

Efeitos da redução do fluxo de dialisato na eficiência dialítica, no controle metabólico, no consumo de água e na segurança em pacientes submetidos a hemodiafiltração curta diária: um ensaio clínico randomizado

Projeto de Doutorado

Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Aluno: Felipe Guimarães Pascoal

Orientador: Prof. Dr. Luis Yu

Co-orientador: Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho

Dezembro 2024

RESUMO DO PROJETO

Justificativa: Com o aumento das preocupações ambientais e a demanda por práticas sustentáveis na diálise, é crucial adotar métodos que reduzam o impacto ambiental sem comprometer a eficiência clínica. A diálise frequente, como a hemodiálise (HD) curta diária, oferece melhores resultados clínicos ao proporcionar um controle metabólico e de fluidos mais eficaz. Por outro lado, a hemodiafiltração (HDF), embora apresente benefícios clínicos adicionais, enfrenta o desafio de uma maior demanda de água. Para mitigar esse impacto ambiental, a otimização da HDF por meio da redução do consumo de água é de grande interesse clínico e prático. A combinação de diálise curta diária com abordagens de HDF otimizadas pode representar um equilíbrio eficaz entre resultados clínicos e sustentabilidade ambiental.

Objetivos: Comparar a eficiência da prescrição otimizada de hemodiafiltração curta diária com a prescrição padrão em termos de eficiência dialítica e controle metabólico, assim como na remoção de ureia e moléculas médias, economia de água e segurança.

Pacientes e Métodos: Ensaio clínico randomizado unicêntrico com pacientes em HDF curta diária (6 sessões/semana, 2 horas/sessão). Os participantes serão divididos em dois grupos: prescrição padrão e prescrição otimizada. Serão avaliados a depuração de ureia e moléculas médias (β_2 -microglobulina, cadeias Kappa e Lambda), controle metabólico, economia de água, e segurança. As avaliações serão realizadas no início do estudo e aos 3 meses (12 semanas) e 6 meses (24 semanas) de seguimento.

Resultados Esperados: Espera-se que a prescrição otimizada, com grande redução no consumo de água, apresente eficiência dialítica e controle metabólico semelhante à prescrição padrão, porém com grande economia de água e segurança similar.

1.INTRODUÇÃO

Terapias dialíticas

Estima-se que 10% da população mundial seja diagnosticada com Doença Renal Crônica (DRC) (1). A terapia de suporte ou substituição renal, seja esta transplante renal ou alguma terapia dialítica, abrange cerca de 3 milhões de pessoas, contingente que tende a dobrar na próxima década se os recursos forem suficientes (2). Destaca-se assim a importância do estudo das várias técnicas e modalidades de diálise para aprimoramento desse tratamento em crescente demanda.

Como apenas 30 a 70% dos pacientes com indicação de terapia de suporte renal (TSR) são candidatos a transplante, terapias dialíticas adquirem grande proporção e relevância (3). De forma geral, a diálise pode ser dividida em diálise peritoneal (DP) e Hemodiálise (HD), sendo esta última mais difundida e prevalente no mundo. As modalidades de HD para pacientes crônicos abrangem um vasto espectro, como a HD convencional (3x/semana, 3,5-4h/sessão), HD incremental (<3x/semana, duração variável), HD paliativa (prescrição conforme demanda) e HD diária ou frequente ou intensiva (6x/semana, 1,5-2h/sessão ou ≥5x/semana, 4-8h/sessão), tendo esta última relevância crescente, como discutido a seguir (2).

Hemodiálise frequente

As terapias dialíticas convencionais aumentam a sobrevida dos pacientes com DRC, entretanto, podem acarretar inúmeras complicações, tais como hospitalizações frequentes e prolongadas, déficits nutricionais e piora da qualidade de vida, além de eventos clínicos adversos frequentes (4). Nesse contexto, embora a dose de diálise para cada paciente varie significativamente, o aumento na frequência da terapia dialítica aumenta a depuração de solutos tóxicos (5), melhora o perfil laboratorial geral e impacta positivamente na saúde psicossocial dos pacientes (6,7).

Em relação à HD intensiva, um importante ensaio clínico randomizado liderado por Chertow et al. avaliou 125 pacientes para HD 6x/semana e 120 pacientes para HD convencional, comparando desfechos clínicos, laboratoriais e psicossociais. O estudo

claramente favoreceu a terapia dialítica frequente em relação ao desfecho composto de morte e redução da massa ventricular esquerda, além de uma melhora na saúde global (física e mental) (8). Daugirdas et al. também conduziram um ensaio clínico comparando pacientes em HD frequente com HD convencional, analisando-se a fosfatemia e uso de quelantes de fósforo. Eles demonstraram um importante benefício no primeiro grupo, no qual 73% dos pacientes dispensaram o uso de quelantes, além do ganho em qualidade de vida (9).

Há evidências sólidas e crescentes de que a HD intensiva impacta positivamente os desfechos clínicos, laboratoriais e psicossociais. Quando viável, o aumento na frequência da terapia dialítica para o melhor cuidado direcionado e global do paciente é fortemente recomendado pela literatura vigente (8-9).

Hemodiafiltração

Além da HD, há uma importante e mais recente modalidade de TSR: a hemodiafiltração (HDF), distinta pela forma de depuração de solutos. A HD se baseia primordialmente no método difusivo para remoção de toxinas urêmicas, enquanto a HDF combina os métodos de difusão e convecção para filtração do sangue (10).

Nos últimos anos, inúmeros ensaios clínicos randomizados compararam as duas modalidades. Em 2012, o estudo holandês CONTRAST randomizou 714 pacientes para receber HDF on-line (HDF-OL, técnica que aproveita o próprio dialisato para geração de volume de reposição/substituição) com HD convencional, analisando a mortalidade geral (desfecho primário) e eventos cardiovasculares (desfechos secundários) (11). Apesar de o estudo não ter detectado diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, em análise *post-hoc* para HDF-OL com volume convectivo > 22L, houve uma redução de 38% no desfecho primário, um importante benefício nesse subgrupo.

Um ano depois foram apresentados os resultados do estudo TURKISH, que comparou 782 pacientes randomizados entre HDF on-line e HD de alto fluxo, ambos 3x/semana (12), avaliando desfechos de mortalidade geral e desfechos cardiovasculares. Também nesse estudo, apesar da ausência de diferença estatística

geral entre os grupos, houve redução da mortalidade geral em 29% no subgrupo de maior volume convectivo (>17,4L).

Maduell et al. conduziram o estudo ESHOL, que mostrou uma redução de 30% na mortalidade geral e 33% de eventos cardiovasculares no grupo HDF-OL pós-dilucional em relação ao grupo HD de alto-fluxo, sendo a intensidade desse benefício diretamente proporcional ao volume convectivo empregado (13).

Os resultados desses trials foram sintetizados em uma metanálise de Peters et al. em 2016, e apontaram para uma redução de mortalidade geral para HDF de alto volume (14) e fortalecidos após a publicação do estudo multicêntrico CONVINCe, publicado em 2023 (15), que mostrou uma redução média de mortalidade de 23% no grupo HDF de alto volume (>23L/sessão) em relação ao de HD de alto fluxo. Esses resultados foram consolidados na metanálise de Vernooij, publicada em novembro de 2024, que revelou uma redução média de 16% na mortalidade, também proporcional ao aumento do volume convectivo (16).

Quando se trata da HDF em sua frequência intensiva ou diária, Maduell et al. demonstraram benefícios na conversão da HDF 3x/semana para HDF-OL curta diária, analisando a tolerância à terapia, a melhora da fadiga pós-diálise, o aumento da remoção de moléculas de médio e alto peso molecular, a menor necessidade de quelantes do fósforo, o melhor status nutricional, o melhor controle pressórico e a normalização da concentração de homocisteína (17). Esses resultados evidenciam que a modalidade HDF-OL diária se destaca por melhorar tanto a eficiência do tratamento como a qualidade de vida dos pacientes.

Ao longo dos anos, formou-se então uma importante base de evidências favorecendo a HDF em relação à HD, fator responsável pela incorporação da primeira em larga escala nos centros dialíticos em todo o mundo. Esse benefício se amplifica quando se aumenta o número de sessões semanais, construindo-se assim uma base sólida para a HDF diária como uma terapia ideal e promissora para o futuro da TSR.

Hemodiálise sustentável (*Green Dialysis*)

Com o crescente foco na sustentabilidade e na economia de recursos naturais, pesquisas têm explorado estratégias de conservação ambiental na área da diálise. Tanto a Sociedade Americana de Nefrologia quanto a Associação Europeia de Nefrologia têm investido consideravelmente em programas para enfrentar essas questões (18-19), uma vez que, de maneira geral, a terapia dialítica é vista como ambientalmente desfavorável devido à significativa geração de resíduos hospitalares e ao elevado consumo de água, necessário tanto para a produção de dialisato quanto para o uso em sistemas de linhas e filtros (20).

A qualidade e a eficiência dos tratamentos de HD e HDF dependem da pureza da água utilizada no processo. Para garantir sua qualidade, a água passa por um pré-tratamento para remoção de substâncias orgânicas e inorgânicas, seguido de osmose reversa para purificação e uma etapa adicional de desinfecção com ultrafiltração esterilizante, antes de ser distribuída para as máquinas de diálise. Após esse processo, estima-se que para cada sessão de HD convencional (4 horas) sejam produzidos, em média, 320 litros de água, dos quais 120 litros são consumidos conforme a prescrição padrão de 500 mL/min, e os 200 litros restantes são utilizados para enxágue, lavagem, desgaseificação, processos de regeneração e rejeição pelo sistema de osmose reversa (21).

Dada a necessidade de otimizar o uso da água na diálise, a comunidade científica tem recentemente investido em pesquisas sobre o tema. Um estudo retrospectivo recente avaliou o impacto da redução do fluxo de dialisato de 500 mL/min para 300 mL/min na adequação e segurança da hemodiálise. Os resultados mostraram que essa redução não alterou significativamente a eficácia da diálise, medida por Kt/V de ureia e URR, tampouco afetou de maneira relevante a remoção de potássio. Além disso, a diminuição no fluxo de dialisato reduziu a geração de resíduos e economizou pelo menos 48 litros de água por sessão, resultando em uma economia anual estimada de aproximadamente 194.688 litros de água, além de diminuir o custo financeiro e energético e a água rejeitada no processo de osmose reversa (22).

As economias obtidas com a redução do fluxo de dialisato na HD contrastam com os desafios associados ao uso de água e dialisato na HDF. Embora esta tenha ganhado popularidade global e seja evidenciada como superior à HD em vários aspectos, o aumento no consumo de água é uma consequência ambiental negativa vigente desta modalidade. No estudo CONVINCe, em que os grupos em HDF foram representados com a prescrição padrão com fluxo de dialisato total ($Q_d\text{Total}$) de aproximadamente 600 mL/min, cada sessão de HDF utilizou em média 25 litros a mais de água do que uma sessão de HD, com uma depuração média (expressa como Kt/V) de 1,74 em comparação com 1,65 para HD (15).

Para abordar essas questões, Canaud et al. propuseram uma prescrição otimizada de HDF baseada no princípio fisiológico de que a saturação de solutos no efluente final aumenta com o ultrafiltrado saturado da HDF, em contraste com a baixa saturação final relativa de dialisato na HD. No artigo, relata a experiência empírica da terapia dialítica da população europeia com fluxo de dialisato pelo dialisador de aproximadamente 430 mL/min, que, associados aos 26 litros de volume de substituição em média, consome 125 litros de água por sessão, estabelecendo uma relação Q_d/Q_b (fluxo de dialisato/fluxo de sangue) de 1,2 (23). Com essa prescrição otimizada de HDF, aproximadamente 26 mil pacientes de 21 países europeus foram avaliados, resultando em um Kt/V médio de uréia de 1,7 e uma economia média de água de 25 litros por sessão por paciente em relação ao padrão extrapolado do estudo CONVINCe.

Enquanto os estudos sobre a HD com fluxo de dialisato reduzido são promissores, mas ainda limitados (24-25), o estudo em larga escala de Canaud et al. proporciona novas perspectivas valiosas, reforçando a ideia de que a prescrição otimizada da HDF pode ser ambientalmente mais sustentável, mantendo a eficiência na depuração de pequenas moléculas e preservando os benefícios clínicos associados ao método convectivo. Esses novos resultados abrem direções inovadoras para melhorar o impacto ambiental da HDF, oferecendo uma base sólida para futuras investigações e desenvolvimento de práticas mais sustentáveis na diálise.

Moléculas médias: β_2 -microglobulina, cadeias leves livres κ e λ

Embora a ureia seja amplamente estudada e analisada na prática clínica, ela representa apenas uma das toxinas urêmicas de baixo peso molecular, refletindo a importância do estudo de toxinas de diferentes tamanhos. Nas últimas décadas tem-se dado maior foco ao estudo da β_2 -microglobulina, uma molécula média (PM 11,8 kDa) disposta na superfície celular que, em excesso, dispõe-se em fibrilas e depósitos amiloidóticos em diversos órgãos e tecidos osteoarticulares (26). Pacientes em HD, sobretudo os de maior tempo de terapia, são propensos a desenvolver a chamada amiloidose relacionada à diálise (DRA) e outros tipos de doenças de deposição amilóide.

Estudos recentes mostram que, além da deposição tecidual, a amiloidose está relacionada ao aumento do risco cardiovascular na população dialítica, o que torna a remoção dessa substância um efeito de interesse. A literatura tem mostrado que a HD de alto fluxo é mais eficiente que a de baixo fluxo e menos eficiente que técnicas convectivas, HDF e hemofiltração (HF) na depuração de β_2 -microglobulina, e esta diferença reflete também na mortalidade cardiovascular, principal causa de óbitos dos pacientes em diálise (27-28). Exemplo desse raciocínio é a metanálise recente de Takayama et al, que mostrou a superioridade da HDF e HF no clearance de β_2 -microglobulina, sendo ele maior quanto maior o volume convectivo empregado (29).

Para avaliar a eficiência na depuração dessa substância, um estudo italiano de 2019 comparou o balanço de β_2 -microglobulina em pacientes com esquema de HD convencional, HDF convencional pós-dilucional, HD frequente (6x/semana) domiciliar e diálise peritoneal automatizada (DPA). Os resultados mostraram uma remoção semanal de β_2 -microglobulina semelhante na HD frequente e na HDF, porém superiores em relação aos outros dois métodos. Esse estudo reforçou as evidências de que tempo e volume convectivo na terapia dialítica são determinantes importantes da depuração de moléculas médias (30), levantando a hipótese de que a HDF frequente seria a terapia ideal para alcançar esse efeito, como sugerido por Canaud et al. (31).

Embora a β_2 -microglobulina seja a molécula média mais estudada e mencionada na literatura, outras moléculas de maior peso molecular também são dignas de

atenção. Isso se deve ao seu potencial de acúmulo e deposição orgânica em pacientes com DRC em diálise, mas também porque sua depuração pode ser representativa daquela de proteínas urêmicas médias não medidas. Neste caso, encontram-se as cadeias leves livres κ (22 kDa) e λ (45 kDa), que podem aumentar sua concentração total em cerca de 20 a 30 vezes em pacientes dialíticos (32). A superioridade da HDF em relação à HD de alto fluxo na remoção de certas moléculas tem sido evidenciada amplamente, inclusive por Maduell et al., que demonstraram que, mesmo com fluxos de dialisato variando de 300 a 700 mL/min, não há diferença significativa na depuração de moléculas de peso molecular diferente da ureia, β_2 -microglobulina e outras moléculas médias quando analisados e comparados após uma única sessão (33-34). Apesar dessa evidência, ainda não há estudos longitudinais ou ensaios clínicos que avaliem as diferenças na eficiência da prescrição de fluxo de dialisato otimizada (reduzida) em comparação com a padronizada na depuração de moléculas médias.

2. JUSTIFICATIVAS PARA A EXECUÇÃO DA PESQUISA

Apesar do crescente interesse global pela HDF, pelas múltiplas evidências de benefícios da diálise frequente e pela TSR sustentável, ainda são raros os estudos agregando essa combinação na eficiência dialítica, no controle metabólico, na economia de água e segurança. Quando se trata da realidade nacional, a necessidade de estudos é ainda mais evidente dada a escassez de trabalhos na literatura, mesmo com a expansão pronunciada da HDF no país (18).

Tendo em vista a urgência de se considerar estratégias para economia de recursos naturais (como água) em contexto das mais variadas vantagens da HDF diária, propomos a avaliação dos efeitos da prescrição otimizada desta modalidade na depuração das moléculas pequenas e médias, na adequação da diálise, no controle metabólico e também na economia de água, custos financeiros e segurança em comparação à prescrição padrão. Trata-se de um estudo unicêntrico, e o desfecho primário escolhido foi composto pelo stKt/V de ureia (padrão), stKt/V de β_2 -microglobulina e porcentagem de redução de cadeias leves livres Kappa e Lambda, de peso molecular análogo ao de toxinas urêmicas maiores e cujo acúmulo em

pacientes dialíticos leva a morbidade clínica importante, resultando em deposição orgânica, amiloidose, síndrome do túnel do carpo, e aumento na incidência de desfechos cardiovasculares (26,27).

A crescente demanda por métodos mais sustentáveis no tratamento de doenças renais exige uma ampliação significativa das pesquisas e inovações na área de diálise mais ecológica. Embora os estudos sobre métodos otimizados de diálise sejam ainda limitados, a comunidade científica internacional já possui importantes trabalhos sobre o tema, indicando otimismo e viabilidade na proposta. Especialistas renomados, como Bernard Canaud e Francesc Maduell, além do estudo recente de Rydzewska-Rosolowska et al. destacam a necessidade de expandir e aprofundar a pesquisa sobre diálise otimizada, reforçando a importância de desenvolver e implementar abordagens mais sustentáveis e eficientes na prática clínica (22).

3. OBJETIVOS DO ESTUDO

Comparar a eficiência da prescrição otimizada de hemodiafiltração curta diária com a prescrição padrão em termos de eficiência dialítica e controle metabólico, assim como na remoção de ureia e moléculas médias, economia de água e segurança.

4. PACIENTES E MÉTODOS

O presente estudo será um ensaio clínico randomizado, unicêntrico e de não-inferioridade, envolvendo pacientes em HDF frequente (6 sessões/semana, ~2h/sessão) de um centro de diálise na cidade de Brasília. A amostra total será randomizada e dividida no grupo controle (prescrição padrão) e no grupo intervenção (prescrição otimizada), separados apenas pelo fluxo de dialisato prescrito. Os exames serão coletados às quartas e quintas-feiras e o número de faltas semanais para cada paciente do estudo será contabilizado e descrito.

- Prescrição padrão: Fluxo de sangue (Qb) 350mL/min, fluxo de dialisato total

(QdTotal): 600ml/min, Na 138-142 mEq/L, K 2-3 mEq/L, Ca 3,0 mEq/L , bicarbonato 32 mEq/L, glicose 5,5 mg/dL. Ultrafiltração variável com o ganho de peso interdialítico individual e volume de substituição máximo tolerado para manter a fração de filtração <30%.

- Prescrição otimizada: Fluxo de sangue (Qb) 350mL/min, fluxo de dialisato (QdTotal): 500ml/min, Na 138-142 mEq/L, K 2-3 mEq/L, Ca 3,0 mEq/L , bicarbonato 32 mEq/L, glicose 5,5 mg/dL. Ultrafiltração variável com o ganho de peso interdialítico individual e volume de substituição máximo tolerado para manter a fração de filtração <30%.

- Volume de Substituição (Qsub): 20-30% do QdTotal em ambos os grupos, objetivando volume igual ou superior a 69L/semana.

Análise dos desfechos: realizada no momento de inclusão, 12 semanas e 24 semanas de seguimento.

Equipamentos:

- Máquinas de diálise: Dialog+HDF/Dialog IQ® (BBraun)
- Dialisador de alto fluxo Xevonta HI 23®/BBraun
- Agulhas para punção de FAV: 16G

4.1. Participantes

Todos os pacientes em HDF diária no serviço serão abordados. Aqueles que concordarem em participar serão incluídos.

4.1.1 Critérios de Inclusão

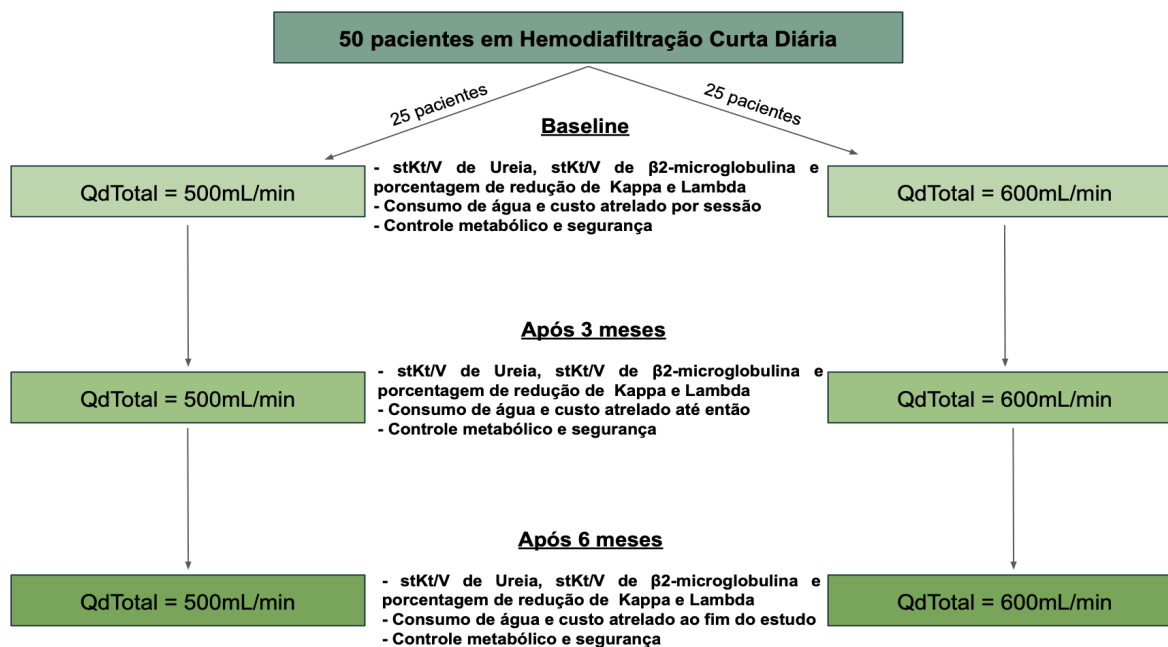
Os pacientes elegíveis para o estudo devem estar em tratamento de HDF diária devido a DRC Estágio 5, com idade superior a 18 anos. É necessário que eles forneçam consentimento informado por escrito para participar do estudo e tenham uma adesão ao tratamento de pelo menos 80% nos últimos 3 meses. Além disso, os pacientes devem estar clinicamente estáveis nos últimos 3 meses, garantindo que possam completar o protocolo de pesquisa sem comprometer a segurança ou a integridade dos dados.

4.1.2 Critérios de Exclusão

Serão excluídos do estudo pacientes com doenças infecciosas agudas clinicamente relevantes, câncer ativo ou outras condições clínicas que possam interferir na interpretação dos resultados ou na adesão ao tratamento. Também serão excluídos aqueles que tenham iniciado HDF diária em menos de 3 meses, assim como pacientes com instabilidade cardiovascular recente, como infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca descompensada. Além disso, pacientes com condições psiquiátricas graves que possam comprometer a adesão ou a interpretação dos resultados e mulheres grávidas também serão excluídos.

4.2 Fluxograma do estudo

Ensaio Clínico Randomizado Unicêntrico de Não-Inferioridade



4.3 Considerações de Segurança

Os dados dos pacientes serão enviados para análise de forma criptografada, e encaminhados exclusivamente para um contato pessoal responsável pela análise estatística.

4.4. Desfechos

Primário composto

O desfecho primário composto do estudo é a depuração de ureia e β 2-microglobulina por meio do cálculo de Standard Kt/V (stKt/V), uma medida que padroniza o Kt/V - razão entre a quantidade da substância removida (Kt) e seu volume de distribuição no corpo (V) - para uma semana de diálise, levando em consideração a frequência e duração das sessões, e a porcentagem de redução das cadeias Kappa e Lambda (uma vez que ainda não há fórmula validada de stKT/V para essas moléculas) em cada um dos grupos. Essas métricas são escolhidas para permitir uma comparação adequada da dose de diálise total recebida pelo paciente ao longo do tempo e

comparação com estudos similares posteriores que utilizem diferentes frequências semanais e durações de sessões de HDF.

Secundários

- **Consumo de água**

O consumo de água será quantificado para cada sessão de diálise em ambos os grupos estudados. Para este cálculo, será utilizada a proporção de diluição do dialisato de 1:34 (BBraun). Especificamente, para cada 35 litros de dialisato gerado, 32,775 litros são constituídos por água, 1,225 litros são provenientes de solução básica com bicarbonato de sódio e 1 litro corresponde a solução ácida. Assim, o volume de água utilizado por semana (VH₂O) será determinado pela fórmula $VH_2O = 0,94 \times Vd \times N$, onde Vd representa o volume total de dialisato por sessão e N representa o número de sessões por semana. Ao término dos períodos de 12 e 24 semanas, os volumes totais de água consumida (VH₂O) em cada grupo serão calculados para se obter a média semanal, comparados e analisados estatisticamente para avaliar possíveis diferenças e padrões em termos absolutos e percentuais.

- **Custo do consumo de água**

O custo do litro de água utilizado nas sessões de HDF será calculado com base no valor da conta de água, dividido pela quantidade total de água consumida ao longo de cada uma das 24 semanas. Utilizando o cálculo de consumo de água descrito no tópico 4.4.2, a diferença de custo entre os grupos será analisada e apresentada tanto em termos absolutos quanto percentuais.

- **Controle metabólico e segurança**

- **Eletrólitos e PTH Pré-Diálise:** Os níveis de fósforo, cálcio, potássio, sódio e paratormônio (PTH) serão monitorados pré-diálise para assegurar o equilíbrio metabólico e a saúde óssea dos pacientes. O PTH será avaliado para verificar o controle do metabolismo mineral, com ajustes da terapia.

- **Anemia e Agentes Estimuladores da Eritropoietina:** A hemoglobina e o hematócrito serão analisados para monitorar a presença de anemia. Serão avaliadas as necessidades de agentes estimuladores da eritropoietina (EPO) e ajuste de doses.

- **Eventos adversos:** serão avaliadas as taxas de complicações possivelmente atribuíveis a doses insuficientes de diálise: descontrole pressórico, calcifilaxia, sintomas urêmicos (náuseas, inapetência, perda de peso e prurido), com ajustes da terapia de suporte se aplicável e seguro a julgamento clínico da equipe médica do Centro Brasiliense de Nefrologia e Diálise (CBN&D).

4.5 Análise estatística

4.5.1 Tamanho Amostral:

1. **Número de Pacientes:** O tamanho da amostra será determinado para garantir a avaliação da não inferioridade entre os grupos de intervenção e controle, com base em critérios de poder estatístico.

2. **Justificativa:** A amostra será calculada considerando uma margem de não inferioridade definida, de acordo com as diretrizes do CONSORT (34), para assegurar que o novo tratamento seja não inferior ao tratamento de referência em eficiência dialítica, controle metabólico e segurança. O cálculo inclui ajustes para perdas de seguimento e não conformidades, com um nível de significância de 0,05 e poder de 80%.

4.5.2 Pareamento e Randomização:

1) Randomização:

- **Método:** Os pacientes serão alocados aleatoriamente para os grupos de prescrição padrão e otimizada usando o site [Study Randomizer](#).
- **Procedimento:** A randomização será realizada após a coleta das variáveis de pareamento, garantindo que cada paciente seja alocado de forma aleatória para um dos dois grupos.

2) Pareamento:

- **Características para Pareamento:** Os pacientes serão pareados com base nas seguintes características para assegurar a comparação equitativa entre os grupos:
 - **Idade:** Maior ou menor de 60 anos.
 - **Presença de Diabetes Mellitus Tipo 2:** Sim ou Não.
 - **Acesso Vascular:** Cateter de longa permanência ou fístula arteriovenosa/prótese.
 - **Tipo de Máquina:** Dialog+ ou IQ.
 - **Diurese Residual:** Maior ou menor que 1L.
- **Procedimento:**
 - **Formação de Pares:** Os pacientes serão pareados com base nas características acima, formando pares que serão então randomizados para os grupos de prescrição padrão e otimizada.
 - **Balanceamento:** Esta abordagem de pareamento garantirá que os grupos sejam balanceados em relação a variáveis importantes, melhorando a validade interna do estudo.

3) Cegamento:

- Dado que a intervenção envolve a redução do fluxo de dialisato, o estudo será conduzido de forma *open label*.

4.5.3 Dados Faltantes e Imputação:

1) Identificação de Dados Faltantes:

- **Monitoramento:** serão monitorados continuamente os dados coletados para identificar qualquer ausência de informações ou dados incompletos.
- **Análise de Padrões:** serão avaliados os padrões dos dados faltantes para determinar se há viés sistemático ou se os dados estão ausentes de forma aleatória.

2) Métodos de Imputação:

- Para dados faltantes em pequenas quantidades (10%), será realizada a análise de regressão para múltiplas imputações.

3) Análise de Sensibilidade:

- **Procedimento:** Teste de robustez dos resultados em relação aos métodos de imputação utilizados, para a garantia de que as conclusões do estudo não sejam excessivamente influenciadas pela abordagem escolhida para lidar com dados faltantes.

4.5.4 Estratégia de Análise: Intenção de Tratar (ITT)

1) Escolha da Estratégia:

- **Intenção de Tratar (ITT):** A estratégia de Intenção de Tratar será utilizada para a análise dos dados. A abordagem ITT inclui todos os pacientes randomizados nos grupos a que foram originalmente alocados, independentemente da adesão ao tratamento, conformidade ou perda de seguimento.

2) Justificativa para ITT:

- **Preservação da Aleatorização:** A estratégia ITT preserva os benefícios da randomização e evita o viés de seleção, proporcionando uma estimativa mais realista dos efeitos do tratamento em condições do mundo real, aumentando a validade externa e ecológica do estudo.
- **Minimização de Viés:** A abordagem ITT minimiza o viés introduzido por perdas de seguimento e não conformidades, garantindo que as conclusões sejam mais generalizáveis e robustas.

3) Análise de Dados:

- **Dados Completos:** Todos os pacientes serão incluídos nas análises estatísticas de acordo com sua alocação original.
- **Análise de Sensibilidade:** Adicionalmente, será realizada uma análise por protocolo para avaliar os resultados em pacientes que completaram o tratamento conforme o protocolo, permitindo a comparação dos efeitos do tratamento sob diferentes condições.

4.5.3 Análises descritivas

Os dados serão apresentados como média e desvio padrão ou mediana e intervalos interquartis (25º e 75º percentis), conforme a distribuição dos dados, verificada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Análises intra e intergrupo

Para a comparação dos desfechos primário e secundários entre os grupos de prescrição padrão e otimizada após a randomização e baseline, será utilizado o teste t de Student para dados paramétricos e o teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. Para as variáveis categóricas, será aplicado o teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher. Para analisar as mudanças ao longo do tempo nos desfechos

primários e secundários entre os dois grupos será aplicada a análise de variâncias de duas vias para medidas repetidas (2-way ANOVA) com correção post hoc de Bonferroni.

O nível de significância será fixado em 5% ($p < 0,05$) para todos os testes estatísticos. Todos os processos de análise de dados serão realizados utilizando o software SPSS versão 29 e R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5. GARANTIA DE QUALIDADE

Os pesquisadores (FGP, LY e RPF) serão responsáveis por supervisionar a coleta de dados e garantir a segurança após cada etapa do estudo.

5.1. Resultados Esperados do Estudo

Esperamos que a prescrição otimizada de HDF diária reduza o consumo de água em comparação com a prescrição padrão, mantendo a eficácia na remoção combinada de ureia e moléculas médias, como β_2 -microglobulina, cadeias Kappa e Lambda com boa segurança e controle metabólico. Antecipamos que, apesar da redução no fluxo de dialisato, a prescrição otimizada proporcione uma depuração adequada de pequenas e médias moléculas, comparável à da prescrição padrão. Além disso, esperamos maior economia de água e uma redução nos custos operacionais associados. O impacto ambiental positivo esperado é a redução no consumo de água, o que contribui para práticas de diálise mais sustentáveis.

5.2. Divulgação de Resultados e Política de Publicação

Os resultados serão divulgados para a comunidade de Nefrologia em reuniões, congressos e publicações.

5.3. Problemas Antecipados

Por se tratar de um ensaio clínico randomizado com seguimento de 24 semanas, a principal dificuldade prevista será completar tal seguimento, já que pacientes dialíticos têm elevada morbimortalidade.

5.4. Ética

O Comitê de Ética do Hospital das Clínicas apreciará o protocolo da pesquisa. Após aprovação, todos os pacientes que concordarem em participar assinarão o consentimento informado por escrito e poderão, a qualquer momento, deixar de participar se assim o desejarem.

6. REFERÊNCIAS

1. Lee T, Flythe J.E., Allon M. Dialysis Care around the World: A Global Perspectives Series. *Kidney360.* 2021;2:604–607. doi: 10.34067/KID.0001082021.
2. Torreggiani M, Piccoli G.B., Moio M.R., Conte F, Magagnoli L., Ciceri P, Cozzolino M. Choice of the Dialysis Modality: Practical Considerations. *J Clin Med.* 2023 May 7;12(9):3328. doi: 10.3390/jcm12093328. PMID: 37176768; PMCID: PMC10179541.
3. Tonelli M., Wiebe N., Knoll G., Bello A., Browne S., Jadhav D., Klarenbach S., Gill J. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am. J. Transplant.* 2011;11:2093–2109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x.
4. FHN Trial Group; Chertow G.M., Levin N.W., Beck G.J., Depner T.A., Eggers P.W., Gassman J.J., Gorodetskaya I., Greene T., James S., Larive B., Lindsay R.M., Mehta R.L., Miller B., Ornt D.B., Rajagopalan S., Rastogi A., Rocco M.V., Schiller B., Sergeyeva O., Schulman G., Ting G.O., Unruh M.L., Star R.A., Klinger A.S. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010 Dec 9;363(24):2287-300. doi: 10.1056/NEJMoa1001593. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011 Jan 6;364(1):93. PMID: 21091062; PMCID: PMC3042140.

5. Depner T.A. Daily hemodialysis efficiency: an analysis of solute kinetics. **Adv Ren Replace Ther.** 2001;8:227-35.
6. Suri R.S., Nesrallah G.E., Mainra R., et al. Daily hemodialysis: a systematic review. **Clin J Am Soc Nephrol.** 2006;1:33-42.
7. Walsh M., Culeton B., Tonelli M., Manns B. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality of life. **Kidney Int.** 2005;67:1500-8.
8. FHN Trial Group; Chertow G.M., Levin N.W., Beck G.J., Depner T.A., Eggers P.W., Gassman J.J., Gorodetskaya I., Greene T., James S., Larive B., Lindsay R.M., Mehta R.L., Miller B., Ornt D.B., Rajagopalan S., Rastogi A., Rocco M.V., Schiller B., Sergeyeve O., Schulman G., Ting G.O., Unruh M.L., Star R.A., Klinger A.S. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. **N Engl J Med.** 2010 Dec 9;363(24):2287-300. doi: 10.1056/NEJMoa1001593. Erratum in: **N Engl J Med.** 2011 Jan 6;364(1):93. PMID: 21091062; PMCID: PMC3042140.
9. Daugirdas J.T., Chertow G.M., Larive B., Pierratos A., Greene T., Ayus J.C., Kendrick C.A., James S.H., Miller B.W., Schulman G., Salusky I.B., Klinger A.S.; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. Effects of frequent hemodialysis on measures of CKD mineral and bone disorder. **J Am Soc Nephrol.** 2012 Apr;23(4):727-38. doi: 10.1681/ASN.2011070688. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22362907; PMCID: PMC3312501.
10. Kerr P.B., Argilés A., Flavier J.L., Canaud B., Mion C.M. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. **Kidney Int.** 1992 Apr;41(4):1035-40. doi: 10.1038/ki.1992.157. PMID: 1513085.
11. Grooteman M.P., van den Dorpel M.A., Bots M.L., Penne E.L., van der Weerd N.C., Mazairac A.H., den Hoedt C.H., van der Tweel I., Lévesque R., Nubé M.J., ter Wee P.M., Blankestijn P.J.; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. **J Am Soc Nephrol.** 2012 Jun;23(6):1087-96. doi: 10.1681/ASN.2011121140. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22539829; PMCID: PMC3358764.
12. Ok E., Asci G., Toz H., Ok E.S., Kircelli F., Yilmaz M., Hur E., Demirci M.S., Demirci C., Duman S., Basci A., Adam S.M., Isik I.O., Zengin M., Suleymanlar G., Yilmaz M.E., Ozkahya M.; Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. **Nephrol Dial Transplant.** 2013 Jan;28(1):192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407. Epub 2012 Dec 9. PMID: 23229932.
13. Maduell F., Moreso F., Pons M., Ramos R., Mora-Macià J., Carreras J., Soler J., Torres F., Campistol J.M., Martinez-Castelao A.; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. **J Am Soc Nephrol.** 2013 Feb;24(3):487-97. doi: 10.1681/ASN.2012080875. Epub 2013 Feb 14. Erratum in: **J Am Soc Nephrol.** 2014 May;25(5):1130. PMID: 23411788; PMCID: PMC3582206.
14. Peters S.A., Bots M.L., Canaud B., Davenport A., Grooteman M.P., Kircelli F., Locatelli F., Maduell F., Morena M., Nubé M.J., Ok E., Torres F., Woodward M., Blankestijn P.J.; HDF Pooling Project Investigators. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. **Nephrol Dial Transplant.** 2016 Jun;31(6):978-84. doi: 10.1093/ndt/gfv349. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26492924.
15. Blankestijn P.J., Vernooij R.W.M., Hockham C., Strippoli G.F.M., Canaud B., Hegbrant J., Barth C., Covic A., Cromm K., Cucui A., Davenport A., Rose M., Török M., Woodward M., Bots M.L.; CONVINC Scientific Committee Investigators. Effect of

- Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure. *N Engl J Med.* 2023 Aug 24;389(8):700-709. doi: 10.1056/NEJMoa2304820. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326323.
16. Haemodiafiltration versus haemodialysis for kidney failure: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials Vernooij, Robin W MBlankestijn, Peter JBlankestijn, Peter J et al. The Lancet, Volume 404, Issue 10464, 1742 - 1749
17. Maduell F., Navarro V., Torregrosa E., et al. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2003; 64:305–313.
18. ERA-EDTA Working Group on Hemodialysis - European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Guide to the Optimization of Hemodialysis: A European Perspective. Available at: https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2023/09/SFNDT_EN_guide-complet_VF_HD.pdf.
19. American Society of Nephrology (ASN). Kidney Week 2024 Program Session Details. Available at: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2024/program-session-details.aspx?sessionId=479778>.
20. Agar J.W. It is time for “green dialysis.” *Hemodial Int.* 2013;17:474–8.
21. Lucena R. Water use and water saving strategies in dialysis, room for improvement? *Port J Nephrol Hypertens.* 2023;37: 150–56.
22. Rydzewska-Rosółowska A., Głowińska I., Kakareko K., Pietruczuk A., Hryszko T. How low can we go with the dialysate flow? A retrospective study on the safety and adequacy of a water-saving dialysis prescription. *Clin Kidney J.* 2024; sfae238. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae238>.
23. Canaud B., Gagel A., Peters A., Maierhofer A., Stuard S. Does online high-volume hemodiafiltration offer greater efficiency and sustainability compared with high-flux hemodialysis? A detailed simulation analysis anchored in real-world data. *Clin Kidney J.* 2024 Jun;17(6). doi: 10.1093/ckj/sfae14.
24. Kashiwagi T., Sato K., Kawakami S., Kiyomoto M., Enomoto M., Suzuki T., et al. Effects of reduced dialysis fluid flow in hemodialysis. *J Nippon Med Sch.* 2013;80(2):119–30. doi: 10.1272/jnms.80.119.
25. Hauk M., Kuhlmann M.K., Riegel W., Köhler H. In vivo effects of dialysate flow rate on Kt/V in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(1):105–11. doi: 10.1016/S0272-6386(00)70308-8.
26. Molano-Triviño A., Wancjer B., Neri M.M., Karopadi A.N., Rosner M., Ronco C. Blue planet dialysis: novel water-sparing strategies for reducing dialysate flow. *IJAO.* 2018;41(1):3–10. doi: 10.5301/ijao.5000660.
27. Lornoy W., Beaus I., Billioux J.M., Sierens L., Van Malderen P., D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 1:49-54. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027964. PMID: 10737167.
28. Nubé M.J., Peters S.A.E., Blankestijn P.J., et al. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:548–555.

29. Takayama F, Miyazaki S, Morita T, et al. Dialysis-related amyloidosis of the heart in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 59: S172–S176.
30. Brunati C.C.M., Gervasi F, Cabibbe M., Ravera F, Menegotto A., Querques M., Colussi G. Single Session and Weekly Beta 2-Microglobulin Removal with Different Dialytic Procedures: Comparison between High-Flux Standard Bicarbonate Hemodialysis, Post-Dilution Hemodiafiltration, Short Frequent Hemodialysis with NxStage Technology and Automated Peritoneal Dialysis. *Blood Purification.* 2019;1–11. doi: 10.1159/000499830.
31. Canaud B., Morena M., Cristol J.P., Krieter D. Beta2-microglobulin, a uremic toxin: a double meaning. *Kidney Int.* 2006 Apr;69(8):1297-9. doi: 10.1038/sj.ki.5000389. PMID: 16612412.
32. Granger Vallée A., Chenine L., Leray-Moragues H., et al. Online high-efficiency haemodiafiltration achieves higher serum free light chain removal than high-flux haemodialysis in multiple myeloma patients: preliminary quantitative study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3627–33.
33. Bourguignon C., Chenine L., Bargnoux A.S., Leray-Moragues H., Canaud B., et al. Hemodiafiltration improves free light chain removal and normalizes κ/λ ratio in hemodialysis patients. *Journal of Nephrology.* 2016, 29(2), 251-257. doi: 10.1007/s40620-015-0207-z.
34. Maduell F, Ojeda R., Arias-Guillén M., Fontseré N., Vera M., Massó E., Gómez M., Rodas L., Bazán G., Jiménez-Hernández M., Piñeiro G., Rico N. Optimisation of dialysate flow in on-line hemodiafiltration. *Nefrología.* 2016;36(3):253-259.
35. Piaggio G., Elbourne D.R., Pocock S.J., Evans S.J.W., Altman D.G. Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials: Extension of the CONSORT 2010 Statement. *JAMA.* 2012;308(24):2594-2604.
-