

Hemodiálise de alto fluxo. Será que vale a pena?

Aníbal Ferreira

Serviço de Nefrologia. Hospital de Curry Cabral. Lisboa
Director Clínico do HEMODIAL. Vila Franca de Xira

Ao longo da última década, na área da hemodiálise, assistiu-se a um acentuado desenvolvimento de novos biomateriais e de tecnologias mais elaboradas, que têm vindo a ser aplicadas no tratamento dos doentes hemodialisados, como por exemplo: dialisadores de alto fluxo, monitores de hemodiafiltração *on-line*, módulos de controle térmico, módulos de controle volumétrico, avaliação dinâmica do débito do acesso vascular, etc.

Todos estes equipamentos visam a realização de sessões de hemodiálise com o máximo de eficácia a curto, médio e longo prazo, bem como otimizar a tolerância hemodinâmica intra-dialítica.

Sublinha-se o facto de a população dialisada apresentar um envelhecimento crescente (a acompanhar o aumento da esperança de vida da população em geral e a reflectir o aumento da sobrevivência em hemodiálise). Nos doentes hemodialisados regista-se ainda um acentuado aumento da co-morbilidade, em especial cardíovascular e diabética.

Tendo em conta este envelhecimento e aumento da co-morbilidade da população dialisada facilmente se entende a apetência do nefrologista prescritor por novas tecnologias dialíticas, (algumas delas comprovadamente eficazes outras ainda em fase de avaliação), na terapêutica destes doentes.

O aumento dos custos inerentes ao recurso a estas técnicas tem limitado a sua generalização, obrigando a uma reflexão sobre as indicações precisas e à tentativa de definição

Recebido em 30/01/2003
Aceite em 10/03/2003

de eventuais prioridades na aplicação das mesmas.

A utilização de membranas de hemodiálise de alta permeabilidade tem sofrido um aumento substancial, no nosso país, devendo esta atitude ser questionada no que respeita às vantagens e critérios para a prescrição da diálise de alto fluxo.

Hemodiálise de alto fluxo: definição do tratamento

Por hemodiálise de alto fluxo entende-se aquela que é efectuada com dialisadores de alta permeabilidade, isto é, membranas sintéticas (polissulfona, poliacrilonitrilo, poliamida, polimetilmetacrilato ou policarbonato) que permitem a depuração de beta-2 microglobulina superior a 20 ml/min e coeficientes de ultrafiltração (Kuf) superiores a 14ml/h/mmHg.

Existem, mais recentemente, no mercado mundial dialisadores de alta permeabilidade com muito maior eficiência que a acima referida (ex: polissulfonas - superflux –Série FX), os quais permitem atingir valores de Kuf superiores a 70 ml/h/mmHg.

A realização de hemodiálise de alto fluxo pressupõe igualmente que sejam optimizados todos os outros parâmetros que contribuem para um aumento da capacidade difusiva e convectiva dos tratamentos, nomeadamente: o débito do acesso vascular, a velocidade de circulação do sangue e do dialisante no monitor, o alargamento da área da membrana, e a adequada anticoagulação.

Tendo em conta a capacidade convectiva e difusiva das membranas de alto fluxo, é correcto afirmar que, quer sob o ponto de vista teórico, quer no respeitante aos resultados in vivo, são as que mais se aproximam do modelo de filtração do rim normal.

Esta mimificação do rim humano é particularmente observada na técnica de hemodiafiltração *on-line*, método que optimiza a vertente convectiva da depuração. Na hemodiafiltração *on-line*, elevados volumes de solução produzida com água ultra-pura (podendo atingir mais de 60 litros numa sessão de diálise) são infundidos e simultaneamente filtrados do espaço vascular do doente. Este método, que pressupõe a utilização de dialisadores de muito alta permeabilidade, permite o “arrastamento” e depuração de diversas moléculas implicadas na “síndrome urémico” (ver abaixo), as quais não seriam eliminadas através das forças difusivas observadas na hemodiálise convencional.

A realização de técnicas de elevada convecção implica a obtenção de água ultra-pura para a síntese das soluções dialisantes e do líquido de reinfusão. O equipamento necessário para obter esta água ultra-pura e a monitorização contínua da qualidade (química, bacteriológica e endotóxica) da mesma implica significativos investimentos materiais e humanos. A utilização de água ultra pura nas sessões de hemodiálise é, *per se*, um factor relevante no aumento da biocompatibilidade de qualquer técnica hemodialítica, sendo este efeito difícil de quantificar¹.

Avaliação dos resultados obtidos com a hemodiálise de alto fluxo

A análise dos resultados clínicos obtidos com a utilização de hemodiálise de alto fluxo tem sido dificultada por diversos factores, nomeadamente:

- O factor tempo - provavelmente o mais importante, tendo em conta que estas técnicas depurativas são recentes, não

permitindo ainda a avaliação a médio e longo prazo. Acresce que, as principais vantagens esperadas com a utilização de hemodiálise de alto fluxo associam-se à maior biocompatibilidade, menor activação inflamatória, menor desnutrição e menor aterogénese. Todos estes aspectos surgem directamente associados entre si e instalam-se de forma progressiva e insidiosa constituindo algumas das principais causas de morbilidade e mortalidade nos doentes hemodialisados a longo prazo. Deste modo, facilmente se compreende que tenha sido necessário esperar pela utilização destas técnicas durante mais de 5 anos, para que os primeiros resultados consistentes referentes à diminuição da mortalidade e da morbilidade começassem a surgir (ver abaixo).

- O facto de haver poucos estudos prospectivos e randomizados
- A dimensão reduzida da maioria das populações estudadas
- A utilização de membranas de diferentes biomateriais
- As diferenças na avaliação da qualidade da água e das soluções dialisantes

Apesar destas dificuldades, ao longo dos últimos anos, foi possível demonstrar múltiplas vantagens associadas à utilização de membranas de alta permeabilidade, nomeadamente:

1. Diminuição dos depósitos de beta-2 microglobulina (β -2 microglobulina) e da incidência de “amiloidose da diálise”.

Ao contrário das membranas convencionais de cuprofano e hemofano (que promovem a libertação de citocinas inflamatórias), as membranas sintéticas permitem diminuir significa-

tivamente os níveis séricos de β -2 microglobulina (através do aumento da depuração e da adsorção às membranas)².

A β -2 microglobulina depositada nas articulações e estruturas periarticulares dos doentes (com maior incidência dos dialisados há mais de 5 anos), constitui uma morbilidade major que tem vindo a observar-se com gravidade e frequência crescente, atendendo ao aumento de sobrevida em hemodiálise.

A β -2 microglobulina está directamente implicada na estimulação da actividade aterogénica (com activação de células responsáveis pela calcificação de placas ateromatosas), na erosão óssea e aumento da actividade osteoclástica (com aumento do risco de fracturas, agravamento da osteoporose e destruição articular), bem como na compressão de estruturas contíguas aos depósitos. Neste último grupo sobressai o frequente síndrome do canal cárpico (por compressão do nervo mediano) e a espondilartropatia com compromisso medular e frequentemente mortal.

A utilização de membranas de alto fluxo permitiu diminuir em 42% a incidência de síndrome do canal cárpico, num estudo histórico prospectivo efectuado em 6444 doentes dialisados ao longo de 12 anos na região da Lombardia³.

Praticamente todos os estudos comparativos demonstram a elevada eficiência dos dialisadores de alto fluxo na diminuição dos níveis séricos de β -2 microglobulina^{4,5}, na diminuição da estimulação da remodelação óssea⁶ e na preservação da massa óssea⁷.

2. Hemodiálise de alto fluxo e diminuição de citocinas pro-inflamatórias

Estudos particularmente entusiasmantes têm proposto uma relação de causalidade en-

tre o aumento da morbidade e mortalidade dos hemodialisados (por patologia cardiovascular aterosclerótica, por processos inflamatórios e por desnutrição) e o aumento dos níveis séricos de diversas citocinas (TNF- α ; IL-6) directamente implicadas nestes processos patológicos.

Num estudo recente tivemos a oportunidade de demonstrar que a hemodiálise de alto fluxo, e de um modo particularmente significativo a hemodiafiltração on-line, permitem diminuir os níveis de TNF- α durante a sessão dialítica. Pelo contrário, a hemodiálise com dialisadores de baixa permeabilidade induz o aumento dos níveis circulantes desta citocina⁸. Recordar-se que o TNF- α está directamente implicado na activação dos macrófagos e dos osteoclastos, nos processos de resposta inflamatória inadequada, na aterogénese e ainda na inibição da eritropoiese.

Este último aspecto é particularmente relevante nos doentes hemodialisados e poderá explicar o facto de a utilização de dialisadores de alta permeabilidade parecer permitir poupar a dose de eritropoietina utilizada (ver abaixo).

3. Hemodiálise de alto fluxo e melhoria do perfil lipídico

Desde os trabalhos de Blankestijn et al.⁹ outros autores demonstraram a diminuição dos níveis de colesterol, de LDL colesterol, e de triglicéridos nos doentes sujeitos a hemodiálise de alto fluxo. Apesar do exacto mecanismo para esta modificação do perfil lipídico não estar elucidada, este constitui mais um factor potencialmente relevante para a diminuição da morbidade e da mortalidade cárdio-vascular.

4. Hemodiálise de alto fluxo e controle da hiperfosfatémia

A utilização de dialisadores de alta permeabilidade permite um aumento significativo da remoção do fósforo durante a sessão de hemodiálise.

Tendo em conta os custos da medicação com captadores de fósforo, que tenderá a aumentar com a entrada no mercado nacional dos quelantes da “última geração”, a maior capacidade depurativa para o fósforo das membranas de alto fluxo constitui igualmente um argumento de natureza económica, não negligenciável.

As membranas de alto fluxo permitem igualmente uma maior depuração de alumínio (ainda utilizado sob a forma de hidróxido) nalguns doentes com hiperfosfatémia grave.

5. Hemodiálise de alto fluxo e estabilidade cárdio-vascular

A maior estabilidade cárdio-vascular durante as sessões de hemodiálise com dialisadores de alto fluxo foi apenas demonstrada para a hemodiafiltração on-line¹⁰. Estes resultados parecem dever-se a múltiplos factores, nomeadamente o elevado volume de líquido de reposição, a baixa temperatura do mesmo e o maior aporte de cálcio durante a sessão.

6. Hemodiálise de alto fluxo e diminuição do consumo de eritropoietina

Um dos aspectos mais relevantes associados à utilização de membranas de alta permeabilidade tem sido diminuição do consumo de eritropoietina documentada por múltiplos autores desde as primeiras referên-

cias do Prof. Valderrabano em 1995 e posteriormente confirmada por Ifudu e colaboradores¹¹.

Na nossa experiência diminuímos significativamente os consumos de eritropoietina necessários para manter o mesmo nível de hemoglobina quando passámos a realizar hemodiálise de alto fluxo.

Estes resultados são ainda mais evidentes, (na nossa experiência) com o aumento da convecção através da realização da hemodiafiltração on-line.

Num trabalho de Allen DA e colaboradores publicado em 1999 demonstra-se que o efeito inibitório sobre a eritropoiese induzido pelo soro de doentes urémicos é anulado pela junção de anticorpos anti TNF- α e anti γ Interferão¹². Estes resultados sugerem que estas 2 citocinas parecem estar directamente implicadas na deficiente resposta eritropoiética observada nos doentes urémicos.

Tendo em conta os nossos trabalhos recentes, demonstrando a diminuição dos níveis séricos de TNF- α durante as diálises de alto fluxo, e mais ainda após as sessões de hemodiafiltração on-line, esta poderá ser uma das razões para a menor necessidade de eritropoietina humana recombinante, observado nos doentes sujeitos a diálise de alto fluxo.

O menor consumo de eritropoietina, tendo em conta os custos desta hormona recombinante, é um forte argumento a ser considerado na avaliação custo / benefício da hemodiálise de alto fluxo.

7. Hemodiálise de alto fluxo e diminuição da mortalidade

Como referimos acima, os estudos de avaliação da morbilidade e mortalidade implicam avaliações a longo prazo, com um “fol-

low up” mínimo de 5 a 10 anos. Só com intervalos desta duração será possível avaliar, de forma correcta, muitos dos aparentes “efeitos benéficos” acima descritos, que ocorrem de forma insidiosa, acrescida e interligada nos hemodialisados.

Em 1996 Hakim e colaboradores publicaram um estudo histórico prospectivo (6356 doentes do USRDS-United States Renal Data System) em que demonstraram que os doentes dialisados com membranas sintéticas e de celulose modificada apresentavam uma mortalidade 25% inferior à dos doentes dialisados com cuprofano⁴.

Baseados no mesmo registo do USRDS uma avaliação retrospectiva publicada em 1999 por Blomberg e colaboradores demonstra que os doentes dialisados com membranas de cuprofano apresentam mortalidade de causa cardiovascular e infecciosa superior em 26 e 31%, respectivamente, quando comparada com a dos doentes dialisados com membranas de celulose modificada e membranas sintéticas¹³.

Apesar de não ter atingido significado estatístico, no estudo histórico prospectivo do registo da Lombardia observou-se na população de 6444 doentes diminuição do risco de mortalidade (RR=0.90) nos doentes sujeitos a hemodiafiltração e hemodiálise de alto fluxo, em comparação com os doentes dialisados com membranas de baixa permeabilidade³.

No trabalho de Koda e colaboradores foram apresentados os resultados referentes a 819 doentes tratados com membranas de baixo fluxo e posteriormente transferidos para diálise de alto fluxo. Os doentes foram, de forma histórica prospectiva, avaliados ao longo de mais de duas décadas. Estes autores evidenciaram um risco de mortalidade significativamente menor nos doentes dialisados com membranas de alta permeabilidade (RR de 0,613 versus 1,0)¹⁴.

Finalmente, no estudo provavelmente mais relevante até ao momento publicado sobre este tópico, Woods e colaboradores apresentaram em 2000 os resultados de um estudo retrospectivo efectuado em 715 doentes¹⁵. Salienta-se que todos os doentes foram dialisados na mesma unidade, em todos foi utilizado o mesmo material de membrana (polissulfona) havendo apenas variação na permeabilidade dos dialisadores (alto versus baixo fluxo). Sublinha-se que os doentes sujeitos a hemodiálise com alto fluxo apresentavam maior morbidade, motivo pelo qual foram escolhidos para esta técnica depurativa. A sobrevivência ao fim de 5 anos foi significativamente diferente: 92% para os doentes em alto fluxo e 69% para os doentes dialisados com membranas de baixa permeabilidade.

Neste momento decorrem na Europa e nos EUA dois estudos prospectivos multicêntricos alargados que visam avaliar, entre outros aspectos, a diminuição da mortalidade atribuída à hemodiálise de alto fluxo.

Em resumo, a hemodiálise de alto fluxo e a hemodiafiltração on-line, de acordo com os resultados dos trabalhos acima indicados, parecem associar-se a:

- menor mortalidade
- menor desnutrição e diminuição da inflamação crónica
- diminuição da amiloidose da diálise
- diminuição da remodelação óssea e da osteoporose
- melhoria do perfil lipídico
- menor consumo de eritropoietina humana recombinante

A utilização deste tipo de membranas, e de técnicas mais convectivas, não se acompanhou de efeitos acessórios significativos, nem de

intercorrências relevantes, desde que respeitadas as normas de boa prática clínica e o correcto tratamento da água para diálise.

A limitação à generalização destas técnicas convectivas reside no aumento dos custos do tratamento especialmente associados a:

- tratamento da água de diálise para obter água ultra-pura
- aumento do nº de análises à água e soluções dialisantes
- módulos de hemodiafiltração on-line (só para esta técnica)
- maior consumo de água e de soluções dialisantes
- custo mais elevado do dialisador

No entanto, este aumento dos custos pode ser parcialmente compensado por “poupanças directas”:

- menor consumo de eritropoietina
- menor consumo de medicamentos captadores do fósforo
- menor consumo de medicamentos para controle da dislipidemia

e eventualmente por “poupanças indirectas”, nomeadamente:

- menor morbidade, nomeadamente cardio-vascular
- menor nº de intervenções cirúrgicas por síndrome do canal cárpico
- menor nº de intervenções cirúrgicas para paratiroidectomia
- menor nº de internamentos por fracturas
- menor mortalidade

Numa situação de limitação acentuada de recursos financeiros, como a que atravessamos, e atendendo à necessidade de racionalizar

investimentos, poderá ser necessário estabelecer critérios para os grupos de doentes hemodialisados com prioridade de acesso à diálise de alto fluxo e à hemodiafiltração on-line.

Apesar de ser sempre difícil para um médico estabelecer limites de aplicação de uma técnica que julga vantajosa para os seus doentes, a análise dos resultados científicos acima referidos, numa perspectiva de avaliação custo/benefício, leva-nos a sustentar as seguintes prioridades para realização de hemodiálise de alto fluxo e de hemodiafiltração on-line:

- Doentes com contra-indicação (ou sem indicação) para transplantação renal e para quem se prevê uma sobrevivência em hemodiálise superior a 5 anos
- Doentes com doença amiloidótica associada à diálise
- Doentes com hiperfosfatémia grave
- Doentes com instabilidade cárdio-vascular intra dialítica (especial indicação para hemodiafiltração on-line, se possível com controle térmico e volumétrico)
- Doentes diabéticos (que frequentemente apresentam outros dos critérios acima referidos)

Bibliografia

1. PIZZARELLI F, CERRAI T, DATTOLO P, TETTA C, MAGGIORE Q. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 363-369
2. SCHIFFL H, FISHER R, LANG SM, MANGEL E. Clinical manifestations of AB-amyloidosis: effects of biocompatibility and flux. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 840-845
3. LOCATELLI F, MARCELLI D, CONTE F *et al.* Comparison of mortality in ESRD patients on convective and difusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 1999; 55: 286-293
4. HAKIM RM, STANNARD D, PORT F, HELD P. The effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients (CHP) in the United States. *Kidney Int* 1996; 566-570
5. HAKIM RM, WINGARD RL, HUSNI L, PARKER RA, PARKER TF. The effect of membrane biocompatibility on plasma beta-2 microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 472-478
6. FERREIRA A, UREÑA P, ANG KS *et al.* Relationship between serum beta-2 microglobulin, bone histology, and dialysis membranes uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1701-1707
7. FERREIRA A, GHAZALI A, GALVÃO J *et al.* Effect of type of dialysis membrane on bone in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 1230-1238
8. GIL C, LUCAS C, POSSANTE C *et al.* On-line hemodiafiltration decreases the serum levels of TNF alpha in dialyzed patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003 (*in press*);
9. BLANKESTIJN PJ, VOS PF, RABELINK TJ *et al.* High flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 1703-1708
10. ALTIERI P, SORBA GB, BOLASCO PG, *et al.* On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high flux hemodialysis: a multicenter prospective study in 23 patients. *Blood Purification* 1997; 169-181
11. IFUDU O, FELDMAN J, FRIEDMAN EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end stage renal disease. *N Engl J Med* 1996; 420-425
12. ALLEN DA, BREEN C, YAQOUB MM, MACDOUGALL IC. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN-gama and TNF-alfa. *J Invest Med* 1999; 204-211
13. BLOEMBERGEN VE, HAKIM RM, STANNARD D *et al.* Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 2002; 33: 1-10
14. KODA Y, NISHI S-I, MIYAZAKY S *et al.* Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1096-1101
15. WOODS HF, NANDAKUMAR M. Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 36-42