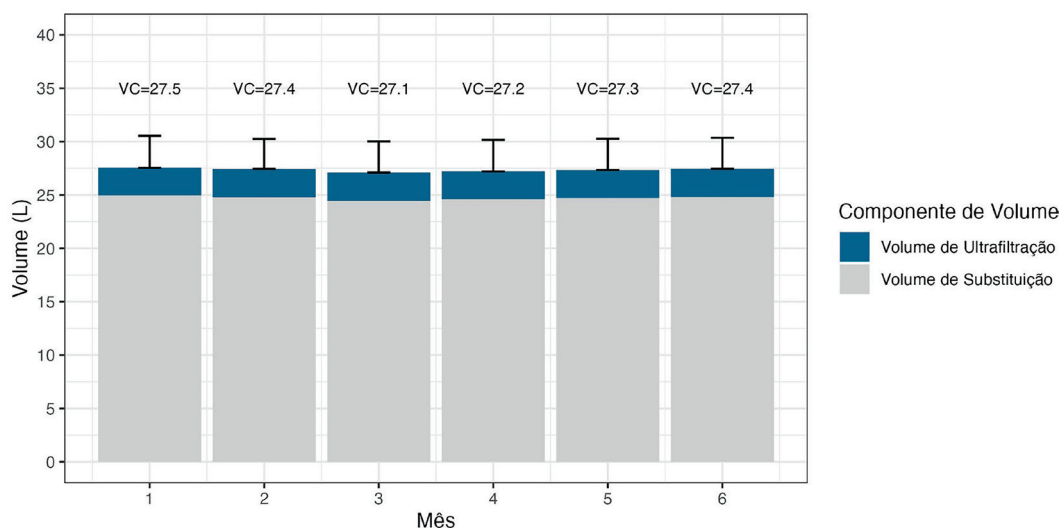


Figura 2. Percentual de pacientes que atingiram o volume convectivo pré-estabelecido no estudo HDFit (adaptado de Guedes et al.²⁵).

os itens descritos anteriormente, uma opção seria aumentar o tempo semanal de HDF, seja através da duração da sessão ou da frequência semanal de tratamento.

POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA HDF

A Agência Nacional de Saúde Suplementar não determina diretrizes para utilização de HDF on-line. A princípio, todo paciente em programa regular de hemodiálise convencional é elegível para essa nova modalidade dialítica.

Ainda não há consenso se alguma subpopulação ou pacientes com determinadas condições clínicas teriam maior benefício com a hemodiafiltração de alto volume. Previamente à divulgação do CONVINCENCE, por conta de possíveis limitações financeiras e impactos orçamentários na saúde suplementar do Brasil, foram sugeridas limitações à terapia HDF para grupos específicos de pacientes, como aqueles com diagnóstico de doença cardiovascular; os com evidências de complicações devido à retenção de toxinas de maior peso molecular, como β 2-microglobulina; com restrições para o transplante renal; e as crianças em fase de crescimento. Essas sugestões tiveram como base revisões sistemáticas^{32,33}, análises *post hoc* de dados agrupados dos diversos ensaios clínicos^{8,34} e estudos observacionais³⁵⁻³⁹, portanto evidências de qualidade limitada. A publicação do estudo CONVINCENCE, entretanto, mostrou redução do risco de morte em uma população com características clínicas que expandem esses critérios previamente aceitos, sugerindo que o

benefício da HDF pode atingir uma população mais ampla⁹. No futuro próximo, as análises dos objetivos secundários pré-estabelecidos desse ensaio clínico, que incluem os desfechos relatados pelos pacientes e a análise fármaco-econômica⁴⁰, assim como os dados do estudo H4RT, que teve critérios de inclusão de pacientes mais amplos¹⁰, poderão gerar evidências que privilegiem a indicação de HDF para algum subgrupo de pacientes com características clínicas ou demográficas específicas. No momento, a única evidência a ser considerada como limitadora, pela falta de benefícios clínicos da terapia HDF on-line, parece ser a impossibilidade do alcance de um alto volume convectivo^{5,6}.

IMPACTO DA HDF EM DESFECHOS

DESFECHOS DE CURTO PRAZO

Vários estudos têm demonstrado que a HDF permite maior depuração de moléculas pequenas e médias quando comparada à hemodiálise de alto fluxo^{14,22,41-44}. De fato, uma maior remoção de toxinas urêmicas, como a β 2-microglobulina, fósforo, leptina, os produtos finais de glicação avançada (AGEs) e citocinas inflamatórias foram observadas em pacientes submetidos à HDF⁴⁵⁻⁵⁰. Essas moléculas são reconhecidas associadas ao aumento do risco de eventos e mortalidade cardiovascular⁵¹⁻⁵³.

No estudo HDFit também foram observadas reduções significativas no fósforo sérico, indoxil sulfato e do p-cresil, e um incremento do URR e KTV, dentre outros (Tabela 2), com a utilização da

TABELA 2 MÉDIA DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA (COLHIDOS ANTES DA SESSÃO DE DIÁLISE) DE SOLUTOS URÊMICOS HDF VS. HD NOS PACIENTES QUE PARTICIPARAM DO ESTUDO HDFIT

Biomarcador	Impacto da HDF em comparação à HD de alto fluxo
Kt/V	Aumento de 0,1 unidade em 6 meses
URR (%)	Redução de 2,5% em 6 meses
Fósforo (mg/dL)	Redução de 0,4 mg/dL em 3 meses
P-cresil sulfato (umol/L)	Redução de 2,4 umol/L ao mês
Indoxil sulfato (umol/L)	Redução de 2,9 umol/L ao mês
Beta-2 microglobulina (mg/L)	Redução de 1,6 mg/L ao mês

Médias por mês significam diferenças médias durante o período de 6 meses de seguimento do estudo. URR: taxa de remoção de ureia.
* Subgrupo de pacientes com volume convectivo mediano atingido >27,5 L/tratamento.

HDF on-line⁵⁴. Além disso, um estudo exploratório do HDFit demonstrou que a HDF on-line levou à alteração do perfil de 16 metabólitos em diversas vias associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, quando comparado à HD⁵⁵.

Outro aspecto também observado no estudo HDFit foi a manutenção dos níveis de hemoglobina mesmo com redução da dose de eritropoetina²⁵. A redução da necessidade de eritropoetina foi também descrita por outros autores, e se deve, muito provavelmente, à maior remoção de citocinas inflamatórias e toxinas urêmicas, com essa modalidade, o que reduz a resistência à eritropoetina^{56,57}.

DESFECHOS RELACIONADOS AO BEM-ESTAR DOS PACIENTES

Outros benefícios relacionados à HDF levam em consideração a percepção dos pacientes. Estudos demonstraram que pacientes tratados por HDF apresentam diminuição de sinais e sintomas relacionados à uremia e ao procedimento dialítico, além de uma melhora dos índices de qualidade de vida^{58,59}. Nos resultados primários do HDFit, a HDF on-line levou a um aumento de atividade física rotineira (baseada no número de passos a cada 24 horas) aos três meses, comparado com o grupo de pacientes em HD de alto fluxo. Apesar de esses resultados não terem se sustentado em 6 meses de seguimento, os pacientes em HDF tenderam a relatar uma redução do tempo de recuperação após diálise

de 30 minutos quando comparado ao da HD de alto fluxo⁶⁰. Os resultados do HDFit, apesar de não serem definitivos, sugerem que a HDF on-line pode levar uma melhoria na capacidade de executar atividades diárias, analisando-se o perfil de atividade física refletida no número de passos ao longo da semana, quando comparado ao tratamento padrão atualmente utilizado⁶⁰.

Apesar dessas evidências, há ainda dúvidas e discussões em relação à contribuição da HDF de alto-volume na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com falência renal, pois outros ensaios clínicos sobre o assunto têm resultados heterogêneos^{38,61}. A convivência com a falência renal pode ser extremamente complexa do ponto de vista clínico, emocional e social. O estudo CONVINCENCE se propõe a trazer uma resposta mais contundente sobre o tema, explorando os desfechos reportados pelos pacientes através de avaliações mais elaboradas, baseadas em iniciativas internacionais que nos últimos anos definiram melhor os domínios e sintomas mais relevantes para pacientes em diálise⁶².

DESFECHOS DE LONGO PRAZO

Os benefícios clínicos a longo prazo da HDF inicialmente foram derivados de análises *post hoc* de dois grandes ensaios clínicos: o *Convective Transport Study* (CONTRAST)⁵ e o *Comparison of post-dilution on-line haemodiafiltration and haemodialysis* (Turkish HDF Study)⁶. No estudo CONTRAST, os pacientes tratados por HDF que alcançaram volume convectivo (>22 litros) apresentaram redução de 39% no risco de morte, quando comparados àqueles tratados com hemodiálise de baixo fluxo. De forma semelhante, no estudo Turkish HDF Study, os pacientes tratados por HDF, cujo volume convectivo alcançado foi maior que 17 litros, apresentaram redução de 46% no risco de morte por todas as causas e de 71% das mortes cardiovasculares em comparação aos pacientes tratados por hemodiálise de alto fluxo.

Já no estudo ESHOL⁷, cuja meta pré-definida era alcançar um volume convectivo de 23 litros ou mais por sessão, foi encontrada redução de 30% no risco de morte por todas as causas no grupo tratado com HDF em comparação ao tratado com hemodiálise de alto fluxo. Também foi observada redução de 55% no risco de morte relacionada à infecção, tendência à redução de morte cardiovascular e redução da taxa de hospitalizações por todas as causas de 22%.

Posteriormente, a meta-análise HDF *Pooling Study*⁸, que incluiu cerca de 2.800 pacientes, dos três ensaios clínicos e de um estudo francês, mostrou uma redução significativa no risco de morte por todas as causas e cardiovascular nos pacientes tratados com HDF, comparados àqueles em hemodiálise.

No estudo CONVINCE, os participantes foram randomizados para tratamento com hemodiálise de alto fluxo ou HDF on-line de alto volume, com objetivo de alcançar 23 litros/1,73 m² de superfície corporal⁶². Recentemente foi publicado seu desfecho primário, e observou-se redução de 23% no risco de morte por todas as causas⁹. A redução de risco absoluto para o desfecho primário de morte por todas as causas foi de 4,6%, refletindo um número necessário para tratar (NNT) de aproximadamente 22. Como a diferença absoluta de risco é uma função do risco basal da população e dado que a população do estudo CONVINCE apresentou taxa de mortalidade relativamente mais baixa do que a esperada para a população de pacientes com falência renal em hemodiálise⁹, pode-se esperar que o potencial benefício no mundo real, mantidos os resultados do CONVINCE, seja ainda maior em redução de risco absoluto de mortalidade.

Ainda se aguarda a publicação dos desfechos secundários que incluem morte por causas específicas, eventos cardiovasculares, hospitalização por todas as causas e relacionadas à infecção, desfechos reportados pelos pacientes (PROMs) e custo-efetividade da terapia. Já no estudo H4RT¹⁰, previsto para terminar em 2025, o desfecho primário é a combinação de mortes não associadas ao câncer, hospitalização por evento cardiovascular ou infecção. Os desfechos secundários são morte por qualquer causa, mortalidade ou complicação cardiovascular ou infecciosa, qualidade de vida relacionada à saúde, custo-efetividade do tratamento e impacto ambiental. Esses estudos serão fundamentais para esclarecer os pontos ainda em discussão e alinhar a comunidade nefrológica em relação aos benefícios da HDF on-line de alto volume, para pacientes em tratamento dialítico a longo prazo.

CONCLUSÃO

A HDF on-line é uma modalidade dialítica em rápido crescimento no mundo, inclusive no Brasil. O racional para os possíveis benefícios da terapia em relação à hemodiálise convencional se baseou na melhor

eficiência da remoção de solutos com o uso de maiores doses de convecção combinada com a difusão. Somente nas análises pós-estudo dos ensaios clínicos iniciais foi possível identificar que apenas um alto volume de convecção se relacionava à redução da mortalidade em comparação com a hemodiálise convencional. O estudo ESHOLL confirmou esse benefício, assim como o estudo CONVINCE. Portanto, o alcance de um alto volume convectivo deve ser uma meta a ser perseguida em todo paciente para o qual se propõe a terapia HDF on-line. O estudo HDFit, realizado em múltiplas clínicas de diálise brasileiras, demonstrou que essa meta pode ser alcançada de forma segura e sem barreiras logísticas na maioria dos pacientes tratados por HDF on-line, trazendo claros benefícios para o aumento da eficiência de remoção de solutos. A implementação do método utilizando protocolos baseados nas melhores evidências e práticas clínicas é essencial para a obtenção dos melhores resultados clínicos do ponto de vista de eficácia e segurança.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MEFC, JPS-M, CEP-F, MG, RP-F redação e revisão do manuscrito. ABLB, DG, LC, SC revisão do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

ABLB é empregado da Fresenius Medical Care Brasil. CEP-F participou do conselho consultivo de HDF da Fresenius Medical Care e do estudo HDFit. DG é empregado da B Braun, Brasil. JPS-M recebe honorário de consultoria da Fresenius Medical Care. LC é empregado da B Braun, Brasil. MEFC recebe bolsa de pesquisa do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), honorários de consultoria, pesquisa e palestras da Baxter Healthcare, da Fresenius Medical Care, Astrazeneca, Bayer e Boehringer, e participou do conselho do estudo HDFit. MG é empregado pela Arbor Research Collaborative for Health, que administra os estudos DOPPS. O apoio global para os Programas DOPPS em andamento é fornecido sem restrição a publicações por uma variedade de financiadores. MG recebe bolsa de pesquisa pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná. MG

recebe honorários por atividades de pesquisa pela Astra Zeneca. RP-F recebe honorários de Astra Zeneca, Boehringer-Lilly, Akebia, Bayer, GSK, Novo Nordisk pela participação em Conselhos Consultivos e atividades educacionais. Honorários de consultoria em Liderança Científica em ensaios clínicos pela George Clinical. Suporte à pesquisa da Fresenius Medical Care, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Participou do conselho consultivo de HDF da Fresenius Medical Care e do estudo HDFit. RP-F é empregado pela Arbor Research Collaborative for Health, que administra os estudos DOPPS. O apoio global para os Programas DOPPS em andamento é fornecido sem restrição a publicações por uma variedade de financiadores. O financiamento é fornecido à Arbor Research Collaborative for Health e não diretamente ao Dr. Pecoits-Filho. Para mais detalhes, consulte <https://www.dopps.org/AboutUs/Support.aspx>. SC é empregado da Fresenius Medical Care Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Canaud B, Chenine L, Renaud S, Leray H. Optimal therapeutic conditions for online hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2011;168:28–38. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000321742>. PubMed PMID: 20938123.
2. 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.
3. 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.
4. Canaud B, Köhler K, Sichert J-M, Möller S. Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(3):398–407. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz005>. PubMed PMID: 30768205.
5. Grooteman MPC, 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.
6. 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.
7. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):487–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012080875>. PubMed PMID: 23411788.
8. Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):978–84. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv349>. PubMed PMID: 26492924.
9. 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.
10. Caskey FJ, Procter S, MacNeill SJ, Wade J, Taylor J, Rooshenas L, et al. The high-volume haemodiafiltration vs high-flux haemodialysis registry trial (H4RT): a multi-centre, unblinded, randomised, parallel-group, superiority study to compare the effectiveness and cost-effectiveness of high-volume haemodiafiltration and high-flux haemodialysis in people with kidney failure on maintenance dialysis using linkage to routine healthcare databases for outcomes. *Trials.* 2022;23(1):532. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-022-06357-y>. PubMed PMID: 35761367.
11. National Institute for Health and Care Excellence. RRT and conservative management. Cost-effectiveness analysis: HDF versus high flux HD. Local: NICE guideline NG107; 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577490/bin/bm2.pdf>
12. Sociedade Brasileira de Nefrologia [Internet]. 2022 [citado 2023 out 18]. Disponível em: <https://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>.
13. Pecoits-Filho R, Larkin JW, Poli-de-Figueiredo CE, Cuvelloneto AL, Barra AB, Canhada S, et al. Design and methodology of the impact of HemoDiaFILtration on physical activity and self-reported outcomes: a randomized controlled trial (HDFIT trial) in Brazil. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):98. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1247-8>. PubMed PMID: 30894141.
14. Davenport A, Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Grooteman MPC, 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.
15. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2015;88(5):1108–16. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.139>. PubMed PMID: 25945407.
16. Canaud B, Davenport A. Prescription of online hemodiafiltration (ol-HDF). *Semin Dial.* 2022;35(5):413–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/sdi.13070>. PubMed PMID: 35297521.
17. Chapdelaine I, Roijvan Zuijdewijn CL, Mostovaya IM, Lévesque R, Davenport A, Blankestijn PJ, et al. Optimization of the convection volume in online post-dilution haemodiafiltration: practical and technical issues. *Clin Kidney J.* 2015;8(2):191–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfv003>. PubMed PMID: 25815176.
18. 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.
19. Park HC, Lee Y-K. Who is the winner, pre-, post-, or mixed-dilution hemodiafiltration? *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(3):332–4. doi: <http://dx.doi.org/10.23876/j.krpp.21.172>. PubMed PMID: 34510854.
20. Hoenich N, Mactier R, Morgan I, Nicholas A, Boyle G, Croft D, Rylance P, Thompson C. Guideline on water treatment systems, dialysis water and dialysis fluid quality for haemodialysis and related therapies. The Association of Renal Technologists; 2016. Disponível em: <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guideline-water-treatment-systems-dialysis-water-and-dialysis-fluid>

21. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 11, de 13 de março de 2014. Diário Oficial da União; Brasília; 2014.
22. Guedes M, Vernooij RWM, Davenport A, Kuhlmann MK, Aregger F, Pecoits-Filho R. Clinical performance, intermediate and long-term outcomes of high-volume hemodiafiltration in patients with kidney failure. *Semin Dial.* 2022;35(5):420–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/sdi.13105>. PubMed PMID: 35689437.
23. Kim DH, Lee YK, Park HC, Kim J, Yun KS, Cho A, et al. Stepwise achievement of high convection volume in post-dilution hemodiafiltration: A prospective observational study. *Semin Dial.* 2021;34(5):368–74. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/sdi.12966>. PubMed PMID: 33774852.
24. Montagud-Marrahi E, Broseta J, Rodriguez-Espinosa D, Lidia R, Hermida-Lama E, Xipell M, et al. Optimization of dialysate bicarbonate in patients treated with online haemodiafiltration. *Clin Kidney J.* 2020;14(3):1004–13. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfaa058>. PubMed PMID: 34141409.
25. Guedes M, Dambiski AC, Canhada S, Barra ABL, Poli-de-Figueiredo CE, Cuvello-Neto AL, et al. Achieving high convective volume in hemodiafiltration: lessons learned after successful implementation in the HDFit trial. *Hemodial Int.* 2021;25(1):50–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12891>. PubMed PMID: 33058473.
26. Mazairac AHA, de Wit GA, Grooteman MPC, Penne EL, van der Weerd NC, den Hoedt CH, et al. Effect of hemodiafiltration on quality of life over time. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):82–9. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00010112>. PubMed PMID: 23124783.
27. Lévesque R, Marcelli D, Cardinal H, Caron M-L, Grooteman MPC, 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.
28. 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.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. 2022 [citado 2023 out 18]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/ acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/procedimentos/re_110_hemodiafiltracao_online_drc.pdf/view
30. Davenport A. Dialysis and patient factors which determine convective volume exchange in patients treated by postdilution online hemodiafiltration. *Artif Organs.* 2016;40(12):1121–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/aor.12709>. PubMed PMID: 27230700.
31. Marcelli D, Scholz C, Ponce P, Sousa T, Kopperschmidt P, Grassmann A, et al. High-volume postdilution hemodiafiltration is a feasible option in routine clinical practice. *Artif Organs.* 2015;39(2):142–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/aor.12345>. PubMed PMID: 25277688.
32. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD006258. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006258.pub2>. PubMed PMID: 25993563.
33. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MP, et al. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial.* 2014;27(2):119–27. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/sdi.12200>. PubMed PMID: 24738146.
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. Cromm K, Fischer KI. Striking new path(way)s-how a conceptual model of patient outcomes can help us advance outcomes that matter to patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(6):956–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa274>. PubMed PMID: 33221905.
36. Shroff R, Smith C, Ranchin B, Bayazit AK, Stefanidis CJ, Askiti V, et al. Effects of hemodiafiltration versus conventional hemodialysis in children with ESKD: The HDF, heart and height study. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(4):678–91. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2018100990>. PubMed PMID: 30846560.
37. Sakurai K, Saito T, Hosoya H, Kurihara Y, Yamauchi F. Therapeutic effect of high-efficiency online hemodiafiltration for recurrent restless legs syndrome in dialysis patients. *J Artif Organs.* 2020;23(3):296–301. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-020-01164-1>. PubMed PMID: 32232678.
38. Morena M, Jausent 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.
39. 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.
40. 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.
41. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Lévesque R, Nubé MJ, et al. 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.09.023>. PubMed PMID: 19962805.
42. Santoro A, Ferramosca E, Mancini E, Monari C, Varasani M, Sereni L, et al. Reverse mid-dilution: new way to remove small and middle molecules as well as phosphate with high intrafilter convective clearance. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(7):2000–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm101>. PubMed PMID: 17405791.
43. Davenport A, Gardner C, Delaney M. The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):897–901. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp560>. PubMed PMID: 19875379.
44. Canaud B, Bosc JY, Leblanc M, Garred LJ, Vo T, Mion C. Evaluation of high-flux hemodiafiltration efficiency using an on-line urea monitor. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(1):74–80. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.1998.v31.pm9428455>. PubMed PMID: 9428455.
45. Padrini R, Canova C, Conz P, Mancini E, Rizzoli E, Santoro A. Convective and adsorptive removal of beta2-microglobulin during predilutional and postdilutional hemofiltration. *Kidney Int.* 2005;68(5):2331–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00694.x>. PubMed PMID: 16221237.
46. Shinzato T, Kobayakawa H, Maeda K. Comparison of various treatment modes in terms of beta 2-microglobulin removal: hemodialysis, hemofiltration, and push/pull HDF. *Artif Organs.* 1989;13(1):66–70. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.1989.tb02834.x>. PubMed PMID: 2653287.

47. Vanholder R, Meert N, Schepers E, Glorieux G. From uremic toxin retention to removal by convection: do we know enough? *Contrib Nephrol.* 2008;161:125–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000130657>. PubMed PMID: 18451668.
48. Kim S, Oh KH, Chin HJ, Na KY, Kim YS, Chae DW, et al. Effective removal of leptin via hemodiafiltration with on-line endogenous reinfusion therapy. *Clin Nephrol.* 2009;72(6):442–8. doi: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP72442>. PubMed PMID: 19954721.
49. Carracedo J, Merino A, Noguerras S, Carretero D, Berdud I, Ramírez R, et al. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte-derived dendritic cells: a prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2315–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006020105>. PubMed PMID: 16825330.
50. Stein G, Franke S, Mahiout A, Schneider S, Sperschneider H, Borst S, et al. Influence of dialysis modalities on serum AGE levels in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(5):999–1008. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/16.5.999>. PubMed PMID: 11328907.
51. Kanda E, Muenz D, Bieber B, Cases A, Locatelli F, Port FK, et al. Beta-2 microglobulin and all-cause mortality in the era of high-flux hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin Kidney J.* 2020;14(5):1436–42. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfaa155>. PubMed PMID: 33959272.
52. Qin Z, Yang Q, Yang M, Han M, Xiong Y, Liao R, et al. Serum leptin concentration can predict cardiovascular outcomes and all-cause death in maintenance hemodialysis patients. *Clin Chim Acta.* 2021;520:87–94. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2021.06.003>. PubMed PMID: 34090880.
53. 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.
54. Lima JD, Guedes M, Rodrigues SD, Flório ACS, Moreno-Amaral AN, Barra AB, et al. High-volume hemodiafiltration decreases the pre-dialysis concentrations of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate compared to hemodialysis: a post-hoc analysis from the HDFit randomized controlled trial. *J Nephrol.* 2022;35(5):1449–56. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-022-01283-3>. PubMed PMID: 35239175.
55. Santos AF, Schiefer EM, Sasaki GL, Menezes L, Fonseca R, Cunha R, et al. Comparative metabolomic study of high-flux hemodialysis and high volume online hemodiafiltration in the removal of uremic toxins using 1H NMR spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal.* 2022;208:114460. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114460>. PubMed PMID: 34773837.
56. Marcelli D, Bayh I, Merello JJ, Ponce P, Heaton A, Kircelli F, et al. Dynamics of the erythropoiesis stimulating agent resistance index in incident hemodiafiltration and high-flux hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2016;90(1):192–202. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.03.009>. PubMed PMID: 27178833.
57. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Malagnino E, et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):682–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu345>. PubMed PMID: 25385719.
58. Li X, Li M, Liu T, Li L, Duan L, Li Y, et al. Hemofiltration or hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: clinical observation of safety and effectiveness. *Chinese Medical Journal.* 1997;110(7):520–5. PubMed PMID: 9594209.
59. Karkar A, Abdelrahman M, Locatelli F. A Randomized trial on health-related patient satisfaction level with high-efficiency online hemodiafiltration versus high-flux dialysis. *Blood Purif.* 2015;40(1):84–91. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000381255>. PubMed PMID: 26138546.
60. Pecoits-Filho R, Larkin J, Poli-de-Figueiredo CE, Cuvello-Neto AL, Barra ABL, Gonçalves PB, et al. Effect of hemodiafiltration on measured physical activity: primary results of the HDFIT randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(6):1057–70. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa173>. PubMed PMID: 33160281.
61. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, den Hoedt CH, et al. CONTRAST Investigators. Effect of hemodiafiltration on quality of life over time. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):82–9. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00010112>. PubMed PMID: 23124783.
62. 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.