Rev Port Nefrol Hipert 2005; 19 (4): 201-207

β^2 Microglobulina, inflamação e biocompatibilidade

Joana Mapril*, Augusta Gaspar*, Rita Marçal*, Luís F. Carvalho*, Octávia Valdez*, Luís Santos*, José Cortez**, Jacinto Simões*

* Fresenius Medical Care, Restelo
** Laboratório Fernando Teixeira, Lisboa

RESUMO

Introdução: A amiloidose relacionada com a hemodiálise (HD) é uma complicação tardia desta técnica que se relaciona com o depósito tecidular de substância amiloide primariamente composta por β^2-microglobulina (β^2M). Alguns estudos têm demonstrado uma redução dos níveis de β^2M quando se utilizam membranas de maior permeabilidade e biocompatibilidade, o que se atribui por um lado a uma maior taxa de remoção desta molécula e por outro à diminuição da inflamação associada.

Com o presente estudo pretendemos avaliar a influência da utilização de membranas de polissulfona de alta permeabilidade (PSAP) nos níveis de β^2M e outros marcadores inflamatórios, quando comparadas com membranas de polissulfona de baixa permeabilidade (PSBP).

Doentes e Métodos: Os autores avaliaram prospectivamente 66 doentes IRC em HD com idade média de 60,6±18,1 anos. 32 do sexo masculino e 34 do sexo feminino; Média de tempo em HD clássica com membranas de PSBP de 54±56,7 meses. Foram comparados os doseamentos de β^2M, PCR, albumina e pré-albumina nos 6 meses antes da utilização de membranas de PSAP e nos 6 meses após hemodiálise de alto fluxo (HDAF) com estas membranas.

Recebido em: 20/11/2003
Aceite em: 04/07/2005

Resultados: 1) Não se verificou correlação entre a β^2M, o tempo em HD e a idade. 2) 3 meses após HDAF com PSAP verificou-se uma redução significativa dos níveis séricos de β^2M (X=34,9±14,4 para X=24,0±11,4 ng/ml; *p* = 0,000). 3) Aos 6 meses continuou a verificar-se uma diminuição dos valores, embora menos acentuada, mas ainda significativa (X=24,0±11,4 para X=20,3±5,6ng/ml; *p*=0,000). 4) Em média, a PCR não sofreu alterações significativas nem existiu correlação entre a PCR e a β^2M. 5) Houve uma correlação negativa entre a PCR e a albumina e pré-albumina no período de HD clássica com PSBP mantendo-se apenas uma fraca correlação com a albumina no período de HDAF com PSAP.

Conclusões: No nosso estudo verificámos uma redução significativa dos níveis de β^2M com a utilização de membranas de maior permeabilidade e biocompatibilidade, provavelmente relacionada com uma menor estimulação dos mediadores inflamatórios e maior taxa de remoção da molécula.

Palavras chave: Biocompatibilidade, **β**^{2}-microglobulina, Hemodiálise

SUMMARY

β² Microglobulin, Inflamation and Biocompatibility

Introduction: Hemodialysis related amyloidosis (HRA) is a late complication of this replacement therapy resulting from tissue deposition of amyloid, which is primarily composed of β^2-microglobulin (β^2M). Some previous studies have demonstrated a reduction in the levels of β^2M when membranes of higher permeability and biocompatibility are used. These findings have been attributed to a higher rate of removal of the molecule but also to a decrease in membrane related inflammation. In our study, we evaluated the influence of the use of high permeability versus low permeability polysulfone membranes in the plasma levels of β^2M and other inflammatory markers.

Patients and methods: A group of 66 patients on chronic haemodialysis was prospectively studied. Mean age: 60.6±18.1 years. 32 males and 34 females. Mean time on classic haemodialysis with low permeability polysulfone membranes (LPPM): 54±56.7 months. Serum levels of β^2M, CRP, albumin and pre-albumin were compared six months before the beginning of the use of high permeability polysulfone membranes (HPPM) and six months after high flux haemodialysis (HFHD) with these membranes.

Results: 1) There was no correlation between β^2M, age and time on haemodialysis. 2) Three months after HFHD with HPPM there was a significant reduction of the serum levels of β^2M (from X=34.9±14.4 to X=24.0±11.4 ng/ml; *p* = 0.000). 3) At six months there was a smaller but still significant reduction of β^2M levels (from X=24.0±11.4 to X=20.3±5.6ng/ml; *p*=0.000). 4) CRP levels did not show significant variation and were not correlated to β^2M levels. 5) There was a negative correlation between CRP and albumin and pre-albumin in the period of classic HD with LPPM. A weak negative correlation persisted between CRP and albumin in the period of HFHD with HPPM.

Conclusions: We found a significant decrease in β^2-microglobulin plasma levels with the use of membranes of greater permeability and biocompatibility. This finding can be explained by a decreased stimulation of the inflammatory mediators as well as by an increased rate of removal of the molecule.

Key Words: Biocompatibility, **β**^{2}-microglobulin, Dialysis

INTRODUÇÃO

O contacto do sangue com a membrana de hemodiálise induz uma resposta inflamatória do sistema imunitário dirigida ao "non-self"[1].

A biocompatibilidade da hemodiálise é influenciada por múltiplos aspectos da técnica, incluindo a composição e temperatura do dialisante, a composição e permeabilidade da membrana, o tipo de clearance, esterilizantes utilizados e resíduos do processo de manufactura[1].

Uma membrana biocompativel é definida como aquela que induz uma resposta inflamatória mínima no indivíduo exposto[2].

Dado o carácter repetitivo da hemodiálise, reacções inflamatórias ligeiras induzidas pela membrana em cada tratamento, condicionam consequências clinicamente significativas a longo prazo.

Nos últimos anos acumula-se evidência de uma relação entre a biocompatibilidade da membrana e a sobrevida, o estado nutricional, a ocorrência de infecções, a perda da função renal residual e o desenvolvimento de amiloidose relacionada com a diálise (ARD)[3-5].

A ARD é uma complicação tardia que se relaciona com o depósito de substância amiloide primariamente composta por β^2-microglobulina (β^2M).

Alguns estudos têm demonstrado uma redução dos níveis de β^2M quando se utilizam membranas de maior permeabilidade e biocompatibilidade[6,7], o que se atribui por uma lado a uma maior taxa de remoção/adsorção da molécula e por outro à diminuição da inflamação associada.

Com o presente estudo pretendemos avaliar a influência da utilização de membranas de polissulfona de alta permeabilidade (PSAP) nos níveis de β^2M e outros marcadores inflamatórios, quando comparadas com membranas de polissulfona de baixa permeabilidade (PSBP).

DOENTES E MÉTODOS

O presente estudo, prospectivo longitudinal, foi efectuado entre Junho de 2001 e Janeiro de 2002.

A população estudada incluiu 66 doentes em programa regular de hemodiálise em Junho de 2001, clinicamente estáveis (nomeadamente sem infecções clinicamente evidentes) e em hemodiálise regular pelo menos 3 meses antes do início do estudo.

Os doentes encontravam-se inicialmente sob hemodiálise de baixo fluxo com filtros de polissulfona de baixa permeabilidade utilizando como solução tampão do dializante o bicarbonato.

Durante este período todos os doentes iniciaram hemodiálise de alto fluxo (HDAF) com filtros de polissulfona de alta permeabilidade (PSAP).

As variáveis avaliadas incluiram os níveis plasmáticos de β^2 microglobulina, proteína C reactiva (PCR), albumina e pré-albumina. Para avaliação do efeito das novas membranas nos níveis destes marcadores inflamatórios, a sua determinação foi efectuada antes, e 3 e 6 meses após o início da utilização das membranas de PSAP.

Métodos Estatísticos

A caracterização da população foi efectuada utilizando dados de estatística descritiva.

Para avaliar o significado das variações da β^2 microglobulina e de outros marcadores inflamatórios utilizámos o Teste de Wilcoxon.

Para as diferentes correlações efectuadas utilizaram-se correlações de Pearson e de Spearman.

Para o tratamento estatístico dos dados foi utilizado o programa de computador SPSS versão 9.0 para Windows.

RESULTADOS

Cumpriram os critérios de inclusão 66 doentes, sendo 32 (48%) do sexo masculino e 34 (52%) do sexo feminino. A média de idades foi de 60,6±18,1 anos (24-84). A média de tempo em hemodiálise, até ao início do estudo, foi de 54±56,7 meses (3-295).

Na população estudada a etiologia mais frequente da IRC foi a nefroangiosclerose em 36% dos doentes (n=24), seguida da nefropatia diabética e da glomerulonefrite crónica (cada uma contribuindo com 17% dos casos (n=11) e da nefrite tubulointersticial crónica correspondendo a 15% dos casos (n=10). Os restantes casos apresentaram etiologias variadas.

β² MICROGLOBULINA, IDADE E TEMPO EM HEMODIÁLISE

Da análise efectuada não se verificou correlação entre os níveis de β² microglobulina e a idade ou o tempo em hemodiálise (figura 1).

EVOLUÇÃO DA B² MICROGLOBULINA E OUTROS MARCADORES INFLAMATÓRIOS

β² *microglobulina*

Durante o período de estudo verificou-se uma diminuição significativa dos níveis de b² microglobulina após o início da utilização de membranas de PSAP (figura 2). Esta redução foi mais acentuada no 1º trimestre (em média, de 34,9±14,4 para 24,0±11,4 ng/ml; *p*=0,000) mas manteve-se significativa também após 6 meses (em média, de 24,0±11,4 para 20,3±5,6 ng/ml; *p*=0,000).

PCR

Em relação à PCR, não se verificaram alterações significativas dos seus níveis ao longo do estudo (figura 3).

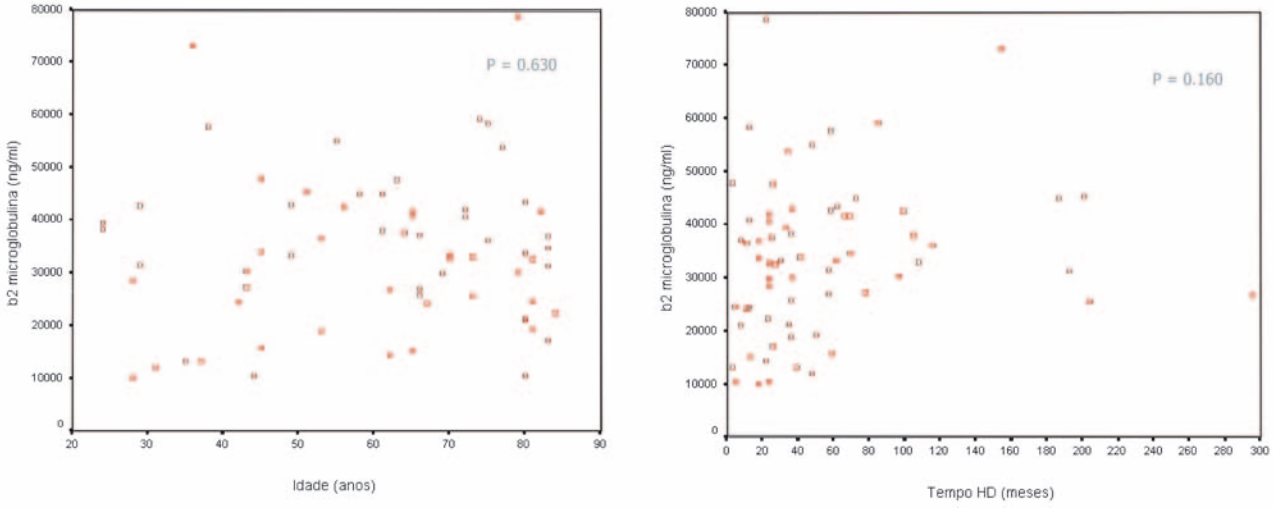

Figura 1. β² microglobulina, idade e tempo em hemodiálise

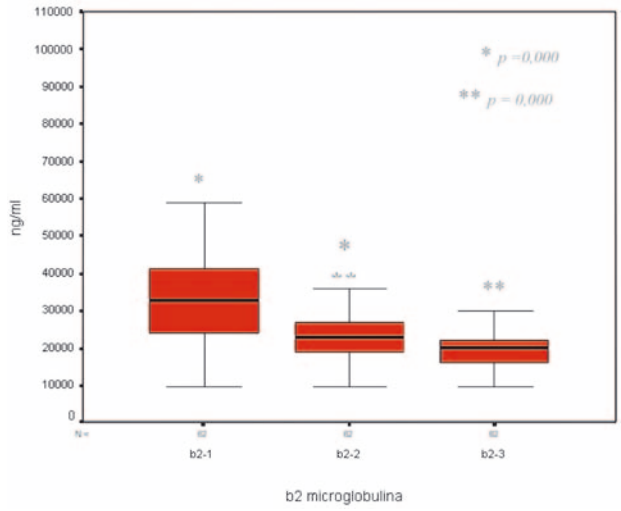

Figura 2. β² microglobulina basal (b2-1), aos 3 meses (b2-2) e 6 meses (b2-3)

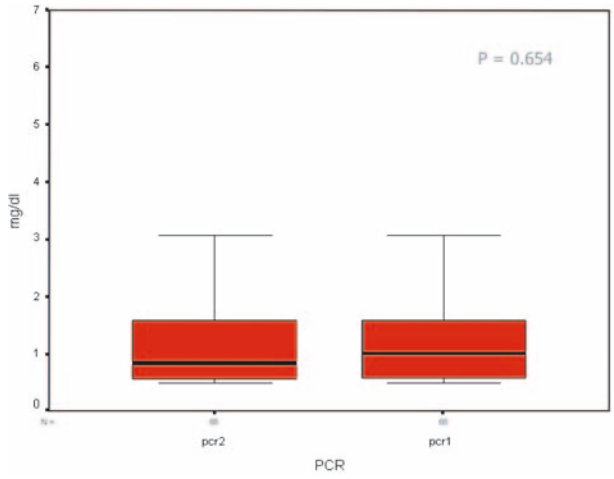

Figura 3. Variação dos níveis de PCR (PCR1: basal; PCR2: aos 6 meses)

Albumina e Pré-albumina

Os níveis de albumina e pré-albumina não apresentaram também variação significativa com a HDAF com membranas de PSAP (figura 4).

CORRELAÇÃO ENTRE A β² MICROGLOBULINA E OUTROS MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Não se verificou correlação entre os níveis de β² microglobulina e os níveis de PCR (figura 5).

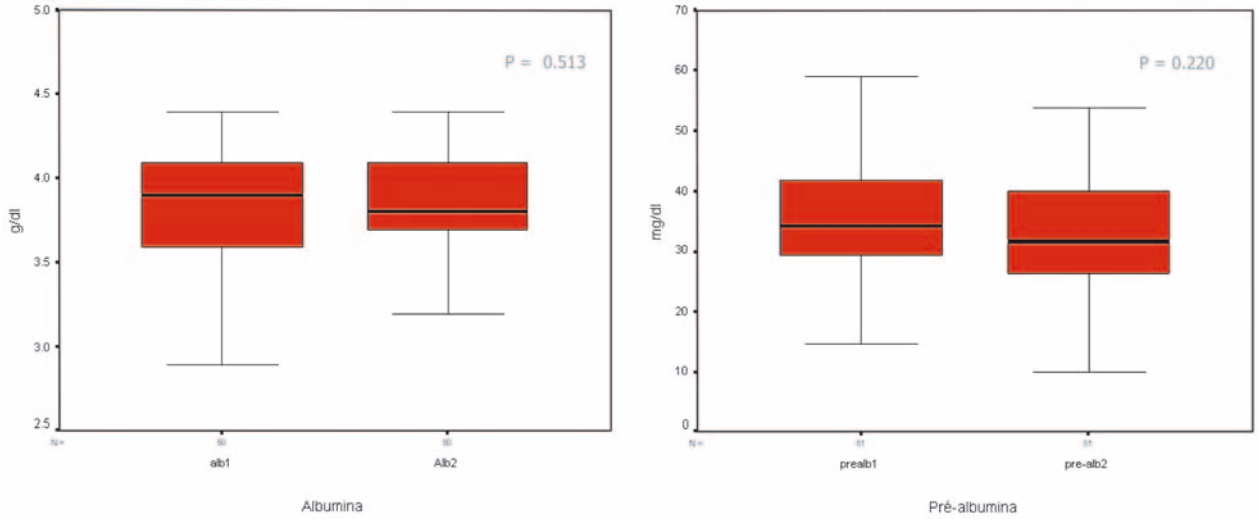

Figura 4. Variação dos níveis de albumina e pré-albumina (alb1 e prealb1: basais; alb2 e prealb2: aos 6 meses)

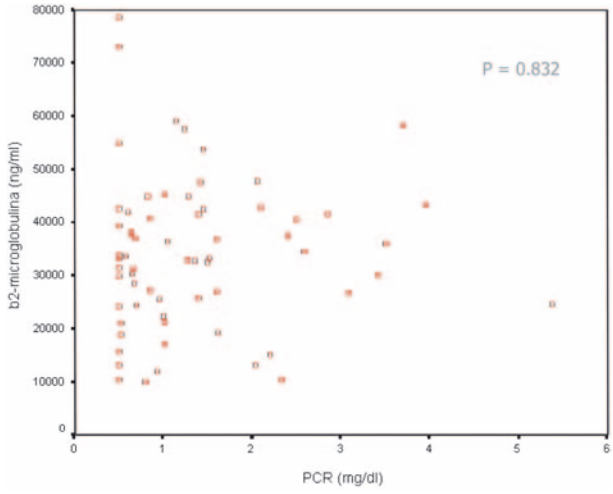

Figura 5. Correlação entre β^2 microglobulina e PCR

Verificou-se uma correlação negativa entre a PCR, a albumina e a pré-albumina no período de hemodiálise clássica com membranas de PSBP (p=0,002 e p=0,003 respectivamente) mas após o início da HDAF com membranas de PSAP manteve-se apenas uma fraca correlação entre a PCR e a albumina (figura 6).

CONCLUSÃO

No nosso estudo verificámos uma redução significativa dos níveis de β^2 microglobulina com a instituição de hemodiálise de alto fluxo com

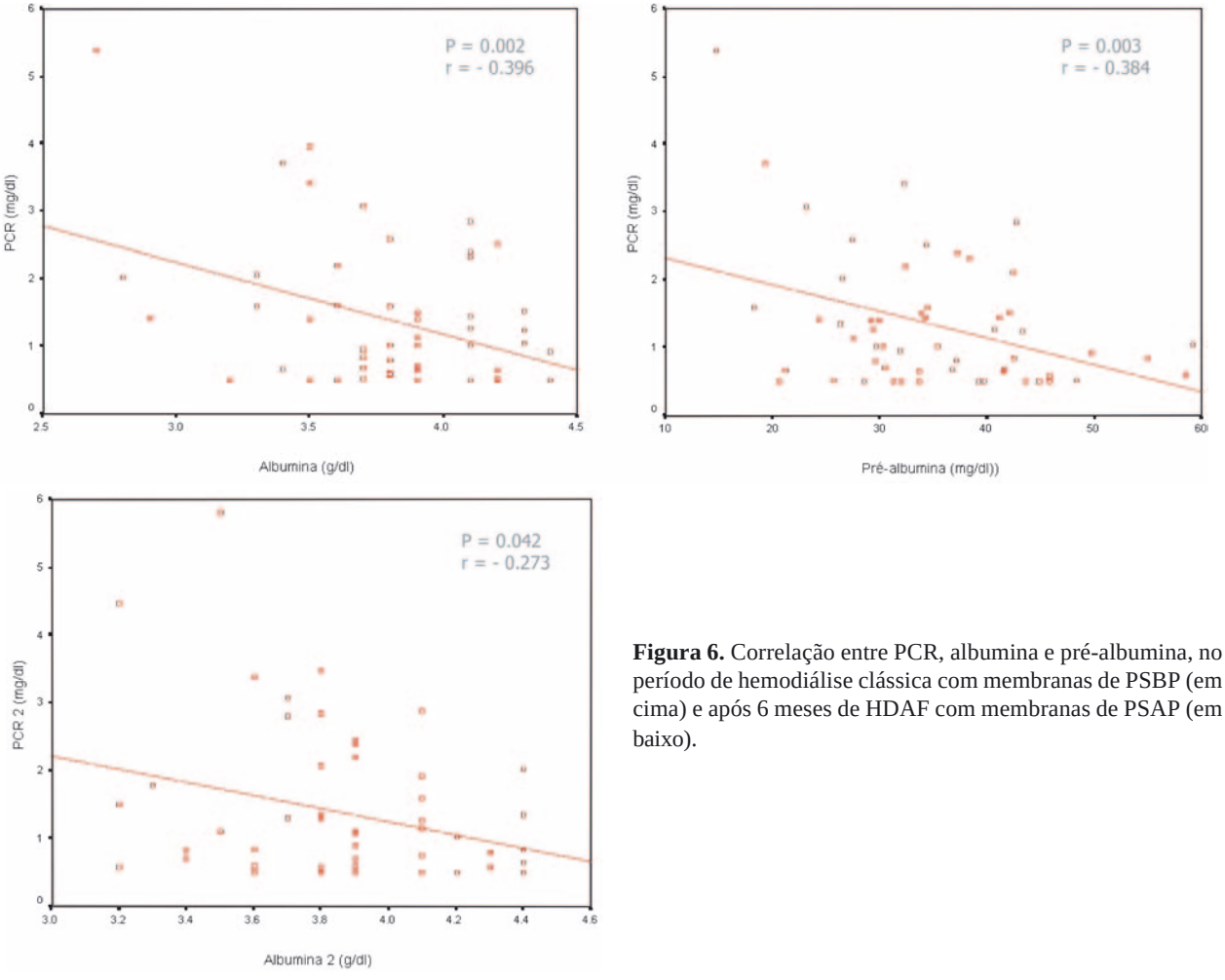

Figura 6. Correlação entre PCR, albumina e pré-albumina, no período de hemodiálise clássica com membranas de PSBP (em cima) e após 6 meses de HDAF com membranas de PSAP (em baixo).

membranas de maior permeabilidade e biocompatibilidade.

Este facto poderá traduzir uma menor estimulação dos mediadores inflamatórios, embora a diminuição isolada dos níveis de β^2 microglobulina sugira uma maior taxa de remoção/adsorção da molécula.

A longo prazo, este fenómeno poderá ter implicações clínicas importantes, não só em relação ao desenvolvimento de amiloidose relacionada com a diálise mas de todas as complicações crónicas da bioincompatibilidade.

Correspondência:
Drª. Joana Mapril
Fresenius Medical Care-Restelo
Rua Gregório Lopes Lote 1522 B
1400-195 Lisboa
e-mail: joanamapril@sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. Ismail N, Hakim RM. Biochemical mechanisms involved in blood-hemodialysis membrane interactions. In: Up To Date 2003; Vol 11.3.
2. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. Kidney Int 1993; 44: 484-494.
3. Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM. Biocompatibility of dialysis membranes: Effects of chronic complement activation. Kidney Int 1984; 26: 194-210.
4. Hakim RM. Influence of the Dialisys Membrane on Outcome of ESRD Patients. Am J Kidney Dis, 1998; 32 (suppl 4): S71-S75.
5. Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC, Held PJ, Wolfe RA, Agodoa LYC. Relationship of Dialysis Membrane and Cause-Specific Mortality. Am J Kidney Dis 1999; 33: 1-10.
6. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, et al: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. Kidney Int 1996; 50: 1293-1302.
7. Cheung AK, Leypoldt JK. The Hemodialysis Membranes: A Historical Perspective, Current State and Future Prospect. Semin Nephrol 1997; 17: 196-213.