

Preditores de hiporresponsividade aos Agentes Estimulantes da Eritropoiese (AEE) em pacientes em diálise peritoneal: o papel da função renal residual

Predictors of hyporesponsiveness to ESAs in peritoneal dialysis patients: the role of residual renal function

Autores

Marisa Roldão¹ 

Hernâni Gonçalves¹ 

Francisco Ferrer¹ 

¹Centro Hospitalar do Médio Tejo, Serviço de Nefrologia, Torres Novas, Portugal.

Caro Editor,

A anemia resistente à eritropoetina humana recombinante (EPOhr) é um fator de risco para mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise¹. Diversos fatores como toxinas urêmicas, deficiência de ferro, inflamação, hiperparatireoidismo e medicamentos têm sido associados à hiporresponsividade da EPO em pacientes em hemodiálise (HD), mas as evidências em diálise peritoneal (DP) são limitadas². A identificação de causas da hiporresponsividade pode ajudar a superar a resistência nesses pacientes.

Realizamos um estudo transversal envolvendo 50 pacientes prevalentes em DP. Foram excluídos pacientes com doença inflamatória aguda ou crônica, malignidade ativa e aqueles que não receberam terapia com EPOhr. Os pacientes foram tratados com darbepoetina alfa semanalmente para manter a concentração de hemoglobina (Hgb) entre 10-12 g/dL. Para avaliar o efeito dose-resposta da terapia com EPOhr, utilizamos o índice de resistência à eritropoetina (IRE), calculado como a dose média semanal de EPOhr ajustada ao peso (U/Kg por semana) dividida pelo nível médio de hemoglobina (g/dL), durante um período de 3 meses. A hiporresponsividade da EPO foi definida como um valor de IRE acima do quartil superior (>10), de modo que os pacientes foram classificados em dois grupos: IRE≤10 e IRE>10. Comparamos dados clínicos, analíticos e demográficos entre os grupos. A composição corporal e a volemia foram avaliados por bioimpedância usando o

monitor de composição corporal (MCC). Foi realizada uma análise de regressão logística para identificar preditores de hiporresponsividade da EPOhr. A análise estatística foi feita utilizando o SPSS. A média de idade dos 50 pacientes prevalentes em DP foi de 52,04 ± 15,98 anos, 29 (58%) eram do sexo masculino, 29 (58%) diabéticos, e 31 (64%) foram tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA). O nível médio de hemoglobina (Hb) foi de 10,99 ± 0,81 g/dL e o IRE médio foi de 7,64 ± 7,25. Onze pacientes (22%) apresentaram hiporresponsividade à terapia com EPOhr (IRE>10). Não houve diferença entre os grupos quanto à idade, sexo, etiologia da doença renal crônica, ou modalidade de DP. Também não houve diferença no uso de iECA ou BRA. Os pacientes hiporresponsivos apresentaram menor índice de massa corporal (IMC) (22,94 ± 2,89 vs 26,74 ± 4,53 Kg/m², p=0,01) e menor índice de tecido magro (ITM) (9,96 ± 1,94 vs 16,23 ± 18,51 Kg/m², p=0,02), mas índice de tecido adiposo (ITA) semelhante. O clearance semanal de creatinina (peritoneal mais urinária), mas não o Kt/V, também foi significativamente menor neste grupo (68,76 ± 37,29 vs 87,84 ± 35,35 mL/min/1,73m², p=0,028). Pacientes hiporresponsivos apresentaram menor volume urinário (0,73 ± 0,63 vs 1,39 ± 0,67 L, p=0,005) e função renal residual (FRR) (3,43 ± 3,04 vs 6,13 ± 3,69 mL/min/1,73m², p=0,044). A proporção de pacientes com sobrecarga volêmica, definida como hiperidratação (OH, do inglês overhydration) / água

Data de submissão: 01/02/2022.

Data de aprovação: 11/05/2022.

Data de publicação: 25/07/2022.

Correspondência para:

Marisa Roldão.

E-mail: marisa.roldao@chmt.min-saude.pt

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0019pt>

extracelular (AEC) >15%, foi significativamente maior neste grupo ($p=0,04$). Não foi observada diferença entre os grupos em albumina, proteína c reativa, paratormônio intacto, ferritina sérica, ou índice de saturação de transferrina. Por meio de uma análise de regressão logística, observamos que o IMC [(OR) 0,56 (IC: 0,364-0,849)] e o ITM [(OR) 0,315 (IC: 0,130-0,767)] foram preditores de hiporresponsividade à terapia com EPOhr em um modelo não ajustado.

Em nossa coorte, composição corporal, estado volêmico e FRR foram os principais fatores que afetaram a resposta à terapia com EPOhr. Além da semelhança de nossos resultados com aqueles descritos anteriormente por Penne et al.³ sobre uma forte relação entre FRR e melhor controle de fosfato e anemia em pacientes em HD, nosso estudo também mostra

a importância da euvolemia na resposta à EPOhr. Os mecanismos subjacentes a estes achados não são claros, mas podemos postular que estão relacionados ao “estado inflamatório” de pacientes com DRC. Em nossa população, fatores previamente associados à resistência à EPO, como o status de ferro, não diferiram significativamente entre os grupos. Entretanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que uma ampla variação em ferritina e TSAT foi encontrada naqueles classificados como “hiporrespondedores”.

Mais uma vez, nossos resultados comprovam a importância de estratégias de preservação da FRR e manutenção da euvolemia em pacientes prevalentes em DP, não apenas para melhorar a sobrevida do

TABELA 1 DADOS CLÍNICOS E ANALÍTICOS DE PACIENTES EM DP CLASSIFICADOS DE ACORDO COM GRUPOS IRE

	IRE ≤ 10	IRE > 10	Valor de p
Pacientes, n (%)	39 (78%)	11 (22%)	
Idade (anos) média ± DP	54,15 ± 15,73	44,55 ± 15,25	0,078
Masculino, n (%)	23 (59%)	6 (54,5%)	0,793
Etiologia da DRET, n (%)			0,126
Diabetes mellitus	12 (30,8%)	3 (27%)	
Hipertensão	10 (25,6%)	3 (27%)	
Síndrome Cardiorrenal	4 (10,3%)	1 (9%)	
Desconhecida	4 (10,3%)	1 (9%)	
Outras	9 (23%)	3 (27%)	
Comorbidades, n (%)			
Diabetes mellitus	23 (59%)	6 (54,5%)	0,793
Hipertensão	27 (69,2%)	6 (54,5%)	0,364
iECA/BRA, n (%)	26 (66,7%)	6 (54,5%)	0,459
Modalidade de DP, n (%)			
DPA	29 (74,36%)	8 (72,73)	0,962
Débito urinário (mL) média ± DP	1339,5 ± 667,3	726,5 ± 628,8	0,006
Função Renal Residual (mL/min/1,73m²) média ± DP	6,13 ± 3,69	3,43 ± 3,04	0,039
IMC (kg/m²) média ± DP	26,74 ± 4,53	22,94 ± 2,89	0,012
ITM (kg/m²) média ± DP	16,23 ± 18,51	9,96 ± 1,94	0,020
ITA (Kg/m ²) média ± DP	12,31 ± 6,21	10,6 ± 2,3	0,194
OH/AEC ≥15%, n (%) média ± DP	5 ± 13,9	4 ± 44,4	0,040
Hgb (g/dL) média ± DP	11,21 ± 0,66	10,21 ± 0,87	0,001
Ferritina (ng/mL) mediana (IIQ)	154 (170,9)	233 (287,4)	0,280
TSAT (%) mediana (IIQ)	25 (23)	29 (18)	0,527
Albumina (g/dL) mediana (IIQ)	3,2 (0,76)	3,43 (1,38)	0,504
PCR (mg/dL) mediana (IIQ)	0,5 (0,8)	0,5 (0,7)	0,532
Ca ²⁺ (mg/dL) média ± DP	8,55 ± 0,7	8,45 ± 0,4	0,220
P ⁺ (mg/dL) média ± DP	4,9 ± 0,96	5,29 ± 1,25	0,269
PTHi (ng/mL) mediana (IIQ)	332,7 (332)	132 (384)	0,406
Kt/V semanal	2,36 ± 0,53	2,72 ± 0,69	0,517
ClCr semanal (mL/min/1,73m²)	87,84 ± 35,35	68,76 ± 37,29	0,028

Valores de p para teste T de Student para variáveis contínuas com distribuição normal, teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas com distribuição assimétrica, e teste Qui-quadrado para variáveis categóricas. DRET: doença renal em estágio terminal; PCR: proteína c reativa; IMC: índice de massa corporal; ITM: índice de tecido magro; ITA: índice de tecido adiposo; Hgb: hemoglobina; TSAT: saturação de transferrina; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; Ca²⁺: cálcio; P⁺: fósforo; PTHi: paratormônio intacto; ClCr: clearance de creatinina; IIQ: intervalo interquartil.

paciente e da técnica, mas também para superar a resistência à EPOhr.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MR coletou dados e redigiu o manuscrito. HG e FF revisaram criticamente o manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesses financeiros a declarar que sejam relevantes para o conteúdo deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Suttrop MM, Hoekstra T, Rotmans J, Ott I, Mittelman M, Krediet RI, et al. Erythropoiesis-stimulating agent resistance and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *BMC Nephrol.* 2013 Sep;14:200.
2. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009 May;53(5):823-34.
3. Penne EL, Van Der Weerd NC, Grootemans MPC, Mazairac AHA, Van Den Dorpel MA, Nubé MJ, et al. Role of residual renal function in phosphate control and anemia management in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Feb;6(2):281-9.