

Parecer técnico-científico: Hemodiafiltração *online* no tratamento de pacientes em estágio final da doença renal crônica.

Cliente: Fresenius *Medical Care*

Versão: 11 de abril de 2019

Hemodiafiltração *online* no tratamento de pacientes em estágio final da doença renal crônica.

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

Abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	5
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
1. CONTEXTO	9
1.1 Objetivo do parecer	9
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	10
2.1. Visão geral da doença	10
2.2. Classificação	11
2.3. Epidemiologia	12
2.4. Manifestações clínicas	13
2.5. Impacto da doença	14
2.5.1. Qualidade de vida relacionada à saúde	14
2.5.2. Impacto econômico.....	15
2.6. Diagnóstico	16
2.7. Abordagem terapêutica	17
2.7.1. Modalidades dialíticas.....	17
2.7.2. Transplante	19
2.7.3. Tratamento dialítico recomendado por diretrizes nacionais e internacionais para DRC.20	
2.7.4. Limitações com o tratamento atual	21
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	22
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	24
4.1. Questão do Estudo.....	24
4.1.1. Intervenção	24
4.1.2. População.....	24
4.1.3. Comparação	25
4.1.4. Desfechos	25
4.2. Estratégia de busca	25
4.2.1. Fontes de dados	25
4.2.2. Vocabulário controlado.....	25
4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos	32
4.4. Critérios de qualidade	33
4.4.1. Avaliação crítica	33
4.4.2. Qualidade da evidência	33
4.5. Resultados da busca realizada	35
4.5.1. Seleção dos artigos.....	35
4.5.2. Descrição dos estudos selecionados	37

4.5.3.	Análise da qualidade da evidência	76
4.5.4.	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos....	77
4.6.	Outras evidências científicas.....	89
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	91
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94
ANEXO 1.	BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	94
ANEXO 2.	NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE	104
ANEXO 3.	FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	105
ANEXO 4.	ESTUDOS EXCLUÍDOS	121

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ACTP	Angioplastia coronária percutânea transluminal
AEEs	Agentes estimuladores da eritropoiese
AVE	Acidente vascular encefálico
BHD	Hemodiálise com bicarbonato padrão
CONTRAST	<i>Convective Transport Study</i>
CR	Creatinina
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DCC	Doença cardíaca coronária
DOPPS	<i>Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i>
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença renal crônica
DRC 5D	Doença renal crônica em estágio 5D (diálise)
DRC 5ND	Doença renal crônica em estágio 5ND (sem diálise)
ECR	Ensaio clínico randomizado
ESAC	Enxerto de desvio de artéria coronária
ESHOL	<i>Estudio de Supervivencia de Haemodiafiltracion On-Line</i>
EUCLID	<i>European Clinical Database</i>
TFG	Taxa de filtração glomerular
HD	Hemodiálise
HDF	Hemodiafiltração
HDF-OL	Hemodiafiltração <i>online</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IL	Interleucina
IM	Infarto do miocárdio
IMC	Índice de massa corporal
IPCW	<i>Inverse Probability of Censoring Weighting</i>
IQR	Intervalo interquartil
IRE	Índice de resistência à eritropoietina
KDQoL	<i>Kidney Disease Quality of Life</i>
KDQoL-SF	<i>Kidney Disease Quality of Life Short Form</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NNT	Número necessário para tratar
OD	<i>Odds ratio</i>
pmp	Por milhão de população

QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RISCAVID	<i>RISchio Cardiovascolaare nei pazienti afferenti all'Area Vasta In Dialisi</i>
RR	Risco relativo
RS	Revisão sistemática
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
SSS	Sistema Suplementar de Saúde
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
USRDS	<i>US Renal Data System</i>
VC	Volume de convecção

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Causas primárias do estágio final da DRC. USRDS, 2017. (7)	11
Tabela 2. Estágios da DRC de acordo com o grau de função renal. (4,8)	11
Tabela 3. Complicações relacionadas a cada estágio da DRC. Del Vecchio, 2012. (9)	14
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.	24
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	27
Tabela 6. Estratégias de busca.	30
Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	36
Tabela 8. Desfechos primários e secundários. Grooteman, 2012. (54)	40
Tabela 9. Riscos de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares fatais e não-fatais pelo volume de convecção atingido em litros por tratamento. Grooteman, 2012. (79)	42
Tabela 10. Causas de mortalidade na população estudada durante o período de acompanhamento. Ok, 2013. (56)	44
Tabela 11. Desfecho primário avaliado: mortalidade. Maduell, 2013. (37)	49
Tabela 12. Hospitalizações e sintomas durante a diálise. Maduell, 2013. (37)	50
Tabela 13. Distribuição das modalidades de diálise no <i>baseline</i> . Canaud 2006. (63)	55
Tabela 14. Riscos de mortalidade das modalidades de tratamentos ajustadas para covariáveis. Imamovic', 2014. (66)	60
Tabela 15. Razão de risco, HR e IC 95% de mortalidade global e mortalidade por causa específica. Peters, 2016. (72)	68
Tabela 16. HR e IC 95% para mortalidade global e por causa específica por volume de convecção ajustado à área de superfície corporal em L/1,73m ² por tratamento, com HD padrão como referência. Peters, 2016. (72)	69
Tabela 17. Número absoluto de mortes nos grupos tratados com HDF-OL e HD e diferença entre os grupos. Adaptado de Nubé, 2017. (73)	71
Tabela 18. Mortalidade global e cardiovascular/100 paciente-anos e NNT/ano na coorte HDF-OL de acordo com o volume de convecção. Nubé, 2017. (73)	73
Tabela 19. Número absoluto de mortes cardíacas nos grupos HD e HDF-OL e diferença entre os grupos; HR e IC 95% para mortalidade cardiovascular cardíaca. Nubé, 2017. (73)	74
Tabela 20. Classificação da qualidade da evidência.	76
Tabela 21. Estudos incluídos para análise.	77
Tabela 22. Continuação dos estudos incluídos para análise.	79
Tabela 23. Continuação dos estudos incluídos para análise.	83
Tabela 24. Continuação dos estudos incluídos para análise.	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Taxa de prevalência estimada de pacientes em diálise por região. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2017. (17).....	13
Figura 2. Hemodiálise. SBN, 2015. (28)	18
Figura 3. Hemofiltração consiste na combinação de difusão (A) e convecção (B).	19
Figura 4. Diagramas de fluxo para diferentes formas de HDF em condições normais de funcionamento. Ledebó, 2010. (34).....	Erro! Indicador não definido.
Figura 5. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (59)	34
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos.....	35
Figura 7. Sobrevida global (A) e cardiovascular (B) nos grupos de pacientes avaliados. Ok, 2013. (56).....	46
Figura 8. Curvas Kaplan–Meier para a sobrevida em 36 meses na população “intenção de tratar” ($p=0,01$ pelo teste <i>log-rank</i>). Maduell, 2013. (37).....	47
Figura 9. Níveis e taxas de redução de fosfato microglobulina-beta-2. Morena, 2017. (62)	53
Figura 10. Risco relativo de mortalidade por tipo de diálise.	56

1. CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Hemodiafiltração *online* (HDF-OL) está sendo proposta para a seguinte indicação:

Doença renal crônica em estágio 5d:

Tratamento de substituição de função renal (TRS) para pacientes em estágio 5d da doença renal crônica (DRC).

Este parecer tem como objetivo avaliar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de HDF-OL no tratamento de pacientes com DRC em estágio 5d.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Visão geral da doença

De acordo com a *US National Kidney Foundation*, a doença renal crônica (DRC) é caracterizada por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins, presentes por um período igual ou superior a três meses. Pode ocorrer devido a diferentes fatores, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), e apresentar evidências de anormalidades histopatológicas ou marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou exames de imagem. (1–3) Trata-se de uma doença insidiosa de curso prolongado. (4)

Pacientes portadores de obesidade (índice de massa corporal [IMC] > 30 kg/m²), idosos, com doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes e histórico familiar de DRC possuem suscetibilidade aumentada para o desenvolvimento da doença, sendo considerados grupos de risco. (2,5) É importante reconhecer quem são os indivíduos que estão sob o risco de desenvolver a doença, com o objetivo de realizar um diagnóstico precoce, intervir ou controlar fatores que contribuem para ocorrência de complicações e um avanço mais rápido para perda de função renal. (4)

Em fase inicial a DRC é assintomática, posteriormente os sintomas são inespecíficos como hipertensão arterial, falta de apetite, falta de energia, edema, dentre outros. Desta forma, a DRC torna-se uma patologia de difícil detecção, o que pode comprometer seu tratamento e prognóstico. (6)

A gravidade da DRC pode levar à perda progressiva da função renal, que em seu estágio final (DRC estágio 5d) é incapaz de manter a homeostase, sendo necessário algum tipo de terapia de substituição da função renal. As principais causas do estágio final da DRC estão apresentadas na Tabela 1. (7)

Tabela 1. Causas primárias do estágio final da DRC. USRDS, 2017. (7)

Diabetes
Hipertensão arterial
Glomerulonefrite
Doença cística renal
Doenças urológicas
Outras causas
Causas desconhecidas

USRDS: *The United States Renal Data System*.

2.2. Classificação

A DRC pode ser dividida em cinco estágios de acordo com o grau de função renal, iniciando no estágio 1, em que se encontram os grupos com lesão renal e TFG normal, até o estágio mais avançado, denominado doença renal crônica em estágio 5D (DRC 5D) (Tabela 2).

Tabela 2. Estágios da DRC de acordo com o grau de função renal. (4,8)

Estágio	TFG (ml/min/1,73 m ²)	Descrição
1	≥90	Normal ou aumentada
2	60-89	Levemente diminuída**
3a	45-59	Levemente a moderadamente diminuída
3b	30-44	Moderadamente a gravemente diminuída
4	15-29	Gravemente diminuída
5*	<15	Falência renal

TFG: taxa de filtração glomerular. *: O estágio 5 pode ser subdividido em 5ND (não-dialítico), quando a TFG <15 ml/min/1,73m², em paciente que não está em TRS e em 5D (dialítico). **: relativo aos níveis de um adulto jovem.

Essa classificação apresenta relação com o prognóstico, levando-se em consideração os principais desfechos da DRC: doença cardiovascular, evolução para terapia renal substitutiva

(TRS) e mortalidade. Assim, o cuidado clínico no controle dos fatores de progressão da DRC deve ser sempre intensificado, de acordo com a evolução da DRC. (4)

2.3. Epidemiologia

A DRC é um problema mundial de saúde pública. Estudos populacionais em diversos países demonstraram que a DRC afeta, em média, 1 a cada 10 adultos, representando 500 milhões de pessoas no mundo. (9) Em 2012, a taxa de incidência de DCR em estágio final foi de 359 por milhão de população (pmp). Ainda, nesse mesmo ano, Taiwan e Japão apresentaram taxas de incidência de 450 e 285 pmp, respectivamente. (10)

Ainda, de acordo com um estudo de prevalência de DRC, cerca de 13% da população adulta nos EUA apresenta algum grau de perda de função renal. (11) Em 2016, em uma revisão sistemática da literatura desenvolvida por Hill *et al.*, 2016, observou-se uma prevalência global dos cinco estágios da DRC de 13,4% [intervalo de confiança (IC) 95%: 11,7 a 15,1%]. Quando seccionada por estágios, a prevalência da doença para os estágios de 1 a 5 foi de 3,5%, 3,9%, 7,6%, 0,4% e 0,1%, respectivamente. (12)

Globalmente, a DRC é classificada como 18ª causa de morte. (13) O estágio final da DRC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Segundo *The United States Renal Data System*, em 2015, 124.114 novos casos de pacientes em estágio final da DRC nos Estados Unidos. Ainda, a prevalência nesse mesmo ano foi de 703.243 casos, com um aumento de 3,4% em relação a 2014. (7) Espera-se que a prevalência da doença e o uso de TRS aumentem acentuadamente na próxima década.

Thaminda *et al.*, 2015 (14), estimaram que 2,618 milhões de pacientes foram submetidos à TRS em 2010, sendo 78% em diálise. Estima-se que, no ano de 2030, o número de pessoas em tratamento com alguma TRS será duplicado, correspondendo a 5,439 milhões de pessoas, com um maior crescimento sendo observado na Ásia. No Brasil, estima-se que 180.000 brasileiros necessitam de algum tipo de TRS, sendo gastos com essa modalidade de tratamento em torno de 1,4 bilhões de reais por ano. (15)

A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) estimou, em 2017, um número aproximado de 126.583 pacientes em tratamento dialítico no país, sendo as regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste foram as mais prevalentes, apresentando taxa de prevalência estimada de 624, 689 e 710 pmp,

respectivamente, nesse mesmo ano (Figura 1). Ainda, o número estimado de pacientes iniciando o tratamento dialítico no Brasil em 2017 foi de 40.307, correspondendo a uma taxa de incidência de 194 pacientes/pmp. (16)

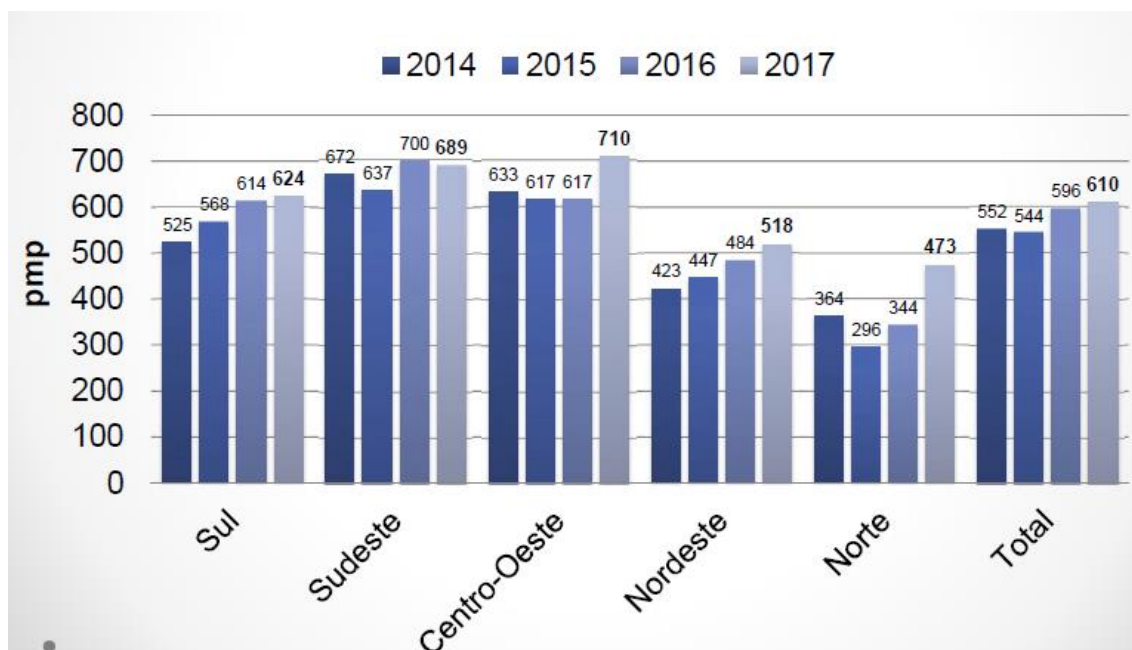


Figura 1. Taxa de prevalência estimada de pacientes em diálise por região. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2017. (17)

Adicionalmente, em relação à prevalência de acordo com os estágios da DRC, Bastos *et al.*, 2009 (18), avaliaram a prevalência nos estágios 3, 4 e 5. Foram utilizados registros laboratoriais de indivíduos submetidos a dosagem de creatinina por causas diversas em rede particular do município de Juiz de Fora, no período de 2004 e 2005. Foram identificados 2.333 indivíduos com DRC, configurando uma prevalência global de 9,6%. No estágio 3, 4, e 5 foram encontrados 2.183 (93,6%), 90 (3,9%) e 60 (2,6%) indivíduos, respectivamente. A chance de ocorrência de DRC foi significativamente maior (*odds ratio* [OR]: 2,3) no sexo feminino.

2.4. Manifestações clínicas

A progressão da doença renal deve ser monitorada. Nos pacientes que progredirem ao estágio 3, o controle da hipertensão arterial, anemia, distúrbios do metabolismo mineral e ósseo associados à DRC e nutrição deve ser constante. Reconhecimento e identificação precoce dos pacientes com DRC avançada (estágios 4 e 5) são necessários, pois sem esse acompanhamento

os pacientes não podem ser preparados devidamente para as TRS, como a confecção de um acesso vascular definitivo para a hemodiálise (HD) e controle de complicações. A falta desse preparo se traduz em pior sobrevida, maior incidência de comorbidades (como por exemplo insuficiência cardíaca, hipertensão arterial severa), e piora da qualidade de vida. (9) As complicações associadas a cada estágio da doença estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Complicações relacionadas a cada estágio da DRC. Del Vecchio, 2012. (9)

	Estágio 4 (%)	Estágio 3 (%)	Estágio 2 (%)	Estágio 1 (%)
Hipertensão arterial	71	69	38	21
Anemia (Hb < 12g/dl)	49	18	4	5
Vasculopatia periférica	22	23	4	3
Albumina < 3,5g/dl	11	5	2	1
Cálcio < 8,5mg/dl	8	2	1	1
Fósforo > 4,5mg/dl	7	0	0	0

Hb: hemoglobina; DRC: doença renal crônica.

2.5. Impacto da doença

2.5.1. Qualidade de vida relacionada à saúde

Pacientes com DRC 5D apresentam qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) comprometida e estão sujeitos a diversas complicações clínicas. A associação da QVRS com mortalidade e morbidade em pacientes com DRC em diálise determinou o aumento da necessidade da avaliação do dano causado pela patologia. (9)

Pacientes em estágio final da DRC apresentam manifestações psíquicas, acarretando mudanças na interação social e desequilíbrios psicológicos. Seu tratamento implica em mudanças no âmbito familiar, psicológico, ocupacional e social, assim como necessidade de restrições dietéticas e tempo para realização da terapia. (19)

Limitações físicas, cognitivas, dor e fadiga são fatores presentes em pacientes com DRC em diálise. Tais fatores comprometem a taxa de emprego desses pacientes, sendo significativamente inferior em comparação as pessoas saudáveis. (19)

Mapes *et al.*, 2003 (20), investigaram se os indicadores de QVRS, avaliados com o *Kidney Disease Quality of Life Short Form* (KDQoL-SF), podem prever o risco de morte e hospitalização entre os pacientes tratados com HD. Os resultados mostraram alta associação entre os baixos escores da QVRS e o elevado risco de morte e hospitalização. O escore dos componentes físicos do *Kidney Disease Quality of Life* (KDQoL) foi fortemente associado com mortalidade e hospitalizações. (20)

Castro *et al.*, 2003 (21), avaliaram a QVRS de 184 pacientes em HD através do questionário *Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey* (SF-36). Os pacientes tinham idade média de 46 ± 15 anos, e 63% eram do sexo masculino. O tempo de diálise médio foi de 30 ± 36 meses. Foi evidenciado comprometimento em diferentes parâmetros, sendo os menores valores médios observados nos parâmetros físicos e vitalidade. (21)

Em um estudo mais recente da qualidade de vida de pacientes acometidos por DRC, concluiu-se que DRC levou a um aumento avançado no impacto da doença nos pacientes e influenciou negativamente as áreas de saúde mental e física do KDQoL. Dessa forma, mostra-se necessária uma melhora das áreas da qualidade de vida prejudicadas pela doença por meio de uma abordagem terapêutica multidisciplinar, lidando diretamente com a compreensão de serviços de saúde eficazes e holísticos no tratamento individual do paciente. (22)

2.5.2. Impacto econômico

A incidência da DRC eleva-se no mundo, assim como os recursos utilizados em seu tratamento. (23) De acordo com o relatório anual de 2017 do USRDS, o custo total para o *Medicare* aumentou em 4,8%, para US\$ 475,3 bilhões em 2015, enquanto o custo para DRC 5D foi US\$ 33,8 bilhões nesse mesmo ano, representando 7,1% do orçamento total do *Medicare*. (24)

As implicações da DRC influenciam na entrada e saída antecipada no mercado de trabalho, e podem estar associadas à redução das horas trabalhadas, menores salários, aposentadoria precoce, e necessidade de programas de transferência de renda, provocando assim um impacto negativo nos rendimentos desses pacientes. (19)

O crescimento da população com DRC apresenta consequências substanciais para as políticas públicas de saúde, sobretudo pelo alto custo dos pacientes em TRS, com 85% a 95% dos casos

subsidiados pelo SUS. Os gastos com o tratamento dos pacientes atingiram US\$ 400 mil no ano de 2004, sendo US\$ 300 mil utilizados na cobertura das sessões dialíticas para o SUS. (5)

Ferraz *et al.*, 2007 (25), realizaram um estudo com objetivo de avaliar os custos dos cuidados de diálise no Brasil, incluindo os custos ambulatoriais e hospitalizações por todas as causas e por causas cardiovasculares. Foram analisados 200 pacientes em estágio final da DRC em tratamento com HD entre 2001 e 2004. Os custos médios por hospitalização foram US\$ 675 e US\$ 932 de acordo com as perspectivas pública e privada, respectivamente. Para hospitalização por causas cardiovasculares, os custos foram de US\$ 1.639 e US\$ 4.499, respectivamente. Os custos globais médios por paciente-ano para a terapia de HD crônica foram US\$ 7.980 e US\$ 13.428 para as perspectivas pública e privada, respectivamente. Dessa forma, pacientes em HD crônica possuem impacto significativo na utilização de recursos em saúde devido aos custos de diálise e complicações como doenças cardiovasculares.

No Brasil, segundo o Censo da SBN publicado em 2017, uma porcentagem maior de pacientes cobertos pela saúde suplementar fazia hemodiálise diária e diálise peritoneal, particularmente a diálise peritoneal automatizada, em relação àqueles reembolsados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). No SUS, 4,5% dos pacientes faziam diálise peritoneal, comparado a 5,9% quando o tratamento era pago por outros seguros de saúde privados. (17)

2.6. Diagnóstico

A TFG é o método mais usado para a mensuração da função renal. Pode variar de acordo com a idade, sexo e massa muscular. (2) A dosagem sérica de creatinina (CR), juntamente com fatores demográficos, pode ser utilizada para estimar a TFG. (2,6)

A avaliação do parênquima renal também é importante. Seu comprometimento pode ser avaliado através de marcadores, estando a biópsia renal reservada para minoria dos casos. A albuminúria persistente é um importante marcador de lesões renais. Outras anormalidades do sedimento urinário e alterações nos exames de imagem, como a ultrassonografia renal, também podem ser indicadores de lesões renais. Pacientes com TFG normal, mas que possuem outro tipo de marcador de lesão, também apresentam risco elevado de desenvolvimento de DRC. (26)

A biópsia renal é indicada em casos específicos para o diagnóstico auxiliar. Neste exame é possível observar as estruturas do órgão, principalmente a presença de hipertrofia glomerular.

Contudo, trata-se de um procedimento invasivo que pode gerar riscos ao paciente devido à elevada vascularização dos rins. (26)

2.7. Abordagem terapêutica

Para os pacientes em estágio de 1 a 3, recomenda-se o tratamento conservador. Esse é realizado por meio de orientações e consiste em controlar os fatores de risco para a progressão da DRC, bem como para os eventos cardiovasculares e mortalidade, com o intuito de conservar a TFG pelo maior tempo de evolução possível, visando conservar a função dos rins e buscando adiar a necessidade de TRS (diálise e transplante renal). (4)

Para os pacientes em estágio 4, o estágio da pré-diálise consiste na manutenção do tratamento conservador, bem como o preparo adequado para o início da TRS. O tratamento dos fatores de risco modificáveis para a progressão da DRC e doença cardiovascular deve ser mantido, sendo recomendado controle da glicemia, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, doenças cardiovasculares, tabagismo e adequação do estilo de vida. (4)

Os pacientes que evoluem para o estágio final da DRC necessitam de algum tipo de TRS, sendo as modalidades disponíveis: HD, diálise peritoneal e transplante renal. A escolha do método de TRS deve levar em consideração a escolha do paciente, e condição clínica de acordo com avaliação da equipe multiprofissional. (4) A utilização da diálise como TRS se tornou, ao longo dos anos, uma forma de tratamento plenamente aceita e amplamente utilizada para portadores de doença renal grave. No entanto, deve ser compreendido que qualquer modalidade dialítica utilizada é capaz apenas de restaurar parcial e periodicamente o meio interno do portador de DRC. (27) Abaixo estão descritas algumas formas de modalidades dialíticas que serão abordadas neste parecer técnico-científico.

2.7.1. Modalidades dialíticas

Hemodiálise (HD)

A primeira HD que permitiu a sobrevivência de um paciente com DRC aconteceu nos EUA na década de 60.

A HD consiste na filtração do sangue, através de um aparelho que recebe o sangue do paciente por um acesso vascular (fístula arteriovenosa ou cateter), e depois esse sangue é impulsionado por uma bomba até o filtro de diálise (dialisador) (Figura 2). O cateter de HD é uma opção geralmente temporária para os pacientes que não têm uma fístula e precisam fazer diálise. O cateter pode ser colocado com anestesia local em uma veia no pescoço, tórax ou virilha. (28) Esse procedimento é realizado em clínicas especializadas por no mínimo 3 vezes por semana e tem uma duração de aproximadamente 3-4 horas. (29)



Figura 2. Hemodiálise. SBN, 2015. (28)

Hemodiafiltração (HDF)

Desenvolvida em 1976, na Alemanha, a HDF é uma terapia relativamente nova e mais efetiva em comparação com a HD comum. (30) A técnica consiste na combinação de difusão com convecção de modo a promover a depuração de um maior espectro de toxinas urêmicas (Figura 3). (27) A depuração tanto de moléculas pequenas quanto médias se mostrou maior na HDF comparado com a HD ou hemofiltração de forma isolada, com o mesmo tipo de dialisador. (31)

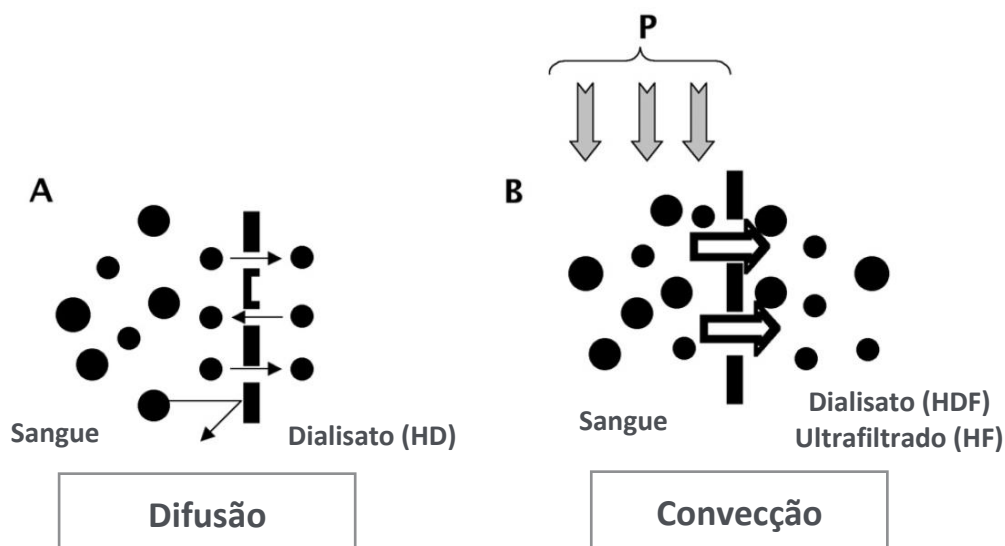


Figura 3. Hemofiltração consiste na combinação de difusão (A) e convecção (B).

Nesta modalidade de diálise a convecção (ultrafiltração) é o principal mecanismo de remoção de toxinas urêmicas, fazendo-se necessária a manutenção do equilíbrio do fluido através da infusão de uma solução estéril livre de pirogênios, pois a remoção de água ultrapassa em muito a perda requerida. (32) A HDF oferece vantagens em relação à HD. Na HDF, moléculas pequenas (<5 kDa) e de médio peso molecular (5-50 kDa) são depuradas de forma mais eficiente do que na HD de baixo e de alto fluxo. (32) Embora na HD de alto fluxo a remoção de moléculas médias seja melhor do que na HD de baixo fluxo, o volume de filtração e, portanto, de convecção, é pequeno e pouco previsível a cada tratamento. (32) Em contrapartida, na HDF o volume de ultrafiltração é maior comparado com o volume da HD de alto fluxo (10-30 L *versus* 8-10 L), e pode ser controlado. (32)

Diferentes tipos de HDF são utilizados nos procedimentos clínicos. Estes, em geral, são divididos pelo local de infusão da solução de reposição.

2.7.2. Transplante

O transplante renal deve ser a terapia de escolha para os pacientes DRC estágio 5, pois melhora a sobrevida e qualidade de vida destes pacientes. No entanto, pacientes com comorbidades graves ou problemas com reatividade imunológica podem não ser elegíveis ao transplante renal e necessitar alguma terapia dialítica para o resto da vida. Conforme recomendação das diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com DRC no Sistema Único de Saúde (SUS), pacientes que

realizam transplante também precisam de acompanhamento médico contínuo, assim como os pacientes em diálise. (29,33)

2.7.3. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais para DRC

Agências internacionais:

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO):

De acordo com o KDIGO (2013), é recomendado o início de tratamento de substituição da função renal quando um ou mais dos seguintes fatores encontram-se presentes: sintomas ou sinais relativos à falência renal (anormalidades no equilíbrio ácido-base, e sintomas de uremia como náuseas e vômitos), incapacidade de controlar o volume ou pressão sanguínea, deterioração progressiva no *status* nutricional refratário a intervenção dietética, ou dano cognitivo. Geralmente, esses fatores ocorrem em uma faixa de TFG entre 5 e 10 ml/min/1,73m². (8)

Nesta diretriz não foram discutidas as modalidades de TSR.

Nacional Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline UK - Renal replacement therapy and conservative management:

Em 03 de outubro de 2018, a *Nacional Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicou uma diretriz sobre a Terapia de Substituição Renal (TRS) e o Manejo Conservador na Doença Renal Crônica Avançada que orienta que a diálise seja iniciada com base no impacto dos sintomas da uremia na vida diária, ou medidas bioquímicas ou sobrecarga de fluidos incontrolável, ou em uma taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) de cerca de 5 a 7 ml / min / 1,73m², se não houver sintomas. Também chama atenção para a garantia de que a decisão de iniciar o tratamento dialítico seja tomada em conjunto pela pessoa (ou se apropriado, seus familiares ou cuidadores) e sua equipe de saúde. (34)

Em relação a escolha da terapia renal substitutiva, esta diretriz orienta que sejam oferecidas as modalidades de diálise em casa ou em centros de diálise, e que esta escolha se baseie nas características clínicas e preferências de cada paciente. (34)

2.7.4. Limitações com o tratamento atual

O transplante oferece uma clara vantagem sobre a diálise em termos de prolongar a vida. Porém, se um transplante não for possível (por questões clínicas ou decisão do paciente) ou enquanto não for possível (muitas vezes esta espera pode ser de anos), a diálise pode oferecer benefícios semelhantes e danos equivalentes e pode ser realizada tanto em centro de diálise (clínicas e hospitais) como em casa, dependendo das características clínicas e preferências de cada um (34).

O sucesso da TRS em longo prazo, no entanto, levou a um aumento na prevalência de complicações relacionadas à diálise, e hoje é premente a necessidade de melhorar a saúde e qualidade de vida destes pacientes, que passaram a viver por muito mais tempo. (35–39) Complicações clínicas como hipotensão (e consequentes isquemias de órgãos durante o tratamento), excessiva mortalidade cardiovascular e processo inflamatório crônico, inclusive com perda proteico calórica, têm sido observadas na evolução dos pacientes em diálise e vem sendo o desafio na prática clínica e no contexto de custo global do tratamento. (35,38) Estes pacientes apresentam um alto risco de mortalidade e morbidade, representada pelas hospitalizações frequentes para a resolução de condições como disfunção no acesso vascular, infecções e eventos cardiovasculares. (27)

Novos tratamentos destinados a reduzir a morbidade cardiovascular e ao uso eficiente dos recursos são fundamentais para garantir a sustentabilidade dos tratamentos para pacientes com DRC 5D. (25) Nesse cenário, constata-se que a HDF-OL deu início à fase moderna da HDF. Nela, o próprio dialisato, livre de toxinas e pirógenos, é utilizado como solução de reposição, o que pode permitir a utilização de maiores volumes de reposição, o que potencializa a depuração de moléculas médias. (27) Esta maior efetividade (convecção maior que 23 litros) tem impacto em desfechos importantes para o paciente como mortalidade, internações e qualidade de vida. (40)

Com base nos desfechos positivos da HDF-OL, esta terapia foi definida no *guideline* do NICE como a terapia de substituição de função renal que deve ser oferecida quando o paciente se tratar em centros de diálise (clínicas ou hospitais), pois é mais eficaz que a hemodiálise convencional e foi considerada custo-efetiva. (34)

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

HDF *online* (HDF-OL), primeiramente descrita em 1985, é atualmente uma modalidade de tratamento altamente prescrita para pacientes com DRC 5D. (41)

O crescimento e o sucesso da HDF-OL podem ser atribuídos às diversas vantagens clínicas que vêm sendo documentadas ao longo das duas últimas décadas e a possibilidade de preparo do líquido de substituição estéril pela própria máquina de hemodiálise, sem manipulações e sem significativos custos das soluções externas necessárias para repor o volume filtrado na HDF clássica. De fato, inúmeras publicações comprovam os efeitos benéficos de HDF-OL em termos de remoção de amplo espectro de toxinas urêmicas, controle de anemia, redução de fosfato, estabilidade hemodinâmica aumentada, controle da pressão sanguínea, entre outras. (41)

A produção online de fluidos de diálise permite atender as necessidades dos pacientes em termos de volume de substituição (volumes maiores permitem maior retirada de toxinas) e de sítios de substituição como pós- e pré- diluição e diluição mista (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Automação e melhores técnicas dos aparelhos de HDF-OL simplificaram consideravelmente o manejo, e forneceram a mesma confiança e conforto dos pacientes que realizam a HD tradicional.

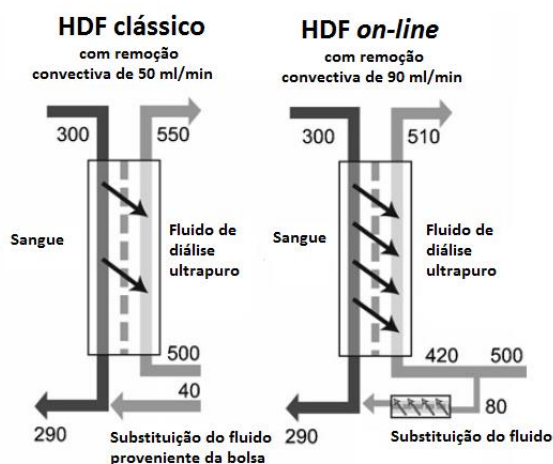


Figura 4. Diagramas de fluxo para diferentes formas de HDF em condições normais de funcionamento. Ledebó, 2010. (42)

Dependendo do sítio de administração do fluido de substituição no circuito extracorpóreo, existem duas variantes principais de HDF-OL: de pré-diluição e de pós-diluição. No primeiro caso,

quando o fluido de substituição entra no circuito antes do dialisador, o sangue é diluído antes que o mecanismo de transferência de soluto ocorra através da membrana semipermeável. Já para o pós-diluição, quando o fluido de substituição é administrado após do dialisador, o volume de fluido ultrafiltrado é completamente substituído. A escolha entre pré- e pós-diluição depende, principalmente, das necessidades e características clínicas de cada paciente. (41)

Por fim, é importante ressaltar que, independente da pré- e pós-diluição, existem também duas formas principais de HDF-OL: de baixo volume e alto volume (forma de interesse deste dossiê). De maneira geral, a HDF-OL de alto volume permite a oferta de altas doses de diálise, e embora seja definida como aquela em que o volume total de reposição é igual ou maior que 15 L, em uma sessão de 4h de duração, já foi verificado que volumes ainda maiores (>21 L de infusão) podem impactar positivamente em desfechos importantes como mortalidade e redução do número de internações. (40,43,44)

Além disso, a utilização da HDF-OL no aparelho de diálise apresenta vantagens, pois simplifica o processo de reposição quando comparado à utilização de bolsas com a solução de reposição, aumenta a segurança devido ao controle do fluxo de reposição por um monitor de HDF, reduz as contaminações, tendo em vista que não há abertura do sistema, além de apresentar redução nos custos. (44–47)

O uso de HDF-OL de alto volume proporciona uma eliminação mais efetiva das moléculas de tamanho médio devido aos altos volumes convectivos, e está associada à impactos benéficos em fatores de risco cardiovasculares como:

- ✓ Aumento da depuração de β 2-microglobulina e de fósforo (48–50);
- ✓ Melhora da resposta inflamatória (51);
- ✓ Maior estabilidade hemodinâmica intradialítica (52);
- ✓ Melhor controle da anemia (53).

Adicionalmente, estudos recentes (40,54–58) indicam que pacientes que recebem a HDF-OL apresentam benefícios maiores, como diminuição da mortalidade.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1. Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com DRC estágio 5d dependentes de diálise.
I - Intervenção	HDF-OL.
C - Comparação	HD convencional e HDF.
O - Desfechos	Eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde: sem restrição de desfechos clínicos. Avaliação econômica: utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real. Estudos de custo da doença, custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e impacto orçamentário.

DRC: doença renal crônica; HDF-OL: hemodiafiltração *online*; HD: hemodiálise.

Pergunta: O uso de HDF-OL em pacientes com DRC dependentes de diálise é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado à HD convencional e HDF?

4.1.1. Intervenção

Foram inseridos na estratégia de busca termos específicos apenas para HDF. Não foram utilizados termos que restringissem '*online*' e a seleção foi realizada manualmente.

4.1.2. População

Consideraram-se os pacientes com DRC 5d dependentes de diálise.

4.1.3. Comparação

Foram considerados como comparadores o tratamento com HD convencional e HDF. Entretanto, optou-se por utilizar estratégias de buscas sem filtros de comparadores com intuito de amplificar os resultados das buscas por estudos que avaliaram o uso de HDF-OL em pacientes com DRC dependentes de diálise.

4.1.4. Desfechos

Não foram utilizados limites para desfechos na busca por evidências clínicas, porém, desfechos definitivos, incluindo a mortalidade global e mortalidade cardiovascular, foram considerados prioritários em relação aos desfechos intermediários, como por exemplo: respostas inflamatórias, controle da anemia, níveis de fosfato, instabilidade hemodinâmica intradialítica e parâmetros cardiovasculares.

4.2. Estratégia de busca

4.2.1. Fontes de dados

Buscaram-se estudos que avaliaram a HDF-OL em pacientes com DRC dependentes de diálise. As buscas eletrônicas foram realizadas até o final de setembro de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

4.2.2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5).

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Filtro para RS	Filtro para ECR	Filtro para estudos observacionais	Filtro para estudos econômicos
BIBLIOTECA COCHRANE	Renal Insufficiency Chronic OR End Stage Renal Disease	Hemodiafiltration	-	-	-	-
PUBMED	((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic")) OR	("Hemodiafiltration"[Mesh] OR "Acetate-Free Biofiltration" OR "Acetate Free Biofiltration" OR "Acetate-Free Biofiltrations" OR "Biofiltrations, Acetate-Free" OR "Biofiltration, Acetate Free"))	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]))	((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug	("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies)).tw." OR "Cohort analy\$.tw." OR "(Follow up adj (study or studies)).tw." OR "(observational adj (study or studies)).tw." OR "Longitudinal.tw." OR "Retrospective.tw." OR "Cross sectional.tw." OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12")	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da *Fresenius Medical Care*.

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Filtro para RS	Filtro para ECR	Filtro para estudos observacionais	Filtro para estudos econômicos
	(("Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "End-Stage Kidney Disease" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "End Stage Kidney Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Chronic Kidney Failure" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "ESRD"))			Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))		
LILACS	("Renal Insufficiency, Chronic" OR "Insuficiencia Renal Crónica" OR "Insuficiência Renal Crônica" OR "End Stage Renal Disease" OR "Doença renal em estágio final" OR "Enfermedad renal en etapa terminal")	("Hemodiafiltration" OR "Hemodiafiltración" OR "Hemodiafiltração")	-	-	-	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da *Fresenius Medical Care*.

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Filtro para RS	Filtro para ECR	Filtro para estudos observacionais	Filtro para estudos econômicos
CRD	(Renal Insufficiency, Chronic) OR (Kidney Failure, Chronic)	(Hemodiafiltration)	-	-	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da *Fresenius Medical Care*.

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (ECR)**

(((((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic")))) OR (("Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "End-Stage Kidney Disease" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "End Stage Kidney Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Chronic Kidney Failure" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "ESRD")))) AND (((("Hemodiafiltration"[Mesh] OR "Acetate-Free Biofiltration" OR "Acetate Free Biofiltration" OR "Acetate-Free Biofiltrations" OR "Biofiltrations, Acetate-Free" OR "Biofiltration, Acetate-Free" OR "Biofiltration, Acetate Free")))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ("random allocation"[Mesh] OR ("double-blind method"[Mesh] OR ("single-blind method"[Mesh] OR (clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh] OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw] AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp] OR ("comparative study"[pt] OR ("evaluation studies as topic"[Mesh] OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh] OR ("follow-up studies"[Mesh] OR ("prospective studies"[Mesh] OR ("multicenter study" [pt] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh] NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 600 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (RS)**

(((((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic")))) OR (("Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "End-Stage Kidney Disease" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "End Stage Kidney Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Chronic Kidney Failure" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "ESRD")))) AND (((("Hemodiafiltration"[Mesh] OR "Acetate-Free Biofiltration" OR "Acetate Free Biofiltration" OR "Acetate-Free Biofiltrations" OR "Biofiltrations, Acetate-Free" OR "Biofiltration, Acetate-Free" OR "Biofiltration, Acetate Free")))) AND ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]))

Resultados: 172 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 3 - BUSCA SENSIBILIZADA (Observacional)**

(((((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic")))) OR (("Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "End-Stage Kidney Disease" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "End Stage Kidney Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Chronic Kidney Failure" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "ESRD")))) AND (((("Hemodiafiltration"[Mesh] OR "Acetate-Free Biofiltration" OR

Resultados: 286 títulos

(((((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic")))) OR (("Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "End-Stage Kidney Disease" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "End Stage Kidney Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Chronic Kidney Failure" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "ESRD")))) AND (((("Hemodiafiltration"[Mesh] OR "Acetate-Free Biofiltration" OR "Acetate Free Biofiltration" OR "Acetate-Free Biofiltrations" OR "Biofiltrations, Acetate-Free" OR "Biofiltration, Acetate-Free" OR "Biofiltration, Acetate Free")))) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

LILACS

("Renal Insufficiency, Chronic" OR "Insuficiencia Renal Crónica" OR "Insuficiência Renal Crônica" OR "End Stage Renal Disease" OR "Doença renal em estágio final" OR "Enfermedad renal en etapa terminal") AND ("Hemodiafiltration" OR "Hemodiafiltración" OR "Hemodiafiltração")

("Renal Insufficiency, Chronic" OR "Insuficiencia Renal Crónica" OR "Insuficiência Renal Crônica" OR "End Stage Renal Disease" OR "Doença renal em estágio final" OR "Enfermedad renal en etapa terminal") AND ("Hemodiafiltration" OR "Hemodiafiltración" OR "Hemodiafiltração") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e

Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultados: 0 títulos

CRD

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

((Renal Insufficiency) OR (Kidney Failure)) AND (Hemodiafiltration)

Resultados: 12 títulos

COCHRANE (revisões sistemáticas da Cochrane)

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

((Renal Insufficiency) OR (Kidney Failure)) AND (Hemodiafiltration)

Resultados: 39 revisões completas

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de mundo real e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes com DRC dependentes de diálise tratados com HDF-OL;
- O tamanho da população dos estudos incluídos deveria ser ≥ 100 pacientes.

Foi planejado que a seleção dos estudos por comparadores e desfechos seria feita após leitura das publicações, para que a estratégia de busca fosse mais sensível e menos específica. Por este motivo, os termos específicos para comparadores e desfechos não foram inseridos na estratégia de busca. Não foram utilizados limites temporais e de idiomas.

4.4. Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

4.4.1. Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (59), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

4.4.2. Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (59), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo na Tabela 11.

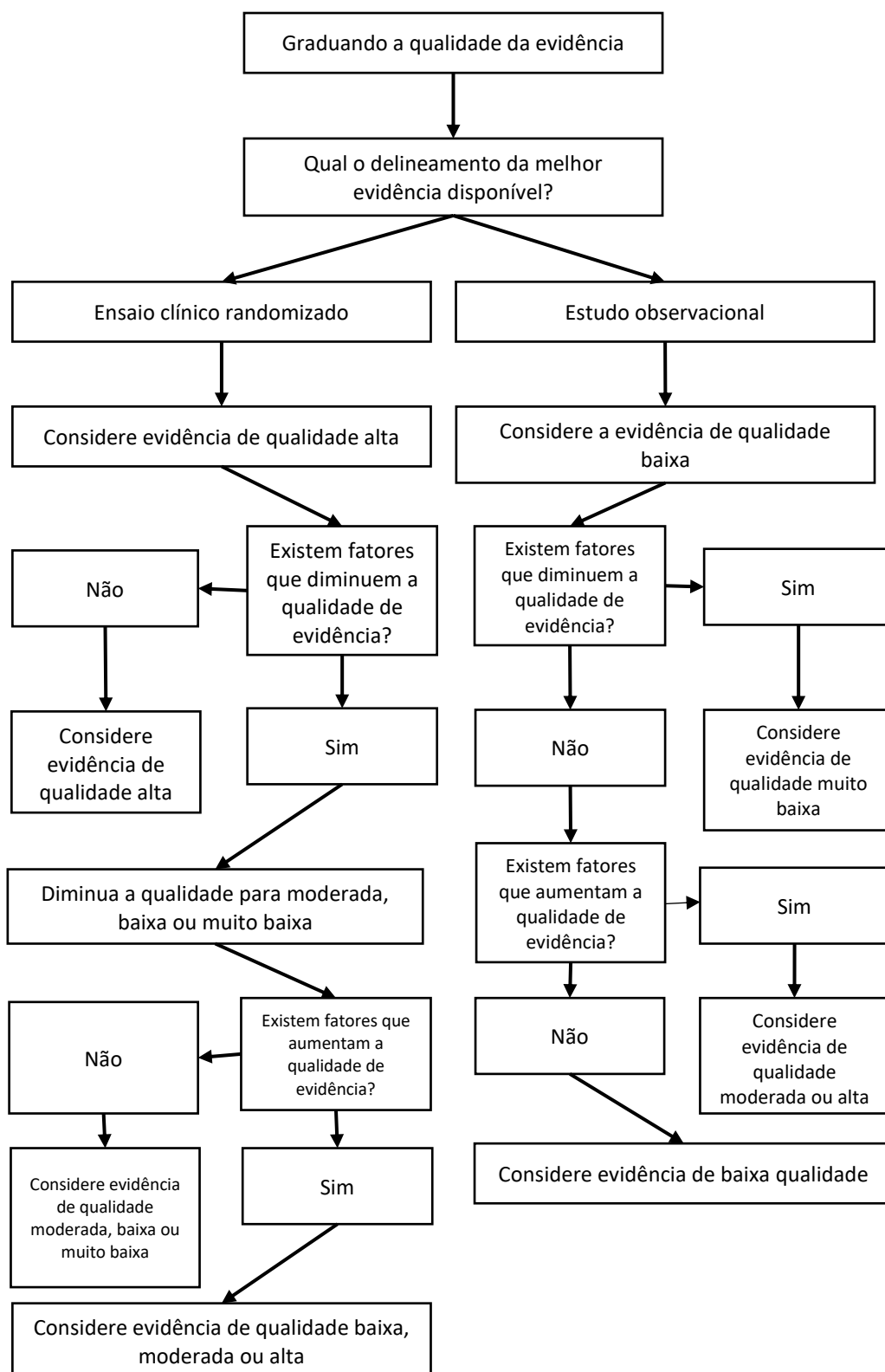


Figura 5. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.

(59)

4.5. Resultados da busca realizada

4.5.1. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 1.167 títulos foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 64 estudos para leitura na íntegra. Desses, 21 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 6; Tabela 7).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumo dos estudos estão apresentados nas Tabela 21, Tabela 22, Tabela 23 e Tabela 24, com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 2). Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

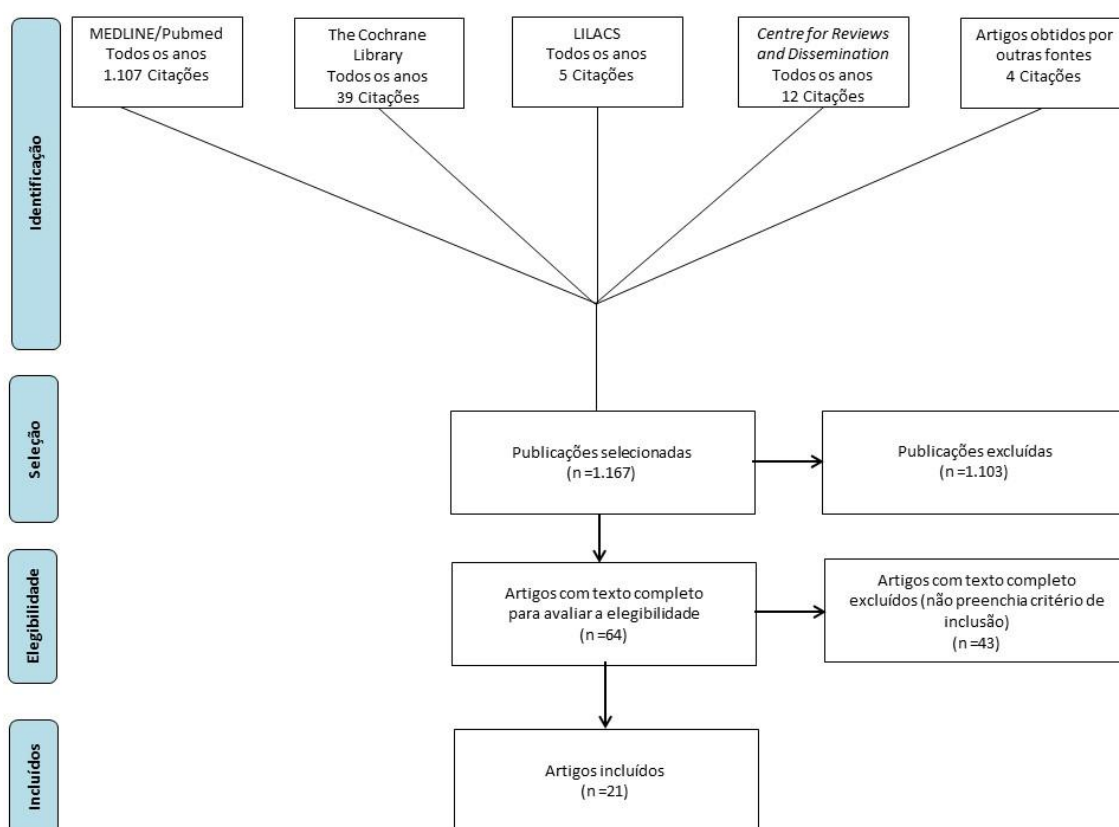


Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano
Mostovaya et al. (60)	<i>Progress In Dialysis Practice</i>	2014
Grooteman et al. (56)	<i>J Am Soc Nephrol.</i>	2012
Mazairac et al. (30)	<i>Renal Failure.</i>	2013
Ok et al. (58)	<i>Nephrol Dial Transplant</i>	2013
Maduell et al. (40)	<i>J Am Soc Nephrol</i>	2013
Mercadal et al. (61)	<i>Am J Kidney Dis</i>	2015
Morena et al. (62)	<i>Kidney International</i>	2017
Canaud et al. (63)	<i>International Society of Nephrology</i>	2006
Locatelli et al. (64)	<i>Clinical Kidney Journal</i>	2017
Panichi et al. (65)	<i>Nephrol Dial Transplant</i>	2008
Imamović et al. (66)	<i>Int Urol Nephrol.</i>	2014
Siriopol et al. (67)	<i>Nephrol Dial Transplant</i>	2015
Canaud et al. (57)	<i>Nephron Clinical Practice</i>	2015
Canaud et al. (68)	<i>Kidney International</i>	2015
Maduell et al. (69)	<i>Am J Nephrol</i>	2017
See et al. (70)	<i>Nephrol Dial Transplant</i>	2018
Devenport et al. (71)	<i>International Society of Nephrology</i>	2015
Peters et al. (54)	<i>Nephrol Dial Transplant</i>	2016
Nubé et al. (55)	<i>Clinical Kidney Journal</i>	2017
Mazairac et al. (30)	<i>Nephrol Dial Transplant</i>	2013
Levesque et al. (72)	<i>Appl Health Econ Health Policy</i>	2015

4.5.2. Descrição dos estudos selecionados

Diferentes termos são utilizados na definição da tecnologia avaliada neste parecer técnico-científico. Com intuito de facilitar a compreensão foi realizada uma padronização dos termos encontrados para o termo **HDF-OL de alto volume**.

O *Standardized Outcomes in Nephrology* (SONG) é uma iniciativa independente e global que reúne pacientes, cuidadores e profissionais de saúde, em parceria, para estabelecer os principais domínios de desfechos e medidas de desfecho em todo o espectro da doença renal para estudos clínicos e outras formas de pesquisa. (73)

Um conjunto de desfechos principais é um conjunto padronizado e acordado de desfechos que deve ser relatado, no mínimo, em todos os estudos dentro de uma área específica de saúde, por eles serem extremamente importantes para todas as partes interessadas. Os desfechos serão identificados com base nas prioridades compartilhadas de pacientes, cuidadores, clínicos, pesquisadores, decisores políticos e *stakeholders*. Isso ajudará a garantir que os pesquisadores relatem resultados significativo e relevante para pacientes com doença renal, sua família e seus clínicos; e assim apoiar decisões sobre o tratamento. (73)

Até o momento, apenas os principais domínios de desfechos para pacientes em HD (SONG-HD) e para pacientes transplantados (SONG-Tx) foram publicados. Para o primeiro grupo, os desfechos considerados criticamente importantes para todos os grupos de *stakeholders* (reportados em todos os estudos) foram **fadiga, doença cardiovascular, acesso vascular e mortalidade**. Já para o segundo grupo, considerando apenas os desfechos também considerados criticamente importantes para todos os *stakeholders* (reportados em todos os estudos), relatou-se **viabilidade do enxerto, doença cardiovascular, neoplasia maligna, infecção e mortalidade**. (73)

Para pacientes com DRC (SONG-CKD), ainda não há publicação desses domínios.

REVISÃO SISTEMÁTICA

Mostovaya, 2014

Nível de evidência/Grau de recomendação: 1A/A

Mostovaya *et al.*, 2014 (60), realizaram uma revisão sistemática e metanálise para avaliar o tratamento com HDF-OL em comparação com HD. Adicionalmente, foi avaliado o VC do tratamento com HDF-OL e os resultados clínicos.

A revisão incluiu 6 estudos (40,56,58,74–76). Em quatro ECR, o volume de substituição foi administrado como pós-diluição (40,56,58,74), em um estudo como diluição moderada (76), e em outro como pré-diluição de HDF-OL (75). O tipo de HD no grupo de referência variou entre os estudos. Em três ensaios, foi utilizado para comparação HD de baixo fluxo (56,75,76), em um HD de alto fluxo (58) e em dois HD de baixo e alto fluxo (40,74). O período de acompanhamento variou de 2 a 3 anos nos estudos avaliados.

Os resultados mostraram que o tratamento com HDF-OL foi relacionado a uma diminuição no risco de mortalidade (RR: 0,84; IC 95%: 0,73-0,96) e mortalidade cardiovascular (RR: 0,73; IC 95% 0,57-0,92). Análises posteriores dos três maiores ECR sugeriram uma relação inversa entre a magnitude do VC e o risco de mortalidade.

Portanto, o estudo apresentou um resultado benéfico na redução de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular no tratamento com HDF-OL de pós-diluição em comparação com a HD.

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Estudo *CONTRAST*

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Grooteman *et al.*, 2012 (56), realizaram um ECR para avaliar o tratamento com HDF-OL e HD de baixo fluxo em pacientes em estágio final da DRC. Este estudo faz parte do *Convective Transport Study* (CONTRAST).

Entre junho de 2004 e dezembro de 2009, foram incluídos 714 pacientes em estágio final da DRC, sendo 597 da Holanda, 102 do Canadá, e 15 da Noruega, com idade superior a 18 anos e

que tenham sido submetidos ao tratamento com HD de baixo fluxo duas ou três vezes por semana. Os pacientes foram randomizados para começar o tratamento com HDF-OL (n=358) ou continuar o tratamento com HD de baixo fluxo (n=356). O período de acompanhamento médio foi 3,04 anos (intervalo de 0,4-6,6 anos; mediana: 2,9 anos).

A mortalidade por todas as causas foi o desfecho primário avaliado. Adicionalmente, foram avaliados eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade cardiovascular, IM não-fatal, AVE não-fatal, intervenção terapêutica coronária, em artérias carótidas e vascular, ou amputação.

A incidência de mortalidade por todas as causas não foi influenciada pelo tipo de tratamento (121 por 1.000 pessoas-ano no grupo HDF-OL vs. 127 por 1.000 pessoas-ano em HD baixo fluxo; HR: 0,95; IC 95%: 0,75-1,20). A incidência de eventos cardiovasculares foi de 127 por 1.000 pessoas-ano no grupo HDF-OL vs. 116 por 1.000 pessoas-ano em HD baixo fluxo (HR: 1,07; IC 95%: 0,83-1,39) (Tabela 8).

Tabela 8. Desfechos primários e secundários. Grooteman, 2012. (56)

Desfechos	Grupo HDF-OL		Grupo HD de baixo fluxo		HR (IC 95%) ^a
	Nº de eventos	Pacientes-anos em acompanhamento	Nº de eventos	Pacientes-anos em acompanhamento	
Desfechos primários					
Mortalidade por todas as causas	131	1.085	138	1.085	0,95 (0,75-1,20)
Desfechos secundários					
Eventos cardiovasculares fatais e não-fatais	116	916	112	964	1,07 (0,83-1,39)
Mortalidade cardiovascular	37	1.085	46	1.085	0,80 (0,52-1,24)
Infarto não fatal (primeiro evento)	94	915	87	964	1,12 (0,83-1,49)
DCC fatal e não-fatal (IM, ACTP, ESAC)	38	1.000	47	1.022	0,81 (0,52-1,23)
AVE fatal e não-fatal	19	1.066	16	1.062	1,17 (0,60-2,27)
Amputação	21	1.058	16	1.068	1,31 (0,68-2,51)
Morte súbita	21	1.085	21	1.085	1,00 (0,55-1,83)
Intervenção vascular	59	978	49	1.010	1,23 (0,84-1,79)
Transplante	78	800	73	798	1,06 (0,77-1,46)

Desfechos	Grupo HDF-OL		Grupo HD de baixo fluxo		HR (IC 95%) ^a
	Nº de eventos	Pacientes-anos em acompanhamento	Nº de eventos	Pacientes-anos em acompanhamento	
Admissão hospitalar devido a infecções	130	800	110	798	1,21 (0,94-1,56)

DCC: doença cardíaca coronária; IM: infarto do miocárdio; ACP: angioplastia coronária percutânea transluminal; ESAC: enxerto de desvio de artéria coronária; HDF-OL: hemodiafiltração *online*; HD: hemodiálise; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; AVE: acidente vascular encefálico.

^a: Obtido através de um modelo de risco proporcional de Cox.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da *Fresenius Medical Care*.

Foi observado que mesmo após ajustes de alguns fatores de confundimento, a realização de HDF-OL de alto volume foi associada com menor causa de mortalidade. A análise *post hoc* apresentou relação inversa significativa entre o volume de convecção (VC) e o risco de mortalidade ($p=0,010$). HR para mortalidade por todas as causas foi consideravelmente menor no grupo tratado com o maior VC ($>21,95$ L; HR: 0,62; IC 95% 0,38-0,98), enquanto uma tendência não significativa foi observada para eventos cardiovasculares fatais e não fatais (HR: 0,72; IC 95% 0,44-1,19) (Tabela 9). (77)

Tabela 9. Riscos de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares fatais e não-fatais pelo volume de convecção atingido em litros por tratamento. Grooteman, 2012. (77)

	HD	Volumes de convecção HDF-OL			Valor de p para tendência
		<18,14 L	18,18-21,95 L	>21,95 L	
Mortalidade total					
Bruta	1,0	0,95 (0,66-1,38)	0,83 (0,57-1,22)	0,62 (0,41-0,93)	0,010
Ajustada ^a	1,0	0,79 (0,53-1,14)	0,77 (0,51-1,14)	0,65 (0,42-0,99)	0,012
Ajustada ^b	1,0	0,80 (0,52-1,24)	0,84 (0,54-1,29)	0,61 (0,38-0,98)	0,015
Eventos cardiovasculares fatais e não fatais					
Bruto	1,0	1,37 (0,94-1,98)	1,06 (0,72-1,56)	0,76 (0,50-1,16)	0,473
Ajustado ^a	1,0	1,41 (0,92-2,11)	0,93 (0,62-1,40)	0,77 (0,48-1,21)	0,369
Ajustado ^b	1,0	1,35 (0,86-2,11)	1,04 (0,66-1,62)	0,72 (0,44-1,19)	0,475

Resultados apresentados como HR e intervalo de confiança 95% pelo modelo de *Hazard* de Cox proporcional. A referência é o tratamento com HD de baixo fluxo.

^a: ajustado para determinantes de mortalidade, por exemplo idade, sexo, doença vascular prévia, diabetes, transplante prévio, *single-pool* Kt/V, *baseline* da TFG estimada, *baseline* de albumina, *baseline* de creatinina, *baseline* de hematócrito e o uso de α e β bloqueadores, antagonistas de cálcio e inibidores da conversão de angiotensina no *baseline* (82 incompletos, 206 mortes, 182 eventos cardiovasculares).

^b: ajustado para determinantes mencionados acima e também para diferenças centrais (82 incompletos, 206 mortes, 182 eventos cardiovasculares).

HD: hemodiálise; HDF-OL: hemodiafiltração *online*.

Embora o estudo não tenha observado efeito benéfico do tratamento com HDF-OL em todas as causas de mortalidade e eventos cardiovasculares comparado com o tratamento com HD de baixo fluxo, o estudo sugere a possibilidade de benefício na sobrevida entre os pacientes que receberam HDF-OL de alto volume.

Mazairac 2013

Mazairac *et al.*, 2013 (30), avaliaram a QVRS de pacientes em estágio final de DRC submetidos à HDF-OL quando comparado a HD.

Os pacientes foram selecionados entre junho de 2004 e dezembro de 2009. No total, 714 pacientes do estudo CONTRAST foram analisados. Como descrito anteriormente, o estudo CONTRAST foi um ensaio controlado randomizado que comparou o tratamento com HDF-OL e HD de baixo fluxo em pacientes com DRC. A média de acompanhamento foi de 2 anos. Para análise da qualidade de vida foi utilizado o questionário KDQoL-SF. Os 12 domínios foram analisados de acordo com escala de 0 a 100, com escores mais altos indicando ausência de complicações.

A média de idade foi 64 anos em ambos os grupos, e 65% e 60% dos pacientes em HD e HDF-OL eram do sexo masculino.

Não houve diferença significativa na qualidade de vida entre os pacientes tratados com HD (n=358) ou HDF-OL (n=356) no período de acompanhamento. O domínio “satisfação do paciente” diminuiu em ambas modalidades de diálise, sendo na HD -2,5/ano (-3,4 a 1,5, p<0,001) e HDF-OL -1,4/ano (-2,4 a 0,5, p=0,004).

Estudo *TURKISH HDF*

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Ok *et al.*, 2013 (58), realizaram um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, com objetivo de comparar a terapia com HDF-OL em pós diluição com HD de alto fluxo em pacientes com DRC.

Pacientes com idade superior a 18 anos, submetidos à HD convencional durante três vezes por semana com um total de 12 horas/semanais foram recrutados para o estudo. Como critérios de

exclusão foram considerados pacientes com infecção ativa, doença cardíaca em fase terminal, doença pulmonar ou hepática, requisito para HD superior a 3 vezes semanais devido a comorbidades, gravidez ou lactação.

Foram incluídos 782 pacientes submetidos à HD três vezes por semana, e randomizados na proporção de 1:1 em grupo HDF-OL em pós diluição e grupo HD de alto fluxo. A idade média dos pacientes foi $56,5 \pm 13,9$ anos, sendo 41,1% do sexo feminino, tempo em HD de $57,9 \pm 44,6$ meses, com uma incidência de diabetes e história de doença cardiovascular de 34,7% e 26,4%, respectivamente. O período de acompanhamento foi 2 anos, com média de acompanhamento de $22,7 \pm 10,9$ meses.

O desfecho primário foi composto por mortalidade por qualquer causa e eventos cardiovasculares não fatais (infarto, AVE, revascularização miocárdica, angina instável com necessidade de hospitalização). Mortalidade global e cardiovascular, complicações intradiálise, taxa de hospitalização, alterações nos parâmetros laboratoriais e medicamentos utilizados foram os desfechos secundários avaliados.

O volume conectivo no grupo HDF-OL foi $17,2 \pm 1,3$ L. Após 36 meses de acompanhamento, o desfecho primário não apresentou diferença entre os grupos (sobrevivida livre de eventos foi 77,6% no grupo HDF-OL vs. 74,8% no grupo HD de alto fluxo, $p=0,28$). Foram reportados 117 (15,0%) óbitos, 52 no grupo HDF-OL (13,3%) e 65 no grupo HD (16,6%). Desses, 76 foram relacionados a causas cardiovasculares (32 no grupo HDF-OL e 44 no grupo HD). As causas de mortalidade em cada grupo estão descritas na Tabela 10.

Tabela 10. Causas de mortalidade na população estudada durante o período de acompanhamento. Ok, 2013. (58)

	Todos os pacientes (n=782)	HDF-OL (n=391)	HD de alto fluxo (n=391)
Mortalidade total (n, %)	117 (15,0)	52 (13,3)	65 (16,6)
Mortalidade cardiovascular (n, %)	76 (9,7)	32 (8,1)	44 (11,2)
Infarto do miocárdio fatal	17	6	11
AVE fatal	15	7	8
Arritmia fatal	4	1	3

	Todos os pacientes (n=782)	HDF-OL (n=391)	HD de alto fluxo (n=391)
Morte súbita	22	10	12
Insuficiência cardíaca congestiva	18	8	10
Mortalidade não-cardiovascular (n, %)	41 (5,2)	20 (5,1)	21 (5,3)
Relacionada à infecção	27	14	13
Hemorragia gastrointestinal	6	3	3
Embolia pulmonar	1	1	-
Malignidade	3	1	2
Insuficiência hepática	1	-	1
Suicídio	1	-	1
Insuficiência respiratória	2	1	1

HD: hemodiálise; HDF-OL: hemodiafiltração *online*; AVE: acidente vascular encefálico.

A taxa de incidência de hospitalização foi semelhante entre os grupos de tratamento (20,4 por 100 pacientes-ano no grupo HDF-OL vs. 18,6 por 100 pacientes-ano no grupo HD; $p=0,44$), assim como a frequência de episódios de hipotensão (77,7 por 1.000 sessões para o grupo HDF-OL e 81,0 por 1.000 sessões no grupo HD, $p=0,64$).

Na análise *post-hoc* o subgrupo de pacientes HDF-OL apresentou melhor sobrevida cardiovascular ($p=0,002$) e global ($p=0,03$) comparado com o grupo HD de alto fluxo (Figura 7). Em análise de regressão de COX ajustada, o tratamento com HDF-OL de alto volume foi associado com redução no risco de mortalidade global de 46% (Risco Relativo [RR]: 0,54; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,31-0,93, $p=0,02$) e redução no risco de mortalidade cardiovascular de 71% (RR: 0,29; IC 95%: 0,12-0,65, $p=0,003$) em comparação com o grupo HD de alto fluxo.

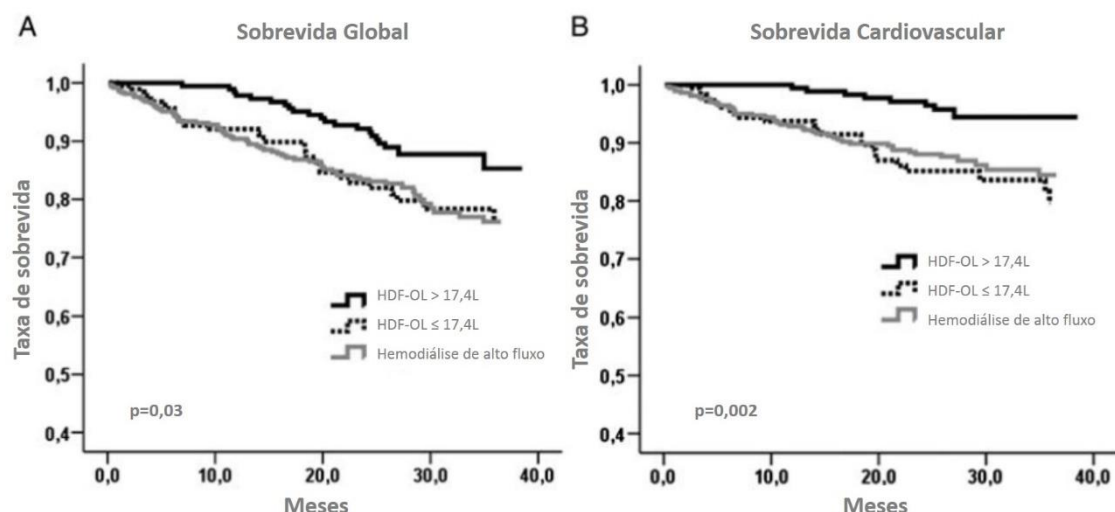


Figura 7. Sobrevida global (A) e cardiovascular (B) nos grupos de pacientes avaliados. Ok, 2013. (58)

O estudo concluiu que os desfechos primários não apresentaram resultados significativos. Entretanto, em análise *post hoc*, o tratamento com HDF-OL com volumes de substituição superiores a 17,4 L (HDF-OL de alto volume) foi associado com um melhor desempenho cardiovascular e sobrevida global.

Estudo ESHOL (*Estudio de Supervivencia de Haemodiafiltracion On-Line*)

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Maduell *et al.*, 2013 (40), conduziram um ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico, aberto, com objetivo de avaliar o tratamento de pacientes com DRC.

Pacientes com idade superior a 18 anos, em estágio final da DRC submetidos à HD convencional durante três vezes por semana por mais de 3 meses foram recrutados para o estudo. Como critérios de exclusão foram considerados pacientes com doenças sistêmicas ativas, cirrose hepática, malignidades, e em tratamento com imunossupressores.

Foram incluídos 906 pacientes em HD na Catalunha (Espanha), sendo 606 homens e 300 mulheres, que continuaram o tratamento (n=450) ou mudaram para terapia com HDF-OL em pós diluição de alto volume (n=456). A idade média dos pacientes foi 65,4 anos. O tempo de

diálise foi similar entre os dois grupos. O tempo médio de acompanhamento foi $1,91 \pm 1,10$ anos (mediana: 2,08 anos; IQR: 0,86-3,00).

Entre os pacientes randomizados para o grupo HD, aproximadamente 92% (intervalo: 91,8%-93,6%) foram tratados com membranas de alto fluxo.

O desfecho primário avaliado foi mortalidade por qualquer causa, e os desfechos secundários incluíram mortalidade cardiovascular, hospitalização por todas as causas, tolerabilidade do tratamento, e dados laboratoriais.

Foram reportados 207 óbitos (22,8%) durante o acompanhamento. A taxa de mortalidade por todas as causas em 3 anos foi de 18,6% e 27,1% no grupo HDF-OL e HD, respectivamente. Dessa forma, os pacientes que alteraram a terapia para HDF-OL apresentaram risco de mortalidade por qualquer causa 30% menor (HR: 0,70; IC 95%: 0,53-0,92; $p=0,01$) comparado com os pacientes que continuaram em HD (Figura 8).

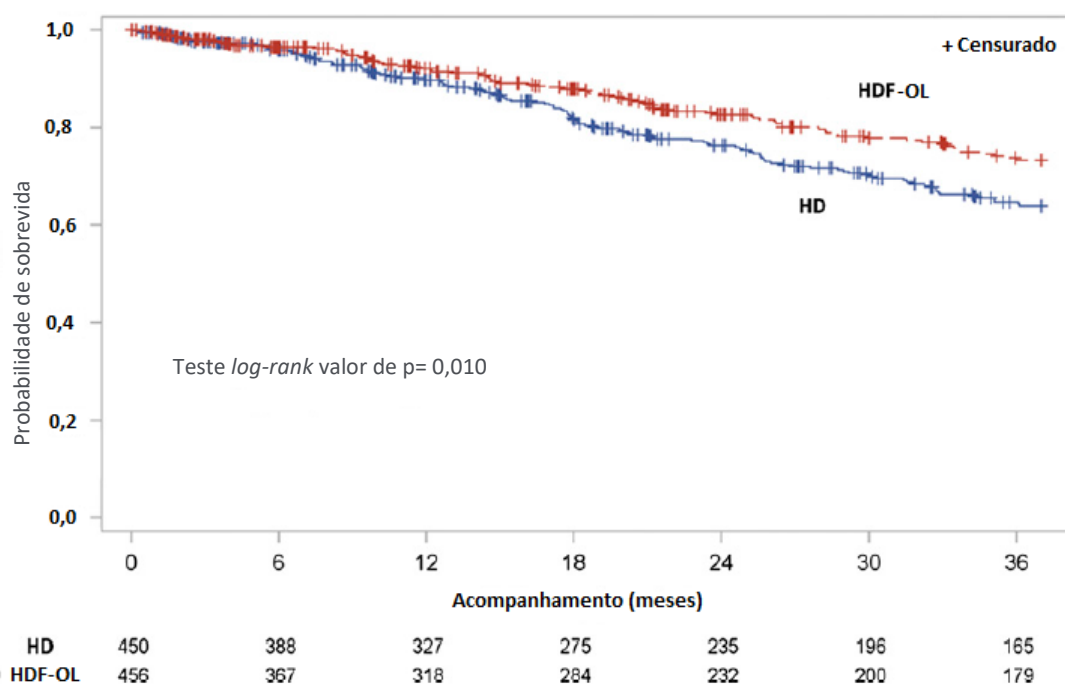


Figura 8. Curvas Kaplan–Meier para a sobrevida em 36 meses na população “intenção de tratar” ($p=0,01$ pelo teste *log-rank*). Maduell, 2013. (40)

HD: hemodiálise; HDF-OL: hemodiafiltração *online*.

A mortalidade cardiovascular e mortalidade relacionada à infecção também apresentaram redução no risco de 33% (HR: 0,67; IC 95%: 0,44-1,02; p=0,06) e 55% (HR: 0,45; IC 95%: 0,21-,96; p=0,03), respectivamente, quando comparado com o grupo mantido em HD (Tabela 11).

Tabela 11. Desfecho primário avaliado: mortalidade. Maduell, 2013. (40)

	Grupo HD (n=450)		Grupo HDF-OL (n=456)		HR (IC 95%)	Valor de p ^a
	Eventos	Eventos/100 pacientes-anos	Eventos	Eventos/100 pacientes-anos		
Morte por qualquer causa	122	14,1	85	9,8	0,70 (0,53-0,92)	0,01
Causa cardiovascular	55	6,3	37	4,3	0,67 (0,44-1,02)	0,06
Insuficiência cardíaca	10	1,2	7	0,8	0,69 (0,26-1,82)	0,46
Cardiopatia isquêmica	15	1,7	14	1,6	0,93 (0,45-1,94)	0,86
Trombose mesentérica	6	0,7	5	0,6	0,84 (0,26-2,77)	0,78
AVE	18	2,1	7	0,8	0,39 (0,16-0,93)	0,03
Disritmia cardíaca	5	0,6	3	0,3	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Doença arterial periférica	1	0,0	1	0,0	0,97 (0,06-15,48)	0,98
Infecção	22	2,5	10	1,2	0,45 (0,21-0,96)	0,03
Tumor	6	0,7	10	1,2	1,67 (0,61-4,59)	0,32
Morte súbita	14	1,6	14	1,6	0,99 (0,47-2,08)	0,98
Caquexia	8	0,9	4	0,5	0,51 (0,15-1,70)	0,27
Morte por outras causas	17	2,0	10	1,2	0,59 (0,27-1,28)	0,18

AVE: acidente vascular encefálico; HR: *hazard ratio*; HD: hemodiálise; HDF-OL: hemodiafiltração *online*; IC: intervalo de confiança.

Dados foram fornecidos como n ou NNT (IC 95%). NNTs (IC 95%) para mortalidade por todas as causas em 1, 2 e 3 anos foram 9,75 (5,03-47,41), 7,67 (4,32-33,57) e 7,67 (4,51-31,83), respectivamente. ^a: Valor de p através do teste *log-rank*.

A taxa de hospitalizações por todas as causas mostrou uma redução favorável no RR de 22% para o grupo HDF-OL em comparação com o grupo HD ($p=0,001$) (

Tabela 12).

Tabela 12. Hospitalizações e sintomas durante a diálise. Maduell, 2013. (40)

	Grupo HD (n=450)		Grupo HDF-OL (n=456)		Razão da taxa (IC 95%)	Valor de p^a
	Nº de eventos	Nº de eventos/100 Anos de pacientes	Nº de eventos	Nº de eventos/100 Anos de pacientes		
Todas as causas de hospitalizações	412	47,5	317	36,7	0,78 (0,67-0,90)	0,001
Infecções	73	8,4	72	8,3		
Acesso vascular	98	11,3	56	6,5		
Insuficiência cardíaca	28	3,2	15	1,7		
Cardiopatia isquêmica	25	2,9	16	1,9		
Doenças respiratórias	26	3,0	28	3,2		
Sangramento gastrointestinal	10	1,2	4	0,5		
Outras razões	152	17,5	126	14,6		
Episódios sintomáticos de hipotensão ^b	8.133	937,7	5.862	679,2	0,72 (0,68-0,77)	<0,001
Arritmia cardíaca ^b	444	51,2	477	55,3	1,08 (0,86-1,35)	0,50
Dor torácica ^b	327	37,7	318	36,8	0,98 (0,75-1,28)	0,87

HD: hemodiálise; HDF-OL: hemodiafiltração *online*; IC: intervalo de confiança.

Dados são os números de hospitalizações (admissão hospitalar por 100 anos de paciente), e o número de sessões de diálises com complicações (número de sintomas por 100 anos de paciente).

^a: *quasi-likelihood* penalizada sob o máximo restrito de modelos *likelihood*.

^b: Dados agrupados (dados foram coletados um mês para cada período de 3 meses)

As taxas de incidência de sessões de diálise complicadas por hipotensão e de hospitalização por todas as causas foram menores nos pacientes designados para HDF-OL. Foram reportados 679,2 e 937,7 episódios de hipotensão intradiálise por 100 pacientes-ano no grupo HDF-OL e HD, respectivamente (razão: 0,72; IC 95%: 0,68-0,77; $p < 0,001$).

Na análise de post-hoc, os grupos de pacientes com o maior VC 23,1-25,4L e >25,4L apresentaram menor mortalidade *versus* pacientes tratados com HD (HR: 0,60; IC 95%, 0,39-0,90 e HR, 0,55; 95% CI, 0,34-0,84, respectivamente).

Em análises post hoc, a associação entre VC por sessão em comparação com o VC por metro quadrado de área de superfície corporal e o VC por índice de massa corporal foi avaliada. O VC por sessão é a variável que melhor representa a relação do VC por sessão com o índice de massa corporal e com a área de superfície corporal. No grupo de pacientes tratados com o maior VC, a mortalidade no tercil intermediário (23,1-25,4 L) e no tercil superior (> 25,4 L) foi considerada menor do que a encontrada em pacientes randomizados para HD (HR: 0,60; IC 95% 0,39-0,90 e HR: 0,55; IC 95% 0,34-0,84, respectivamente). (40)

Dessa forma, o estudo concluiu que o tratamento com HDF-OL em pós diluição de alto volume foi associado a uma redução de 30% na mortalidade por todas as causas comparado com o tratamento de hemodiálise convencional em pacientes com DRC terminal em diálise. Adicionalmente, a análise *post hoc* mostrou uma redução no risco de mortalidade de 40% e 45% em pacientes que receberam volumes de convecção entre 23-25 L/sessão e >25 L/sessão, respectivamente.

Mercadal 2015

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Mercadal *et al.*, 2015 (61), reportaram dados de estudos clínicos randomizados sobre o desfecho de mortalidade em pacientes em estágio final de DRC tratados com HDF-OL de alto volume *versus* HD.

Foram utilizados dados do registro nacional francês *Renal Epidemiology and Information Network* (REIN), com pacientes que iniciaram terapia com HD entre janeiro de 2008 e dezembro de 2011, e foram tratados por mais de três meses. O acompanhamento foi realizado até o fim

de 2012. Os desfechos avaliados pelo estudo foram mortalidade global e mortalidade cardiovascular.

De 28.407 pacientes que realizaram terapia dialítica, 5.526 utilizaram HDF-OL por um período mediando de 1,2 anos (variação interquartil [IQR]: 0,9 a 1,9), sendo 2.254 tratados exclusivamente com HDF-OL. Os HR para mortalidade global e mortalidade cardiovascular em todos os pacientes tratados com HDF-OL foram de 0,84 (IC 95%: 0,77 a 0,91) e 0,73 (IC 95%: 0,61 a 0,88), respectivamente, e para pacientes tratados exclusivamente com HDF-OL estes valores foram de 0,77 (IC 95%: 0,67 a 0,87) e 0,66 (IC 95%: 0,50 a 0,86).

Em instalações hospitalares, o aumento da porcentagem de pacientes utilizando HDF-OL de 0% a 100% foi associado aos HR para mortalidade global e mortalidade cardiovascular de 0,87 (IC 95%: 0,77 a 0,99) e 0,72 (IC 95%: 0,54 a ,96), respectivamente.

O estudo concluiu que, em comparação à HD padrão, a HDF-OL de alto volume foi associada a maior sobrevida na população de pacientes franceses em estágio final de DRC.

Morena 2017

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Morena *et al.*, 2017 (62), conduziram o FRENCHIE, um estudo prospectivo, aberto, randomizado, controlado, com o objetivo de comparar a tolerância intradialítica em pacientes tratados com HD de alto fluxo e HDF-OL.

Para isso, foram elegíveis pacientes idosos (> 65 anos) em estágio final de DRC avaliados entre maio de 2005 e maio de 2011. No total, 381 pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para tratamento com HD de alto fluxo ou HDF-OL. Os pacientes foram acompanhados pelo período médio de 19,65 (desvio padrão [DV]: $\pm 7,38$) meses e mediano de 23,92 (DP: 6,44) meses.

O desfecho primário foi a tolerância intradialítica dos pacientes (dia 30 ao dia 120). Desfechos secundários incluíram QVRS, biomarcadores de risco cardiovascular, morbidade e mortalidade.

Durante o período observacional para tolerância intradialítica, 84,9% e 84,1% dos pacientes tratados com HD de alto fluxo e HDF-OL, respectivamente, apresentaram pelo menos um EA, não havendo diferenças significativas entre os braços de estudo (OR: 0,94; IC 95%: 0,51 a 1,76; $p=0,85$).

Em análise exploratória da tolerância intradialítica, as sessões foram consideradas como unidades estatísticas de acordo com o tratamento recebido. Após o total de 11.981 sessões, 2.935 foram complicadas devido à ocorrência de pelo menos um EA, com ocorrência significativamente menor no grupo HDF-OL (23,1%; $p=0,0004$), com menos episódios de hipotensão sintomática intradialítica ($p=0,002$) e espasmo muscular ($p=0,03$), apesar deste grupo também ter apresentado mais episódios de arritmia ($p=0,01$).

Em contraste, a QVRS, morbidade e mortalidade não diferiram entre os grupos. A taxa de mortalidade anual após 24 meses foi de 22,5% no grupo HD de alto fluxo e 18,9% no grupo HDF-OL, sem diferenças significativas ($p=0,43$) assim como a mortalidade cardiovascular ($p=0,53$).

Foi observada melhora no controle de biomarcadores de doença metabólica óssea e nível de microglobulina-beta-2 ($p<0,01$ para menor concentração de microglobulina-beta-2 pré-diálise e $p<0,0001$ para maior taxa de redução), sem mudança na concentração de albumina sérica no grupo tratado com HDF-OL. No braço HDF-OL, o nível de fosfato pré-diálise diminuiu significativamente ao longo do estudo ($p<0,001$) comparado ao braço HD de alto fluxo, e a variação entre os dois grupos foi significativa ($p=0,01$) (Figura 9).

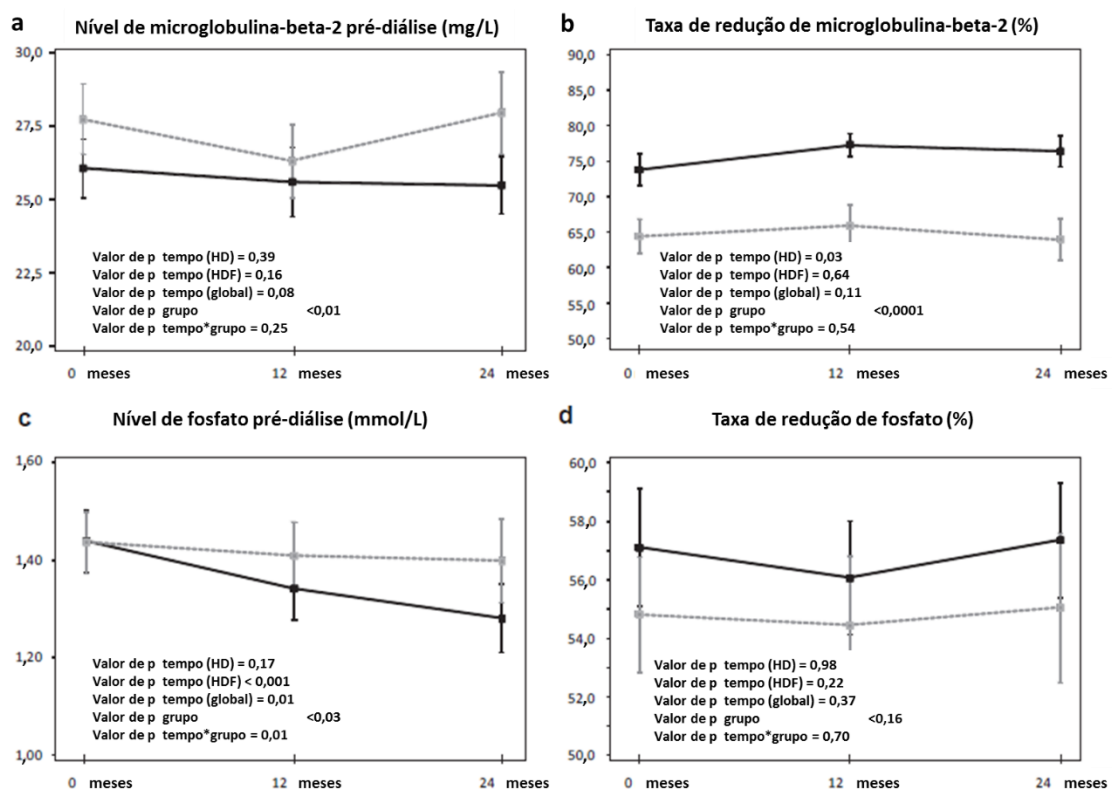


Figura 9. Níveis e taxas de redução de fosfato e microglobulina-beta-2. Morena, 2017. (62)

HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração; A HD de alto fluxo é representada nos gráficos em cinza, enquanto a HDF-OL é representada em preto.

O estudo concluiu, com base nestes desfechos, que a HDF-OL foi favorecida em comparação à HD de alto fluxo no tratamento de pacientes idosos em estágio final de DRC.

ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Estudo DOPPS

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Canaud *et al.*, 2006 (63), realizaram um estudo observacional prospectivo com objetivo de comparar as taxas de mortalidade entre pacientes tratados com HDF-OL e HD. Este estudo foi baseado em resultados de 5 países europeus do estudo *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS).

Entre 1998 a 2001, foram incluídos 2.165 pacientes, divididos em 4 grupos: HD de alto e baixo fluxo (88,3%) e HDF de baixo e alto volume (11,7%). Os pacientes que realizaram a HDF-OL de alto volume receberam de 15 a 24,9 L de fluido por tratamento, enquanto na HDF de baixo volume, foram utilizados de 5 a 14,9 L de fluido.

Entre todos os pacientes do estudo, 7,2% receberam HDF de baixo volume, 4,5% HDF-OL de alto volume, 63,1% HD de baixo fluxo, e 25,2% HD de alto fluxo. Um total de 253 pacientes recebeu tratamento com HDF de baixo ou alto volume. A prevalência de HDF-OL variou de 1,8% na Espanha para 20,1% na Itália (Tabela 13).

Tabela 13. Distribuição das modalidades de diálise no *baseline*. Canaud 2006. (63)

País	n	Pacientes (%)			
		HDF de baixo volume ^a	HDF-OL de alto volume ^a	HD de baixo fluxo	HD de alto fluxo
França	460	5,4	8,9	45,9	39,8
Alemanha	440	11,1	4,8	50,5	33,6
Itália	443	14,7	5,4	74,9	5,0
Espanha	383	1,8	0,0	61,4	36,8
Reino Unido	439	2,3	2,5	83,4	11,8
Todos	2.165	7,2	4,5	63,1	25,2

HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração.

^a: HDF de baixo volume (baixa eficiência) incluiu substituições de 5-14,9 L, enquanto HDF de alto volume (alto eficiência) incluiu substituições de 15-24,9 L.

Os pacientes do grupo de tratamento da HDF-OL apresentaram tendência a serem mais pesados, mais velhos e apresentar tempo médio de terapia renal mais longo. É possível que tenham sido selecionados para o tratamento com HDF-OL devido ao maior peso e as condições clínicas escassas.

Dentre as modalidades de diálise, o único parâmetro de tratamento que apresentou diferença significativa foi a dose de diálise (Kt/V). Os pacientes tratados com HDF de baixo e alto volume receberam maiores valores de Kt/V (médias de 1,37 e 1,44, respectivamente), enquanto os pacientes que receberam a HD apresentaram médias de 1,35 e 1,33 para HD de baixo e alto fluxo, respectivamente.

O tratamento com HDF-OL de alto volume diminuiu significativamente o risco de mortalidade em 35% em comparação a HD de baixo fluxo (risco relativo [RR]: 0,65; p=0,01). Uma análise adicional ajustada apenas para condições demográficas e comorbidades obteve os mesmos resultados, sendo 35% de redução no risco de mortalidade em pacientes que receberam tratamento com HDF-OL de alto volume (RR: 0,65; p=0,008). O grupo que recebeu o tratamento com HDF-OL com alto volume de fluido apresentou um risco de mortalidade significativamente reduzido (RR: 0,65; p=0,01) (Figura 10).

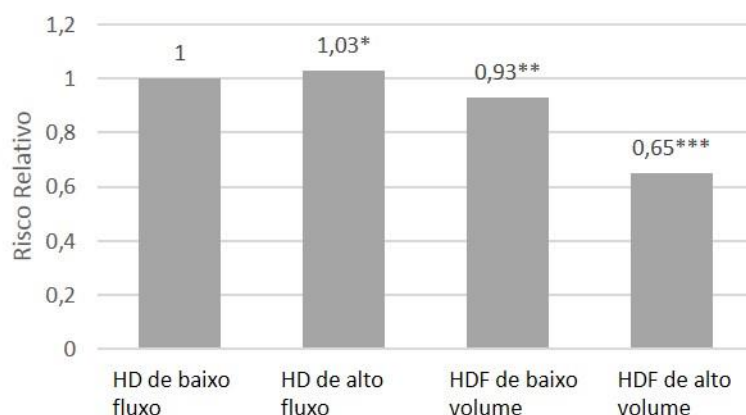


Figura 10. Risco relativo de mortalidade por tipo de diálise.

Ajustado por idade, gênero, tempo de diálise, condições de comorbidades, peso, uso de cateter, hemoglobina, albumina, taxa de catabolismo proteico normalizada, colesterol, triglicerídeos, Kt/V, eritropoetina, MCS e escore dos componentes físicos.

HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração.

*p=0,83; **p=0,68; ***p=0,01.

Este estudo sugere a importância do impacto da HDF-OL de alto volume na sobrevida dos pacientes em relação ao tratamento com HD, e suporta a hipótese de que a remoção de moléculas maiores, através da depuração por convecção, tem um papel fundamental na sobrevida dos pacientes que realizam diálise.

DOPPS 2017

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Locatelli *et al.*, 2017 (64), desenvolveram um estudo com objetivo de avaliar a associação entre HDF-OL e mortalidade com base na coorte DOPPS mais recente.

Como dito anteriormente, o estudo DOPPS é um estudo de coorte internacional, prospectivo com pacientes a partir de 18 anos de idade tratados com HD ou HDF-OL. Nessa análise, dados de participantes de sete países europeus foram utilizados (Bélgica, França, Alemanha, Itália, Espanha, Suécia e Reino Unido) no DOPPS fase 4 (2009 a 2011) e fase 5 (2012 a 2015). O estudo avaliou, como desfecho principal, a taxa de mortalidade dos pacientes em uso de HDF-OL (de baixo e alto volume) *versus* HD¹.

¹ Serão descritos apenas resultados que comparem HDF de alto volume com os demais comparadores. Não serão incluídos resultados em que não haja HDF de alto volume em um dos braços de tratamento.

A amostra do estudo incluiu aproximadamente 20 centros de HD de cada um dos países incluídos na análise, totalizando 135 centros de diálise para DOPPS fase 4 e 128 centros para DOPPS fase 5. No total, 8.567 pacientes foram incluídos, sendo 2.012 (23%) em tratamento com HDF-OL.

Em relação à mortalidade, a mediana de acompanhamento foi de 1,5 anos (intervalo interquartil [IQR]: 0,7 a 2,5) e 1.988 pacientes evoluíram para o óbito, resultando em uma taxa de mortalidade de 14,8 por 100 paciente-anos. Em modelos não ajustados, apenas estratificado pela fase DOPPS e país, o HR para mortalidade (IC 95%) de HDF-OL de alto volume *versus* HD foi de 0,90 (0,75 a 1,08). Devido às diferenças nas características dos pacientes, o ajuste para fatores de confundimento resultou em um efeito estimado com um menor viés. O HR para mortalidade ajustado (IC 95%) para HDF-OL de alto volume *versus* HD foi de 1,08 (0,92 a 1,28).

Adicionalmente, em uma análise de sensibilidade que excluiu 30% dos centros de diálise que não prescreveram o uso de HDF-OL para nenhum dos pacientes, foi observado um HR para mortalidade de 1,11 (IC 95%: 0,98 a 1,26) para HDF-OL *versus* HD. Em modelos ajustados similares, a mortalidade relacionada a causas cardiovasculares (n= 758 eventos; 9% dos pacientes) e a mortalidade relacionada a infecções (n= 330 eventos; 4% dos pacientes), foi observado um HR (IC 95%) de 1,20 (1,01 a 1,46) e 1,14 (0,83 a 1,56), respectivamente, para HDF-OL *versus* HD.

Os autores concluíram que o uso de HDF-OL de alto volume mostrou-se semelhante ao uso de HD, fazendo-se necessária outras pesquisas em cenário de prática clínica para a confirmação dos resultados. Vale ressaltar que uma das limitações da análise consistiu na classificação inadequada de pacientes que descontinuaram o tratamento com HDF-OL como pacientes tratados com HD.

Estudo RISCAVID (*RISchio Cardiovascolare nei pazienti afferenti all'Area Vasta In Dialisi*)

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Panichi *et al.*, 2008 (65), realizaram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de elucidar a relevância de fatores de riscos tradicionais e não-tradicionais na mortalidade e morbidade em pacientes tratados com HD. Adicionalmente, o impacto de diferentes modalidades de HD também foi avaliado.

Um total de 757 pacientes em estágio final da DRC submetidos ao tratamento com HD (idade média de 66 ± 14 anos, idade dialítica média de 70 ± 76 meses, diabetes 19%) foram acompanhados durante 30 meses. Todas as causas de mortalidade, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares não fatais (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico [AVE]) foram avaliados. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram registrados em uma base de dados centralizada. Albumina sérica, proteína C-reativa de alta sensibilidade, interleucina (IL)-6 e IL-8 foram determinadas no início do estudo.

Pacientes foram subdivididos em três grupos: HD com bicarbonato padrão (BHD) (n=424), HDF com bolsas estéreis (n=204), e HDF-OL (n=129). HDF usando bolsas estéreis foi prescrita para volumes de 10-15 L/sessão de infusão de fluido, enquanto HDF-OL foi realizada com volumes de pelo menos 22-25 L/sessão (HDF-OL de alto volume).

Mortalidade por todas as causas e por evento cardiovascular foram 12,9%/ano e 5,9%/ano, respectivamente. Pacientes com altos níveis de proteína C reativa e citocinas pró-inflamatórias mostraram um aumento do risco de mortalidade cardiovascular (RR: 1,9; $p < 0,001$) e por todas as causas (RR: 2,57; $p < 0,001$). Análise multivariada ajustada para comorbidades e dados demográficos mostrou que a proteína C reativa é o melhor preditor de mortalidade ($p < 0,001$), seguido de IL-6. Análise da regressão dos riscos proporcionais de Cox avaliou que pacientes submetidos aos tratamentos com HDF-OL e HDF apresentaram aumento significativo na sobrevida cumulativa ajustada quando comparados à HD com BHD ($p < 0,01$).

O estudo conclui, desta forma, que o efeito sinérgico de proteína C reativa e citocinas pró-inflamatórias é o principal preditor de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. HDF-OL foi associado com melhora da sobrevida cumulativa, independente da dose de diálise.

Imamovic' 2014

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Imamovic' *et al.*, 2014 (66), conduziram um estudo observacional com objetivo de comparar a sobrevida de pacientes em três diferentes modalidades de tratamento: HD de alto fluxo, HDF-OL de baixo volume e HDF-OL de alto volume.

A população foi composta por 442 pacientes submetidos à HD de alto fluxo ou HDF em 13 clínicas localizadas em países Balcãs (Bósnia Herzegovina, Eslovénia e Sérvia). Os critérios de

exclusão foram pacientes com idade inferior a 18 anos, presença de tumores sólidos metastáticos ou tumor sem metástase submetidos à quimioterapia, pacientes em acompanhamento por menos de 3 meses, e pacientes submetidos à diálise temporária por qualquer razão.

O desfecho primário avaliado foi mortalidade por qualquer causa. Adicionalmente, níveis de hemoglobina, albumina, uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs) e índice de resistência à eritropoietina (IRE) também foram avaliados.

Um total de 151 (34%) e 291 pacientes (66%) foram tratados com HD de alto fluxo e HDF-OL, respectivamente. A idade média no início do estudo foi 62 ± 14 anos, e 63% dos pacientes eram do sexo masculino.

A mediana do volume líquido de substituição em todos os pacientes foi de 20,4 L (IQR: 17,5-23,3 L). A diferença média entre os grupos HDF-OL foi de $8,3 \pm 5,2$ L (IC 95%: 7,1-9,5; $p < 0,0001$), tendo HR de 0,87 (IC 95%: 0,5-1,5) para HDF-OL de baixo volume e 0,29 (IC 95%: 0,13-0,63) para o grupo HDF-OL de alto volume.

No total, foram reportados 59 óbitos, sendo 28 no grupo HD de alto fluxo, 23 no grupo HDF-OL de baixo volume e 8 HDF-OL de alto volume. A principal causa da mortalidade foi complicações cardiovasculares. HDF-OL de alto volume foi associada à redução da taxa de mortalidade de 71% em comparação com HD de alto fluxo (

Tabela 14). O número necessário para tratar (NNT) indicou que seria necessário o tratamento de 6 pacientes com HDF-OL de alto volume para evitar uma morte adicional após 2 anos em comparação com o tratamento de HD alto fluxo.

Tabela 14. Riscos de mortalidade das modalidades de tratamentos ajustadas para covariáveis. Imamovic', 2014. (66)

Parâmetro	Referência	<i>Hazard Ratio</i>	Limite de confiança 95% da <i>hazard ratio</i>		Valor de p
HDF-OL de alto volume	HD de alto fluxo	0,294	0,127	0,681	0,0043
HDF-OL de baixo volume	HD de baixo fluxo	0,836	0,457	1,531	0,5617
Idade	Por ano	0,995	0,972	1,020	0,7115
Gênero	Feminino	0,586	0,322	1,069	0,0813
Presença de diabetes mellitus	Ausente	2,414	1,383	4,214	0,0019
Presença de AVE	Ausente	2,900	1,461	5,759	0,0023
Presença de arritmia	Ausente	2,540	1,314	4,909	0,0056
Hemoglobina	Por g/dL	0,770	0,627	0,947	0,0131
Ln (CRP)	(Por ln mg/dL)	1,312	1,010	1,704	0,0415

HDF-OL: hemodiafiltração *online*; HD hemodiálise; AVE: acidente vascular encefálico.

Hemoglobina = medias dos 3 primeiros meses após o *baseline*; ln CRP = média logarítmica do valor de proteína C reativa pelos 3 primeiros meses após o *baseline*.

Após a mudança de HD de alto fluxo para HDF-OL, a média de hemoglobina e níveis de albumina não apresentaram diferença significativa. Entretanto, o IRE médio e o consumo de AEEs diminuiu significativamente ($p=0,02$; $p=0,03$, respectivamente).

O estudo concluiu que a HDF-OL está associada a reduções significativas no IRE e no consumo de AEEs. Somente HDF-OL de alto volume foi associado com melhora da sobrevida comparado com a HD de alto fluxo.

Siriopol 2015 (análise do EUCLID)

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Siriopol *et al.*, 2015 (67), avaliaram, por meio de uma análise retrospectiva, o impacto do tratamento com HDF-OL na mortalidade. Os dados da população da Romênia foram retirados do *European Clinical Database (EUCLID) Fresenius Medical Care Database*.

Dois tipos de análises foram conduzidas, sendo a análise principal realizada de acordo com a "intenção de tratar", em que os pacientes estavam em diálise (HDF-OL ou HD) em 1º de março de 2010 (análise de coorte prevalente). A segunda análise considerou os pacientes incidentes que começaram a diálise (HDF-OL ou HD) depois de março de 2010 (análise de coorte incidente). Ambas foram conduzidas até 31 de abril de 2013.

Na coorte prevalente, 1.546 pacientes em diálise (1.322 em HD e 224 em HDF-OL) foram incluídos. O tratamento com HDF-OL demonstrou redução na mortalidade nas análises de sobrevida univariada e multivariada em comparação com o tratamento com HD (HR: 0,67; IC 95%: 0,46-0,96 *versus* HR: 0,58; IC 95%: 0,36-0,93, respectivamente).

Entre 2010 e 2013, pacientes do grupo HDF-OL tiveram maiores taxas de pressão e volume de sangue processado quando comparado aos valores do grupo controle (HD). A mediana de volume convectivo atingido foi de 22,2 litros/sessão (IQR: 8,1-34,1). Pacientes tratados com HD apresentaram as maiores incidências de morte. Na análise multivariada, o tratamento com HDF-OL manteve associação independente com a redução da mortalidade. Não houve associação entre a quantidade de VC fornecido com o risco de mortalidade.

Na coorte incidente, 2.447 pacientes começaram a diálise (2.181 em HD e 266 em HDF-OL) durante o período do estudo. Pacientes no grupo HDF-OL mantiveram o risco reduzido para todas as causas de mortalidade (HR: 0,20; IC 95%: 0,11-0,38 no modelo univariável, e HR: 0,24; IC 95%: 0,13-0,46 no modelo multivariado).

Em análise univariada, apenas idade e diabetes foram associados com a morte. Na análise multivariada, o tipo de TRS manteve associação com o risco de mortalidade.

O estudo concluiu que a HDF-OL como alternativa de tratamento pode reduzir a taxa de mortalidade por qualquer causa na coorte incidente e prevalente.

Canaud 2015 (1)

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Canaud *et al.*, 2015 (68), conduziram um estudo internacional retrospectivo de larga escala com pacientes incidentes de DRC com o objetivo de determinar o limiar de VC e a variação associada com vantagens de sobrevida.

Dados foram obtidos de uma coorte de pacientes adultos com DRC tratados com HDF-OL pós-diluído por um período maior que 101 meses. No total, 2.293 pacientes com um acompanhamento mínimo de 2 anos foram analisados para determinar a variação de VC, durante o qual foi observado um aumento na sobrevida. A mediana do volume de convecção no grupo HDF-OL foi de 21,07 L/sessão.

A taxa relativa de sobrevida de pacientes tratados com HDF-OL, ajustado para idade, gênero, comorbidades, acesso vascular, albumina, proteína C-reativa e dose de diálise aumentou para aproximadamente 55 l/semana de VC e continuou elevada até 75 l/semana. Análise similar da concentração de β 2-microglobulina pré-diálise (marcadores de moléculas médias de toxinas urêmicas) mostrou diminuição praticamente linear na concentração do marcador, enquanto houve aumento do CV de 40 para 75 l/semana. Análise dos níveis de proteína C-reativa mostrou uma diminuição sobre a mesma variação de VC.

Portanto, o estudo conclui que a dose de convecção alvo baseada no VC deve ser considerada, e é necessária confirmação por estudos prospectivos como um novo determinante para a adequação da diálise.

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Canaud 2015 (2)

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Canaud *et al.*, 2015 (57) desenvolveram um estudo epidemiológico com o objetivo de comparar a sobrevida de pacientes incidentes submetidos à HDF-OL de alto volume e a HD de alto fluxo em uma população internacional submetida à diálise.

A população avaliada foi obtida de 47.979 pacientes de 369 centros *NephroCare* em 12 países europeus. Como critérios de inclusão foram considerados pacientes novos admitidos na unidade de TRS ou pacientes submetidos à TRS por no máximo 3 meses antes da admissão.

O *baseline* foi definido 6 meses após o início da diálise, e o acompanhamento máximo foi de 5 anos. Pacientes foram alocados para os grupos HDF-OL de alto volume (≥ 21 litros de volume de fluido substituído por sessão) e HD. O principal preditor foi a modalidade terapêutica. Outros desfechos avaliados foram país, idade, gênero, IMC, hemoglobina, albumina e índice de comorbidade de *Charlson*.

Um total de 4.876 (10%) dos 47.979 pacientes foram recrutados, sendo 905 em HDF-OL de alto volume e 3.971 em HD de alto fluxo. No final do estudo apenas 1.590 pacientes incidentes permaneceram, 60% do grupo HD e 70% do HDF-OL de alto volume. A média do período de acompanhamento foi $1,97 \pm 1,51$ anos (HD: $2,35 \pm 1,50$ anos; HDF-OL de alto volume: $1,60 \pm 1,42$ anos).

As causas de mortalidade foram principalmente cardiovasculares (39% no grupo HD; 37% no grupo HDF-OL de alto volume), seguido de infecção (19% no grupo HD; 11% em HDF-OL de alto volume), câncer (3% no grupo HD; 5% em HDF-OL de alto volume) e outras complicações (39% no grupo HD; 48% em HDF-OL de alto volume).

Análises de Kaplan-Meier e regressão de Cox proporcional não revelaram vantagens significativas na sobrevida para a HDF-OL de alto volume. No entanto, durante os 5 anos de estudo, muitos pacientes alteraram a modalidade de tratamento, 7% dos pacientes tratados com HDF-OL de alto volume mudaram para HD, e 55% dos pacientes tratados com HD trocaram para HDF-OL de alto volume. Para reduzir o viés de confundimento, foi realizado o *Inverse Probability of Censoring Weighting* (IPCW). Esta análise mostrou vantagem estaticamente significativa na sobrevida para os pacientes tratados com HDF-OL de alto volume (OR: 0,501; IC 95%: 0,366-0,684; $p < 0,001$). Benefícios maiores foram observados para alguns subgrupos de pacientes tratados com HDF-OL de alto volume, como para pacientes não diabéticos, com idade entre 65-74 anos, obesos e com quadro clínico de pressão arterial elevada.

Esse estudo sustenta os resultados de outros ensaios em relação à sobrevida do HDF-OL de alto volume. Análises de subgrupo apresentaram que algumas sub-coortes são mais beneficiadas pela HDF-OL de alto volume do que outras.

Maduell 2017

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Maduell *et al.*, 2017 (69), conduziram um estudo epidemiológico para avaliar a mortalidade em pacientes incidentes em tratamento dialítico, comparando HDF-OL pós-diluição e HD de alto fluxo.

Para a realização do estudo, foi analisada uma coorte de 3.075 pacientes incidentes em tratamento dialítico tratados em clínicas da Espanha entre janeiro de 2009 e dezembro de 2012. A coorte de pacientes foi acompanhada até dezembro de 2016. Os pacientes que fizeram uso exclusivamente da HD de alto fluxo compuseram este braço de estudo, enquanto pacientes que realizaram > 90% do tratamento com HDF-OL compuseram o outro grupo de análise.

O desfecho primário do estudo foi o impacto do tipo de terapia dialítica na mortalidade global, enquanto a mortalidade cardiovascular foi avaliada como desfecho secundário. A população do estudo foi composta por 2.029 pacientes no grupo HD e 1.046 no grupo HDF-OL.

Após pareamento por escore de propensão, o total de 1.012 pacientes foi pareado. Pacientes tratados com HDF-OL manifestaram redução da mortalidade global em 24% (HR: 0,76; IC 95%: 0,62 a 0,94; p=0,01) e da mortalidade cardiovascular em 33% (HR: 0,67; IC 95%: 0,50 a 0,90; p=0,008).

O período mediano de acompanhamento foi de 2,54 (1,09 a 4,46) anos. Para a coorte combinada, um total de 416 pacientes descontinuou o estudo durante o seguimento. As principais razões de descontinuação foram transplante renal (n = 221), mudança do centro de diálise (n = 157), ou outras razões (n = 38). Além disso, houve 353 óbitos (185 entre pacientes em HD e 168 em pacientes com HDF-OL), principalmente devido a doença cardiovascular (51,56%), concretamente 3,97% por insuficiência cardíaca, 9,07% isquêmica cardiopatia, 3,12% trombose mesentérica, 12,18% acidente vascular encefálico, 10,76% arritmia, 1,98% arteriopatia periférica e 10,48% devido à morte súbita. Outras causas de mortes foram doenças infecciosas (16,43%), tumores (7,08%), doença gastrointestinal (5,10%) e outras causas (19,83%).

O estudo concluiu que a HDF-OL pós-diluição reduziu a mortalidade global e cardiovascular comparada à HD de alto fluxo em pacientes com HD incidente.

See 2018

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

See *et al.*, 2018 (70), desenvolveram um estudo observacional de coorte com objetivo de avaliar os benefícios do uso de HDF-OL de alto volume *versus* HD convencional em pacientes em tratamento com TRS.

Para isso, foram selecionados pacientes adultos (≥ 18 anos) que começaram o tratamento com HDF-OL ou HD na Austrália ou Nova Zelândia entre janeiro de 2000 e dezembro de 2014. Os dados dos pacientes foram censurados no momento da interrupção permanente da HD (isto é, transferência para DP, transplante renal, recuperação da função renal ou perda de seguimento) ou em dezembro de 2014. Pacientes que interromperam temporariamente o tratamento com HD (isto é, transplante renal ou DP com retorno à HD) foram removidos do conjunto de risco, mas foram reincluídos a partir do momento em que reiniciaram a terapia com HD.

O desfecho primário do estudo foi mortalidade por todas as causas, avaliada pelo tempo a partir do primeiro tratamento com HD até o óbito do paciente. A mortalidade por causa específica foi estimada usando a causa do óbito reportada no banco usado para a coleta de dados dos pacientes (ANZDATA). O tempo até o óbito por causas CV, como óbito devido a infarto, insuficiência cardíaca, parada cardíaca, edema pulmonar ou hipercalemia, foi considerado como desfecho secundário do estudo.

No total, 27.71 pacientes foram identificados. Desses, 269 pacientes foram excluídos devido à ausência de informação relacionada à modalidade de HD que o paciente estava sendo tratado e 472 pacientes foram excluídos do estudo devido a insuficiência de dados para uma ou mais covariáveis do modelo. Dessa forma, 26.961 pacientes foram incluídos na análise final (22.774 da Austrália e 4.187 da Nova Zelândia), com 4.110 pacientes sendo tratado pelo menos uma vez com HDF-OL (3.302 na Austrália e 808 na Nova Zelândia). Considerando as características do *baseline*, o país de residência do paciente foi um efeito modificador significativo de provisão de HDF-OL, sendo conduzidas análises estratificadas para Austrália e Nova Zelândia.

A mediana de acompanhamento do estudo foi de 5,31 anos (IQR: 2,87 a 8,36). A mediana de idade dos pacientes foi de 62 anos, sendo 61% deles homens. Comparado com a HD padrão, HDF-OL associou-se significativamente a um menor risco de mortalidade por todas as causas (HR ajustado para Austrália: 0,79; IC 95%: 0,72 a 0,87; $p < 0,001$; HR ajustado para Nova Zelândia: 0,88; IC 95%: 0,78 a 1,00; $p = 0,05$).

Um total de 3.957 pacientes vieram a óbito por causas CV (269 no grupo da HDF-OL e 3.688 na HD convencional). Em pacientes australianos, houve também uma associação entre a HDF-OL e a mortalidade cardiovascular reduzida (HR ajustado: 0,78; IC 95%: 0,64 a 0,95).

Nas análises por subgrupo, não houve interação significativa entre a mortalidade por todas as causas e qualquer subgrupo de pacientes em pacientes australianos. Nos pacientes da Nova Zelândia, HDF-OL foi associada a uma maior redução da mortalidade por todas as causas em pacientes com idade < 65 anos (HR: 0,76; IC 95%: 0,63 a 0,91) comparados com aqueles com \geq 65 anos de idade (HR: 1,04; IC 95%: 0,89 a 1,22; $p=0,004$). Além disso, também foi vista uma maior redução na mortalidade por todas as causas em pacientes diabéticos (HR: 0,84; IC 95%: 0,70 a 1,01) quando comparado a pacientes não diabéticos (HR: 0,94; IC 95%: 0,85 a 1,03; $p<0,001$).

Quanto à mortalidade por causas CV, não houve interação significativa entre mortalidade CV e qualquer subgrupo de pacientes em pacientes australianos. Nos pacientes da Nova Zelândia, HDF-OL foi associada com risco aumentado de mortalidade CV em pacientes com \geq 65 anos de idade (HR: 1,56; IC 95%: 1,23 a 1,99) comparados com aqueles com idade < 65 anos (HR: 0,88; IC 95%: 0,63 a 1,22; $p<0,001$). Pacientes não-diabéticos apresentaram risco aumentado de mortalidade CV (HR: 1,45, IC 95%: 1,19 a 1,78) em comparação aos pacientes diabéticos (HR: 0,96; IC 95%: 0,72 a 1,27; $p<0,001$).

Portanto, os autores concluíram que o uso de HDF-OL pode fornecer vantagens relacionadas a sobrevida do paciente, quando comparada ao uso de HD convencional em pacientes da Austrália e Nova Zelândia.

ANÁLISES COMBINADAS

Davenport 2015

Davenport *et al.*, 2015 (71), desenvolveram uma análise combinada dos estudos CONTRAST, TURKISH HDF-OL e ESHOL com objetivo de avaliar o impacto de diferentes métodos de padronização de volume de convecção de HDF-OL no paciente na sobrevida global e na mortalidade CV, em relação aos pacientes tratados com HD convencional.

As metodologias detalhadas dos estudos que compuseram a análise estão descritas previamente neste dossiê. Os desfechos primários da análise foram mortalidade CV e mortalidade por todas as causas.

No total, 2.793 pacientes foram avaliados. A média de idade dos pacientes foi de 64±15 anos, sendo 62% homens, 29% diabéticos e 35% com histórico de DCV. Durante o seguimento mediano de 2,5 anos (IC 95%: 1,9 a 3,0), 769 pacientes vieram a óbito, sendo 292 mortes por causas CV.

A mortalidade por todas as causas foi reduzida quando a dose convectiva não foi padronizada ou padronizada por área de superfície corporal e água corporal total; HRs (IC 95%) de 0,65 (0,51 a 0,82), 0,74 (0,58 a 0,93) e 0,71 (0,56 a 0,93) para aqueles que recebem doses convectivas mais elevadas, respectivamente.

Padronização por peso corporal ou índice de massa corporal não apresentou vantagem significativa de sobrevida. Volumes de convecção mais elevados foram geralmente associados a um maior benefício de sobrevida com o HDF-OL.

Dessa forma, concluiu-se que há um aumento na sobrevida para pacientes que estão em tratamento com HDF-OL com maiores volumes de convecção.

Peters 2016

Peters *et al.*, 2016 (54), analisaram de forma combinada os dados de quatro estudos clínicos randomizados (40,56,58,78) com o objetivo de avaliar os desfechos de mortalidade em pacientes em estágio final da DRC tratados com HDF-OL de alto volume.

Para isso, foram coletados dados individuais dos participantes de cada um dos quatro estudos clínicos randomizados, nos quais foram comparadas as modalidades de HDF-OL de alto volume e HD em pacientes em estágio final da DRC. O principal desfecho avaliado pelo estudo foi a mortalidade global, porém também foram avaliadas as mortalidades por causas cardiovasculares, infecções e morte súbita como desfechos secundários.

No total, 2.793 pacientes foram incluídos e avaliados em um acompanhamento mediano de 2,5 anos (Q1-Q3: 1,9 a 3,0). Dentre os 2.736 pacientes com dados avaliáveis, 1.367 receberam HDF-OL de alto volume e 1.369 receberam HD.

Após o acompanhamento mediano de 2,5 anos, 769 dos pacientes totais evoluíram para o óbito (359 no grupo HDF-OL de alto volume *versus* 410 no grupo HD), sendo 292 óbitos por causas cardiovasculares (128 no grupo HDF-OL de alto volume *versus* 164 no grupo HD), 112 mortes súbitas (56 em cada grupo) e 150 mortes por infecção (73 no grupo HDF-OL de alto volume *versus* 77 no grupo HD) (Tabela 15).

Tabela 15. Razão de risco, HR e IC 95% de mortalidade global e mortalidade por causa específica. Peters, 2016. (54)

Causa	HD			HDF-OL			HR (IC 95%) para HDF-OL <i>versus</i> HD
	n	Eventos	Eventos/100 pessoas-ano	n	Eventos	Eventos/100 pessoas-ano	
Todas as causas	1.369	410	12,10	1.367	359	10,45	0,86 (0,75 a 0,99)
Doença cardiovascular	1.302	164	4,84	1.289	128	3,73	0,77 (0,61 a 0,97)
Infecções	1.302	77	2,27	1.289	73	2,13	0,94 (0,68 a 1,30)
Morte súbita	1.302	56	1,65	1.289	56	1,63	0,99 (0,68 a 1,43)

HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração; HR: *Hazard Ratio*; IC: intervalo de confiança.

A HDF-OL foi associada a uma redução do risco de mortalidade global de 14% ([IC 95%: 1% a 25%], e mortalidade cardiovascular de 23% (IC 95%: 3% a 39%). O risco de morte súbita e morte por infecção não diferiu significativamente entre os grupos. Adicionalmente, pacientes com HDF-OL com maior volume de convecção obtiveram risco consideravelmente menor de mortalidade (

Tabela 16).

Tabela 16. HR e IC 95% para mortalidade global e por causa específica por volume de convecção ajustado à área de superfície corporal em L/1,73m² por tratamento, com HD padrão como referência. Peters, 2016. (54)

Mortalidade	HDF-OL: volume de convecção ajustado à área de superfície corporal (L/sessão)		
	< 19	19 a 23	> 23
Global			
-Não ajustada	0,91 (0,74 a 1,13)	0,88 (0,72 a 1,09)	0,73 (0,59 a 0,91)
-Ajustada	0,83 (0,66 a 1,03)	0,93 (0,75 a 1,16)	0,78 (0,62 a 0,98)
Cardiovascular			
-Não ajustada	1,00 (0,71 a 1,40)	0,71 (0,50 a 1,01)	0,69 (0,48 a 0,98)
-Ajustada	0,92 (0,65 a 1,30)	0,71 (0,49 a 1,03)	0,69 (0,47 a 1,00)
Infecções			
-Não ajustada	1,50 (0,93 a 2,41)	0,96 (0,56 a 1,65)	0,56 (0,30 a 1,08)
-Ajustada	1,50 (0,92 a 2,46)	0,97 (0,54 a 1,74)	0,62 (0,32 a 1,19)
Morte súbita			
-Não ajustada	1,24 (0,80 a 1,91)	0,91 (0,57 a 1,47)	0,60 (0,35 a 1,03)
-Ajustada	1,09 (0,69 a 1,74)	1,04 (0,63 a 1,70)	0,69 (0,39 a 1,20)

HDF-OL: hemodiafiltração online.

O estudo concluiu que o tratamento com HDF-OL de alto volume reduziu o risco de mortalidade em comparação com a terapia com HD, em pacientes em estágio final de DRC.

Nubé 2017

Nubé *et al.*, 2017 (55), realizaram uma análise dos dados combinados de quatro estudos clínicos randomizados (40,56,58,78), posterior ao estudo de Peters *et al.*, 2016 (54), com o objetivo de examinar a relação entre os efeitos da HDF-OL de alto volume *versus* HD nos desfechos de mortalidade por causa específica em pacientes em estágio final de DRC.

Com este intuito, foram utilizados dados de quatro estudos clínicos randomizados, comparando os efeitos de HDF-OL pós-diluição e HD em pacientes adultos em estágio final de DRC. Foram avaliados os desfechos de mortalidade global, mortalidade por causa específica por doenças cardiovasculares (cardíacas, não-cardíacas e indeterminadas), infecções, morte súbita e outras causas (morte por malignidades e pacientes que descontinuaram o tratamento dialítico).

Durante o período mediano de acompanhamento de 2,5 anos (variação interquartil: 1,9 a 3,0), 292 dos 2.793 pacientes totais morreram por doenças cardiovasculares, 150 por infecções, 112 de morte súbita e 215 por outras causas (Tabela 17).

Tabela 17. Número absoluto de mortes nos grupos tratados com HDF-OL e HD e diferença entre os grupos. Adaptado de Nubé, 2017. (55)

Mortalidade	Pacientes totais	HD	HDF-OL	Diferença entre HD e HDF-OL	HDF-OL: volume de convecção ajustado à área de superfície corporal (L/sessão)			
					Média de 22	< 19	19 a 23	> 23
Global	769	410	359	51	0,86 (0,75 a 0,99)	0,83 (0,66 a 1,03)	0,93 (0,75 a 1,16)	0,78 (0,62 a 0,98)
Cardiovascular	292	164	128	36	0,77 (0,61 a 0,97)	0,92 (0,65 a 1,30)	0,71 (0,49 a 1,03)	0,69 (0,47 a 1,00)
Cardíaca	135	81	54	27	0,64 (0,45 a 0,90)	0,95 (0,65 a 1,39)	0,69 (0,46 a 1,04)	0,70 (0,47 a 1,05)
Não-cardíaca	80	42	38	4	0,92 (0,60 a 1,43)	0,64 (0,26 a 1,55)	1,22 (0,67 a 2,23)	0,86 (0,47 a 1,78)
Indeterminada	77	41	36	5	0,90 (0,58 a 1,42)	0,82 (0,25 a 1,50)	1,20 (0,66 a 2,20)	0,85 (0,46 a 1,55)
Infecções	150	77	73	4	0,94 (0,68 a 1,30)	1,50 (0,92 a 2,46)	0,97 (0,54 a 1,74)	0,62 (0,32 a 1,19)
Morte súbita	112	56	56	0	0,99 (0,68 a 1,43)	1,09 (0,69 a 1,74)	1,04 (0,63 a 1,70)	0,69 (0,39 a 1,20)
Outras causas	215	113	102	9	0,88 (0,68 a 1,13)	0,67 (0,45 a 1,01)	1,13 (0,77 a 1,67)	0,87 (0,59 a 1,30)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da *Fresenius Medical Care*.

			HDF-OL: volume de convecção ajustado à área de superfície corporal (L/sessão)							
Mortalidade			Pacientes totais	HD	HDF-OL	Diferença entre HD e HDF-OL	Média de 22	< 19	19 a 23	> 23
Cardiovascular	incluindo	morte súbita	404	220	184	36	0,81 (0,65 a 1,00)	0,93 (0,66 a 1,30)	0,82 (0,59 a 1,14)	0,72 (0,51 a 1,00)

HD: hemodiálise; HDF-OL: hemodiafiltração online.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da *Fresenius Medical Care*.

A terapia com HDF-OL reduziu o risco de mortalidade global em 14% (IC 95%: 25; 1) e de mortalidade por doença cardiovascular em 23% (IC 95%: 39; 3). Os riscos de mortalidade global, por doença cardiovascular e morte súbita foram reduzidos de maneira proporcional ao aumento do volume de convecção ($p=0,02$, $0,07$ e $0,04$ para as respectivas mortalidades). No entanto, este padrão não foi observado para morte por infecções fatais ou outras causas ($p=0,15$ e $0,74$, respectivamente).

A HDF-OL foi associada à redução do risco de mortalidade cardiovascular (HR: 0,64; IC 95%: 0,61 a 0,90; $p=0,01$), mas não à mortalidade não-cardíaca (HR: 0,92; IC 95%: 0,60 a 1,43; $p=0,73$) e indeterminada (HR: 0,90; IC 95%: 0,58 a 1,45; $p=0,65$). Maiores volumes de convecção foram associados a menores riscos de mortalidade cardíaca e indeterminada em comparação a menores volumes ($p=0,03$ e $0,05$, respectivamente). Os eventos fatais anualizados por 100 paciente-anos estão representados na Tabela 18.

Tabela 18. Mortalidade global e cardiovascular/100 paciente-anos e NNT/ano na coorte HDF-OL de acordo com o volume de convecção. Nubé, 2017. (55)

Mortalidade	HD	HDF-OL: volume de convecção ajustado à área de superfície corporal (L/sessão)			
		Média de 22	< 19	19 a 23	> 23
Global/100 paciente-anos	12,10	10,45	10,94	10,78	8,96
Cardiovascular/100 paciente-anos	4,84	3,73	4,28	3,66	3,51
NNT/ano: global/cardiovascular	NA	61/90	86/178	75/84	32/75

HD: hemodiálise; HDF-OL: hemodiafiltração online; NNT: número necessário para tratar; NA: não avaliável.

Quanto aos eventos cardíacos, 38 pacientes evoluíram para o óbito por IM, 11 por arritmia, 31 por congestão e dois por causa não definida no grupo tratado com HG, enquanto no grupo tratado com HDF-OL estes valores corresponderam a 24, 5, 23 e 1, respectivamente (Tabela 19).

Tabela 19. Número absoluto de mortes cardíacas nos grupos HD e HDF-OL e diferença entre os grupos; HR e IC 95% para mortalidade cardiovascular cardíaca. Nubé, 2017. (55)

Causa cardíaca	HD	HDF	Diferença entre HD e HDF	HR (IC 95%)
Todas	82	53	27	0,64 (0,45 a 0,90)
Infarto do miocárdio, arritmia	49	29	20	0,58 (0,36 a 0,91)
Infarto do miocárdio	38	24	14	0,61 (0,37 a 1,02)

HD: hemodiálise; HDF-OL: hemodiafiltração online; HR: *Hazard Ratio*; IC: intervalo de confiança.

Os autores concluíram que há uma predominante redução do risco de mortalidade cardiovascular com HDF-OL pós-diluição em pacientes em estágio final de DRC.

ESTUDOS COM FOCO EM ASPECTOS ECONÔMICOS

Mazairac 2013

Mazairac *et al.*, 2013 (30), realizaram uma análise de custo-utilidade com base nos dados do estudo CONTRAST. Como descrito anteriormente, o estudo CONTRAST foi um ensaio controlado randomizado que comparou o tratamento com HDF-OL e HD de baixo fluxo em pacientes com DRC.

Os custos foram avaliados sob a perspectiva da sociedade. Os custos foram calculados por 3 meses em 2009 (1 euro = 1,43 US\$).

Os custos totais anuais para HDF-OL e HD foram de € 88.622 ± 19.272 e € 86.086 ± 15.945, respectivamente. O custo mais elevado do HDF-OL pode ser atribuído, principalmente, a despesas com descartáveis e controle de purificação da água. Em um período de 5 anos, o custo incremental por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) do HDF-OL *versus* HD foi € 287.679.

Levesque 2015

Levesque *et al.*, 2015 (72), desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar o custo-efetividade da HDF-OL de alto volume comparado com a HD de baixo fluxo em pacientes em estágio final da DRC. Este estudo foi baseado em um grupo de estudo paralelo, randomizado e controlado do *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal* do estudo CONTRAST.

A avaliação econômica foi conduzida durante 74 meses. O modelo de Markov foi utilizado para simular o custo e os benefícios em saúde em um horizonte temporal *lifetime*. O desfecho primário avaliado foi custo por QALY. A análise foi realizada sob a perspectiva do sistema público de saúde de Quebec.

No total, 130 pacientes foram randomizados para os grupos HDF-OL (n=67) e HD de baixo fluxo (n=63). Os custos do tratamento por um ano para HDF-OL e HD de baixo fluxo foram estimados em CA\$ 40.064 e CA\$ 42.017, respectivamente. Os custos do tratamento por sessão para HDF-OL e HD de baixo fluxo foram CA\$ 268,60 e CA\$ 256,12, respectivamente, resultando em um custo adicional de tratamento para o HDF-OL em comparação com HD de baixo fluxo de CA\$ 12,48 por sessão. Depois dos custos do tratamento, os custos com hospitalização representaram a segunda maior categoria de custos.

A razão de custo-utilidade do HDF-OL *versus* HD de baixo fluxo foi CA\$ 53.270 por QALY ganho em horizonte temporal *lifetime*. Essa proporção foi robusta na análise de sensibilidade.

O estudo conclui que HDF-OL de alto volume pode ser considerado custo-efetivo no tratamento de pacientes em estágio final da DRC no cenário canadense

4.5.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho conforme detalhado na tabela abaixo:

Tabela 20. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Mortalidade por todas as causas	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Mortalidade por causas CV	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Morbidade	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Biomarcadores de risco cardiovascular	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

CV: cardiovasculares; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

4.5.4. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

As Tabelas 21-24 resumem as principais características dos estudos selecionados.

Tabela 21. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Mostovaya 2014 (60)	Grooteman 2012 (56)	Mazairac 2013 (30)	Ok 2013 (58)	Maduell 2013 (40)
País onde estudo foi realizado	Holanda	Canadá	Holanda	Turquia	Espanha
Desenho	RS e metanálise	ECR	Econômico com base nos dados do estudo CONTRAST	ECR	ECR
População	Pacientes em HD e HDF-OL – 6 estudos incluídos	714 pacientes em estágio final da DRC (597 da Holanda, 102 do Canadá, e 15 da Noruega), idade superior a 18 anos e que tenham sido submetidos ao tratamento com HD de baixo fluxo duas ou três vezes por semana.	Pacientes com DRC.	782 pacientes com DRC, idade superior a 18 anos, submetidos à HD convencional durante três vezes por semana com um total de 12 horas/semanais.	Pacientes com idade superior a 18 anos, com doença renal em estágio terminal submetidos à HD convencional durante três vezes por semana por mais de 3 meses (n=906).
Intervenção e comparadores	HDF-OL vs. HD.	HDF-OL vs. HD de baixo fluxo	HDF-OL vs. HD de baixo fluxo	HDF-OL em pós diluição vs. HD de alto fluxo.	HDF-OL vs. HD.
Desfechos	Risco de mortalidade e mortalidade cardiovascular	<u>Primário:</u> - Mortalidade por todas as causas.	Custo-efetividade	<u>Primários:</u> - Mortalidade por qualquer causa e eventos cardiovasculares não fatais	<u>Primário:</u> - Mortalidade por qualquer causa.

Autor, data	Mostovaya 2014 (60)	Grooteman 2012 (56)	Mazairac 2013 (30)	Ok 2013 (58)	Maduell 2013 (40)
		<u>Secundários:</u> - Eventos cardiovasculares (mortalidade cardiovascular, IM não-fatal, AVE não-fatal, intervenção terapêutica coronária, em artérias carótidas e vascular, ou amputação)		(infarto, AVE, revascularização miocárdica, angina instável com necessidade de hospitalização). <u>Secundários:</u> - Mortalidade global e cardiovascular, complicações intradiálise, taxa de hospitalização, alterações nos parâmetros laboratoriais e medicamentos utilizados.	<u>Secundários:</u> - Mortalidade cardiovascular, todas as causas de hospitalização, tolerabilidade do tratamento, e dados laboratoriais.
Resultados	<u>Mortalidade</u> HDF-OL foi relacionado a uma diminuição no risco (RR: 0,84; IC 95%: 0,73-0,96).	<u>Mortalidade por todas as causas:</u> A incidência de mortalidade por todas as causas não foi influenciada pelo tipo de tratamento (121 por 1.000 pessoas-ano no grupo HDF-OL vs. 127 por 1.000 pessoas-ano em HD baixo fluxo; HR: 0,95; IC 95%: 0,75-1,20).	<u>Custo-efetividade</u> - Os custos totais anuais para HDF-OL e HD foram de € 88.622 ± 19.272 e € 86.086 ± 15.945, respectivamente. - Em um período de 5 anos, o custo incremental por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) do HDF-OL versus HD foi € 287.679	<u>Desfechos primários:</u> Não apresentaram resultados significativos. Entretanto, em análise post hoc, o tratamento com HDF-OL com volumes de substituição superiores a 17,4 L foi associado com um melhor desempenho cardiovascular e sobrevida global.	<u>Mortalidade por qualquer causa</u> - Taxa de mortalidade por todas as causas foi de 18,6% e 27,1% no grupo HDF-OL e HD, respectivamente. - Pacientes que alteraram a terapia para HDF-OL apresentaram risco de mortalidade por qualquer causa 30% menor (HR: 0,70; IC 95%: 0,53-0,92; p=0,01) comparado com pacientes que continuaram em HD.
	<u>Mortalidade cardiovascular</u> HDF-OL foi relacionado a uma diminuição no risco (RR: 0,73; IC 95%: 0,57-0,92).	<u>Eventos cardiovasculares</u> A incidência de eventos cardiovasculares foi de 127 por 1.000 pessoas-ano no grupo HDF-OL vs. 116 por 1.000 pessoas-ano em HD			

Autor, data	Mostovaya 2014 (60)	Grooteman 2012 (56)	Mazairac 2013 (30)	Ok 2013 (58)	Maduell 2013 (40)
	Análises posteriores dos três maiores ECR sugeriram uma relação inversa entre a magnitude do VC e o risco de mortalidade.	baixo fluxo (HR: 1,07; IC 95%: 0,83-1,39). Foi observado que mesmo após ajustes de alguns fatores de confundimento, a realização de HDF-OL de alto volume foi associado com menor causa de mortalidade.			<u>Mortalidade cardiovascular e mortalidade relacionada à infecção</u> - Apresentam redução no risco de 33% (HR: 0,67; IC 95%: 0,44-1,02; p=0,06) e 55% (HR: 0,45; IC 95%: 0,21-0,96; p=0,03), respectivamente, quando comparado com o grupo mantido em HD.
Limitações	-Busca restrita apenas ao PubMed; - Grande diferença entre os VCs fornecidos pelo HDF-OL pós e pré diluição.	Inclusão de pacientes sobreviventes	-	-	Não registrou o número de pacientes selecionados.
Nível de evidência/Grau de recomendação	1B/A	1B/ A	-	1B/ A	1B/A

DRC: doença renal crônica; ECR: ensaio clínico randomizado; HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração; HDF-OL: hemodiafiltração online; HR: *hazard risk*; IC: intervalo de confiança; IRE: Índice de resistência à eritropoietina; IPCW *Inverse Probability of Censoring Weighting*; RS: revisão sistemática; VC: volume de convecção; RR: risco relativo.

Tabela 22. Continuação dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Mercadal 2015 (61)	Morena 2017 (62)	Canaud 2006 (79)	Locatelli 2017 (64)	Panichi 2008 (65)
País onde estudo foi realizado	França	França	França	Multicêntrico (7 países; 263 centros)	Itália
Desenho	ECR	ECR aberto, prospectivo, randomizado e controlado	Observacional (prospectivo)	Estudo de mundo real com base na coorte DOPPS mais recente.	Observacional (prospectivo)
População	Pacientes em estágio final de DRC que foram tratados por mais de três meses (n=28.407).	381 pacientes (> 65 anos) em estágio final de DRC.	2.165 pacientes com DRC	8.567 pacientes a partir de 18 anos de idade tratados com HD ou HDF-OL. 2.012 (23%) em tratamento com HDF-OL.	757 pacientes em estágio final da DRC.
Intervenção e comparadores	HDF vs. HD.	HD de alto fluxo vs. HDF-OL.	HDF vs. HD	HDF (de baixo e alto volume) vs. HD.	BH, HDF e HDF-OL
Desfechos	Mortalidade global e Mortalidade cardiovascular	Primários: Tolerância Intradialítica Secundários: QVRS, biomarcadores de risco cardiovascular, morbidade e mortalidade	Taxa de mortalidade.	Taxa de mortalidade	Todas as causas de mortalidade, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares não fatais.
Resultados	<u>Mortalidade Global e Mortalidade cardiovascular:</u> - Em todos os pacientes tratados com HDF os HR foram de 0,84 e 0,73 (IC 95%) para mortalidade	<u>Tolerância Intradialítica</u> 84,9% e 84,1% dos pacientes tratados com HD de alto fluxo e HDF-OL, respectivamente, apresentaram pelo menos um EA.	<u>Mortalidade:</u> HDF-OL de alto volume diminuiu significativamente o risco de mortalidade em 35% em comparação a HD de baixo fluxo (RR= 0,65; p=0,01);	<u>Mortalidade</u> - A taxa de mortalidade foi de 14,8 por 100 paciente-anos. (1.988 óbitos).	Pacientes submetidos aos tratamentos com HDF-OL e HDF-OL apresentaram aumento significativo na sobrevida cumulativa ajustada quando

<p>global e cardiovascular, respectivamente.</p> <p>- Para pacientes tratados exclusivamente com HDF os valores de HR foram de 0,77 e 0,66 (IC 95:%) para mortalidade global e cardiovascular, respectivamente.</p> <p>- Em comparação à HD padrão, a HDF-OL de alto volume foi associada a maior sobrevida na população de pacientes franceses em estágio final de DRC.</p>	<p>- Foi observada uma ocorrência significativamente menor no grupo HDF-OL (23,1%; p=0,0004), com menos episódios de hipotensão sintomática intradialítica (p=0,002)</p> <p><u>QVRS, biomarcadores de risco cardiovascular, morbidade e mortalidade</u></p> <p>- A taxa mortalidade anual foi de 22,5% no grupo HD de alto fluxo e 18,9% no grupo HDF-OL (p=0,43) assim como a mortalidade cardiovascular (p=0,53).</p> <p>- No grupo HDF-OL houve melhora no controle de biomarcadores de doença metabólica óssea, nível de microglobulina-beta-2 e em mudança na concentração de albumina sérica.</p> <p>- O nível de fosfato pré-diálise diminuiu significativamente no braço HDF-OL comparado ao ao braço HD de alto fluxo, com variação significativa (p=0,01).</p>	<p>- O HR para mortalidade ajustado (IC 95%) para HDF-OL de alto volume vs. HD foi de 1,08 (0,92 a 1,28).</p> <p>- O uso de HDF-OL de alto volume mostrou-se semelhante ao uso de HD.</p> <p>comparados à HD com BHD (p<0,01).</p>
--	---	---

Limitações	-	-	-	Classificação inadequada de pacientes que descontinuaram o tratamento com HDF-OL como pacientes tratados com HD.	Viés na população do estudo e falta de uma medição múltipla de proteína C-reativa.
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/ B	2B/B	2B/B

DRC: doença renal crônica; ECR: ensaio clínico randomizado; HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração; HDF-OL: hemodiafiltração online; HR: *hazard risk*; IC: intervalo de confiança; IRE: Índice de resistência à eritropoietina; IPCW *Inverse Probability of Censoring Weighting*; RS: revisão sistemática; VC: volume de convecção; RR: risco relativo.

Tabela 23. Continuação dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Imamović 2014 (66)	Siriopol 2015 (67)	Canaud 2015 (80)	Canaud 2015 (68)	Maduell 2017 (69)
País onde estudo foi realizado	Países Balcãs (Bósnia, Herzegovina, Eslovênia e Sérvia)	Romênia	França	Multicêntrico (12 países; 368 centros)	Espanha
Desenho	Observacional	Observacional (retrospectivo)	Epidemiológico	Epidemiológico	Epidemiológico
População	442 pacientes submetidos à HD de alto fluxo ou HDF-OL.	<p>Coorte prevalente: 1.546 pacientes em diálise (1.322 em HD e 224 em HDF-OL)</p> <p>Coorte incidente: 2.447 pacientes começaram a diálise (2.181 em HD e 266 em HDF-OL) durante o período do estudo.</p>	4.876 pacientes em HD de alto fluxo e HDF-OL de alto volume.	2.293 pacientes incidentes de DRC.	3.075 pacientes incidentes em tratamento dialítico. 2.029 pacientes no grupo HD e 1.046 no grupo HDF-OL.
Intervenção e comparadores	HD de alto fluxo, HDF-OL de baixo volume e HDF de alto volume.	HDF-OL vs. HD	HD de alto fluxo vs. HDF-OL de alto volume.	HDF-OL pós-diluído	HDF-OL pós-diluição vs. e HD de alto fluxo.
Desfechos	<p>Primários:</p> <p>- Mortalidade por qualquer causa.</p> <p>-Secundários:</p> <p>- Níveis de hemoglobina, valores</p>	Mortalidade	País, idade, gênero, IMC, hemoglobina, albumina e índice de comorbidade de <i>Charlson</i> .	Variação de VC e sobrevida.	<p>Primários:</p> <p>Mortalidade global</p> <p>Secundários:</p> <p>Mortalidade cardiovascular</p>

Autor, data	Imamović 2014 (66)	Siriopol 2015 (67)	Canaud 2015 (80)	Canaud 2015 (68)	Maduell 2017 (69)
	de albumina, ESA, consumo e IRE, mudando de pacientes de HD de alto fluxo para HDF-OL.				
Resultados		<u>Coorte prevalente:</u> Tratamento com HDF-OL apresentou redução na mortalidade nas análises de sobrevida univariada e multivariada em comparação com o tratamento com HD (HR: 0,67; IC 95%: 0,46-0,96 versus HR: 0,58; IC 95%: 0,36-0,93, respectivamente). Grupo HDF-OL tiveram maiores taxas de pressão e volume de sangue processado. HD apresentaram as maiores incidências de morte	As causas de mortalidade foram principalmente cardiovasculares (39% no grupo HD; 37% no grupo HDF-OL de alto volume), seguido de infecção (19% no grupo HD; 11% em HDF-OL de alto volume), câncer (3% no grupo HD; 5% em HDF-OL de alto volume) e outras complicações (39% no grupo HD; 48% em HDF-OL de alto volume). IPCW mostrou vantagem estatisticamente significativa na sobrevida para os pacientes tratados com HDF-OL de alto volume (OR: 0,501; IC 95%: 0,366-0,684; p<0,001).	A taxa relativa de sobrevida de pacientes tratados com HDF-OL, aumentou para aproximadamente 55 l/semana de VC e continuou elevada até 75 l/semana. Concentração de β 2-microglobulina pré-diálise mostrou diminuição praticamente linear na concentração do marcador, enquanto houve aumento do CV de 40 para 75 l/semana. Análise dos níveis de proteína C-reativa mostrou uma diminuição sobre a mesma variação de VC.	<u>Mortalidade global:</u> - Pacientes tratados com HDF-OL manifestaram redução da mortalidade global em 24% (HR: 0,76; IC 95%: 0,62 a 0,94; p=0,01). - Foram relatados 353 óbitos (185 entre pacientes em HD e 168 em pacientes com HDF-OL). <u>Mortalidade cardiovascular</u> - Pacientes tratados com HDF-OL manifestaram redução da mortalidade cardiovascular em 33% (HR: 0,67; IC 95%: 0,50 a 0,90; p=0,008).
	HDF-OL está associada a reduções significativas no IRE e no consumo de AEEs. Somente HDF-OL de alto volume foi associado com melhora da sobrevida comparado com a HD de alto fluxo.	<u>Coorte incidente:</u> Pacientes no grupo HDF-OL mantiveram o risco reduzido para todas as causas de mortalidade (HR: 0,20; IC 95%: 0,11-0,38 no modelo univariável, e HR: 0,24; IC 95%:	Benefícios maiores foram observados para alguns subgrupos de pacientes tratados com HDF-OL de alto volume.		

Autor, data	Imamović 2014 (66)	Siriopol 2015 (67)	Canaud 2015 (80)	Canaud 2015 (68)	Maduell 2017 (69)
		0,13-0,46 no modelo multivariado). Idade e diabetes foram associados com a morte. Na análise multivariada, o tipo de TRS manteve associação com o risco de mortalidade.			- HDF-OL pós-diluição reduziu a mortalidade global e cardiovascular comparada à HD de alto fluxo em pacientes com HD incidente.
Limitações	Apenas associa HDF-OL com a redução da taxa de mortalidade comparado ao HD de alto volume, entretanto não demonstra a relação.	Modelo do estudo; população do estudo jovem e com poucas comorbidades; falta de análise do efeito do HDF-OL na mortalidade cardiovascular.	Modelo do estudo.	Prescrição homogenia dos VCs; Tamanho pequeno da população.	-
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B	2B/B	2B/B

DRC: doença renal crônica; ECR: ensaio clínico randomizado; HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração; HDF-OL: hemodiafiltração online; HR: *hazard risk*; IC: intervalo de confiança; IRE: Índice de resistência à eritropoietina; IPCW *Inverse Probability of Censoring Weighting*; RS: revisão sistemática; VC: volume de convecção; RR: risco relativo.

Tabela 24. Continuação dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	See 2018 (70)	Davenport 2015 (71)	Peters 2016 (54),	Nubé 2017 (55)
País onde estudo foi realizado	Austrália e Nova Zelândia	Reino Unido	Reino Unido	Multicêntrico
Desenho	Estudo de coorte observacional	Análise combinada dos estudos CONTRAST, TURKISH HDF-OL e ESHOL	Análise combinada de estudos clínicos randomizados (40,56,58,78)	Análise combinada de estudos clínicos randomizados (40,56,58,78)
População	26.961 pacientes que começaram o tratamento com HDF-OL ou HD na Austrália (n=22.774) ou Nova Zelândia (n=4.187) entre janeiro de 2000 e dezembro de 2014.	2.793 pacientes, 62% homens, 29% diabéticos e 35% com histórico de DCV.	2.736 pacientes em tratados com HDF-OL de alto volume e HD no estágio final da DRC.	2.793 pacientes adultos em estágio final de DRC.
Intervenção e comparadores	HDF-OL de alto volume vs. HD convencional.	HDF-OL vs. HD convencional.	HDF-OL vs. HD.	HDF-OL de alto volume pós-diluição vs. HD
Desfechos	Primários: Mortalidade por todas as causas. Secundários: Mortalidade cardiovascular	Mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas.	Primário: Mortalidade global Secundários: Mortalidade cardiovascular, infecções e morte súbita	Mortalidade global, mortalidade doenças cardiovasculares, infecções, morte súbita e outras causas.
Resultados	<u>Mortalidade por todas as causas</u>	<u>Mortalidade Global e Mortalidade Cardiovascular</u>	<u>Mortalidade global</u>	<u>Mortalidade global, mortalidade doenças cardiovasculares,</u>

Autor, data	See 2018 (70)	Davenport 2015 (71)	Peters 2016 (54),	Nubé 2017 (55)
	<p>Comparado com a HD convencional, HDF-OL associou-se significativamente a um menor risco de mortalidade por todas as causas.</p> <p>- HR ajustado para Austrália: 0,79; IC 95%: 0,72 a 0,87; p<0,001;</p> <p>- HR ajustado para Nova Zelândia: 0,88; IC 95%: 0,78 a 1,00; p=0,05).</p> <p><u>Mortalidade cardiovascular</u></p> <p>- 3.957 pacientes vieram a óbito por causas cardiovasculares (269 no grupo da HDF-OL e 3.688 na HD convencional).</p> <p>- Em pacientes australianos, houve também uma associação entre a HDF-OL e a mortalidade cardiovascular reduzida (HR ajustado: 0,78; IC 95%: 0,64 a 0,95).</p> <p>- HDF-OL pode fornecer vantagens relacionadas a sobrevida do paciente, quando comparada ao uso de</p>	<p>- 769 pacientes vieram a óbito, sendo 292 mortes por causas cardiovasculares.</p> <p>- A mortalidade por todas as causas foi reduzida quando a dose convectiva não foi padronizada ou padronizada por área de superfície corporal e água corporal total; HRs (IC 95%) de 0,65 (0,51 a 0,82), 0,74 (0,58 a 0,93) e 0,71 (0,56 a 0,93) para aqueles que recebem doses convectivas mais elevadas, respectivamente.</p> <p>- Aumento na sobrevida para pacientes que estão em tratamento com HDF-OL com maiores volumes de convecção.</p>	<p>- 769 dos pacientes totais evoluíram para o óbito (359 no grupo HDF-OL de alto volume <i>versus</i> 410 no grupo HD).</p> <p>- A HDF-OL foi associada a uma redução do risco de mortalidade global de 14% (IC 95%: 1% a 25%).</p> <p>- HDF-OL de alto volume reduziu o risco de mortalidade em comparação com a terapia com HD, em pacientes em estágio final de DRC.</p> <p><u>Mortalidade cardiovascular, infecções e morte súbita</u></p> <p>- 292 óbitos por causas cardiovasculares (128 no grupo HDF-OL de alto volume <i>versus</i> 164 no grupo HD), 112 mortes súbitas (56 em cada grupo) e 150 mortes por infecção (73 no grupo HDF-OL de alto volume <i>versus</i> 77 no grupo HD).</p> <p>- A HDF-OL foi associada a uma redução da mortalidade cardiovascular de 23% (IC 95%: 3% a 39%).</p> <p>- O risco de morte súbita e morte por infecção não diferiu significativamente entre os grupos.</p>	<p><u>infecções, morte súbita e outras causas</u></p> <p>- A terapia com HDF-OL reduziu o risco de mortalidade global em 14% (IC 95%: 25; 1) e de mortalidade por doença cardiovascular em 23% (IC 95%: 39; 3).</p> <p>- A HDF-OL foi associada à redução do risco de mortalidade cardiovascular (HR: 0,64; IC 95%: 0,61 a 0,90; p=0,01), mas não à mortalidade não-cardíaca e indeterminada.</p> <p>-Os riscos de mortalidade global, por doença cardiovascular e morte súbita foram reduzidos de maneira proporcional ao aumento do volume de convecção (p=0,02, 0,07 e 0,04 para as respectivas mortalidades).</p> <p>-Maiores volumes de convecção foram associados a menores riscos de mortalidade cardíaca e indeterminada em comparação a menores volumes (p=0,03 e 0,05, respectivamente).</p>

Autor, data	See 2018 (70)	Davenport 2015 (71)	Peters 2016 (54),	Nubé 2017 (55)
	HD convencional em pacientes da Austrália e Nova Zelândia.			
Limitações	-	-	.	-
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B	

DRC: doença renal crônica; ECR: ensaio clínico randomizado; HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração; HDF-OL: hemodiafiltração online; HR: *hazard risk*; IC: intervalo de confiança; IRE: Índice de resistência à eritropoietina; IPCW *Inverse Probability of Censoring Weighting*; RS: revisão sistemática; VC: volume de convecção; RR: risco relativo.

4.6. Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas elegíveis, de acordo com a pergunta PICO, que foram publicadas após a data final da busca da revisão sistemática. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Shroff, 2019

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Shroff *et al.*, 2019 (81), desenvolveram um estudo observacional com objetivo de comparar o uso de HD *versus* HDF-OL pós-diluição em crianças.

Para isso, foram incluídos pacientes entre 5 e 20 anos em tratamento com HDF-OL pós-diluição ou HD por, pelo menos, 12 meses. Os desfechos avaliados foram variação anualizada da espessura íntima-média carotídea pelo escore do desvio padrão (cIMT SD score) e da altura pelo escore do desvio padrão (*height* SD score).

Entre setembro de 2013 e janeiro de 2016, 190 crianças foram recrutadas de 28 centros de diálise pediátricos em 10 países. Um total de 78 crianças (74%) tratadas com HD e 55 crianças (77%) tratadas com HDF-OL completaram um ano de acompanhamento. Houve 44 desistências, sendo 35 delas após transplante. Quatro crianças trocaram de tratamento, sendo movidas para o grupo tratado com HD devido a problemas relacionados à qualidade da água nos centros de diálises.

Quanto o cIMT SD score, no *baseline*, não houve diferença entre os grupos. Em um ano de acompanhamento, o cIMT SD score aumentou pela mediana em 0,41 no grupo HD e diminuiu - 0,07 no grupo HDF ($p=0,02$), resultando em uma diferença significativa entre os grupos em 12 meses ($p<0,01$). Após o ajuste para potenciais confundidores, idade, sexo, país, fluxo sanguíneo e qualidade da água, usando a abordagem do escore de propensão, crianças em tratamento com HD apresentaram um maior aumento (+0,47) na variação anualizada de cIMT SD score (IC 95%: 0,07 a 0,87; $p=0,02$), quando comparado a pacientes em tratamento com HDF.

Ainda, considerando o *height* SD score, no *baseline* não houve diferença entre os grupos de crianças tratados com HD ou HDF-OL. A variação anualizada de *height* SD score permaneceu estática no grupo HD, porém apresentou uma aumento estatisticamente significativa no grupo

tratado com HDF-OL (variação: -0,16; $p=0,02$). Dessa forma, viu-se que pacientes em tratamento com HDF-OL eram mais altos *versus* pacientes tratados com HD. Apesar do *status* de puberdade não ter sido avaliado, em pacientes a partir de 13 anos de idade, a variação anualizada de *height SD score* foi significativa entre os grupos do estudo (variação HD: -0,01 e variação HDF-OL: +0,15; $p=0,005$).

Um total de 15% e 25% dos pacientes em tratamento com HD e HDF-OL, respectivamente, estavam em tratamento com hormônio de crescimento ($p=0,18$). Ainda, a coorte em tratamento com HDF-OL apresentou menor microglobulina b2, hormônio paratireóideo e proteína C-reativa de alta sensibilidade em 1 ano; menos cefaleias, tonturas ou câibras; e menor tempo de recuperação pós-diálise.

O estudo concluiu que HDF-OL foi associada à ausência de progressão em medidas vasculares, quando comparada a progressão vista em pacientes tratados com HD, bem como no aumento da altura dos pacientes. Este último não foi observado na coorte tratada com HD.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através de uma revisão sistemática da literatura, o uso de HDF-OL foi avaliado em pacientes com DRC dependentes de diálise. Em relação aos resultados que avaliaram a eficácia e a segurança do uso de HDF-OL, foram incluídos 21 estudos, sendo 19 clínicos e dois com enfoques econômicos.

De acordo com as evidências científicas, o estudo DOPPS (79), RISCAVID (65), análise do EUCLID (67) e o estudo realizado por Imamovic *et al.* (66) demonstraram que o tratamento com HDF-OL de alto volume (DOPPS: fluido de substituição >15 L/sessão; RISCAVID: fluido de substituição 23 ± 3 L/sessão; EUCLID: média de VC 22,2 L; Imamovic *et al.*, fluido de substituição >20,4 L/sessão) foram associados à redução significativa do risco de mortalidade em pacientes em estágio final da DRC incidente e prevalente quando comparados àqueles tratados com HD.

Em uma análise observacional com a população DOPPS (fase 4 e 5), encontrou-se uma taxa de mortalidade de 14,8 por 100 paciente-anos. Em modelos não ajustados, apenas estratificados pela fase DOPPS e país, o HR para mortalidade (IC 95%) de HDF-OL de alto volume *versus* HD foi de 0,90 (0,75 a 1,08) e HR para mortalidade ajustado (IC 95%) de 1,08 (0,92 a 1,28). (64) Ainda, em um estudo epidemiológico desenvolvido para avaliar a mortalidade em pacientes tratados com HD *versus* HDF-OL de alto volume, concluiu-se que HDF-OL pós-diluição reduziu a mortalidade global e cardiovascular comparada a HD de alto fluxo em pacientes incidentes em HD. Houve 353 óbitos (185 entre pacientes em HD e 168 em pacientes com HDF-OL), principalmente devido a doença cardiovascular (51,56%). Outras causas de mortes foram doenças infecciosas (16,43%), tumores (7,08%), doença gastrointestinal (5,10%) e outras causas (19,83%). (69)

Em pacientes idosos em estágio final de DRC, a tolerância intradialítica com o uso de HDF-OL *versus* HD foi melhor no grupo tratado com HDF-OL, com ocorrência significativamente menor de EAs (23,1%; $p=0,0004$), sendo relatados menos episódios de hipotensão sintomática intradialítica ($p=0,002$) e espasmo muscular ($p=0,03$). (62)

Adicionalmente, os três grandes ensaios clínicos randomizados, estudo CONTRAST ($n = 714$), *Turkish HDF-OL Study* ($n = 782$) e ESHOL ($n = 906$) compararam HDF-OL pós-diluição com HD em relação ao risco de mortalidade global e eventos cardiovasculares. (40,56,58) Análise *post-hoc* dos três estudos demonstraram um benefício na sobrevida para os pacientes tratados com HDF-OL, que atingiram os maiores volumes de convecção por sessão (HDFS: >19,5 L/tratamento [HR:

0,54; IC 95% 0,31–1,93] (58); CONTRAST: >21,95 L/tratamento [HR: 0,61; IC 95%: 0,38–0,98] (56); ESHOL: 23,1–25,5 L/tratamento [HR: 0,60; IC 95%: 0,39–0,90] e > 25,4 L/tratamento [HR: 0,55; IC 95%: 0,34–0,84], quando comparado com o tratamento com HD. (40) Ainda, em comparação à HD padrão, a HDF-OL de alto volume foi associada a melhor sobrevida na população de pacientes franceses em estágio final de DRC. (61)

Em duas análises agrupadas de quatro estudos clínicos (40,56,58,78) com pacientes em estágio final de DRC, sendo uma desenvolvida por Peters *et al.*, 2016 (54) e outra por Nubé *et al.*, 2017 (55), observou-se uma predominante redução do risco de mortalidade com o tratamento com HDF-OL de alto volume, em comparação com a terapia com HD (54), sendo essa redução mais evidenciada na mortalidade por causas cardiovasculares. (55)

Em um estudo de coorte desenvolvido por See *et al.*, 2018 (70), notou-se que o uso de HDF-OL pode fornecer vantagens relacionadas a sobrevida do paciente, quando comparada ao uso de HD convencional. De acordo com os resultados do estudo, HDF-OL foi associado a uma maior redução da mortalidade por todas as causas em pacientes com idade < 65 anos (HR: 0,76; IC 95%: 0,63 a 0,91) comparados com aqueles com ≥ 65 anos de idade (HR: 1,04; IC 95%: 0,89 a 1,22; p=0,004). Além disso, também foi vista uma maior redução na mortalidade por todas as causas em pacientes diabéticos (HR: 0,84; IC 95%: 0,70 a 1,01) quando comparado a pacientes não diabéticos (HR: 0,94; IC 95%: 0,85 a 1,03; p<0,001). Quanto à mortalidade por causas CV, nos pacientes da Nova Zelândia, HDF-OL foi associada com risco aumentado de mortalidade CV em pacientes com ≥ 65 anos de idade (HR: 1,56; IC 95%: 1,23 a 1,99) comparados com aqueles com idade < 65 anos (HR: 0,88; IC 95%: 0,63 a 1,22; p<0,001). Pacientes não-diabéticos apresentaram risco aumentado de mortalidade CV (HR: 1,45, IC 95%: 1,19 a 1,78) em comparação aos pacientes diabéticos (HR: 0,96; IC 95%: 0,72 a 1,27; p<0,001).

Vale ressaltar que, considerando resultados para o desfecho de qualidade de vida, notou-se a presença de resultados levemente desfavoráveis ao uso de HDF-OL. Entretanto, os estudos nos quais esse desfecho é contemplado apresenta limitações metodológicas que podem justificar os resultados encontrados. O estudo desenvolvido por Locatelli *et al.*, 2017 (64), um estudo que utilizou dados do estudo DOPPS, apresenta como limitação a natureza observacional do estudo, sendo possível que o ajuste do modelo tenha falhado em explicar adequadamente os fatores de confundimento, fazendo com que esses fatores continuem interferindo nos resultados encontrados. Além disso, o estudo Mazairac *et al.*, 2013 (30), indicou que a variabilidade na QVRS pode estar subestimada na população do estudo devido à ausência de dados de 7% da

população. Dessa forma, pode-se especular um possível aumento da diferença entre HDF-OL e HD durante um período de acompanhamento prolongado.

Por fim, considerando a publicação da iniciativa SONG, onde os desfechos considerados criticamente mais importantes na perspectiva dos próprios pacientes em diálise foram fadiga, doença cardiovascular, acesso vascular e mortalidade, o uso de HDF-OL poderia contribuir para o alcance deste objetivos principalmente pela redução do risco de mortalidade, especialmente cardiovascular, em comparação com a terapia com HD. (54,55)

Desta forma, os dados disponíveis sugerem benefícios clínicos no uso do HDF-OL em pacientes em estágio avançado da DRC (DRC 5D).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bastos M, Kirsztajn G. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):93–108.
2. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(2):248–53.
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease 3: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382:260–72.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 37 p.
5. Cherchiglia M, Machado E, Szuster D, Andrade E, Acúrcio F, Caiaffa W, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. *Rev Saúde Pública.* 2010;44(4):639–49.
6. National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 182 - Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2015.
7. United States Renal Data System (USRDS). Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. In: *USRDS Annual Data Report.* USRDS; 2017.
8. Summary of recommendation statements - Chapter 1: definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):5–14.
9. Del Vecchio M, Giodarna G, Pedrini L, Marcelli D, Sisti N. Elements for economic evaluation on online Hemodiafiltration (ol-HDF) versus standard Haemodialysis to treat patients with End-Stage Renal Disease (ESRD). *Ital J Public Health.* 2012;9(4 Suppl. 1):S1–50.
10. Sanyaolu A, Okorie C, Annan R, Turkey H, Akhtar N, Gray F, et al. Epidemiology and management of chronic renal failure: a global public health problem. *Biostat Epidemiol Int J.* 2018;1(1):11–6.
11. Snyder J, Foley R, Collins A. Prevalence of CKD in the United States: a sensitivity analysis using the national Health and nutrition examination survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):218–28.
12. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, Callaghan AO, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plosone.* 2016;11(7):e0158765.
13. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–128.
14. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015;385(9981):1975–82.

15. Ministério da Saúde (Brasil). Seção E - Parâmetros de Programação das Ações De Saúde na Rede de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT). Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
16. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Censo de diálise SBN 2017. São Paulo: SBN; 2017. 44 p.
17. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. J Bras Nefrol. 2017;39(3):261–6.
18. Bastos RMR, Bastos MG. Prevalência Da Doença Renal Crônica Nos Estágios 3 , 4 E 5 Em Adultos. Rev Assoc Med Bras. 2009;55(1):4–8.
19. Oliveira MP, Kusumota L, Marques S, De Ribeiro RCHM, Rodrigues RAP, Haas VJ. Trabalho e qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes em diálise peritoneal. ACTA Paul Enferm. 2012;25(3):352–7.
20. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin D a., Locatelli F, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). Kidney Int. 2003;64(1):339–49.
21. Castro M, Caiuby AVS, Draibe SA, Canziani MEF. Qualidade de vida de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise avaliada através do instrumento genérico SF-36. Rev Assoc Med Bras. 2003;49(3):245–9.
22. Mollaoglu M, Deveci G. Archives of Renal Diseases and Management Quality of Life in Patients with Chronic Renal Failure and Some Affecting Factors. Arch Ren Dis Manag. 2017;3(1):12–9.
23. Cherchiglia M, Gomes IC, Alvares J, Guerra Junior A, Acúrcio F, Andrade E, et al. Determinantes dos gastos com diálises no Sistema Único de Saúde , Brasil , 2000 a 2004. Cad Saúde Pública. 2010;26(8):1627–41.
24. United States Renal Data System (USRDS). Chapter 9: Healthcare Expenditures for Persons with ESRD. In: USRDS Annual Data Report. USRDS; 2017. p. 433–40.
25. Sesso R, da Silva CB, Kowalski SC, Manfredi SR, Canziani ME, Draibe S a, et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. Int J Technol Assess Heal Care. 2007;23(1):126–30.
26. Peixoto E, Lamounier TDC. Métodos laboratoriais para a identificação da insuficiência renal crônica. Acta Ciências e Saúde. 2014;02:39–52.
27. Canaud B. The early years of on-line HDF: How did it all start? How did we get here? Contrib Nephrol. 2011;175:93–109.
28. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Hemodiálise [Internet]. 2015. Available from: <http://www.sbn.org.br/publico/hemodialise>
29. Ministério da Saúde (Brasil). Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Insuficiência renal (doença renal crônica) [Internet]. Dicas em Saúde. 2011. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/dicas/228_insuf_renal2.html
30. 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.
31. Leber H, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schütterle G. Hemodiafiltration*: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis. Artif Organs. 1978;2(2):150–3.

32. Van Der Weerd NC, Penne EL, Van Den Dorpel M a., Grooteman MPC, Nube MJ, Bots ML, et al. Haemodiafiltration: promise for the future? *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):438–43.
33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica - DRC no sistema único de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 37 p.
34. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). RRT and conservative management: Cost-effectiveness analysis: HDF versus high flux HD. NICE Guideline NG107. Geneva: NICE; 2018. 55 p.
35. Breidthardt T, Moser-Bucher CN, Praehauser C, Garzoni D, Bächler K, Steiger J, et al. Morbidity and mortality on chronic haemodialysis: a 10-year Swiss single centre analysis. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13150.
36. Libetta C, Sepe V, Esposito P, Galli F, Dal Canton A. Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. *Clin Biochem*. 2011;44(14–15):1189–98.
37. Streja E, Kovesdy CP, Molnar MZ, Norris KC, Greenland S, Nissenson AR, et al. Role of nutritional status and inflammation in higher survival of African American and Hispanic hemodialysis patients. *Am J kidney Dis*. 2011;57(6):883–93.
38. Wagner M, Ansell D, Kent DM, Griffith JL, Naimark D, Wanner C, et al. Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J kidney Dis*. 2011;57(6):894–902.
39. Amemiya N, Ogawa T, Otsuka K, Ando Y, Nitta K. Comparison of serum albumin, serum C-reactive protein, and pulse wave velocity as predictors of the 4-year mortality of chronic hemodialysis patients. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(12):1071–9.
40. 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.
41. Canaud B, Bowry SK. Emerging clinical evidence on online hemodiafiltration: does volume of ultrafiltration matter? *Blood Purif*. 2013;35(1–3):55–62.
42. Ledebro I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration - Optimal efficiency and safety. *NDT Plus*. 2010;3(1):8–16.
43. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, et al. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(Suppl. 5):3–11.
44. Canaud B. Online hemodiafiltration. Technical options and best clinical practices. *Contrib Nephrol*. 2007;158:110–22.
45. The FHN Trial Group. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *New Engl J Med*. 2010;363(24):2287–300.
46. Yamashita AC. Mechanisms of solute and fluid removal in hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2007;158:50–6.
47. Maduell F, Del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Alberio MD, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(5):1202–7.
48. Canaud B. Effect of online hemodiafiltration on morbidity and mortality of chronic kidney disease patients. *Contrib Nephrol*. 2007;158:216–24.

49. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel M a., Grooteman MPC, 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.
50. Davenport A, Gardner C, Delaney M. The effect of dialysis modality on phosphate control: Haemodialysis compared to haemodiafiltration. the Pan Thames Renal Audit. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):897–901.
51. Pedrini LA, De Cristofaro V, Comelli M, Casino FG, Prencipe M, Baroni A, et al. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2617–24.
52. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):645–54.
53. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif.* 2002;20:357–63.
54. 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.
55. 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.
56. Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AHA, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1087–96.
57. Canaud B, Bayh I, Marcelli D, Ponce P, Merello JI, Gurevich K, et al. Improved survival of incident patients with high-volume haemodiafiltration: a propensity-matched cohort study with inverse probability of censoring weighting. *Nephron.* 2015;129(3):179–88.
58. 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.
59. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
60. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MPC, et al. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial.* 2014;27(2):119–27.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
 64. 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.
 65. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(7):2337–43.
 66. Imamović G, Hrvačević R, Kapun S, Marcelli D, Bayh I, Grassmann A, et al. Survival of incident patients on high-volume online hemodiafiltration compared to low-volume online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(6):1191–200.
 67. Siriopol D, Canaud B, Stuard S, Mircescu G, Nistor I, Covic A. New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):294–301.
 68. 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;1–9.
 69. Maduell F, Varas J, Ramos R, Martin-Malo A, Pérez-García R, Berdud I, et al. Hemodiafiltration Reduces All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Propensity-Matched Cohort Study. *Am J Nephrol.* 2017;46(4):288–97.
 70. 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.* 2018;[Epub ahead of print].
 71. 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.
 72. 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;
 73. SONG Initiative. The Song Handbook: For establishing and implementing core outcomes in clinical trials across the spectrum of Chronic Kidney Disease [Internet]. 1.0. Sydney; 2017. 42 p. Available from: songinitiative.org/reports-and-publications/%0ATHE
 74. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int.* 1996;50(4):1293–302.
 75. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini L a, et al. Hemofiltration and

- hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1798–807.
76. Wizemann V, Külz M, Techert F, Nederlof B. Efficacy of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(Suppl. 4):27–30.
 77. Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AHA, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):1087–96.
 78. Canaud B, Jausson I, Cristol J. Clinical tolerance of online HDF and impact on morbidity and cardiovascular risk factors in ESRD patients of 65 and more years old. 2004.
 79. 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.
 80. Canaud B, Bayh I, Marcelli D, Ponce P, Merello JI, Gurevich K, et al. Improved survival of incident patients with high-volume haemodiafiltration: a propensity-matched cohort study with inverse probability of censoring weighting. *Nephron*. 2015;129(3):179–88.
 81. 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 [Internet]*. 2019;ASN.2018100990. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2018100990>
 82. Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para utilização de literatura médica: fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Porto Alegre: Artmed; 2006.
 83. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
 84. Tiranathanagul K, Susantitaphong P, Srisawat N, Mahatanan N, Tungsanga K, Praditpornsilpa K, et al. Ten-Year Survival of End-Stage Renal Disease Patients Treated with High-Efficiency Online Hemodiafiltration: A Cohort Study of a Center in South East Asia. *Nephron*. 2018;139(2):150–8.
 85. Donadio C, Kanaki A, Sami N, Tognotti D. High-Flux Dialysis: Clinical, Biochemical, and Proteomic Comparison with Low-Flux Dialysis and On-Line Hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2017;44(2):129–39.
 86. Hill KE, Kim S, Crail S, Elias TJ, Whittington T. A comparison of self-reported quality of life for an Australian haemodialysis and haemodiafiltration cohort. *Nephrology*. 2017;22(8):624–30.
 87. Smith JR, Zimmer N, Bell E, Francq BG, McConnachie A, Mactier R. A Randomized, Single-Blind, Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):762–70.
 88. de Roij van Zuijdewijn CLM, Chapdelaine I, Nubé MJ, Blankestijn PJ, Bots ML, Konings CJAM, et al. Achieving high convection volumes in postdilution online hemodiafiltration: a prospective multicenter study. *Clin Kidney J*. 2017;10(6):804–12.
 89. Molina P, Vizcaíno B, Molina MD, Beltrán S, González-Moya M, Mora A, et al. The effect of high-volume online haemodiafiltration on nutritional status and body composition: The ProtEin Stores prEservaTion (PESET) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(7):1223–35.

90. Dekker M, Pasch A, Dersande F, Konings C, Bachtler M, Dionisi M, et al. High-flux hemodialysis and high-volume hemodiafiltration improve serum calcification propensity. *PLoS One*. 2016;11(4):e0151508.
91. Dekker M, Pasch A, Dersande F, Konings C, Bachtler M, Dionisi M, et al. Correction: High-flux hemodialysis and high-volume hemodiafiltration improve serum calcification propensity. *PLoS One*. 2016;11(4):156923.
92. Djuric PS, Jankovic A, Popovic J, Dragovic JT, Bulatovic A, Djuric Ž, et al. Survival benefit of hemodiafiltration compared with prolonged high-flux hemodialysis. *Iran J Kidney Dis*. 2016;10(6):388–94.
93. Sousa-Martins P de, Moura A, Madureira J, Alija P, Oliveira JG, Lopez M, et al. Risk factors for mortality in end-stage kidney disease patients under online-hemodiafiltration: three-year follow-up study. *Biomarkers*. 2016;21(6):544–50.
94. Bourguignon C, Chenine L, Bargnoux AS, Leray-Moragues H, Canaud B, Cristol J-P, et al. Hemodiafiltration improves free light chain removal and normalizes κ/λ ratio in hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2015;[Epub ahead of print].
95. Jean G, Hurot JM, Deleaval P, Mayor B, Lorriaux C. Online-haemodiafiltration vs. conventional haemodialysis: A cross-over study *Dialysis and Transplantation*. *BMC Nephrol*. 2015;16(1):70.
96. 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.
97. Nistor I, Palmer S, Craig J, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD006258.
98. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(6):954–67.
99. Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, Perkovic V, Gallagher MP, Hawley C, et al. Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(6):968–78.
100. Den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MPC, Van der Weerd NC, Mazairac AHA, Penne EL, et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int*. 2014;86(2):423–32.
101. Bellien J, Fréguin-Bouilland C, Joannidès R, Hanoy M, Rémy-Jouet I, Monteil C, et al. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):414–22.
102. Locatelli F, Altieri P, Andrucci S, Sau G, Bolasco P, Pedrini L a., et al. Phosphate levels in patients treated with low-flux haemodialysis, pre-dilution haemofiltration and haemodiafiltration: post hoc analysis of a multicentre, randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(6):1239–46.
103. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber B. Convective therapies versus low- flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2859–74.

104. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Malagnino E, et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agents (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):682–9.
105. Andrade R, Kotze T, Lesosky M, Swanepoel C. Comparison of myocardial perfusion during hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephron Clin Pr*. 2014;126(3):151–8.
106. Francisco RC, Aloha M, Ramón PS. Effects of high-efficiency postdilution online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis on serum phosphorus and cardiac structure and function in patients with end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(5):1373–8.
107. Takura T, Kawanishi H, Minakuchi J, Nagake Y, Takahashi S. Cost-effectiveness analysis of on-line hemodiafiltration in Japan. *Blood Purif*. 2013;35(SUPPL. 1):85–9.
108. Mazairac AHA, Blankestijn PJ, Grooteman MPC, Lars Penne E, Van Der Weerd NC, Den Hoedt CH, et al. The cost-utility of haemodiafiltration versus haemodialysis in the convective transport study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1865–73.
109. Kantartzis K, Panagoutsos S, Mourvati E, Roumeliotis A, Leivaditis K, Devetzis V, et al. Can dialysis modality influence quality of life in chronic hemodialysis patients? Low-flux hemodialysis versus high-flux hemodiafiltration: A cross-over study. *Ren Fail*. 2013;35(2):216–21.
110. Locatelli F, Canaud B. Dialysis adequacy today: a European perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(8):3043–8.
111. Ohtake T, Oka M, Ishioka K, Honda K, Mochida Y, Maesato K, et al. Cardiovascular Protective Effects of On-Line Hemodiafiltration: Comparison With Conventional Hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2012;16(2):181–8.
112. Susantitaphong P, Tiranathanagul K, Katavetin P, Townamchai N, Praditpornsilpa K, Tungsanga K, et al. Efficacy of convective-controlled double high-flux hemodiafiltration versus on-line hemodiafiltration: 1-year prospective study. *Blood Purif*. 2010;29(1):35–43.
113. Melero-Rubio E, Párraga-Díaz M, Gómez-Sánchez MP, Pellicer-Villaescusa S, Merchán-Mayado E. Observational study on makers of cardiovascular risk in renal patient: Conventional hemodialysis vs. haemofiltration online. *J Ren Care*. 2009;35(4):201–4.
114. 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):5–12.
115. Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, Perera Chang M, Ponce P, Richards N, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int*. 2006;70(8):1524.
116. Vaslaki L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, et al. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: Stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif*. 2006;24(2):163–73.
117. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(8):1616–22.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da *Fresenius Medical Care*.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

De acordo com as Diretrizes para Utilização de Literatura Médica - Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências (82), os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo.

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Mostovaya 2014 (60)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i>? A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca. A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.	() Sim (X) Não () Sem resposta () Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão? Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.	() Sim (X) Não () Sem resposta () Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos? De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em todos os estudos analisados como, por	(X) Sim () Não () Sem resposta

exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças foram apresentadas. () Não aplicável

7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? () Sim
"A priori, foram fornecidos métodos de avaliação (por exemplo, para os estudos de eficácia ou efetividade, caso o autor tenha optado por incluir apenas os estudos controlados randomizados, duplo-cegos, com placebo e que abordem sigilo da alocação, como critérios de inclusão), para outros tipos de estudos relevantes. () Não
(X) Sem resposta
() Não aplicável

8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões? () Sim
() Não
Os resultados de qualidade do rigor metodológico e científico foram considerados na análise e nas conclusões da revisão e, explicitamente, na formulação das recomendações. (X) Sem resposta
() Não aplicável

9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados? (X) Sim
() Não
Para os resultados agrupados, foi feito um teste para garantir que os estudos podiam ser associados e que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de qui-quadrado de homogeneidade, I^2). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?). () Sem resposta
() Não aplicável

10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada? (X) Sim
Na avaliação de viés de publicação incluiu uma combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger). () Não
() Sem resposta
() Não aplicável

11. Foram declarados os conflitos de interesses? (X) Sim
As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos. () Não
() Sem resposta
() Não aplicável

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (83)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Ok 2012 (58)	Grooteman 2012 (56)	Mazairac 2013 (30)	Maduell 2013 (40)	Morena 2017 (62)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não	() Não	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não	() Não	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não	() Não	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	() Sim
	() Não	() Não	() Não	() Não	(X) Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não	() Não	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não	() Não	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada,	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não	() Não	() Não	() Não
	() Sem informações	() Sem informações	() Sem informações	() Sem informações	() Sem informações que

Parâmetros	Ok 2012 (58)	Grooteman 2012 (56)	Mazairac 2013 (30)	Maduell 2013 (40)	Morena 2017 (62)
validada e confiável?	que permitam avaliação	que permitam avaliação	que permitam avaliação	que permitam avaliação	permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	ND	ND	ND	ND	Grupo HD de alto fluxo: 5 descontinuações Grupo HDF online: 10 descontinuações
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	() Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	(x) Não se aplica	(x) Não se aplica	(x) Não se aplica	(x) Não se aplica	() Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (83) ND: não disponível.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

Parâmetros	Canaud 2006 (63)	Panichi 2008 (65)	Imamović 2014 (66)	Siriopol 2015 (67)
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()
SELECTION OF SUBJECTS				
1.2 The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()	Yes () No (x) Can't say (X) Does not apply ()
1.3 The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes () No () Does not apply (X)	Yes (X) No () Does not apply ()	Yes () No () Does not apply (X)	Yes (X) No () Does not apply ()
1.4 The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)
1.5 What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não informado.	Não informado.	Não informado.	Não informado.
1.6 <u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u>	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()
ASSESSMENT				

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes () No (X) Can't say ()	Yes () No (X) Can't say ()	Yes () No (X) Can't say ()	Yes () No (X) Can't say ()
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)
CONFOUNDING					
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes () No () Can't say (X)	Yes () No () Can't say (X)	Yes () No () Can't say (X)	Yes () No () Can't say (X)

STATISTICAL ANALYSIS					
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY					
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()
2.4	<p>Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>Pacientes com doença renal em estágio terminal obtêm resultados mais favoráveis quanto aos desfechos de mortalidade global e cardiovascular quando tratados com HDF online em comparação com HD de alto fluxo.</p>				

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (83)

HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

Parâmetros	Canaud 2015 (57)		Canaud 2015 (68)	
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (X) Can't say ()	No ()	Yes (X) Can't say ()	No ()
SELECTION OF SUBJECTS				
1.2 The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes () Can't say (X)	No () Does not apply ()	Yes (X) Can't say ()	No () Does not apply ()
1.3 The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ()	No () Does not apply (X)	Yes (X)	No () Does not apply ()
1.4 The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (X)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (X)
1.5 What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não informado.		Não informado.	
1.6 <u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u>	Yes () Can't say (X)	No () Does not apply ()	Yes () Can't say (X)	No () Does not apply ()
ASSESSMENT				
1.7 The outcomes are clearly defined.	Yes (X)	No ()	Yes (X)	No ()

	Can't say ()	Can't say ()
1.8 The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)
1.9 Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes () No (X) Can't say ()	Yes () No (X) Can't say ()
1.10 The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()
1.11 Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()
1.12 Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)
CONFOUNDING		
1.13 The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes () No () Can't say (X)	Yes () No () Can't say (X)
STATISTICAL ANALYSIS		
1.14 Have confidence intervals been provided?	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()
2.4	<p>Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>Pacientes com doença renal em estágio terminal obtem resultados mais favoráveis quanto aos desfechos de mortalidade global e cardiovascular quando tratados com HDF online em comparação com HD de alto fluxo.</p>		

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (83)

HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

Parâmetros	Peters 2016 (54)	Mercadal 2016 (61)	Nubé 2017 (55)	Maduell 2017 (69)
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()
SELECTION OF SUBJECTS				
1.2 The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()	Yes () No (x) Can't say (X) Does not apply ()
1.3 The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes () No () Does not apply (X)	Yes (X) No () Does not apply ()	Yes () No () Does not apply (X)	Yes (X) No () Does not apply ()
1.4 The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)
1.5 What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não informado.	Não informado.	Não informado.	HD: 41,9% HDF online: 40,5%
1.6 <u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u>	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()	Yes () No () Can't say (X) Does not apply ()
ASSESSMENT				

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da *Fresenius Medical Care*.

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes () No (X) Can't say ()	Yes () No (X) Can't say ()	Yes () No (X) Can't say ()	Yes () No (X) Can't say ()
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()	Yes (X) No () Can't say ()
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()	Yes (X) No () Can't say () Does not apply ()
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)	Yes () No () Can't say () Does not apply (X)
CONFOUNDING					
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes () No () Can't say (X)	Yes () No () Can't say (X)	Yes () No () Can't say (X)	Yes () No () Can't say (X)

STATISTICAL ANALYSIS					
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY					
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()
2.4	<p>Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>Pacientes com doença renal em estágio terminal obtêm resultados mais favoráveis quanto aos desfechos de mortalidade global e cardiovascular quando tratados com HDF online em comparação com HD de alto fluxo.</p>				

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (83)

HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da *Fresenius Medical Care*.

Parâmetros	Davenport 2015 (71)		See 2018 (70)	
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (X) Can't say ()	No ()	Yes (X) Can't say ()	No ()
SELECTION OF SUBJECTS				
1.2 The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes () Can't say (X)	No () Does not apply ()	Yes (X) Can't say ()	No () Does not apply ()
1.3 The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ()	No () Does not apply (X)	Yes (X)	No () Does not apply ()
1.4 The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (X)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (X)
1.5 What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não informado.		Não informado.	
1.6 <u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u>	Yes () Can't say (X)	No () Does not apply ()	Yes () Can't say (X)	No () Does not apply ()
ASSESSMENT				
1.7 The outcomes are clearly defined.	Yes (X) Can't say ()	No ()	Yes (X) Can't say ()	No ()

1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (X)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (X)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes () Can't say ()	No (X)	Yes () Can't say ()	No (X)
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (X) Can't say ()	No ()	Yes (X) Can't say ()	No ()
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (X) Can't say ()	No () Does not apply ()	Yes (X) Can't say ()	No () Does not apply ()
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (X)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (X)
CONFOUNDING					
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes () Can't say (X)	No ()	Yes () Can't say (X)	No ()
STATISTICAL ANALYSIS					
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (X)	No ()	Yes (X)	No ()
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY					

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho	O estudo não faz a associação entre exposição e desfecho
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (X) No ()	Yes (X) No ()
2.4	<p>Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>Pacientes com doença renal em estágio terminal obtêm resultados mais favoráveis quanto aos desfechos de mortalidade global e cardiovascular quando tratados com HDF online em comparação com HD de alto fluxo.</p>		

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (83)

HD: hemodiálise; HDF: hemodiafiltração.

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Como critérios de exclusão para os estudos de eficácia e segurança foram definidos: revisões narrativas, cartas e/ou comentários, resumos, artigos que avaliaram intervenções ou comparadores que não estavam estruturadas na pergunta PICO, artigos com número de pacientes inferior a 100 pacientes, assim como estudos que avaliaram somente desfechos intermediários como parâmetros cardiovasculares, níveis laboratoriais, respostas inflamatórias, dentre outros.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Tiranathanagul <i>et al.</i>	2018	(84)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (tamanho da população, n=66).
2. Donadio <i>et al.</i>	2017	(85)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário; tamanho da população, n=12).
3. Hill <i>et al.</i>	2017	(86)	A intervenção do estudo não é HDF-OL.
4. Smith <i>et al.</i>	2017	(87)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (avalia a troca entre tratamentos, incluindo HDF para HD; tamanho da população, n=99).
5. de Roij van Zuijdewijn <i>et al.</i>	2017	(88)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário).
6. Molina <i>et al.</i>	2017	(89)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (tamanho da população, n<100).
7. Dekker <i>et al.</i>	2016	(90)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário).
8. The PLOS ONE Staff	2016	(91)	Errata publicada pela revista sobre o estudo Dekker <i>et al.</i> , 2016 (90).
9. Djuric <i>et al.</i>	2016	(92)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (tamanho da população, n=58).
10. Maduell <i>et al.</i>	2016	(69)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (tamanho da população, n=57).

11. Sousa-Martins et al.	2016	(93)	Tem como objetivo descobrir quais os fatores de riscos e biomarcadores para pacientes tratados com HDF <i>versus</i> HD.
12. Bourguignon et al.	2015	(94)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário; tamanho da população, n=20).
13. Jean et al.	2015	(95)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (tamanho da população, n=51).
14. Karkar et al.	2015	(96)	O estudo avalia a satisfação do paciente com o tratamento com HDF.
15. Nistor et al.	2015	(97)	Revisão sistemática e metanálise - apresenta resultados agrupados com outras intervenções e comparadores
16. Davenport et al.	2015	(71)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário).
17. Nistor et al.	2014	(98)	Revisão sistemática e metanálise - apresenta resultados agrupados com outras intervenções e comparadores.
18. Wang et al.	2014	(99)	Revisão sistemática e metanálise - apresenta resultados agrupados com outras intervenções e comparadores.
19. den Hoedt et al.	2014	(100)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário).
20. Bellien et al.	2014	(101)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário; tamanho da população, n=42).
21. Locatelli et al.	2014	(102)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário).
22. Susantitaphong et al.	2014	(103)	Revisão sistemática e metanálise - apresenta resultados agrupados com outras intervenções e comparadores.
23. Panichi et al.	2014	(104)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (tamanho da população, n=40).
24. Andrade et al.	2014	(105)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário; tamanho da população, n=25).
25. Francisco et al.	2013	(106)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário; tamanho da população, n=24).
26. Takura et al.	2013	(107)	A intervenção do estudo não é HDF-OL.

27. Mazairac <i>et al.</i>	2013	(108)	A intervenção do estudo não é HDF-OL.
28. Kantartzi <i>et al.</i>	2012	(109)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (tamanho da população, n<100).
29. Locatelli <i>et al.</i>	2012	(110)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário; tamanho da população, n=40).
30. Ohtake <i>et al.</i>	2012	(111)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário; tamanho da população, n=13).
31. Pedrini <i>et al.</i>	2011	(51)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário; tamanho da população, n=69).
32. Penne <i>et al.</i>	2010	(49)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário).
33. Susantitaphong <i>et al.</i>	2010	(112)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (tamanho da população, n=26).
34. Locatelli <i>et al.</i>	2010	(75)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário).
35. Locatelli <i>et al.</i>	2010	(52)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário).
36. Melero-Rubio <i>et al.</i>	2009	(113)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário; tamanho da população, n=28).
37. Davenport <i>et al.</i>	2009	(50)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário).
38. Canaud <i>et al.</i>	2007	(48)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (revisão narrativa).
39. Canaud <i>et al.</i>	2006	(114)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (revisão narrativa).
40. Jirka <i>et al.</i>	2006	(115)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (carta/comentário).
41. Vaslaki <i>et al.</i>	2005	(116)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (tamanho da população, n=27).
42. Donauer <i>et al.</i>	2003	(117)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário; tamanho da população, n=17).
43. Bonforte <i>et al.</i>	2002	(53)	Não está de acordo com os critérios de elegibilidade (desfecho intermediário; tamanho da população, n=32).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da *Fresenius Medical Care*.