



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira

**Avaliação de preditores de mortalidade e
eventos coronarianos nos pacientes em
diálise peritoneal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

Coorientador: Prof. Associado Luis Cuadrado Martin

Botucatu

2023

Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira

Avaliação de preditores de mortalidade e eventos coronarianos nos pacientes em diálise peritoneal

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

Coorientador: Prof. Associado Luis Cuadrado Martin

**Botucatu
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Silveira, Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo.

Avaliação de preditores de mortalidade e eventos coronarianos nos pacientes em diálise peritoneal / Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo Silveira. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Silméia Garcia Zanati Bazan

Coorientador: Luis Cuadrado Martin

Capes: 40101100

1. Diálise peritoneal. 2. Ecocardiografia. 3. Artérias coronárias. 4. Calcificação vascular. 5. Mortalidade.

Palavras-chave: Diálise peritoneal; Ecocardiograma; Escore de cálcio das artérias coronárias; Mortalidade cardiovascular; Preditores.

Registro do impacto esperado na sociedade da tese

Esse trabalho vislumbra simplificar e baratear os custos na identificação, dentre os pacientes com doença renal terminal em diálise peritoneal, daqueles com maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, como infarto, bem como de evoluir a óbito por essas doenças, a fim de permitir-nos atuar no momento correto e tentar evitar tais desfechos.

This work aims to simplify and lower the costs in identifying, among end-stage kidney disease patients, those with a greater risk of developing cardiovascular diseases, such as heart attack, as well as of dying from those diseases, allowing us to intervene in the right moment in order to avoid such endpoints.

“É prejudicial para a alma ser ansioso com relação ao futuro e infeliz antes da desgraça, mergulhando-a na ansiedade de que as coisas que ela deseja possam continuar sendo suas até o fim. Pois tal alma nunca estará em repouso - ansiando por coisas futuras, ela perderá a capacidade de desfrutar as coisas presentes”

Sêneca

DEDICATÓRIA

À minha FAMÍLIA, pelo apoio e incentivo constante.

Em especial, aos meus pais, GLÁUCIA E ATILIO, meu eterno porto seguro: à minha mãe, em quem me espelhei e me espelho, buscando atingir uma parcela, por menor que seja, de sua serenidade e excelência acadêmica; e ao meu pai, de quem herdei o gênio teimoso, a que chamamos carinhosamente de persistência.

À minha irmã mais nova, IZABELLE, doutoranda antes de mim, por ser inspiração, risada, briga, companhia silenciosa. Por ser minha melhor metade.

Ao meu marido, GABRIEL, a minha melhor escolha, de todos os dias, por ser sempre o que eu preciso, seja perto, seja longe. E, sempre, por me fazer rir as melhores risadas.

E à minha filha, CLARA, meu presente de Deus e minha surpresa diários, para a qual agora dedico minha vida a ser eterno exemplo.

Agradecimentos Especiais

À minha orientadora, Profa. Dra. SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN, que, ao longo desses anos, passou de professora de Graduação a preceptora de Residência, então a orientadora de pós-graduação no Mestrado e, prestes a cruzarmos a linha de chegada com a defesa do Doutorado, após tantas empreitadas juntas, agora já ocupa em meu coração o estimado posto de amiga. Gratidão eterna!

AGRADECIMENTOS

A DEUS, por ter me colocado em um ninho de amor e ter me protegido para que chegasse até aqui.

Às origens, aos professores ao longo da minha vida, do primário, fundamental, colegial, faculdade. Todos colocaram tijolos fundamentais nesse projeto. Em especial, ao Prof. Emérito Dr. ANTONIO CARLOS CICOGNA, por me aguentar por 6 anos durante a faculdade, e sempre desde então, e por me passar ensinamentos preciosos, já eternizados em minha memória. Ao Prof. Dr. KATASHI OKOSHI, por me passar os conceitos mais básicos para compreensão da Ecocardiografia, quando ainda na graduação, e ser, desde tenra idade, referência de Cardiologista para mim.

Ao colega Dr. FABRÍCIO MOREIRA REIS, parceiro de longa data, cujo trabalho predecessor forneceu as bases para o desenvolvimento desse projeto.

Às colegas de rotina de Ecocardiograma, KARINA NOGUEIRA DIAS SECCO MALAGUTTE e Dra ANA PAULA MENA LOUSADA, QUE permitiram o cumprimento das atividades finais da pós-graduação nos últimos meses.

Ao Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN pela imensa presteza no auxílio à análise estatística.

Aos Prof. Dr. ROGÉRIO CARVALHO e Prof. Dr. ROBERTO FRANCO pelas enriquecedoras contribuições durante o exame de qualificação.

À bibliotecária MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação do Campus de Botucatu - UNESP, pela elaboração da ficha catalográfica.

Aos FUNCIONÁRIOS DA SEÇÃO TÉCNICA DE PÓS-GRADUAÇÃO e do DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA pela prestatividade com que sempre me atenderam.

Aos FUNCIONÁRIOS DA SEÇÃO DE REGISTROS GRÁFICOS EM CARDIOLOGIA - DR EDER TREZZA e DA UNIDADE DE DIÁLISE PERITONEAL DO Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, pela dedicação e pelo cuidado inestimável com os pacientes.

Aos PACIENTES que, ao concordarem em participar, viabilizaram este trabalho, minha gratidão pela confiança e paciência.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	iii
Lista de Figuras	v
Lista de Abreviaturas	vii
Resumo	1
Abstract	4
1. Introdução	7
2. Objetivos	11
3. Casuística e Métodos	13
3.1 Delineamento	14
3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	14
3.3 Definição de Desfechos	14
3.4 Métodos	15
3.4.1 Dados demográficos e clínicos	15
3.4.2 Medida da pressão arterial	15
3.4.3 Antropometria.....	15
3.4.4 Análise bioquímica	16
3.4.5 Cálculo do Kt/V e função renal residual	16
3.4.6 Escore de cálcio da artéria coronária	17
3.4.7 Avaliação Doppler-Ecocardiográfica.....	17
3.4.8 Avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas.....	19
3.4.9 Avaliação da rigidez arterial.	20
3.4.10 Índice Tornozelo Braquial.....	20
3.4.11 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial	21
3.4.12 Avaliação do estado de hidratação	22
3.5 Aspectos Éticos	24
3.6 Análise Estatística	24
4. Resultados	25
5. Discussão.....	36
6. Conclusão	40
7. Referências.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características clínicas e demográficas de todos os pacientes.....	26
Tabela 2.	Características clínicas e demográficas dos pacientes de acordo com a ocorrência de desfechos	30
Tabela 3.	Sobrevivência livre de evento cardiovascular (univariada).....	30
Tabela 4.	Sobrevivência livre de evento cardiovascular (ajustada).....	31
Tabela 5.	Variáveis quanto a presença ou não de evento.....	32
Tabela 6.	Variáveis hemodinâmicas, nutricionais e ecocardiográficas dos pacientes quanto a tamanho atrial de acordo com valor de corte pelas atuais diretrizes em Ecocardiografia.....	33
Tabela 7.	Variáveis hemodinâmicas, nutricionais e ecocardiográficas dos pacientes quanto a tamanho atrial de acordo com valor de corte definido para predição de eventos cardiovasculares em pacientes com diálise peritoneal.....	34
Tabela 8.	Regressão linear com VAE indexado.....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Distribuição racial dos 44 pacientes estudados.....	26
Figura 2.	Distribuição das etiologias de doença renal crônica segundo os grupos MACE (N=25) e LIVRE (N=19).....	27
Figura 3.	Distribuição dos desfechos ao final do seguimento em todos os pacientes...	28
Figura 4.	Distribuição das causas de mortalidade geral ao final do seguimento em todos os pacientes.....	28
Figura 5.	Distribuição dos pacientes de acordo com a terapia substitutiva renal ao final do seguimento.....	29
Figura 6.	Curva ROC para predição de eventos cardiovasculares a partir de VAEi.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Diâmetro do átrio esquerdo
ACT	Água corporal total
AF	Antecedente familiar
AIT	Acidente isquêmico transitório
AVCi	Acidente vascular cerebral isquêmico
BIA	Bioimpedância
CAC	Escore de cálcio das artérias coronárias
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DAC	Doença arterial coronariana
DHE	Distúrbio hidroeletrolítico
DLP	Dislipidemia
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DM	Diabetes Mellitus
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença renal crônica
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
EAP	Edema agudo de pulmão
ECG	Eletrocardiograma
EMIC	Espessura médio-intimal das artérias carótidas
ERP	Espessura relativa da parede ventricular
FE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HSD	Hematoma subdural
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
Kt/V	Depuração fracional da ureia
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
OAA	Obstrução arterial aguda
OH	Índice de hiperhidratação
Onda A	Velocidade máxima de contração atrial
Onda E	Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido
Onda e'	Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido pelo Doppler tissular
PA	Pressão arterial
PCR	Proteína C reativa
PP	Espessura diastólica da parede posterior
SIV	Espessura diastólica do septo interventricular
TBG	Tabagismo
TG	Triglicérides
VAEi	Volume do átrio esquerdo indexado
VE	Ventrículo esquerdo
VOP	Velocidade de onda de pulso

RESUMO

Avaliação de preditores de mortalidade e eventos coronarianos nos pacientes em diálise peritoneal

Introdução: Pacientes com doença renal crônica (DRC) representam um grande problema de saúde pública, com alta incidência e custo. Nesse grupo, a mortalidade geral é cerca de 20% ao ano, principalmente cardiovascular. Dentre os fatores de risco cardiovasculares, está a calcificação vascular, avaliada por meio do escore de cálcio das artérias coronárias (CAC). Não é, porém, de fácil acesso. Na DRC em terapia renal substitutiva, o tamanho do átrio esquerdo (AE) ao ecocardiograma foi associado à ocorrência de isquemia silenciosa. Na literatura existem poucas evidências relacionando o tamanho do AE com o CAC ou com eventos cardiovasculares e mortalidade, principalmente na diálise peritoneal (DP).

Objetivos: Avaliar preditores de mortalidade e eventos cardiovasculares nos pacientes em DP, com enfoque na sensibilidade e especificidade de variáveis ecocardiográficas quando comparadas ao método de CAC e verificar a relação entre o tamanho de AE ao ecocardiograma e outras variáveis analisadas. **Métodos:** Estudo de coorte, em pacientes com DRC em DP na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Foram avaliados dados demográficos e clínicos, análise bioquímica, cálculo do Kt/V peritoneal semanal e função renal residual, CAC, avaliação Doppler-ecocardiográfica, avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas, avaliação da rigidez arterial e avaliação do estado de hidratação. **Resultados:** Foram avaliados 44 pacientes captados entre março de 2018 e agosto de 2019, com média de idade de $53,6 \pm 13,9$ anos e tempo médio de seguimento de $38,18 \pm 12,95$ meses, sendo alocados segundo ocorrência de eventos maiores nos grupos: EVENTO (n=25) e LIVRE (n=19). A avaliação do volume do AE indexado apresentou diferença significativa, firmando-se como preditor para eventos cardiovasculares ($p=0,005$, RR: 10,975) e com valor para predição de desfechos inferior ao da diretriz atual ($29,97 \text{ mL/m}^2$). Comparando os grupos quanto ao volume de átrio esquerdo indexado, utilizando dois valores de corte (34 e $29,97 \text{ mL/m}^2$), notou-se que um maior átrio esquerdo esteve relacionado a disfunção diastólica, maior volemia e rigidez arterial. **Conclusão:** O volume do AE indexado aferido ao ecocardiograma atua como preditor para

desfechos cardiovasculares e mortalidade geral. Assim, o ecocardiograma mostrou-se ferramenta útil para o melhor seguimento desses pacientes e otimização de tratamento clínico, a fim de reduzir desfechos desfavoráveis.

Palavras-chave: diálise peritoneal; ecocardiograma; escore de cálcio das artérias coronárias; preditores; mortalidade cardiovascular.

ABSTRACT

Evaluation of predictors of mortality and coronary events in patients on peritoneal dialysis

Introduction: Patients with chronic kidney disease (CKD) are a major public health issue, due to its high incidence and treatment cost. This group's general mortality is about 20% per year, mainly from cardiovascular etiology. Among the cardiovascular risk factors, there's vascular calcification, evaluated through coronary artery calcium score (CAC). Such an exam is not however easy to perform. In CKD under substitutive kidney therapy, the left atrium (LA) size measured by echocardiogram was associated with the occurrence of silent ischemia. In the literature, there are few evidences relating LA size with coronary calcium score or cardiovascular events and mortality, especially when under peritoneal dialysis (PD).

Objective: To evaluate mortality and cardiovascular events predictors in patients under PD, focusing on the sensibility and specificity of echocardiographic variables when compared to the CAC method and to analyze the relation between LA size measured by echocardiogram and other variables assessed. **Methods:** A cohort study, in CKD patients under PD in the Dialysis Unit at the Clinics Hospital, Botucatu Medical School - UNESP. It was assessed demographic and clinical data, biochemical analysis, weekly peritoneal Kt/V and residual kidney function, coronary calcium score, echocardiographic analysis, arterial stiffness evaluation, and hydration status. **Results:** We evaluated 44 patients between march 2018 and august 2019, with aged 53.6 ± 13.9 years and average follow-up time of 38.18 ± 12.95 months, which were divided according to the occurrence of major events into groups: EVENTO (n=25) and LIVRE (n=19). The evaluation of LA volume presented a statistically significant difference, confirming to be a predictor to cardiovascular events ($p=0.005$, HR 10.975) at a value to predict endpoints below that from current guidelines ($29,97\text{mL/m}^2$). When comparing both groups as to indexed left atrium volume, using two different cut-offs (34 e $29,97\text{ mL/m}^2$), it was noticed that a greater atrium was related to diastolic dysfunction, greater body water and arterial rigidity. **Conclusion:** LA volume index seen in echocardiogram is a predictor for cardiovascular outcomes and general mortality. In this way,

echocardiogram becomes a useful tool to improve follow-up of these patients and to optimize clinical treatment, aiming to reduce unfavorable outcomes.

Keywords: peritoneal dialysis; echocardiogram; coronary artery calcium score; predictors; cardiovascular mortality.

1. INTRODUÇÃO

Pacientes com doença renal crônica (DRC), notadamente quando em estágios avançados, representam um grande problema de saúde pública, apresentando incidência e custo de tratamento extremamente elevados.¹

Sabe-se que as terapias renais substitutivas trouxeram grande avanço no tratamento desses pacientes, porém seu prognóstico mantém-se bastante reservado.¹ Nesse grupo, a mortalidade geral gira em torno de 20% ao ano, sendo a etiologia cardiovascular um forte contribuinte, uma vez que sua incidência nesses pacientes chega a ser 5 a 25 vezes maior que na população geral.² No caso dos pacientes em diálise peritoneal, causas cardiovasculares não somente são a principal causa de óbito³ como correspondem a 40-50% dos casos.⁴ O motivo pelo qual isso ocorre pode estar relacionado a fatores de risco associados à DRC, como hipertrofia ventricular esquerda, idade avançada, diabetes e suas complicações macro e microvasculares, disfunção endotelial e consequente aterosclerose, anemia, hiperparatireoidismo, hipertensão, inflamação crônica, desnutrição e calcificação vascular, dentre outros.⁵

Dentre esses fatores de risco, a calcificação vascular, que incrementa o risco cardiovascular por meio de aumento da rigidez arterial devido à calcificação medial ou à vulnerabilidade da placa ligada à calcificação aterosclerótica,⁶ pode ser avaliada objetivamente por meio do escore de cálcio das artérias coronárias (CAC), medido por tomografia computadorizada com múltiplos detectores. Esse exame já mostrou que é capaz de prever a incidência de infarto agudo do miocárdio e morte por doença cardiovascular, inclusive em pacientes com DRC, uma vez que estes apresentam progressão acelerada da aterosclerose, processos inflamatórios e mudanças na homeostase de cálcio secundária a osteogênese ativa no leito vascular.⁷⁻¹¹

Dentre as doenças cardiovasculares, a doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de mortalidade e morbidade em pacientes com DRC em estágio final, normalmente representada por infarto agudo do miocárdio ou morte súbita de etiologia cardíaca.¹²

Idealmente, se o CAC fosse realizado em todos os pacientes com DRC, poderiam ser tomadas medidas de otimização de tratamento clínico a fim de tentar evitar a progressão da DAC. Infelizmente, esse exame não é de fácil acesso,

principalmente em nosso meio. O ecocardiograma, por outro lado, é um exame livre de radiação, de rápida e fácil realização e menor custo. A identificação de variável ecocardiográfica que se correlacione a um CAC elevado, portanto, é de grande valia na identificação de pacientes sob risco de DAC.

Na DRC em terapia renal substitutiva, o tamanho do átrio esquerdo ao ecocardiograma transtorácico foi associado de forma independente à ocorrência de isquemia silenciosa.¹³ Nota-se ainda progressão do risco segundo o tamanho atrial em homens de meia idade sem DRC, o diâmetro do átrio esquerdo foi relacionado à gravidade da DAC e mortalidade cardiovascular, sendo o risco ajustado para morte cardiovascular de 1,2 vezes para cada cinco milímetros a mais no diâmetro do átrio esquerdo.¹⁴ Mais comumente, encontramos DAC triarterial em relação à uniarterial, em pacientes com maior átrio esquerdo.¹⁵

Na população geral, o tamanho do átrio esquerdo foi associado ao CAC elevado,¹⁶ o que poderia transformá-lo em marcador útil de DAC avançada.¹⁵ Tal achado pode ser secundário a eventos isquêmicos acometendo diretamente o átrio ou mesmo, de maneira indireta, por meio de sobrecarga de pressão e volume provenientes de isquemia ou infarto do ventrículo esquerdo, havendo inclusive pesquisas que mostram que a remodelação do átrio esquerdo em pacientes com doença coronariana estável pode predizer eventos cardiovasculares.^{17,18}

Essa associação também foi encontrada em pacientes submetidos à hemodiálise¹⁹, o que poderia ser devido a existência de diversos laços fisiopatológicos entre o volume do átrio esquerdo e a DAC,²⁰ como o estresse oxidativo e disfunção endotelial,^{21,22} mais evidentes nos portadores de DRC dialítica do que em pacientes com outras doenças.²⁰ Há ainda a possibilidade de que a disfunção diastólica secundária à hipertrofia do ventrículo esquerdo, tão comum em pacientes com DRC, seja a responsável pelo aumento atrial.^{23,24} Yameogo et al.²⁵ destacam a relação da isquemia miocárdica com aumento de átrio esquerdo, maiores pressão de enchimento e massa do ventrículo esquerdo.

O ecocardiograma, portanto, um exame mais barato, acessível e menos invasivo que a tomografia computadorizada, poderia ser um marcador de risco para DAC nos pacientes portadores de DRC dialítica. Na literatura existem poucas evidências relacionando o tamanho do átrio esquerdo com o CAC em pacientes

portadores de DRC dialítica, principalmente sob a modalidade de diálise peritoneal. Nosso grupo de estudo desenvolve pesquisa visando esclarecer o real papel do tamanho do átrio esquerdo como marcador de risco para DAC nessa população, ao correlacioná-lo com a tomografia computadorizada sendo identificada uma relação.

Não foi avaliado, porém, o seguimento desses pacientes para detecção de eventos cardiovasculares e mortalidade. Nota-se na literatura um seguimento para avaliação desses desfechos entre 2,5 e 4,5 anos.^{26,27} Qionghong Xie et al.²⁶ constataram que o CAC é um preditor independente para eventos cardiovasculares e mortalidade geral e cardiovascular em pacientes com DRC em diálise peritoneal. Já Hung-Chin Chen et al.²⁷ relacionaram a calcificação aórtica com a ocorrência de DAC, mas não de mortalidade, em pacientes em diálise peritoneal.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Avaliar possíveis preditores de mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes em diálise peritoneal, com enfoque na sensibilidade e especificidade de variáveis ecocardiográficas quando comparadas ao método de escore de cálcio das artérias coronárias.

2.2 Objetivos secundários

- Verificar a relação entre o volume de átrio esquerdo indexado ao ecocardiograma e sinais de aterosclerose subclínica, como índice tornozelo-braquial, espessamento íntima média da carótida e rigidez arterial.
- Avaliar a associação entre o volume de átrio esquerdo indexado ao ecocardiograma e biomarcadores, parâmetros inflamatórios e bioquímicos.
- Analisar a relação entre o volume de átrio esquerdo indexado ao ecocardiograma, tempo de diálise, concentração de cálcio no dialisado, PTH, cálcio, fósforo, uso de vitamina D, Kt/V peritoneal semanal, função renal residual e estado de hidratação.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Delineamento

Estudo de coorte, foi realizado em pacientes portadores de DRC submetidos à diálise peritoneal na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, com apoio da Unidade de Registros Gráficos e do Setor de Radiologia do mesmo Hospital.

O tamanho amostral de 44 pacientes foi suficiente para mostrar uma diferença de 60% para 20% na frequência de desfechos, considerando erro alfa de 5% e erro beta de 20%. O período de seguimento para detecção de desfechos (mortalidade e eventos cardiovasculares) foi de $3,18 \pm 1$ anos.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os pacientes portadores de DRC submetidos à diálise peritoneal há pelo menos três meses, com idade entre 18 e 75 anos.

Foram excluídos os indivíduos com presença de infecções ativas ou recentes (< 7 dias), doença autoimune, neoplasia maligna, doenças cardíacas instáveis (síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias instáveis), disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo (FE<30%), derrame pericárdico significativo, doença valvar mitral ou aórtica grave, hiperparatireoidismo primário, suplementação de cálcio ou uso de quelantes de fósforo a base de cálcio.

3.3 Definição de desfechos

Foram considerados desfechos: mortalidade geral, mortalidade cardiovascular, morte súbita cardíaca, hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada, angina instável, infarto agudo do miocárdio com ou sem angioplastia primária, acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, diagnóstico de doença arterial coronariana e revascularização do miocárdio eletiva.

3.4 Métodos

3.4.1 Dados demográficos e clínicos

As informações demográficas (idade, sexo, etnia) e os dados clínicos, como antecedentes patológicos (incluindo diabetes, hipertensão, dislipidemia e doenças cardiovasculares prévias), tabagismo, história familiar positiva para doença coronariana, sedentarismo, principal causa da doença renal crônica dialítica, medicações de uso contínuo e período de diálise, foram obtidos a partir dos prontuários médicos e registros da Unidade de Diálise. Ainda, por entrevista e exame físico detalhado, foram pesquisados sinais e sintomas clínicos, para exclusão de condições cardíacas instáveis e infecções ativas ou recentes (< 7 dias).

3.4.2 Medida da pressão arterial

A medida da pressão arterial (PA) foi feita imediatamente antes da realização do Doppler-Ecocardiograma, seguindo as técnicas de preparo do paciente e etapas para realização da medição da 8ª *Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial* (2020).²⁸ Foi utilizado um esfigmomanômetro aneroide, manual, marca BIC®, de tamanho adequado ao braço do paciente. Foi considerada a medida da PA obtida no braço dominante, entretanto, quando houver discrepância nas aferições, entre os membros superiores, maior que 20 mmHg na sistólica ou 10 mmHg na diastólica, foi considerada a PA de maior valor.

3.4.3 Antropometria

O peso corporal (Kg) e a altura (m) foram medidos no mesmo dia da coleta de sangue, com o paciente em jejum e sem solução dialítica na cavidade peritoneal, utilizando-se a balança digital *Filizola Personal* com estadiômetro (capacidade máxima de 180 quilos e variação mínima de 100 gramas).²⁹ O cálculo do índice de massa corporal consistiu na aplicação da seguinte fórmula: peso corporal (Kg) / altura² (m).

3.4.4 Análise bioquímica

A coleta de sangue foi realizada pela manhã após 8-12 horas de jejum. Foi utilizada a urina das últimas 24 horas para cálculo do cálcio urinário, clearance de creatinina e ureia, além do volume urinário residual. O hemograma foi avaliado por citometria de fluxo e impedância (*Ruby Cell-Dyn, Abbott, USA*). A ureia, creatinina, magnésio, cálcio, fósforo, HDL- colesterol, colesterol total, triglicerídeos, proteínas totais e frações, ácido úrico e glicose, assim como o cálcio urinário e os clearance de ureia e creatinina, foram avaliados pelo método colorimétrico de ponto final - química seca (*Sistema Vitros 5,1 FS - Johnson & Johnson, USA*). O sódio e o potássio foram avaliados pelo método potenciométrico - química seca, a fosfatase alcalina por taxa de múltiplos pontos - química seca. O hormônio tireoestimulante (TSH) e o PTH intacto foram verificados por ensaio imunométrico de quimioluminescência (*Immulite 2000, Siemens Healthineers, Germany*). A vitamina D foi dosada por imunoensaio com tecnologia de detecção de micropartículas quimioluminescente - CMIA (*Architect i 2000, Abbott, USA*). A hemoglobina glicada foi avaliada por eletroforese capilar (*Cappillarys 2 Flex-Piercing, Sebia group, France*).

3.4.5 Cálculo do Kt/V peritoneal semanal e função renal residual

A depuração fracional da ureia (Kt/V) foi determinada pela depuração total de ureia (Kt) de 24 horas, ou seja, depuração da ureia da diálise (KtD) mais a depuração da ureia renal residual (KtR). O volume de distribuição da ureia (V) foi calculado pela fórmula de Watson. O Kt/V semanal corresponde ao Kt/V diário multiplicado por sete.^{30,31}

As fórmulas utilizadas para calcular o Kt/V são apresentadas abaixo:

$KtD = \text{ureia do dialisado (mg/dL)} \times \text{volume do dialisado de 24 h (L)} / \text{ureia plasmática (mg/dL)}$

$KtR = \text{ureia urinária (mg/dL)} \times \text{volume urinário de 24 h (L)} / \text{ureia plasmática (mg/dL)}$

$Kt \text{ Total} = KtD + KtR$

Cálculo do volume de distribuição (V) utilizando a fórmula de Watson:

- Homens:

$$V = 2,447 - (0,09516 \times \text{idade (anos)}) + (0,1074 \times \text{altura (cm)}) + (0,3362 \times \text{peso (kg)})$$

- Mulheres:

$$V = - 2,907 + (0,1069 \times \text{altura (cm)}) + (0,2466 \times \text{peso (kg)})$$

- Cálculo do KtV/semanal:

$$\text{Kt/V semanal} = \text{Kt /V diário} \times 7$$

A função renal residual foi calculada pela média aritmética entre os clearances da ureia e creatinina.³²

3.4.6 *Escore de cálcio das artérias coronárias*

O cálculo do escore de cálcio das artérias coronárias (CAC) foi feito após realização de tomografia computadorizada cardiovascular (*Multi slice, 64 canais, Optima, GE Medical Systems, Waukesha, EUA*). A calcificação consiste de lesão hiperatenuante acima do limiar de 130 unidades Hounsfield (HU) em uma área de dois ou mais pixels adjacentes, observada no trajeto coronariano. O produto da área total de cálcio por um fator derivado da atenuação máxima (*Maximal Computer Tomographic Number*) é o escore de cálcio publicado por Agatston et al e cuja unidade leva seu nome¹⁰. A sensibilidade e especificidade relatadas na detecção desse escore são de 98,7 e 100% respectivamente.³³ As imagens, incluindo sua qualidade e precisão, foram analisadas por um único examinador especialista em tomografia cardiovascular, sendo “cego” para as informações clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas do paciente. O CAC foi considerado positivo quando maior ou igual 100 Agatston e negativo quando menor que 100 Agatston.

3.4.7 *Avaliação Doppler-ecocardiográfica*

Os exames Doppler-ecocardiográficos foram realizados por um único examinador especialista na área, “cego” para as informações clínicas, laboratoriais e tomográficas do paciente, utilizando o equipamento Phillips, modelo HD 15, dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-5,0 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes apresentavam cavidade abdominal vazia de modo

a não haver influência sobre a pressão intra-abdominal, e permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorada. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da *American Society of Echocardiography*³⁴ e o *Consenso Canadense para análise de fluxos*.³⁵

Variáveis morfométricas

- Diâmetro do átrio esquerdo (mm): AE
- Diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (mm): DDVE e DSVE, respectivamente;
- Espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (mm): SIV e PP, respectivamente;
- Espessura relativa da parede ventricular = $(2 \times PP)/DDVE$;
- Massa do VE (MVE, g) = $0,8 \times \{1,04 \times [(SIV + PP + DDVE)^3 - (DDVE)^3]\} + 0,6$;
- Índice de MVE (IMVE, g/m²) = MVE/SC

Variáveis de função sistólica

- Fração de ejeção do VE (FE), obtida por meio do método de Simpson biplano;
- Porcentagem de variação do diâmetro ventricular (%ΔD) = $[(DDVE - DSVE) / DDVE] \times 100$;
- Velocidade máxima de excursão sistólica da porção medial do anel mitral: onda S, obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em sua porção média.

Variáveis de função diastólica

- Volume do átrio esquerdo (VAE, mL): obtido pelo método de Simpson, em dois planos longitudinais, quatro e duas câmaras;
- Volume do átrio esquerdo indexado (VAEi, mL/m²): volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea;

- Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral;
- Velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro;
- Razão E/A;
- Velocidades máximas de excursão do anel mitral, na fase de enchimento ventricular rápido (e', cm/s) e durante a contração atrial (a', cm/s), obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em sua porção média.
- Razão E/e'.

As imagens foram obtidas e analisadas e os valores normais foram considerados de acordo com as diretrizes de Ecocardiograma da *American Society of Echocardiography*³⁴ e o *Consenso Canadense para análise de fluxos*³⁵, sendo a normalidade definida de acordo com distribuição normal na população (tendo influência de grupos em que constavam atletas e cujo átrio era maior que o limite previamente estabelecido, maior que 28 mL/m²)³⁶.

3.4.8 Avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas

Todos os exames ultrassonográficos das carótidas foram realizados por um único examinador, sendo “cego” para as informações clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas do paciente, imediatamente após a realização do Doppler-ecocardiograma, de acordo com o *Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus*,³⁷ utilizando-se o equipamento Vivid S6 da GE (General Electric), dotado de transdutor ultrassônico linear de 7,0 MHz, software para análise automatizada, monitorização eletrocardiográfica e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito dorsal horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contralateral à carótida estudada. A medida automatizada da espessura médio-intimal das artérias carótidas (EMIC) foi realizada sobre um segmento de 10 mm, precedendo em 5 mm o bulbo da parede posterior da artéria carótida comum e no pico da onda R do eletrocardiograma.

3.4.9 Avaliação da rigidez arterial

A avaliação da rigidez arterial foi realizada através da velocidade de onda de pulso aórtica (VOP) entre o segmento carotídeo-femoral utilizando o aparelho SphygmoCor CPVâ (Atcor Medical). Com o paciente em posição supina, após 10-15 minutos de repouso, são colocados dois transdutores sensíveis (TY-306) à pressão sobre a pele das partes mais proeminentes das artérias carótida comum e femoral direitas. Pelo sistema, é mensurado o intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femoral, à velocidade de registro de 150 mm/s. A medida da distância entre os transdutores é, então, usada para calcular a VOP, como a razão da distância entre os dois transdutores e o intervalo de tempo entre as duas ondas,³⁸ utilizando-se do eletrocardiograma para a sincronização com o ciclo cardíaco. Assim, considerando o ajuste da distância, a rigidez arterial aumentada foi definida como VOP maior ou igual a 10m/s.³⁹

3.4.10 Índice Tornozelo Braquial (ITB)

Este índice foi calculado pela razão da pressão sistólica da artéria braquial direita ou esquerda (o maior valor) com a pressão sistólica das artérias tibial anterior ou tibial posterior (o maior valor). Para mensuração, o paciente deve permanecer em repouso por 5 a 10 minutos em decúbito dorsal horizontal, não tendo fumado por pelo menos 2 horas antes. O manguito do esfigmomanômetro teve largura de pelo menos 40% da circunferência do membro. Foi feita a aferição da pressão arterial sistólica (PAS) nas duas artérias braquiais normalmente. Após, o manguito foi colocado na perna com sua borda distal dois centímetros acima do maléolo medial, sendo aferida a PAS nas artérias pediosa (no dorso do pé) e tibial posterior (posterior ao maléolo medial). O método de aferição do fluxo (sonar Doppler, estetoscópio ou esfigmomanômetro eletrônico) foi o mesmo para os quatro membros.⁴⁰

3.4.11 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

A MAPA foi realizada num período de 24 horas, de segunda a sexta-feira, com monitor validado Spacelabs 90202 (*Spacelabs Healthcare, USA*), de acordo com a VI Diretriz Brasileira de MAPA (2018).⁴¹

Segue o protocolo do exame:

Manguito posicionado no braço não dominante, desde que este não apresente diferença superior a 5 mmHg com relação ao braço contralateral nas aferições manuais realizadas previamente à instalação do aparelho, com manguito apropriado para o braço direito ou esquerdo respectivamente. Aparelho programado para leituras a intervalos de 15 minutos para o período da vigília e de 30 minutos para o período de sono. O período de vigília foi considerado o lapso de tempo entre o momento referido no diário como despertar e o momento de dormir e o período de sono o período complementar a esse. Foi solicitado ao paciente que elabore durante o período de exame um relatório de suas principais atividades, contendo sintomas eventualmente ocorridos e os respectivos horários, momentos em que adormeceu e despertou tipos de medicamentos utilizados, dosagens e horários. Foi medida a pressão arterial por meio do esfigmomanômetro convencional previamente à instalação do equipamento para comparação de valores obtidos e aferição do monitor. Foram realizadas duas medidas manuais para assegurar o adequado funcionamento do aparelho. A MAPA foi iniciada apenas quando essas três medidas não apresentaram diferença superior a 5 mmHg.

Foram excluídas, de forma automática, as medidas que apresentaram as seguintes características:

- Pressão de pulso > 100 mmHg ou < 20 mmHg
- Pressão arterial sistólica > 240 mmHg ou < 50 mmHg
- Pressão arterial diastólica > 140 mmHg ou < 40 mmHg
- Pressão arterial diastólica > pressão arterial sistólica
- Frequência cardíaca > 125 bpm ou < 40 bpm
- Pressão arterial diastólica > pressão arterial sistólica precedente ou seguinte
- Pressão arterial sistólica < pressão arterial diastólica precedente ou seguinte

Foram considerados válidos os exames que preencherem os seguintes critérios:

- Duração mínima do exame: 21 horas a cada período de 24 h;
- Número mínimo de medidas válidas: 16 medidas na vigília e 8 medidas durante o período de sono

Foram considerados na interpretação dos exames os seguintes parâmetros:

- Médias pressóricas de 24 horas, vigília e sono.
- Pressão de pulso de 24 horas, vigília e sono.
- Descenso noturno da pressão arterial calculado subtraindo-se a pressão arterial noturna da diurna e dividindo-se esse resultado pela pressão arterial diurna. Esse quociente foi multiplicado por 100 e expresso em porcentagem.
- Presença ou ausência de descenso noturno fisiológico, definido como faixa fisiológica o intervalo de redução de PAD e PAS entre 10 e 20 % durante o sono em relação ao período de vigília.

Foram registradas as seguintes variáveis da MAPA: médias de PAS, PAD e PAM na vigília, no sono e nas 24 horas.

3.4.12 Avaliação do estado de hidratação

O estado de hidratação foi avaliado por bioimpedância (BIA) uni e multifrequencial. A BIA de monofrequência foi realizada com o aparelho da marca *Biodynamics* (modelo 450) e a multifrequencial com o aparelho da marca *Fresenius Medical Care*, modelo *Body Composition Monitor (BCM)* e o aparelho da marca *Biospace Co. Ltd. Seuld, Coréia* modelo *InBody S10*.

Na BIA de monofrequência foram considerados os valores de: resistência, reactância, ângulo de fase ($\hat{A}$), massa celular, água corporal total (ACT), água intra e extracelular, massa gorda e massa magra. Os valores considerados foram determinados pelo aparelho, sendo que as fórmulas empregadas para o cálculo da água corporal total e água intracelular são baseadas nas propostas por Kushner & Schoeller⁴² & Cohn et al.⁴³

Na avaliação por meio da BCM foram considerados os valores de: índice de hiperidratação (overhydration-OH), resistência, reactância, ângulo de fase (Â), massa celular, água corporal total (ACT), água intra e extracelular, tecido adiposo e massa magra. Este aparelho mensura a resposta elétrica de 50 diferentes tipos de frequências entre 5 a 1000 kHz.

A BIA *InBody S10* analisa a composição corporal com módulos específicos para pacientes em diálise, medindo os valores de impedância de cada segmento corporal (braço direito, braço esquerdo, tronco, perna direita e perna esquerda). Foram considerados os valores de: água intracelular, água extracelular, proteína corporal, minerais totais e estimativas do conteúdo mineral e ósseo, massa do músculo esquelético, massa livre de gordura, massa de gordura, massa magra de cada um dos cinco segmentos (membros e tronco), porcentagem de gordura, relação cintura/quadril, indicação do peso ideal, controle de peso de gordura e controle de músculos e valores de impedância de cada um dos cinco segmentos corporais. Este equipamento realiza medições em seis frequências diferentes.

Os valores de hidratação obtidos nas avaliações de BIA foram comparados com o proposto por Watson. Na avaliação do OH fornecido pela BCM, foram considerados normo-hidratados aqueles que apresentaram a sobrecarga de volume entre -1,1L e 1,1L. Foi considerado sobrecarga de volume um índice OH > 1.1, de acordo com Wizemann et al.⁴⁴

O paciente foi orientado a não fazer exercícios físicos a menos de 24 horas do exame; a urinar, quando com função renal residual, pelo menos 30 minutos antes do exame; a não ingerir bebida alcoólica nas 48 horas anteriores ao teste, durante o exame permanecerá em decúbito dorsal.

As medidas de BIA foram executadas no lado contrário ao cateter de DP, com o indivíduo em decúbito dorsal em uma superfície não condutora. Foi feita limpeza da pele com álcool nos pontos de colocação dos eletrodos e aguardada a secagem do produto. Os eletrodos-sensores (proximais) foram fixados:

- na superfície dorsal da articulação do punho de modo que a borda superior do eletrodo fique alinhada à cabeça da ulna.
- na superfície dorsal do tornozelo, de modo que a borda superior do eletrodo se alinhe aos maléolos mediais e laterais.

Os eletrodos-fontes (distais) foram colocados na base entre a segunda e terceira articulação metacarpo-falangeana da mão e metatarso-falangeana do pé. Os cabos vermelhos de ligação aos eletrodos foram conectados às articulações do punho e ao tornozelo, e os cabos pretos aos eletrodos distais na execução da BIA monofrequencial. Para a BIA multifrequencial, os eletrodos foram trocados e os cabos pretos foram conectados às articulações do punho e ao tornozelo, e os cabos vermelhos aos eletrodos distais. Foi verificado se as pernas não se tocam e se os braços estavam afastados do tronco. Então, o aparelho foi ligado e nele foram registrados peso, altura, sexo e idade do indivíduo. O exame foi feito com o paciente imóvel, sendo os resultados fornecidos pelo aparelho impressos após a conclusão do exame.

3.5 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (CAAE 80051517.1.0000.5411) e todos os indivíduos incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento livre esclarecido.

3.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Os dados foram expressos como frequências, média $\pm$ desvio padrão ou mediana e variação interquartilica. Comparações estatísticas entre os grupos de estudo (ocorrência ou não de desfecho, presença ou ausência de dilatação do átrio esquerdo) foram realizadas por meio do teste “t” para amostras independentes para variáveis contínuas e teste do Qui-quadrado para variáveis categóricas. Modelo de regressão linear múltiplo foi realizado para avaliar a associação entre variáveis clínicas e volume do átrio esquerdo. O poder discriminatório do volume do átrio esquerdo indexado em prever os desfechos foi testado pela curva ROC (receiver operating curve). O melhor ponto de corte foi avaliado pelo índice de Youden. A associação entre os métodos diagnósticos (escore de cálcio das artérias coronárias e dilatação do átrio esquerdo avaliada pelo ecocardiograma) e desfechos duros foi avaliada pela regressão de Cox. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Foram avaliados 44 pacientes captados no ambulatório de diálise peritoneal de março de 2018 a agosto de 2019. A média de idade foi de $53,6 \pm 13,9$ anos e 65,9 % dos pacientes eram caucasianos. O tempo médio de seguimento foi de $38,18 \pm 12,95$ meses. A tabela 1 mostra as características clínicas e demográficas de toda a população estudada, e a figura 1 mostra a distribuição racial dos pacientes.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas de todos os pacientes

Idade (anos)	$53,6 \pm 13,9$
Sexo masculino (%)	54,5
Raça branca (%)	65,9
DRC hipertensiva (%)	32
TBG/ex-TBG (%)	25
HAS (%)	81,8
DM (%)	40,9
DLP (%)	79,5
AF para DAC (%)	22,9
Peso (Kg)	$73,1 \pm 15,1$
Altura (m)	$1,62 \pm 0,08$
IMC (Kg/m²)	$27,5 \pm 4,81$
PAS*(mmHg)	$130,1 \pm 16,8$
PAD* (mmHg)	$95,7 \pm 13,2$

As variáveis foram expressas em média $\pm$ desvio padrão ou valores percentuais. DRC: doença renal crônica; TBG: tabagismo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; AF: antecedente familiar; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica central; PAD: pressão arterial diastólica central. *dados parciais

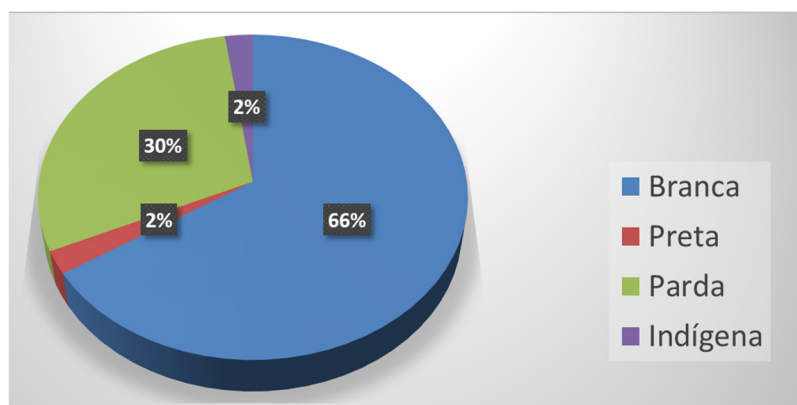


Figura 1. Distribuição racial dos 44 pacientes estudados.

As etiologias para DRC constam da figura 2.

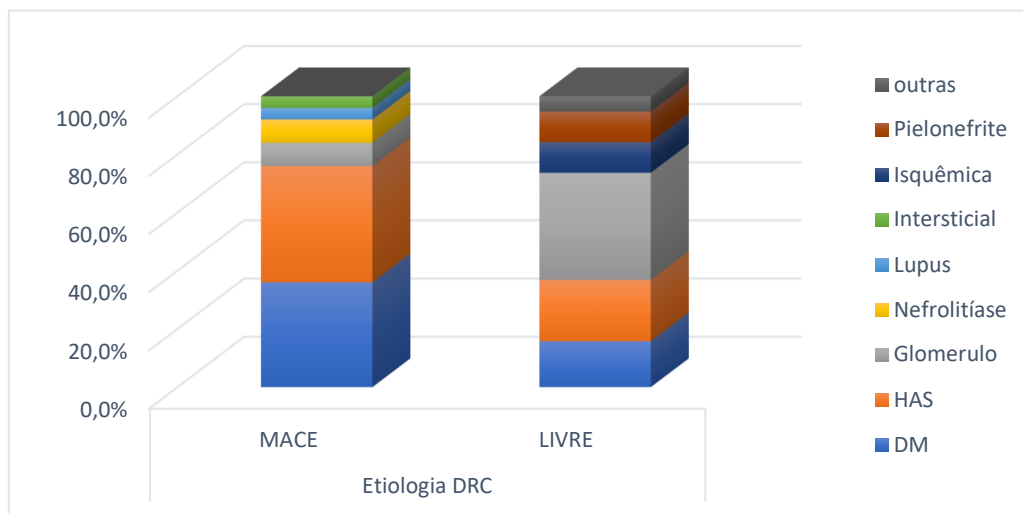


Figura 2. Distribuição das etiologias de doença renal crônica segundo os grupos MACE (N=25) e LIVRE (N=19). HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus.

Os desfechos encontrados foram acidente isquêmico transitório (AIT), acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), flutter atrial, insuficiência cardíaca, diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC), angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM), mortalidade cardiovascular e mortalidade geral, com destaque para a COVID 19, de extrema relevância no período. A figura 3 mostra a incidência de cada desfecho no período.

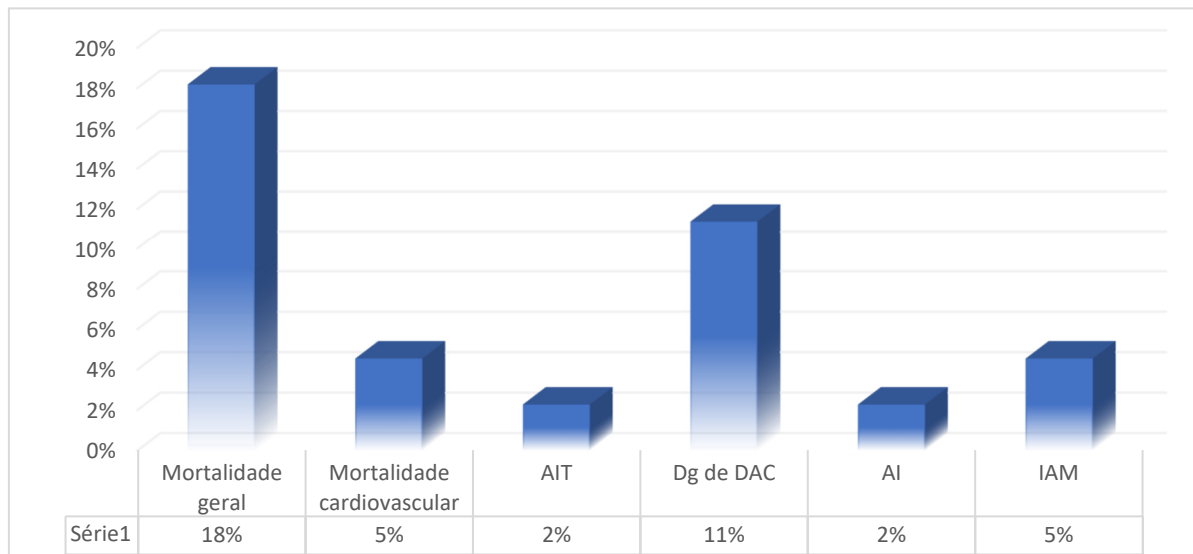


Figura 3. Distribuição dos desfechos ao final do seguimento em todos os pacientes. AIT: Acidente isquêmico transitório; Dg de DAC: Diagnóstico de doença arterial coronariana; AI: angina instável; IAM: infarto agudo do miocárdio

A figura 4 mostra a distribuição das causas de mortalidade geral encontradas em nossos pacientes.

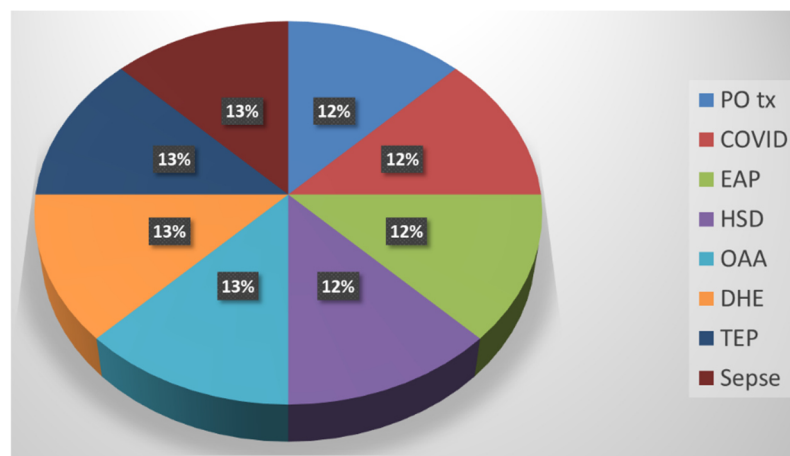


Figura 4. Distribuição das causas de mortalidade geral ao final do seguimento em todos os pacientes. PO tx: pós-operatório de transplante renal; EAP: edema agudo pulmonar; HSD: hematoma subdural; OAA: obstrução arterial aguda; DHE: distúrbio eletrolítico; TEP: tromboembolismo pulmonar.

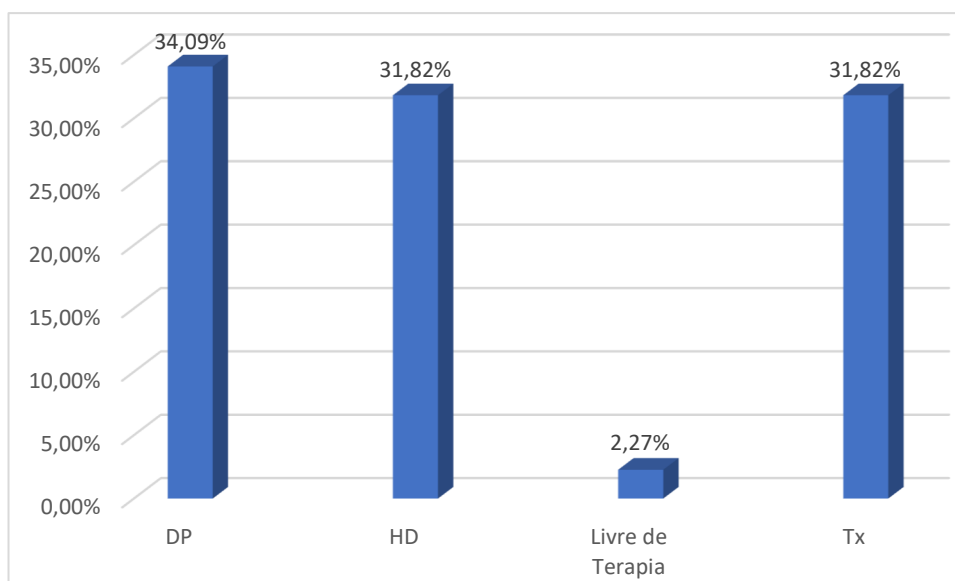


Figura 5. Distribuição dos pacientes de acordo com a terapia substitutiva renal ao final do seguimento. DP: diálise peritoneal; HD: hemodiálise; Tx: transplante renal.

Por motivos variados, uma parcela dos pacientes teve seu método de terapia renal substitutiva alternado ou para hemodiálise ou para transplante renal, sendo que um paciente conseguiu recuperar função renal e ficou livre de terapia (figura 5). Devido a essa alternância, foi optado por instituir uma censura para aferição dos desfechos, sendo considerados apenas aqueles ocorridos até o momento da mudança de método.

A partir da identificação dos desfechos, os pacientes foram divididos de acordo com a ocorrência de eventos maiores em dois grupos: EVENTO e LIVRE, com 25 e 19 pacientes, respectivamente. A tabela 2 mostra a comparação das características clínicas e demográficas entre esses dois grupos.

Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos pacientes de acordo com a ocorrência de desfechos

	EVENTO (n=25)	LIVRE (n=19)	P
Idade (anos)	60,8 ± 8,4	44,33 ± 14,3	0,00002
Sexo masculino (%)	72	32	0,007
Raça branca (%)	64	68	0,75
DRC hipertensiva (%)	40	21	0,18
TBG/ex-TBG (%)	32	37	0,73
HAS (%)	84	79	0,66
DM (%)	36	47	0,44
DLP (%)	68	95	0,03
AF para DAC	16	21	0,67
Peso (Kg)	70,8 ± 15,9	76,1 ± 14,2	0,25
Altura (m)	1,62 ± 0,08	1,63 ± 0,08	0,69
IMC (kg/m²)	26,8 ± 5,2	28,4 ± 4,4	0,28
PAS* (mmHg)	127,6 ± 16,1	132,2 ± 17,5	0,42
PAD* (mmHg)	102,9 ± 12,7	89,3 ± 10,2	0,001

As variáveis categóricas foram expressas em valores percentuais, e as variáveis contínuas foram expressas em média ± desvio padrão. DRC: doença renal crônica; TBG: tabagismo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; AF: antecedente familiar; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica central; PAD: pressão arterial diastólica central. *dados parciais. Teste T de *student* para variáveis contínuas e qui-quadrado para variáveis categóricas.

A avaliação de escore de cálcio demonstrou, conforme esperado baseando-se na literatura em outros pacientes renais crônicos, como em hemodiálise, a capacidade de o escore de cálcio funcionar como preditor para eventos cardiovasculares. Houve no grupo estudado uma diferença estatisticamente significativa, com p de 0,004 e razão de risco de 8,397 (tabela 3).

A avaliação do volume do átrio esquerdo normalizado pela superfície corpórea também apresentou diferença estatisticamente significativa, apresentando-se também como preditor para eventos cardiovasculares nos pacientes submetidos a diálise peritoneal, com p de 0,005 e razão de risco de 10,975 (tabela 3).

Tabela 3. Sobrevivência livre de evento cardiovascular (univariada)

	p	HR	95,0% IC	
			Inferior	Superior
VAEi	0,005	10,975	2,075	58,039
CAC	0,004	8,397	1,966	35,856

VAEi: volume de átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea; CAC: escore de cálcio das artérias coronárias; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança

Porém, nota-se que ao ajustarmos os parâmetros escore de cálcio e volume de átrio esquerdo, não há ganho adicional de um método em relação ao outro, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa (tabela 4).

Tabela 4. Sobrevivência livre de evento cardiovascular (ajustada)

	p	HR	95,0% IC	
			Inferior	Superior
CAC	0,173	3,996	0,545	29,308
VAEi	0,189	0,250	0,032	1,979

VAEi: volume de átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea; CAC: escore de cálcio das artérias coronárias; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança

Foi elaborada curva ROC para definição de limiar para predição de eventos cardiovasculares, sendo verificado que para valores maiores que 29,97 mL/m² de volume de átrio esquerdo indexado há uma sensibilidade de 90,9% e especificidade de 66,7% para a predição de eventos cardiovasculares (figura 6).

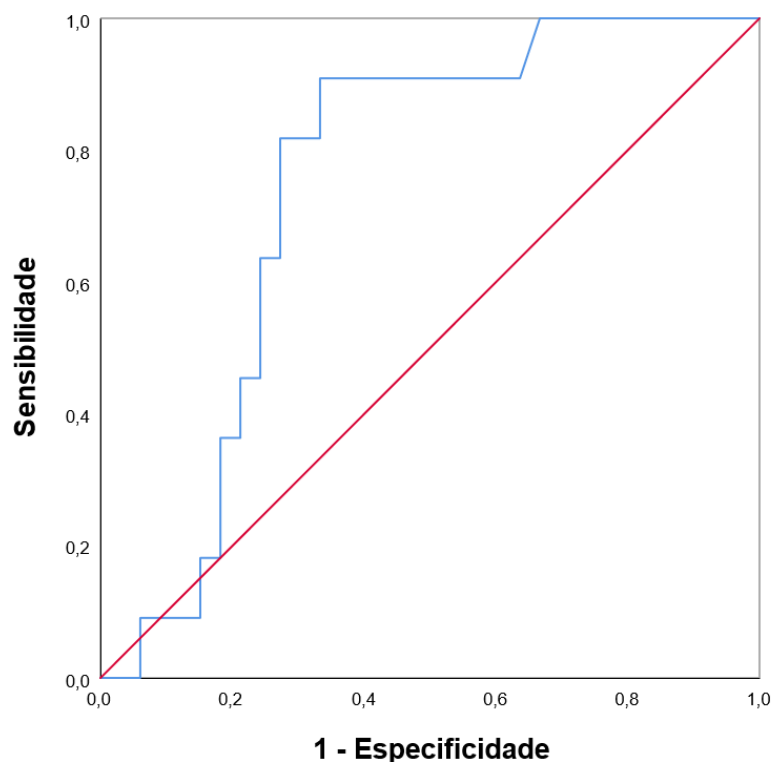


Figura 6. Curva ROC para predição de eventos cardiovasculares a partir de VAEi. Melhor ponto de corte: VAEi $\geq$ 29,97 mL/m²; sensibilidade de 90,9% e especificidade de 66,7 %.

As variáveis laboratoriais, hemodinâmicas e ecocardiográficas foram avaliadas quanto a presença ou não de evento ao final do período, e os dados relevantes são expressos na tabela 5, em que se nota uma maior fração de ejeção ventricular esquerda, menor pressão arterial média, maior triglicérides e clearance de ureia no grupo LIVRE.

Tabela 5. Variáveis quanto a presença ou não de evento

	MACE		LIVRE		p
	Média	DP	Média	DP	
TG (mg/dL)	153,16	60,00	219,84	147,98	0,047
Cl ureia (ml/min)	2,33	1,72	3,91	2,63	0,021
Ureia (mg/dL)	98,12	24,50	111,00	19,17	0,064
PAméd central (mmHg)	126,29	16,63	109,84	12,33	0,002
PAD central (mmHg)	102,94	12,71	89,32	10,26	0,001
FES (%)	64,99	7,07	68,99	3,35	0,029
Sm (cm/s)	8,36	1,04	8,97	0,81	0,040
PCR	1,33	1,81	0,73	0,50	0,157
TNF-alfa (pg/mL)	6,77	7,62	13,12	8,21	0,079

MACE, n=25; LIVRE, n=19. TG: triglicérides; Cl: clearance; PAméd central: pressão arterial média central; PAD: pressão arterial diastólica; FES: fração de ejeção ventricular esquerda por Simpson; Sm: Doppler tissular sistólico médio; PCR: proteína C reativa; TNF-alfa: fator de necrose tumoral. Dados expressos em médias e desvio padrão. Comparação por teste T de student para variáveis contínuas, com $p < 0,05$.

Uma vez que atualmente utilizamos o valor de corte para a normalidade do volume atrial segundo as diretrizes da American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging de 2015³⁴, de 34 mL/m², realizamos a divisão dos pacientes de acordo com esse parâmetro a fim de comparar as variáveis estudadas do ponto de vista laboratorial, hemodinâmico, nutricional e ecocardiográfico, com os resultados relevantes expressos na tabela 6. Laboratorialmente, os pacientes com maior átrio apresentaram maior hemoglobina glicada em relação aos de tamanho de átrio normal. Notam-se, dentre os parâmetros ecocardiográficos, os índices utilizados para aferição da função diastólica ventricular esquerda alterados nos pacientes com maior átrio (E/A, e'médio), bem como os para avaliação da função sistólica ventricular direita (TAPSE e e't). Do ponto de vista hemodinâmico, nota-se também maior OH e ECW nos pacientes com maior átrio. Quanto aos critérios de rigidez

arterial, tanto o VOP femoral como a EMIC carotídea estavam alterados no grupo com átrio de volume maior que 34mL/m².

Tabela 6. Variáveis hemodinâmicas, nutricionais e ecocardiográficas dos pacientes quanto a tamanho atrial de acordo com valor de corte pelas atuais diretrizes em Ecocardiografia

	VAEi < 34		VAEi > 34		p
	Média	DP	Média	DP	
Peso (kg)	69,22	13,62	81,43	15,34	0,011
Altura(m)	1,61	0,08	1,67	0,08	0,040
IMC (kg/m²)	26,75	4,97	29,23	4,12	0,112
Ângulo de fase (°)	6,31	0,93	5,77	0,85	0,072
Reatância (Xc)	58,81	10,89	49,47	10,71	0,011
Massa celular corporal (%)	32,90	4,28	30,42	2,91	0,056
Massa extracelular (kg)	25,95	4,83	30,94	6,19	0,006
Massa Magra (kg)	48,67	9,76	55,89	11,85	0,039
Massa Gorda (kg)	20,55	7,16	25,64	6,92	0,032
Água Corporal Total (l)	35,87	7,07	41,29	9,56	0,041
OH (l)	0,20	1,41	1,16	1,55	0,049
ECW(l)	14,94	2,90	18,06	3,95	0,005
TBW(l)	32,33	6,43	37,24	8,34	0,038
E/l	0,86	0,12	0,95	0,08	0,028
ATM (kg)	33,74	12,63	43,24	10,06	0,018
Hb glicada (%)	5,56	0,92	6,64	1,55	0,006
PCR	0,9	0,87	1,44	2,13	0,24
VOP femoral (m/s)	8,56	3,12	11,58	4,11	0,023
EMIC a esquerda (mm)	0,67	0,15	0,80	0,20	0,042
HDL (mg/dL)	45,47	20,71	34,07	6,56	0,052
ERP	0,44	0,07	0,51	0,08	0,001
MVEi (g/m²)	108,70	24,12	136,33	18,46	0,0005
VD (mm)	33,15	2,80	35,22	2,65	0,025
TAPSE (mm)	24,25	2,09	22,83	2,00	0,039
E/A	1,09	0,40	0,66	0,13	0,0004
e' médio (cm/s)	8,54	2,57	5,94	0,81	0,001
e't (cm/s)	10,18	2,41	7,61	1,10	0,0005

Comparação entre os grupos: VAEi < 34 mL/m², n=30; VAEi > 34mL/m², n=14. IMC: índice de massa corpórea; OH: índice de hiperhidratação; ECW: água extracelular; TBW: água corporal total; E/l: relação entre água extra e intracelular; ATM: massa de tecido ativo; Hb: hemoglobina; PCR: proteína C Reativa; VoP: velocidade de onda de pulso; EMIC: espessura médio-intimal de carótida; HDL: lipoproteína de alta densidade; ERP: espessura relativa de parede ventricular; MVEi: massa ventricular esquerda normalizada pela superfície corpórea; VD: diâmetro ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; E/A: relação entre a onda E e onda A; e' médio: doppler tissular do anel mitral médio; e't: doppler tissular da tricúspide. Dados expressos em Média e desvio padrão e comparados pelo teste T de Student para variáveis contínuas, com p<0,05.

Uma vez que nosso estudo foi capaz de determinar um volume atrial inferior ao utilizado na diretriz atual para definição de desfechos, de 29,97 mL/m²

utilizamos então esse ponto de corte para o volume atrial para redividir os pacientes em 2 grupos, de modo a comparar as variáveis estudadas do ponto de vista laboratorial, hemodinâmico, nutricional e ecocardiográfico, com os resultados relevantes expressos na tabela 7. Quanto aos critérios laboratoriais, assim como quando usamos o valor de 34 mL/m², o grupo com VAEi maior que 29,97 mL/m² apresentou Hb glicada maior que os de átrio menor. Percebe-se já com esse valor de volume de átrio a alteração dos parâmetros ecocardiográficos quanto a disfunção diastólica (e' médio, E/e' e E/A). Quanto às variáveis hemodinâmicas, há também um aumento no OH e na relação E/I no grupo de maior átrio. Por fim, quanto a rigidez arterial, nota-se maior VOP femoral, EMIC e pressão de pulso nesses pacientes.

Tabela 7. Variáveis hemodinâmicas, nutricionais e ecocardiográficas dos pacientes quanto a tamanho atrial de acordo com valor de corte definido para predição de eventos cardiovasculares em pacientes com diálise peritoneal

	VAEi < 29,97		VAEi > 29,97		p
	Média	DP	Média	DP	
Ângulo de fase (°)	6,54	0,80	5,70	0,88	0,002
OH (l)	-0,06	1,37	1,13	1,43	0,007
ECW(l)	14,92	3,04	17,04	3,79	0,046
E/I	0,83	0,09	0,96	0,10	0,00004
FAT (kg)	23,64	9,21	30,70	7,94	0,010
FAT (%)	33,65	9,24	39,48	7,69	0,029
ATM (kg)	32,19	12,55	41,78	10,80	0,010
Hb glicada (%)	5,35	0,76	6,50	1,40	0,001
PCR	0,80	0,61	1,35	1,90	0,19
VOP femoral (m/s)	8,35	3,31	11,06	3,77	0,036
EMIC a esquerda (mm)	0,63	0,14	0,78	0,18	0,006
Pressão de pulso (mmHg)	42,59	15,18	53,08	15,48	0,029
ERP	0,43	0,07	0,49	0,08	0,007
MVEi (g/m²)	104,75	25,54	131,44	17,91	0,0003
%deltaD	0,40	0,04	0,38	0,03	0,022
E/A	1,19	0,41	0,69	0,12	0,000004
e' médio (cm/s)	9,20	2,55	6,08	0,83	0,000003
E/e' médio	9,96	2,24	11,82	2,56	0,014
e't (cm/s)	10,59	2,52	8,02	1,32	0,0001

Comparação entre os grupos: VAEi < 29,97 mL/m², n=23; VAEi > 29,97mL/m², n=21. OH: índice de hiperhidratação; ECW: água extracelular E/I: relação entre água extra e intracelular; FAT: massa gordurosa; ATM: massa de tecido ativo; Hb: hemoglobina; PCR US: proteína C Reativa; VOP: velocidade de onda de pulso; EMIC: espessura médio-intimal de carótida; ERP: espessura relativa de parede ventricular; MVEi: massa ventricular esquerda normalizada pela superfície corpórea; %deltaD: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; E/A: relação entre a onda E e onda A; e' médio: Doppler tissular do anel mitral médio; e't: Doppler tissular da tricúspide. Dados expressos em média e desvio padrão e comparados pelo teste T de Student para variáveis contínuas, com p<0,05.

Com base nessas análises, foi realizada uma regressão linear das variáveis mais relevantes de acordo com o volume de átrio esquerdo indexado, representada na tabela 8, onde se observa a relação positiva entre relação de água extra e intracelular (E/I) com o volume de átrio esquerdo indexado.

Tabela 8. Regressão linear com VAE indexado

Parâmetro	B	95% Intervalo de Confiança de Wald		
		Inferior	Superior	p
E/I	22,02	4,83	39,21	0,01
Hb_glicada(%)	0,75	-0,75	2,24	0,33
VOP_femoral (m/s)	0,02	-0,19	0,23	0,84
(Escala)	29,398 ^a	19,07	45,32	

E/I: relação entre água extra e intracelular; Hb: hemoglobina; VOP: velocidade de onda de pulso, $p < 0,05$.

5. DISCUSSÃO

O tempo de seguimento de $38,18 \pm 12,95$ meses está dentro do descrito pela literatura para a avaliação de desfechos, uma vez que encontramos acompanhamentos de 2,5 a 4,5 anos.^{26,27}

No período estudado, nota-se a importância do desfecho mortalidade geral em decorrência da pandemia da COVID-19. Ademais, uma vez que os desfechos cardiovasculares não fatais, como AIT, diagnóstico de DAC, angina instável e IAM estão relacionados a alta morbidade, foi optado por combinar os desfechos fatais e cardiovasculares não fatais na análise dos dados.

É importante ressaltar as diferenças na fisiopatologia da doença aterosclerótica nos pacientes renais crônicos. Apesar de fatores de risco conhecidos estarem presentes nesse grupo, como a hipertensão e a dislipidemia, eles, isoladamente, não explicam em sua totalidade as taxas de mortalidade encontradas nesses pacientes. Fatores de risco relacionados ao trânsito de cálcio e os níveis de PTH e cálcio⁹ e sua relação com a calcificação de grandes vasos¹⁰ tem despertado interesse, bem como a síndrome de desnutrição, inflamação e aterosclerose, uma vez que os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias foi associada a aumento em morbidade e mortalidade em pacientes renais crônicos tanto em hemodiálise como em diálise peritoneal¹¹. Entretanto, estudos mostram que a DP apresenta menor status inflamatório quando comparada a hemodiálise⁴⁵.

O CAC avalia objetivamente a calcificação vascular, identificando pacientes de maior risco cardiovascular⁶, prevendo a incidência de infarto agudo do miocárdio e morte por doença cardiovascular, notadamente em pacientes com DRC⁷⁻¹¹. O presente estudo está em consonância com a literatura, na medida em que mostrou diferença estatisticamente significativa entre pacientes do grupo EVENTO e LIVRE (tabela 3).

Percebe-se que, em uma realidade ideal, o CAC poderia ser utilizado para a tomada de condutas no sentido de otimizar o tratamento clínico e evitar a progressão da DAC. Com o objetivo de encontrar uma variável ecocardiográfica que se correlacionasse a um CAC elevado, avaliamos o tamanho de átrio esquerdo, uma vez que essa medida foi considerada relevante na terapia renal substitutiva, não especificamente em diálise peritoneal, e também na população geral, ao ser associada com isquemia silenciosa¹³ e a um CAC elevado¹⁶, respectivamente.

Em trabalhos do nosso grupo de estudo, mostramos associação entre o volume do átrio esquerdo indexado e CAC, não tendo sido avaliado, porém, o

seguimento desses pacientes para detecção de eventos cardiovasculares e mortalidade. Ademais, o valor de volume de átrio esquerdo que se correlacionou com elevação de CAC, havia sido de 34 mL/m².

Neste estudo, os resultados coincidem com a literatura em relação a classificação do CAC como preditor independente para eventos cardiovasculares e mortalidade geral e cardiovascular^{26,27} (tabela 3).

Consolidando os achados da literatura¹³, nosso estudo mostrou a capacidade do volume do átrio esquerdo indexado em atuar como preditor independente de eventos cardiovasculares e mortalidade geral, uma vez que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos EVENTO e LIVRE (tabela 3). Nessa avaliação, essa medida não acrescentou poder de predição ao CAC, nem o CAC ao volume de átrio esquerdo (tabela 4).

Com o objetivo de transformar o ecocardiograma em uma ferramenta de *screening* para pacientes em diálise peritoneal para desfechos cardiovasculares e mortalidade geral, elaboramos uma curva ROC para definir a aferição com melhor sensibilidade e especificidade para tal fim (figura 6), chegando ao valor 29,97 mL/m², com sensibilidade de 90,9% e especificidade de 66,7%. Interessantemente, trata-se de valor abaixo do considerado pelas últimas diretrizes em ecocardiografia para o diagnóstico de aumento leve de átrio esquerdo (34 mL/m²)³⁴, o que aumenta ainda mais a relevância deste achado.

Corroborando os achados da literatura quando a fisiopatologia reversa da aterosclerose em pacientes renais crônicos, o grupo LIVRE de eventos apresentou um valor de triglicérides superior ao grupo EVENTO, reforçando a importância do componente desnutrição nesse grupo populacional.

Quando comparamos os pacientes a partir do volume atrial indexado segundo as diretrizes da American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging de 2015³⁴, de 34 mL/m², observamos que variáveis ecocardiográficas também relacionadas a função diastólica, como relação E/A e e' médio estavam compativelmente alteradas nos pacientes de maior átrio, sendo acompanhadas por redução também na função do ventrículo direito, com redução do TAPSE e do e't, embora ainda dentro dos valores normais. Tais achados poderiam ser secundários a sobrecarga volêmica nesses pacientes, evidenciada pelo maior OH e ECW também encontrado nesses pacientes, levando a distensão dessa cavidade para além de sua melhor capacidade contrátil, segundo o mecanismo de

Frank-Starling. Ademais, o grupo com maior átrio apresentou outras variáveis relacionadas a aumento do risco cardiovascular, como maior Hb glicada e rigidez arterial, representada pelo VOP femoral e pela EMIC.

Optamos por repetir as análises dessas variáveis também utilizando um volume atrial inferior ao utilizado na diretriz atual, uma vez que ele se correlacionou com presença de desfechos nesse grupo (tabela 7). Houve manutenção das alterações ecocardiográficas compatíveis com disfunção diastólica (e' médio, E/e' e E/A), das variáveis que sugerem sobrecarga volêmica (E/I e OH) e da rigidez arterial (VoP femoral, EMI carotídea e pressão de pulso), o que reforça o conceito que talvez, nesses pacientes, um valor menor de VAEi já deveria ser considerado como “patológico”.

Interessantemente, com nenhum dos valores de corte para VAEi (29,97 e 34 mL/m²), houve diferença entre os grupos quanto a parâmetros inflamatórios, como PCR (expressa nas tabelas 6 e 7), PCR ultra sensível, TNF alfa ou interleucina 6. Também não foi encontrada diferença quanto às variáveis relacionadas ao trânsito de cálcio. Uma possível explicação seria a superioridade da DP sobre a hemodiálise no aspecto status inflamatório, conforme reportado na literatura⁴⁴, ou ainda o pequeno tamanho amostral.

A regressão linear exposta na tabela 8 consolida a relação entre a razão de água extra e intracelular (E/I) e o volume de átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea conforme encontrado na literatura em pacientes renais crônicos⁴⁶, relação que sugere inclusive a justificativa para a frequente ocorrência de fibrilação atrial nesses pacientes.

Este estudo possui limitações, como o tamanho amostral que, entretanto, reflete o mundo real, em que há uma baixa proporção de indivíduos em terapia renal substitutiva por diálise peritoneal, quando comparada à hemodiálise⁴⁷, além da transição do método diálise peritoneal para hemodiálise ou transplante renal em uma parcela dos pacientes (figura 5). Ademais, o poder de estudos de coorte é dependente da quantidade de eventos encontrados, e, apesar de o número de pacientes ser pequeno, é de altíssimo risco, o que inerentemente produz mais eventos.

6. CONCLUSÃO

Conclui-se a partir dos dados apresentados que o volume do átrio esquerdo indexado aferido ao ecocardiograma atua como preditor para desfechos cardiovasculares e mortalidade geral, apresentando como valor diagnóstico número inferior ao atualmente utilizado para a identificação de aumento leve de átrio esquerdo, em pacientes portadores de doença renal crônica submetidos à diálise peritoneal.

Pacientes com maior átrio esquerdo apresentaram ainda mais sinais de disfunção diastólica, maior volemia e rigidez arterial, mesmo quando considerado o corte encontrado em nosso estudo (29,97mL/m²) e confirma-se, ainda, a relação positiva entre a relação E/I e o volume indexado do átrio esquerdo.

Desta forma, o ecocardiograma mostrou-se uma ferramenta útil para o melhor seguimento desses pacientes e otimização de tratamento clínico, a fim de reduzir desfechos desfavoráveis.

7. REFERÊNCIAS

1. Andronesi A, Iliuta L, Patruleasa M, Achim C, Ismail G, Bobeica R, et al. Predictive Factors for Coronary Artery Disease among Peritoneal Dialysis Patients without Diabetic Nephropathy. *Maedica*. 2012;7(3):227-35.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(12 Suppl):S16-23.
3. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(1 Suppl):A7,e1-420.
4. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. United States Renal Data System, USRDS 2010: Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda:2010.
5. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial medial calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transpl*. 2003;18:1731-40.
6. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, Janzen J, Raggi P, Furniss D, et al. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(11):1145-65.
7. Kurabayashi M. Bone and calcium update; diagnosis and therapy of bone metabolism disease update. Calcification of atherosclerotic plaques: mechanism and clinical significance. *Clin Calcium*. 2011;21(12):43-50.
8. Dellegrottaglie S, Sanz J, Rajagopalan S. Molecular determinants of vascular calcification: a bench to bedside view. *Curr Mol Med*. 2006;6(5):515-24.
9. Haydar AA, Hujairi NM, Covic AA, Pereira D, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transpl*. 2004;19(9): 2307-12.

10. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
11. Turkmen K, Kayikcioglu H, Ozbek O, Solak Y, Kayrak M, Samur C, et al. The relationship between epicardial adipose tissue and malnutrition, inflammation, atherosclerosis/calcification syndrome in ESRD patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1920-5.
12. Kim JK, Kim SG, Kim HJ, Song YR. Cardiac risk assessment by gated single-photon emission computed tomography in asymptomatic end-stage renal disease patients at the start of dialysis. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(3):438-47.
13. Choi MJ, Kim JK, Kim SG, Yoon JW, Koo JR, Kim HJ, et al. Left atrial volume index is a predictor of silent myocardial ischemia in high-risk patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(7):1433-9.
14. Laukkanen JA, Kurl S, Eränen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1788-93.
15. Hamby RI, Zeldis SM, Hoffman I, Sarli P. Left atrial size and left ventricular function in coronary artery disease: an echocardiographic-angiographic correlative study. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1982;8(2):173-83.
16. Pan NH, Tsao HM, Chang NC, Lee CM, Chen YJ, Chen SA. Dilated left atrium and pulmonary veins in patients with calcified coronary artery: a potential contributor to the genesis of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(2):153-8.
17. Wong JM, Welles CC, Azarbal F, Whooley MA, Schiller NB, Turakhia MP. Relation of left atrial dysfunction to ischemic stroke in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1679-84.
18. Welles CC, Ku IA, Kwan DM, Whooley MA, Schiller NB, Turakhia MP. Left atrial function predicts heart failure hospitalization in subjects with preserved

ejection fraction and coronary heart disease: longitudinal data from the Heart and Soul Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(7):673-80.

19. Baloglu I, Turkmen K, Tonbul HZ, Selcuk NY. The relationship between coronary artery calcium scores and left atrium size in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49(9):1661-6.
20. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(17):2207-12.
21. Zapolski T, Wysokiński A, Książek A, Jaroszyński A. Aortic stiffness and left atrial volume index in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: role of endothelial dysfunction. *International Journal of Cardiology*. 2013;162(3): 253-6.
22. Zapolski T, Wysokiński A, Książek A, Jaroszyński A. Left atrial volume index and aortic stiffness index in adult hemodialysed patients-link between compliance and pressure mediated by endothelium dysfunction: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:100.
23. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*. 1999;84(7):829-32.
24. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Johansen A, Gerke O, Vach W, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):24-31.
25. Yameogo NV, Mbaye A, Diack B, Ndour M, Kane M, Diagne-Sow D, et al. Study of echocardiographic parameters of type 2 black African diabetics at high cardiovascular risk. A cross-sectional study of 79 cases in Senegal. *Ann Cardiol Angeiol*. 2013;62(1):3-7.

26. Xie Q, Ge X, Shang D, Li Y, Yan H, Tian J, et al. Coronary Artery Calcification Score as A Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcome in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int.* 2016;36(2):163-70.
27. Chen HC, Chou CY, Lin HJ, Huang CC, Chang CT. Abdominal aortic calcification score predicts the occurrence of coronary artery disease in middle-aged peritoneal dialysis patients. *Nephrology.* 2019;24(3):336-40.
28. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Arq Bras Cardiol* 2021; 116 (3):516-658.
29. Noori N, Kovesdy CP, Dukkipati R, Kim Y, Duong U, Bross R, et. al. Survival predictability of lean and fat mass in men and women undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1060-70.
30. Blake PG. Dependence of normalized protein catabolic rate on KT/V in CAPD: not a mathematical artifact. *Perit Dial Int.* 1994;14(4):405-6.
31. Tzamaloukas AH, Murata GH. Computational formulas for clearance indices in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1996;16:13-4.
32. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:S1-S322.
33. Horiguchi J, Yamamoto H, Akiyama Y, Marukawa K, Hirai N, Ito K. Coronary artery calcium scoring using 16-MDCT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(1):103-8.
34. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.

35. Chairman AS, Chan DBK, Cujec B, Dumesnil JG, Honos G, Munt B, et al. Recommendations of a Joint Canadian Cardiovascular Society and Canadian Society of Echocardiography Consensus Panel. 2004.
36. Nistri S, Galderisi M, Ballo P, Olivotto I, D'Andrea A, Pagliani L, et al. Determinants of echocardiographic left atrial volume: implications for normalcy. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(11):826-33.
37. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd, 4th and 5th Watching the Risk Symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.
38. Pizzi O, Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AP. Velocidade de onda de pulso - o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2006;13(1):59-62.
39. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus documento on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445-8.
40. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index- A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126:2890-909.
41. Nobre F, Mion Jr. D, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT, et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(5Supl.1):1-29.

42. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. The American Society for Clinical Nutrition. 1986;44(3):417-24.
43. Cohn SH, Brennan BL, Yasumura S, Vartsky D, Vaswani AN, Ellis KJ. Evaluation of body composition and nitrogen content of renal patients on chronic dialysis as determined by total body neutron activation. The American Society for Clinical Nutrition. 1983;38:52-8.
44. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009;24(5):1574-9.
45. Tonbul HZ, Demir M, Altintepe L, Güney I, Yeter E, Türk S, et al. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome components in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Ren Fail. 2006;28(4):287-94.
46. Essig M, Escoubet B, de Zuttere D, Blanchet F, Arnoult F, Dupuis E, et al. Cardiovascular remodelling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(1):239-48.
47. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Cullis B, Htay H, et al. Epidemiology of peritoneal dialysis outcomes. Nat Rev Nephrol. 2022;18(12):779-93.