

Um comentário ao “Hemodialysis (HEMO) Study”

Aníbal Ferreira

Membro do Conselho de Redacção da Revista Portuguesa de Nefrologia e Hipertensão

Após a recente publicação no “New England Journal of Medicine” dos resultados do estudo multicêntrico americano, prospectivo, sobre os efeitos da dose de diálise e do fluxo de membranas em hemodialisados (HEMO Study)¹ poder-se-ia pensar que a discussão sobre este tema estaria definitivamente encerrada.

No entanto, e apesar dos elevados custos deste estudo e da sua publicação no prestigiadíssimo New Eng J Med, perante a questão de saber se a discussão em torno da dose de hemodiálise e da vantagem de utilização de membranas de alto fluxo estava definitivamente resolvida, a resposta é: NÃO!

Apesar das conclusões dos autores expressarem claramente que “os doentes em hemodiálise regular, 3 vezes por semana, não

têm ganhos acrescidos com o aumento da dose de diálise (acima da que é proposta pelos “guidelines” americanos) nem com a utilização de membranas de alto fluxo” alguns dos resultados deste estudo levam-nos a concluir precisamente o contrário!

De igual modo, muitas das críticas que foram apontadas, no início, aquando da publicação do protocolo do estudo HEMO² mostraram-se particularmente pertinentes e relevantes, agora que estamos na fase de avaliação dos resultados. Na verde, se as mesmas tivessem sido consideradas, o estudo HEMO poderia constituir uma importante avaliação dos efeitos da dose de diálise e da convecção nos doentes hemodialisados.

Um leitor atento e rigoroso do manuscrito sobre o estudo HEMO, publicado em Dezembro no New Eng J Med, deverá notar, pelo menos os seguintes pontos:

Recebido e aceite em 13/02/2003

1. Observou-se uma diminuição significativa da mortalidade (mortality risk) de causa cardíaca nos doentes dialisados com membranas de alto fluxo, quando comparados com os doentes dialisados com membranas de baixo fluxo ($p < 0.05$). Em consonância com estes resultados também se registou uma diminuição significativa da morbilidade de causa cardio-vascular nos doentes dialisados com membranas de alto fluxo. Apesar de a patologia cardio vascular ter sido a primeira causa de mortalidade e morbilidade nos doentes do protocolo HEMO (tal como se observa na nossa prática clínica) os autores não puderam incluir estes resultados no resumo das conclusões, visto que o subgrupo da mortalidade de causa cárdio-vascular não constituía um dos “first end points” do presente protocolo.
2. O risco de mortalidade global foi 32% menor no grupo dialisado com membranas de alto fluxo, nos doentes em hemodiálise há mais de 3,7 anos. Quer dizer que, quando foram considerados os doentes há mais tempo em hemodiálise (e que habitualmente apresentam maior mortalidade), a utilização de membranas de alto fluxo diminuiu em 1/3 a mortalidade. Este aspecto é particularmente relevante tendo em conta os pontos que são discutidos seguidamente.
3. Uma das principais críticas que, desde o início, foi feita ao estudo HEMO foi a de que neste protocolo eram considerados doentes em hemodiálise por longos períodos e não os novos doentes. Dito de outra forma deveriam ter sido apenas considerados os “incident patients” e não os “prevalent patients”.
4. Tendo em conta que os eventuais efeitos benéficos da hemodiálise de alto fluxo e das técnicas convectivas se obterão apenas a longo prazo, como poderemos interpretar os resultados de sobrevivência e mortalidade de doentes no estudo HEMO, quando foram incluídos no grupo “baixo fluxo”, doentes que na fase pré-protocolo estiveram um período muito mais longo sob hemodiálise de alto fluxo?
5. Como podemos excluir que os resultados dos doentes do grupo dialisado durante o estudo HEMO com membranas de baixo fluxo durante 2,84 anos, não tenham sido influenciados pelo facto de 59,0% deles terem sido dialisados durante $3,7 \pm 4,2$ anos, no período pré estudo, com uma membrana de alto fluxo? Na verdade podemos até concluir que se for considerado conjuntamente o período pré estudo e o período do estudo, mesmo no grupo “Low Flux” a maioria dos doentes esteve mais tempo dialisado com membranas de alto fluxo do que com membranas de baixo fluxo!
6. Apesar de todas estas limitações e, acima de tudo, de o grupo “low flux” não ser um verdadeiro grupo “low Flux”, mas apenas um grupo em que durante a duração do estudo HEMO 59% dos doentes interromperam diálise de alto fluxo, é relevante notar que em relação a todos os parâmetros de morbilidade e mortalidade avaliados os doentes dialisados com membranas de alto fluxo apresentaram melhores resultados variando entre reduções de 8% para a mortalidade global e reduções de 32% para a mortalidade de causa cardio-vascular.
7. As conclusões do estudo HEMO referentes à ausência de vantagens em aumentar a dose de diálise para além da proposta de 1,2 para o Kt/v equilibrado merece igualmente as maiores críticas. Ainda temos bem presente o efeito catastrófico das “diálises curtas” baseadas no modelo

- matemático do Kt/v e não no “doente real”.
8. Antes de mais, importa sublinhar que também nestes subgrupos de doentes sujeitos a diferentes doses de diálise o protocolo do estudo HEMO foi infeliz ao misturar os conceitos de quantidade (ou dose de diálise avaliada pelo Kt/v) com o de alto fluxo. Na verdade 59,5% dos doentes do grupo “standard dose of dialysis” e 60,9% dos doentes do grupo “high dose group” foram dialisados com membranas de alto fluxo na fase pré-protocolo por um período superior ao da duração do protocolo (2,8 e 3,4 anos, respectivamente).
 9. Mais do que a quantidade de diálise avaliada pela fórmula Kt/V deve ser discutido o tempo de diálise que foi de cerca de 3,5 horas no grupo “high dose group”.
 10. Na verdade o que se deveria concluir do estudo HEMO, no respeitante à quantidade de diálise, é que na presença de diálises curtas (entre 3 e 3,5 horas) o aumento do Kt/V equilibrado de 1,19 para 1,53 não mostrou benefícios significativos (apesar de apontar nesse sentido, como pode ser visto na diminuição da mortalidade global)!
 11. Saliento que na definição dos “métodos”¹ está claramente definido que: “Dialysis was provided in as short time as possible but not less than 2,5 hours”.
 12. Reforçando esta análise de que provavelmente o efeito de diálises curtas e da utilização de membranas de alto fluxo se sobrepôs aos resultados da diferença isolada do Kt/V está o facto de o subgrupo das mulheres do grupo com Kt/V mais elevado ter apresentado uma significativa diminuição da mortalidade. Poderíamos especular que nestas mulheres, apesar da diálise curta foi obtida uma quantidade de diálise mais adequada, tendo em conta a menor massa corporal.
 13. No estudo HEMO verificou-se uma diferença significativa entre os doentes “Intend to Treat” = 2667 e os doentes “Per Protocol”. Estranhamente, numa revista com o prestígio do New Engl J Med os “Referees” não obrigaram à explicitação das causas da exclusão destes doentes.
 14. Mais peculiar nos parece a definição de um Index de co-morbilidade (Index of Co-existing Diseases), que é avaliado no estudo, mas que não volta a ser explicado na presente publicação.
 15. Os doentes do estudo HEMO apresentam características muito diversas das observadas nos hemodialisados europeus: 62,6% de raça negra (normalmente com menor mortalidade global), 44,6% diabéticos e 96% hipertensos.
 16. Chama-se ainda a atenção para o facto de um total de 8 dialisadores de baixo fluxo e de 17 dialisadores de alto fluxo terem sido usados no estudo HEMO, (apesar da predominância da utilização de polissulfonas). Apesar de existirem muitas características comuns às membranas de alto fluxo, têm sido descritas características de convecção, adsorção e activação de citocinas pro-inflamatórias muito diferentes entre membranas de polissulfona, poliamida e poliácrlonitrilo.
 17. A reutilização de dialisadores foi permitida e não controlada, tendo sido feita com renalina, formaldeído, glutaraldeído e ácido cítrico aquecido.
 18. Uma das falhas mais gritantes do protocolo HEMO, sobretudo no grupo de doentes dialisados com membranas de alto fluxo, foi a ausência de análise à qualidade da água utilizada. Quantos doentes utilizaram água ultra pura? Quais os protocolos de monitorização?
- Em resumo, podemos dizer, que o estudo

HEMO apresenta limitações grosseiras que não permitem obter uma resposta definitiva no respeitante às vantagens de aumentar as doses de diálise e utilizar membranas de alto fluxo.

Ao contrário do que poderia parecer após uma leitura pouco atenta dos resultados deste estudo, podemos dizer que aponta para vantagens significativas da utilização de membranas de alto fluxo, sobretudo nalguns grupos de doentes.

Continuamos a aguardar os resultados dos estudos europeus em curso, que ao avaliarem “Incident patients” nos darão respostas mais seguras e fundamentadas.

Bibliografia

1. EKNONYAN G., BECK BJ, CHEUNG AK et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New Eng J Med* 2002; 347:2010-19.
2. EKNONYAN G., BECK BJ, GASSMAN JJ et al. Design and statistical issues of the Hemodialysis (HEMO) study. *Control Clin Trials* 2000, 21:502-25.modiálise.