Ana Claudia Kochi

Fatores Associados com a Regressão da Hipertrofia Ventricular Esquerda em Diálise e Impacto em Mortalidade Cardiovascular

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP – Universidade Estadual Paulista.

Orientadora: Prof. Adj. Roberto J.S. Franco
Co-Orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

Botucatu
2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Kochi, Ana Claudia.
Fatores associados com a regressão da hipertrofia ventricular esquerda em diálise e impacto em mortalidade cardiovascular / Ana Claudia Kochi. - Botucatu, 2014

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Roberto Jorge da Silva Franco
Coorientador: Luís Cuadrado Martin
Capes: 40101134

1. Coração - Hipertrofia. 2. Hemodiálise. 3. Hiperparatireoidismo. 4. Insuficiencia renal crônica.

Palavras-chave: Hemodiálise; Hipertrofia ventricular esquerda; Hormônio da paratireoide; Inibidor de enzima conversora de angiotensina; Insuficiência renal.

Dedicatória

Ao meu esposo: Paulo Roberto Kawano;
Por me acompanhar nessa divertida jornada familiar.

Aos meus filhos: Rafaela e Gabriel;
Pelo amor irracional que me motiva.

Aos meus pais,
Pelo apoio incondicional à minha felicidade.

Aos meus irmãos: Christiane, Cynthia e Tang;
Pela eterna amizade.

Agradecimentos Especiais

Aos Prof. Adjunto Roberto Jorge da Silva Franco e Prof. Dr. Luís Cuadrado Martin que com perseverança, entusiasmo e muita responsabilidade para com a Ciência e a Arte da Medicina me proporcionaram concluir este trabalho.

À Todos os Pacientes que nunca perdem a esperança de cura ou sobrevivência na Medicina Brasileira. Esta esperança é que alimenta a vontade de buscarmos, nós cientistas, a resposta do melhor tratamento.

Em especial, agradeço aos Pacientes da diálise que me permitiram obter ferramentas para responder, cientificamente, às perguntas do melhor tratamento para sua sobrevivência.

Agradecimentos

Dr. Ubirajara Aparecido Teixeira pelos ensinamentos da Arte de agregar o conhecimento interpessoal e o conhecimento científico da Medicina. Tenho profunda gratidão por me dar a oportunidade de aprender nessa carreira da Medicina Intensiva.

Dr. José Carlos Christovan pelas orientações que me instigam a ser cada vez melhor.

Dra. Alice Aparecida Frison pela amizade e companheirismo no meu dia-a-dia; admiração plena pela obstinação de suas opiniões.

Dra. Ana Lúcia Guit, eterna apazigadora, é o "Farol" que guia o navio em um mar em fúria. Estimo pela leveza com que leva todas as situações do nosso cotidiano.

Dra. Beatriz Bojikian Matsubara, Dr. Pasqual Barretti e Dr. Katashi Okoshi pelas orientações para construção desta tese.

Dra. Patrícia Pola, Dr. Luís Alexandre Filippi Cicchetto, Dr. Laércio Martins de Stefano e Dr. Iver Franco Ramires pela amizade, companheirismo e colaboração pelas dispensas das atividades de assistência ocorridas para manufatura desta tese.

Cibele de Almeida Puato e Moisés Teixeira Sobrinho pela amizade e novos caminhos de pesquisas rogados na nossa área profissional.

À toda equipe técnica da Seção de Pós-Graduação; em especial, gratidão imensurável à Regina Célia Spadin pela sua paciência e ajuda para a conclusão do meu doutorado.

Aos médicos do setor de Ecocardiograma que realizam os exames de rotina dos pacientes em diálise.

Ao setor de Diálise, que me acolheu por muitos anos; mas que pela obra do destino que me foi dado, necessitei deixar.

Sumário

Resumo 1
Abstract 4
1. Introdução 7
2. Objetivo 10
3. Revisão Bibliográfica 12
3.1. Causas e Conseqüências da Remodelação Cardíaca Reversa em Diálise 13
3.1.1. Anemia 14
3.1.2. Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica 15
3.1.3. Uso da Vitamina D 16
3.1.4. Sobrecarga de Volume 16
3.1.5. Freqüência e Tempo da Hemodiálise 18
3.1.6. Pressão Arterial 18
3.1.7. Bloqueio do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona 19
3.1.7.1. Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina 20
3.1.7.2. Bloqueadores do Receptor da Angiotensina II 20
3.1.7.3. Bloqueio da Aldosterona 21
3.2. Conseqüências da Remodelação Reversa 22
3.3. Impacto na Qualidade de Vida 22
3.4. Impacto na Mortalidade 23
4. Pacientes e Métodos 25
4.1. Delineamento 26
4.2. Critérios de Inclusão e Exclusão 26
4.3. Avaliação Ecocardiográfica 27
4.4. Determinação da Pressão Arterial de Consultório 29
4.5. Medidas Antropométricas 29
4.6. Variáveis do Protocolo de Estudo 30
5. Análise Estatística 31
6. Resultados 33
7. Discussão 47
8. Conclusão 52
9. Considerações Finais 54
10. Referências Bibliográficas 56
11. Anexo 69

Legenda das Tabelas e Figuras

Tabela 1: Variáveis clínicas dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento final ……. 36

Tabela 2: Variáveis ecocardiográficas (monodimensional) dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento ……... 37

Tabela 3: Variáveis ecocardiográficas (Doppler) dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento final …….. 38

Tabela 4: Variáveis laboratoriais dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento final ……..... 39

Tabela 5: Associação da evolução do PTH com o comportamento da massa ventricular esquerda ……... 40

Tabela 6: Associação ajustada por regressão logística de diferentes fatores de risco à reversão da Hipertrofia ventricular esquerda …….. 41

Tabela 7: Variáveis pressóricas e ganho interdialítico dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento final ……... 42

Tabela 8: Medicações em uso dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento final ……. 43

Tabela 9: Regressão de Cox adotando procedimento de exclusão progressiva e automática de variáveis ao nível de p=0,05, mostrando efeitos independentes do hormônio da paratireóide e da regressão da massa ventricular 44

Figura 1: Curva ROC mostrando poder discriminativo do PTH com relação à remodelação reversa do ventrículo esquerdo ……. 45

Figura 2: Sobrevida em 6 anos nos dois grupos, de causa cardiovascular ……..... 46

Abreviações

A – Pico de Velocidade de Enchimento Ventricular na Sístole Atrial

AAS – Ácido Acetil Salicílico

AD – Átrio Direito

AE – Parede do Átrio Esquerdo

Ao – Raiz da Aorta

ASC – Área de Superfície Corpórea

Bloq.Ca – Bloqueador de Canal de Cálcio

BRA – Bloqueadores de Receptor de Angiotensina II

DC – Débito Cardíaco

DDVE – Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo

DELTA – Fração de Encurtamento do Ventrículo Esquerdo

DRC – Doença Renal Crônica

DSVE – Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo

E – Pico de Velocidade de Enchimento Ventricular Precoce

E/A – Quociente de divisão E e A

ECO – Ecocardiograma

EPO – Eritropoetina

ERVE – Espessura Relativa do Ventrículo Esquerdo

GID – Ganho Interdialítico

H – Altura

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IC – Índice Cardíaco

IC – Intervalo de Confiança

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

IECA – Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensina

IMA – Índice de Massa Ventricular Esquerda Indexada pela Altura elevada a 2,7

IMC – Índice da Massa Corpórea

IMVE – Índice de Massa Ventricular Esquerda

Kt/V – índice de Eficiência de Hemodiálise por Intermédio da Fórmula de Daugirdas[91]

MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

MVE – Massa Ventricular Esquerda

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PHO – Fósforo

PP – Pressão de Pulso

PPD – Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo em Diástole

PTH – Paratormônio

RC – Razão de Chance

ROC – Receiving Operator Characteristic

SIV – Septo Interventricular

SIVD – Septo Interventricular em Diástole

SRAA – Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

TDE – Tempo de Desaceleração do Enchimento Ventricular Precoce

TEJ – Tempo de Ejeção Ventricular na Válvula Aórtica

TGF – Taxa de Filtração Glomerular

TRIV – Tempo de Relaxamento Ventricular Isovolumétrico

VE – Ventrículo Esquerdo

VED – Ventrículo Esquerdo Diastólico

VES – Ventrículo Esquerdo Sistólico

Resumo

Uma vez iniciada a diálise, a sobrevida dos pacientes com doença renal crônica está diretamente relacionada às seguintes alterações cardiovasculares: hipertrofia ventricular esquerda, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, arritmias cardíacas e hipertensão arterial. Dentre essas alterações encontradas em pacientes renais crônicos, merece destaque a hipertrofia ventricular esquerda. Desta forma, a reversão da hipertrofia ventricular esquerda tem potencial para interferir positivamente na sobrevida dos pacientes renais crônicos, tanto para as causas cardiovasculares como para mortalidade geral.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência da regressão da hipertrofia cardíaca na mortalidade cardiovascular dos pacientes em diálise e analisar a influência de variáveis clínicas sobre a regressão da hipertrofia ventricular esquerda.

Foram analisados pacientes renais crônicos com idade superior a 18 anos, em programa de hemodiálise por 2 meses ou mais, antes da avaliação inicial; com dois ecocardiogramas no período de junho de 2000 a dezembro de 2008, seguidos até 2012; acompanhados no serviço de hemodiálise no Hospital das Clínicas de Botucatu-UNESP. Foram Excluídos os pacientes com evidência de discinesias ventriculares em ecocardiograma; doença valvar moderado ou grave; ecocardiografia de qualidade técnica insatisfatória; portadores de miocardiopatias de outras causas que não hipertensivas ou urêmicas; portadores de doenças com baixa expectativa de vida, quais sejam: neoplasias e cirrose hepática; e aqueles submetidos a transplante renal entre a primeira e a segunda avaliação.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles que mantiveram ou aumentaram a massa ventricular cardíaca e, aqueles que reduziram a massa ventricular cardíaca durante o seguimento.

Observamos, em regressão múltipla de Cox, que a reversão da hipertrofia ventricular esquerda possui impacto na mortalidade de causas cardiovasculares da população em hemodiálise. Ao longo de 6 anos de seguimento, as curvas de sobrevida dos dois grupos se distanciaram de maneira estatisticamente significante.

Quanto aos fatores associados à reversão da hipertrofia ventricular, dentre as variáveis analisadas, hormônio da paratireóide (PTH) ao final do segmento associou-se a redução da massa cardíaca dessa população, apresentando maior valor entre os que progrediram a hipertrofia ventricular cardíaca.

O ponto de corte do PTH correspondente a maior soma de especificidade e sensibilidade ("Yuden index") foi de 160 pg/ml; nesse ponto a especificidade para predição de reversão da massa cardíaca foi de 0,82 e sensibilidade foi de 0,48. O ponto de corte do PTH correspondente à intersecção da curva ROC com a diagonal foi de 247,5 pg/ml. Nesse ponto a especificidade para predição da reversão da massa cardíaca foi de 0,564 e sensibilidade foi de 0,575.

Numa análise *post-Hoc* do comportamento da massa ventricular esquerda associada à evolução do PTH, observou-se que os pacientes que apresentavam PTH mais elevado e evoluíram com redução desse hormônio apresentaram regressão da hipertrofia ventricular esquerda. Além disso, o uso dos inibidores de enzima conversora de angiotensina apresentou associação estatisticamente significante com regressão da hipertrofia ventricular, mesmo quanto ajustado para o PTH.

Em conclusão, o corrente estudo evidenciou que, com o arsenal terapêutico disponível, é possível reduzir a hipertrofia ventricular, fato que possui impacto na sobrevida dos renais crônicos em hemodiálise.

Abstract

Once started dialysis, the survival of patients with chronic kidney disease is directly related to cardiovascular changes, as following: left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, stroke, cardiac arrhythmias and hypertension. Among these changes left ventricular hypertrophy is a common and powerful risk factor. In this way, reversal of left ventricular hypertrophy has potential to interfere positively with the survival of patients with renal disease, both for cardiovascular causes and for overall mortality.

The present study aimed to evaluate the influence of regression of cardiac hypertrophy in cardiovascular mortality in dialysis patients and analyze the influence of clinical variables on the regression of left ventricular hypertrophy.

Chronic kidney diseases patients aged over 18 years were analyzed, on hemodialysis for at least two months before the initial evaluation, from June 2000 to December 2008, and followed until 2012 in the hemodialysis service at the University Hospital of Botucatu-UNESP. The patients must have two echocardiograms. Were excluded patients with evidence of ventricular dyskinesia in echocardiogram, moderate or severe valvular disease, echocardiography with unsatisfactory technical quality; patients with cardiomyopathies due to causes other than hypertension or uremic; patients whose disease has a low life expectancy, which are: neoplasms and liver cirrhosis, and those undergoing kidney transplantation between the first and second assessment.

The patients were divided into two groups: those that maintained or increased the cardiac ventricular mass, and those that have reduced cardiac ventricular mass during follow-up. Multiple Cox regression was performed to evaluate the influence of reversal of left ventricular hypertrophy on mortality from cardiovascular causes.

Over 6 years of follow-up, the survival curves of the two groups distanced themselves in a statistically significant way. Reversal of left ventricular hypertrophy was associated with parathyroid hormone by the end of follow-up, with higher value among those who progress the ventricular hypertrophy.

In a ROC curve the cut-off value of PTH corresponding to highest sum of specificity and sensitivity ("Yuden index") to predict left ventricular

regression was 160 pg / ml, at which point the specificity for prediction of reversal of cardiac mass was 0.82 and sensitivity was 0.48 . The cut-off value of the PTH corresponding to the intersection of the ROC curve with the diagonal was 247.5 pg / ml. At this point the specificity for prediction of reversal of cardiac mass was 0.564 and the sensitivity was 0.575.

In a *post-Hoc* analysis of the behavior of left ventricular mass associated with evolution of PTH, it was observed that patients with higher PTH that evolved with reduction of this hormone showed regression of left ventricular hypertrophy. Furthermore, the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors were significantly associated with regression of left ventricular hypertrophy, even as adjusted for PTH.

In conclusion, the current study showed that, with the therapeutic arsenal available, it is possible to reduce ventricular hypertrophy, which has impact on survival of hemodialysis patients.

1. Introdução

Uma vez iniciada a diálise, a sobrevida dos pacientes renais crônicos está diretamente relacionada às seguintes alterações cardiovasculares: hipertrofia ventricular esquerda (HVE), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, arritmias cardíacas e hipertensão arterial. Dentre essas alterações encontradas em pacientes renais crônicos, merecem destaque a HVE e a dilatação do ventrículo esquerdo. Essas alterações são preditoras independentes de risco cardiovascular, tanto para população geral como para pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), em diálise[1, 2, 3, 4]. Assim, a reversão da HVE tem potencial para interferir positivamente na sobrevida dos pacientes renais crônicos[5], tanto para as causas cardiovasculares como para mortalidade geral[6].

Essas alterações desenvolvem-se precocemente no decorrer da progressão da insuficiência renal; sua prevalência progride em paralelo com o declínio da função renal. Desse modo, estudos mostram que a HVE está presente em 75% dos pacientes que iniciam a hemodiálise[7 8], e é resultado da hipertensão crônica, da hipervolemia, ou da associação de ambos, juntamente com as anormalidades metabólicas e neuro-humorais que acompanham a uremia[9]. As anormalidades relacionadas ao estado urêmico que podem se associar com a HVE são: anemia, hiperparatiroidismo, dislipidemia, inflamação, hiperhomocisteinemia, hiperfosfatemia, aumento do estresse oxidativo, ativação do sistema renina-engiotensina-aldosterona e do sistema simpático.

Apesar de a hipertensão ser um dos fatores de risco mais importantes para HVE, a influência direta da hipertensão arterial sistêmica (HAS) no prognóstico cardiovascular é controversa. A relação entre pressão arterial e sobrevida descreve uma curva em forma de U em que tanto os mais hipertensos como os hipotensos apresentam mortalidade maior do que os pacientes com níveis intermediários de pressão arterial[10]. No intervalo intermediário dessa curva em U, a relação entre pressão arterial e mortalidade mostrou-se linear em coorte que excluiu devidamente a influência das comorbidades[11]. Por outro lado, há dados que associam o tratamento da hipertensão[12] e da anemia[13] à reversão da dilatação ventricular e da HVE.

O distúrbio mineral e ósseo da DRC vem ganhando espaço nesse campo da HVE em pacientes em diálise, de forma tímida, mas com forte evidência

epidemiológica. Tendo em vista a amplitude de esforços para o controle da calcemia, fosfatemia e por fim, o hormônio paratireoidiano. Estudos têm mostrado o benefício cardiológico do controle do hormônio paratireoidiano, seja de forma medicamentosa[14] ou cirúrgica (paratireoidectomia)[15].

Tendo em vista o impacto do prognóstico desfavorável da HVE e a possibilidade de sua reversão, impõe a questão: a reversão da HVE se acompanha de melhora do prognóstico?

London et al.[6] mostraram que a reversão da HVE associou-se a redução da mortalidade em uma coorte de diálise francesa. Trabalho italiano confirmou essa associação[5], entretanto nenhuma coorte brasileira avaliou esse assunto. Alem do mais, poucos estudos avaliaram os fatores envolvidos nessa reversão, portanto esses fatores necessitam ser melhor estudados.

2. Objetivo

Assim, considerando o impacto da remodelação cardíaca na mortalidade cardiovascular de pacientes em hemodiálise, o presente estudo teve como objetivo avaliar a influência da reversão da hipertrofia cardíaca na mortalidade cardiovascular desses pacientes. Também foi objetivo do estudo analisar a influência de variáveis clínicas sobre regressão da hipertrofia ventricular esquerda.

3. Revisão Bibliográfica

3.1 Causas e Consequências da Remodelação Cardíaca Reversa em diálise

O tratamento dialítico que modificou o prognóstico e o futuro dos pacientes com doença renal crônica (DRC) é também associado a complicações, cuja freqüência e importância são cada vez mais bem descritas.

As complicações cardiovasculares entre os portadores de DRC dialítica são as mais freqüentes. Primeiramente, deve-se considerar a estreita inter-relação existente entre os mecanismos hemodinâmicos e neuroendócrinos reguladores das funções renal e cardíaca. Assim, patologias que acometem o aparelho cardiocirculatório muitas vezes também comprometem os rins e vice-versa[16].

O estágio final da doença renal é caracterizado por inúmeros processos de rearranjos metabólicos e fisiopatológicos que produzem alterações no desempenho e na morfologia cardíaca[17]. Esses se iniciam no estágio 3 da DRC, caracterizado com aumentos do diâmetro do átrio esquerdo e diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE); que quando presentes no estágio 3 da DRC, estão relacionados com rápido declínio da função renal, podendo identificar, dentre os portadores de DRC, um grupo com maior risco de perda da função renal[18]. Desta forma observamos que hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e perda da função renal são processos paralelos dentro da fisiopatologia de uma doença em comum.

O estado hemodinâmico hipercinético anormal em diálise, causado pela anemia, hipervolemia e fístula arteriovenosa, leva a diminuição da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco[19,20,21]. Essas alterações, em conjunto com a hipertensão arterial sistêmica (HAS), afetam o desempenho cardíaco e podem predispor às alterações na morfologia cardíaca que incluem: dilatação do VE e/ou aumento da espessura da parede ventricular[22].

As doenças cardiovasculares mais prevalentes em pacientes em fase final da DRC foram: HVE, doença valvular, doença aterosclerótica encefálica e coronariana. Hipertensão e dislipidemia foram os fatores de risco mais comuns associados com essas doenças[23]. Assim, a presente revisão tem como objetivo

descrever os mecanismos identificados com a progressão e regressão da HVE em diálise e as conseqüências dessa remodelação.

3.1.1 Anemia

A anemia é uma complicação comum na DRC, que resulta da produção deficiente de eritropoetina (EPO). A redução resultante no transporte de oxigênio no sangue faz com que ocorram sintomas como fadiga e dispnéia. Como resposta à anemia, ocorre vasodilatação, aumento do débito cardíaco e alterações neuro-hormonais. Estas alterações compensatórias, juntamente com o transporte de oxigênio reduzido podem afetar adversamente a função cardíaca[24].
A anemia é um fator de risco para HVE independente de outros fatores de confusão[25]. Em pacientes assintomáticos, a anemia contribui juntamente com outros fatores no aparecimento da HVE[26]. Um estudo transversal de 175 renais crônicos demonstrou que o declínio de 1g/dL na hemoglobina foi associado a um risco seis vezes maior de HVE, independentemente de outras variáveis[8]. Dado o papel claro para anemia em iniciar ou acelerar a HVE, parece imperativo corrigi-la com agentes estimuladores da eritropoiese.

Estudos observacionais relatam que com o nível crescente da correção da anemia há uma melhora significativa da qualidade de vida, diminuição da morbidade e mortalidade desses pacientes[8]. Assim, alguns estudos não randomizados descrevem uma regressão de HVE com a correção da anemia. Porém, quanto ao seu efeito em desfechos cardiovasculares, estudos randomizados prospectivos não mostraram nenhuma evidência de que o tratamento com EPO é capaz de melhorar o prognóstico do paciente cardíaco em DRC[27,28,29].

Os dados atuais alertam para que a normalização da hemoglobina em pacientes com DRC avançada possa ser prejudicial. Reanálise desses estudos e outros estudos mais recentes tentam esclarecer os mecanismos de dano da normalização da hemoglobina com enfoque sobre a influência de comorbidades, doses da EPO e variabilidade de seus valores. Dessa maneira considera-se que a terapia alvo da hemoglobina seja de 11 a 12 g/dL[28,30].

Os resultados agregados de vários estudos sugerem que, na anemia grave, alvos convencionais de hemoglobina para terapia com EPO estão associados com uma redução no índice de massa ventricular esquerda (IMVE), mas que, na anemia moderada, alvos de 12 g/dL não têm um impacto significativo benéfico sobre IMVE em comparação com metas convencionais[27]. Essa informação corrobora a idéia da normalização parcial da anemia.

3.1.2 Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica

O hiperparatiroidismo secundário pode contribuir para a elevada morbidade cardiovascular associada à HVE na DRC[31]. Recente estudo epidemiológico realizado no Japão reafirmou que níveis elevados de cálcio e fósforo aumentam o risco de eventos cardiovasculares e morte na população de renais crônicos. Porém, mais que isso, evidenciou estatisticamente que níveis de paratormônio (PTH) considerados relativamente baixos (180-359 pg/dL), associaram-se a diminuição no risco de morte[32].

Uma das complicações desse distúrbio bioquímico é a calcificação coronariana muito freqüente nesse grupo de pacientes. Morte por infarto agudo do miocárdio (IAM) foi maior em pacientes com níveis elevados de cálcio e fósforo; o que corrobora a implicação de calcificação dos vasos como fator de risco para IAM[33]. O sistema vascular dos pacientes jovens em hemodiálise sofre deterioração precoce como demonstra estudo que observou calcificação coronariana freqüente nesse subgrupo de pacientes[34,35,36].

Além do cálcio, do fósforo e do PTH destaca-se também a associação de níveis elevados da fosfatase alcalina na monitorização da doença mineral e óssea nos renais crônicos. O estudo de Sardiwal e col. mostrou que a mensuração da fosfatase alcalina sofre menos variação biológica que o PTH para diagnóstico de doença óssea nesses pacientes[37]. A presença de insuficiência cardíaca em portadores de DRC associou-se com elevados níveis de fosfatase alcalina óssea em modelo univariado, entretanto essa associação não foi comprovada em modelo múltiplo[38].

O nível do PTH possui relação com tempo de terapia de substituição renal[39,40]. Em estudo transversal, níveis de PTH acima de 500 pg/mL associaram-se a maiores níveis de massa ventricular[41]. Outro estudo transversal observou que no subgrupo de pacientes com PTH acima de 280 pg/mL houve correlação estatística entre seus níveis e o grau de hipertrofia ventricular[31]. Importante frisar que estudos realizados em pacientes em diálise no Japão, identificaram que a faixa de PTH com melhor sobrevida daqueles em hemodiálise foi de 180 a 359 pg/mL[32,42].

3.1.3 Uso da Vitamina D

A queda da produção de vitamina D nos renais crônicos estimula o sistema renina-aniotensina-aldosterona em nível tecidual[43,44], que é um dos responsáveis pela remodelação cardiovascular. Desta forma observou-se, em estudo feito com análogo de vitamina D (Paricalcitol), que há atenuação dessas alterações cardiovasculares com o seu uso[45].

A deficiência de vitamina D é altamente prevalente no estagio final da doença renal e tem sido associada com aterosclerose, disfunção endotelial e HVE. Portanto, observou-se que terapia com ergocalciferol causou benefício vascular aos renais crônicos[46]; além disso, essa terapia está associada com diminuição de níveis plasmáticos de moléculas de adesão vascular proporcionando cardioproteção[47]. Esse mesmo tratamento associou-se a redução da massa cardíaca e diminuição da dispersão do intervalo QT no eletrocardiograma[48]. Já outro estudo mostrou que o uso de colecalciferol em renais crônicos sem hiperparatireoidismo, induziu redução da massa cardíaca, o que mostra que há uma ação direta dessa vitamina na remodelação reversa, independente de sua ação no hormônio da paratireóide[47].

3.1.4 Sobrecarga de Volume

Na investigação de fatores envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda dos pacientes em hemodiálise, estudo do nosso serviço analisou 50

pacientes, e observou que aqueles cujo ganho interdialítico era maior apresentavam índice de massa ventricular esquerda maior, independentemente do controle pressórico[49]. Nesse mesmo estudo observou-se que o grupo cujo IMVE era menor apresentava tendência a maior descenso noturno da PA na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 44 horas.

Assim, parece que a hipervolemia por si só pode possuir impacto negativo na sobrevida dos pacientes em hemodiálise. Agarwal e col. avaliaram o volume plasmático relativo em hemodiálise[50]. Seus achados reforçam a idéia de que esse possui impacto relevante na sobrevida cardiovascular em comparação com volume de ultrafiltração.

Em 1998, Ozkahya e cols. obtiveram regressão da hipertrofia ventricular em 15 renais crônicos em hemodiálise com restrição hidrossalina estrita e ultrafiltração adicional[12].

Em estudo realizado por Ozdogan e cols. em 8 centros de hemodiálise, submetendo 555 pacientes a um rigoroso controle de volume que constituiu em: ingestão de sal diária de 5g e intensa ultrafiltração com intuito de manter pressão arterial pré-diálise de 140x90 mmHg sem anti-hipertensivos; observou-se que o fator "ganho interdialítico" reflete o estiramento intermitente que o átrio esquerdo sofre pela hipervolemia entre as sessões de diálise o que causa remodelação atrial[51]. Importante destacar que o aumento atrial foi forte fator preditor de mortalidade nos pacientes desse estudo.

Realizando controle intensivo do estado de hidratação de 218 pacientes em hemodiálise com base em dieta e ultrafiltração rigorosa, Ozkahya e col. obtiveram diminuição de ganho inter-dialítico e controle pressórico sem necessidade de anti-hipertensivos[52]. Esses autores observaram também melhora substancial da cardiomegalia (pelo índice cardiotorácico). Essa abordagem resultou em sobrevida significativamente superior quanto comparada com outros estudos (mortalidade de 68,2 por 1000 pacientes-ano). A mortalidade foi maior entre os pacientes que apresentavam maior índice cardiotorácico. Assim, esses autores concluíram que o controle da volemia normalizou a pressão arterial o que se associou a redução do índice cardiotorácico e a substancial melhora da sobrevida[52].

3.1.5 Freqüência e Tempo da Hemodiálise

Metanálise recente observou que ao se converter a hemodiálise convencional a diálise convencional estendida ou diálise diária ocorre redução da massa ventricular cardíaca[53]. A referida hemodiálise diária tem demonstrado ser capaz de produzir controle adequado da pressão arterial na doença renal terminal[53,54,55,56,57].

Woods e col. relataram que 75% dos pacientes submetidos à hemodiálise diária tinham pressão arterial normal sem a necessidade de anti-hipertensivos após 1 ano dessa prescrição dialítica, além de observar redução do volume extracelular e do IMVE. Nesse trabalho houve correlação significativa entre: volume extracelular, pressão arterial sistólica e IMVE[54].

Dessa maneira, é comum observar ligação entre hipertensão e hemodiálise; cujcs fatores envolvidos incluem: expansão do volume extracelular e aumento da resistência arterial sistêmica[58]. Adicionalmente a este estímulo hemodinâmico, mediadores urêmicos e remodelação ventricular atuam de forma simultânea resultando em aumento da massa do ventrículo esquerdo caracterizado pelo alargamento do diâmetro final na diástole e/ou aumento da espessura da parede ventricular, o que produz combinação de HVE concêntrica e excêntrica[59].

3.1.6 Pressão Arterial

A patogênese da hipertensão na doença renal crônica é multifatorial e apenas uma pequena porcentagem de pacientes com DRC tem controlada a sua pressão arterial, mostrando pobre aderência ao tratamento e controle insuficiente do estado de volume. Primeiramente, é importante identificar qual mensuração da pressão arterial reflete melhor o impacto cardiovascular nos pacientes em hemodiálise, a saber: aferições realizadas no pré-dialítico, pós-dialítico, média da MAPA da pressão arterial ou mensuração residencial.

Agarwal e cols. analisaram 326 pacientes e observaram que a mensuração da pressão arterial fora da unidade de diálise possuía maior

significado prognóstico na mortalidade que as aferições dentro da unidade[60]. Muitos autores afirmam que possa haver uma relação em U entre o grau de hipertensão em diálise e eventos cardiovasculares; ou seja, extremos de pressão arterial tanto baixa como alta correlacionaram-se com mortalidade[11,61,62].

A HAS sendo outro fator de risco estabelecido para HVE em pacientes em hemodiálise, alguns estudos observaram relação direta significativa entre IMVE e pressão arterial sistólica pós-diálise durante um mês, e média de pressão arterial diastólica (PAD) na MAPA[63]. Esse e outros estudos buscam a solução para reversão desta remodelação cardíaca em diálise, dissecando os fatores relacionados ao seu desenvolvimento.

Martin e cols. analisaram 45 pacientes em hemodiálise sob medida de pressão arterial pela MAPA de 44 horas e ecocardiografia. Observaram que a MAPA de 44 horas apresentou melhor associação com mortalidade e hipertrofia ventricular do que a MAPA de 24h[64].

Estes dados, tomados em conjunto, demonstram que a hipertensão arterial evolui de forma paralela com a hipertrofia ventricular esquerda[26]. Além desses citados, há outros trabalhos que correlacionaram HVE e hipertensão arterial[63].

Dada importância do controle de PA na diálise, é freqüente o uso de anti-hipertensivos em diálise. Em nosso serviço, no decorrer das duas ultimas décadas o que se observa é uma redução progressiva da pressão arterial com uso cada vez mais freqüente de betabloqueadores e anti-hipertensivos com ação no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e conseqüente redução progressiva da massa ventricular nesses anos (dados próprios não publicados). Dessa forma, passaremos a discorrer sobre o uso dessas medicações.

3.1.7 Bloqueio do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Muitos pacientes quando chegam à fase dialítica da doença renal terminal encontram-se sob extensas prescrições medicamentosas. O principal objetivo do tratamento no pré-diálise é prolongar a sobrevida renal atenuando todos os marcadores de progressão da doença renal: proteinúria, hipertensão,

anemia, osteodistrofia, dentre outras manifestações anormais. Terapia específica para a maioria das doenças renais é escassa e as opções terapêuticas inespecíficas disponíveis para a nefroproteção e tratamento da DRC incluem: melhor controle da pressão arterial, bloqueio do SRAA e correção dos fatores de risco cardiovascular[65].

A doença cardiovascular é a principal causa de morte desse grupo de pacientes e acumulam-se evidências de que o SRAA desempenha um papel crucial na patogênese da lesão aterosclerótica[66,67,68]. Ainda, o efeito deletério da aldosterona ocorre de várias maneiras, a saber: potencializa o efeito da angiotensina II, aumenta o influxo de sódio na musculatura lisa dos vasos, inibe a captação de norepinefrina na musculatura lisa dos vasos e miocárdio, participa na hipertrofia de células da musculatura lisa dos vasos, modula o efeito da angiotensina II na expressão do ativador de plasminogênio, estimula síntese de fator de crescimento beta-1, gera radicais livres e produz disfunção endotelial[67].

3.1.7.1 Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

Além do papel no controle da progressão da falência renal em seu estágio final, os IECA possuem potencial ação protetora para eventos cardiovasculares em renais crônicos dialíticos. Algumas drogas obtiveram efeito satisfatório na redução da remodelação cardíaca.

Em um estudo realizado com fosinopril em pacientes em diálise, observou-se que este está relacionado com regressão de massa ventricular em renais crônicos, além de demonstrar tendência na queda da mortalidade[69,70].

3.1.7.2 Bloqueadores do Receptor da Angiotensina II

Estudo japonês demonstrou que a prescrição de bloqueador de receptor de angiotensina II em pacientes em hemodiálise resultou em controle pressórico e reversão da remodelação cardíaca[71]. Nesse estudo, Mitsuhashi e cols. observaram redução significativa de IMVE, velocidade da onda de pulso braquial e

tibial e peptídeo natriurético nos que foram medicados com losartan em comparação com grupo controle.

No que se refere ao impacto na sobrevida cardiovascular dos pacientes em diálise, outro estudo realizado por Takahashi e cols. observou que os pacientes em uso de cardesartan apresentaram menos eventos de mortalidade cardiovascular em relação ao grupo controle[72].

3.1.7.3 Bloqueio da Aldosterona

Apesar do temor de que o uso de espironolactona em renais crônicos em diálise possa causar hipercalemia, estudos com essa população demonstraram que a incidência dessa complicação não é maior que na população com função renal normal[73].

Nas duas últimas décadas, testemunhamos a afirmação de um paradigma marcante com relação ao amplo efeito da aldosterona: além de mediar a retenção de sódio, também atua diretamente na remodelação cardíaca, fibrose miocárdica e ação em barorreceptores[74]. Recentemente observou-se a eficácia do bloqueio da aldosterona na redução da proteinúria e progressão da doença renal[75]. Essas ações se baseiam nas propriedades endócrinas da aldosterona caracterizadas pela ação não-genômica de modificação da função endotelial, remodelação vascular e formação de colágeno[76]. Portanto, o que mais chama atenção é seu efeito sobre superfície de certos tecidos e endotélio, que contribuem substancialmente na fisiopatologia da insuficiência cardíaca e disfunção renal[68,77].

Seu uso associado ao bloqueador de receptor de angiotensina II (BRA) e IECA nos pacientes renais crônicos em diálise deve vencer a barreira do preconceito, citado acima, devido potencial benefício cardiovascular nesse grupo, no qual o uso isolado de BRA ou IECA apenas não consegue total bloqueio da ação da aldosterona no curso da remodelação cardíaca. Com esse conceito, introduzir bloqueadores de receptores mineralocorticoides pode ser o modo pelo qual se consiga bloquear de forma mais completa os fatores da remodelação cardíaca.

Desta forma é importante esclarecer quais os benefícios e efeitos colaterais desse tipo de bloqueio do SRAA.

Bomback e cols. e Navaneethan e cols. observaram que acrescentar bloqueadores de receptores de mineralocorticoides ao BRA ou IECA causava diminuição de proteinúria e aumentava o risco de hipercalemia com taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 30mL/min/1,73m² [75,78]. Esses pesquisadores observaram que aqueles pacientes com disfunção de VE tiveram maior sobrevida; porém esse efeito cardiovascular não foi demonstrado em pacientes com TGF menor que 60mL/min/1,73m². Ainda, não há dados para interpretação da sobrevida renal e mortalidade em longo prazo.

Estudo comparando o efeito da espironolactona em pacientes em diálise, com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) moderada ou grave, cuja fração de ejeção era menor que 45%, observou aumento da fração ejeção e diminuição da massa ventricular esquerda em relação a grupo placebo cuja massa ventricular teve evolução inversa. A calemia não foi significantemente elevada em ambos os grupos[74].

3.2 Conseqüências da Remodelação Reversa

Com esse arsenal de tratamento da hipertrofia ventricular esquerda, que é a manifestação clinica que mais se relaciona com mortalidade em diálise, estudo observou que a reversão dessa manifestação, além da melhora da função ventricular, apresentou resposta positiva na sobrevida desses pacientes[79].

Metanálise, que verificou o efeito da hemodiálise estendida sobre a função ventricular, observou que a redução da HVE obtida com essa modalidade terapêutica acompanhou-se de melhora da fração de ejeção[53].

3.3 Impacto na Qualidade de Vida

Em pacientes em diálise, o distúrbio da auto-imagem alimenta a morbidade psicológica, levando a ansiedade e depressão. Preza-se importante o esclarecimento da rotina de cada tipo de diálise, a via de diálise e conseqüências

físicas[80]. Considerando que o ser humano é intrinsecamente sociável dentro do contexto em que vive; outro estudo observou que os pacientes em diálise possuem alta restrição na participação social. Fatores são considerados limitadores à vida social dos renais crônicos em diálise, são eles: distúrbio musculoesquelético, idade e estresse psicológico; os quais agregam várias comorbidades[81].

Tem sido observado que conforme ocorre à progressão da insuficiência renal, a qualidade de vida desses pacientes se deteriora. Muitos são os fatores apontados como determinantes dessa deterioração; a saber: taxa de filtração glomerular menor que 45 mL/min/1,73 m², idade maior que 61 anos, doença cardiovascular, diabetes, Proteína C Reativa maior que 5 mg/L, hemoglobina menor que 11 mg/mL, hipoalbuminemia e sobrepeso. Em conjunto com a progressão da insuficiência renal (do estágio 1 ao 5), doença cardiovascular, diabetes e estado microinflamatório emergiram como importantes preditores de comprometimento da qualidade de vida[82].

A presença da HVE nos pacientes em diálise associa-se a piora de qualidade de vida, uma vez que pode induzir aumento dos episódios de hipotensão durante as sessões e piora a tolerância ao exercício e maior número de internações que são causadas pela disfunção ventricular que acompanha a HVE nessas situações. Cabe perguntar se a reversão da HVE nesses pacientes pode acompanhar-se de melhora da qualidade de vida. Estudo comparando hemodiálise convencional (3 vezes por semana) e hemodiálise diária noturna; observou que essa ultima reduziu a massa ventricular esquerda, a necessidade de anti-hipertensivos e alguns parâmetros do metabolismo mineral; melhorando itens selecionados de qualidade de vida[83]. Se a melhora da HVE foi causa ou epifenômeno em relação à melhora da qualidade de vida, é assunto a ser discutido.

3.4 Impacto na Mortalidade

Na busca pela reversão da remodelação cardíaca, algumas medidas foram consagradas no tratamento dos renais crônicos em diálise: controle de PA,

controle da volemia, controle do hiperparatireoidismo, controle da anemia, utilização de bloqueadores do SRAA.

Tanto na população geral quanto em renais crônicos em diálise a hipertrofia ventricular esquerda demonstra risco de morte com fatores clínicos que podem ser reversíveis: anemia, hipoalbuminemia, hipertensão e coronariopatia; portanto tratada a HVE podemos ter resultado surpreendente na sobrevida desses pacientes [1,4,5].

O controle da hipertensão em renais crônicos mostrou mudança positiva na remodelação cardíaca e conseqüente melhora na sobrevida desses pacientes[84,85]. Neste controle observou-se que o uso do IECA nos renais crônicos além de controlar a hipertensão foi importante na reversão da massa cardíaca tendo potencial impacto na sobrevida em diálise[69].

Trabalho de nosso grupo observou que pacientes que diminuíram a massa cardíaca em seguimento de um ano, apresentaram no seguimento subseqüente menor mortalidade cardiovascular . Estes são dados apresentados no presente trabalho que serão expostos a seguir.

4. Pacientes e Métodos

Foram incluídos pacientes consecutivos acompanhados no serviço de hemodiálise no Hospital das Clínicas de Botucatu-UNESP cujos dados de exame clínico, laboratoriais e de dois ecocardiogramas consecutivos, estivessem disponíveis para análise em seu prontuário. O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos sob o número: 3.374/2009.

4.1 Delineamento

Estudo retrospectivo longitudinal unicêntrico, incluindo pacientes consecutivos, no período de junho de 2000 a dezembro de 2008, e seguidos até 2012. É rotina da Unidade de diálise do HC-UNESP, desde o ano 2000, realizar avaliação ecocardiográfica periódica dos pacientes com DRC em tratamento hemodialítico. Assim, coletaram-se dados de todos os portadores de DRC em tratamento por hemodiálise cuja ecocardiografia (ECO), estivava disponível no prontuário, em dois momentos diferentes (INICIAL e FINAL), e avaliou-se a evolução desses dados.

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

GRUPO 1: Os que mantiveram ou que aumentaram a massa ventricular.

GRUPO 2: Os que tiveram sua massa ventricular reduzida durante o seguimento;

Esses grupos foram comparados com relação a dois desfechos: mortalidade cardiovascular e fatores clínicos que poderiam influenciar a evolução da massa ventricular.

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de inclusão:

1. Pacientes renais crônicos com idade superior a 18 anos, em programa de hemodiálise por 2 meses ou mais, antes da avaliação inicial.
2. Pacientes com dois ECOs no período de estudo, no intervalo de oito e quatorze meses, entre as duas avaliações.

Critérios de exclusão:

1. Evidência de discinesias ventriculares em ecocardiografia.
2. Doença valvar moderado ou grave.
3. Ecocardiografia de qualidade técnica insatisfatória.
4. Portadores de miocardiopatias de outras causas que não hipertensivas ou urêmicas.
5. Portadores de doenças com baixa expectativa de vida, quais sejam: neoplasias e cirrose hepática.
6. Transplante renal entre a primeira e segunda avaliação ecocardiográfica.

4.3 Avaliação Ecocardiográfica

Os exames Doppler-ecocardiográficos foram realizados por três examinadores sem conhecimento prévio do grupo a que pertencia o paciente. Entre os examinadores do grupo de ecocardiografia, a variabilidade inter-observador é menor que 5% para medidas monodimensionais e, menor que 10% para medidas de tempo derivadas do Doppler e medidas bidimensionais.

Foram utilizados os equipamentos Sono 2000®, da Hewlett Packard ou HDI 5000® Sono CT, da Philips, ambos dotados de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0 - 3,5 MHz e sistema de registro de imagens.

Com o paciente em decúbito lateral esquerdo, ajustou-se o transdutor no terceiro ou quarto espaço intercostal esquerdo, a aproximadamente 2 cm da borda esternal para análise do corte paraesternal, eixo curto. Nessa posição obteve-se a imagem transversal do VE em ecocardiografia bidimensional seguida de imagem monodimensional. Foram anotados os seguintes dados: diâmetro da cavidade em sístole e diástole, espessura da parede posterior e do septo em sístole e diástole, átrio esquerdo e aorta em sístole. Por meio da técnica de Doppler, obtiveram-se os fluxos transvalvar mitral e aórtico. Foram analisados as velocidade das ondas E e A ao nível da válvula mitral, o tempo de desaceleração da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico. Com estes dados foram calculadas as espessuras relativas do ventrículo esquerdo, a relação entre átrio esquerdo e aorta, a massa ventricular esquerda, o índice de massa

ventricular esquerdo, a porcentagem de encurtamento do diâmetro ventricular, o débito cardíaco e o índice cardíaco.

As imagens foram obtidas seguindo-se as recomendações da European Association of Echocardiography[86] e do Consenso Canadense de Análise de Fluxos[87] a partir de cortes ecocardiográficos convencionais e posicionando-se o transdutor conforme a descrição abaixo:

a) na borda paraesternal esquerda, após rotação de 90° do transdutor do plano paraesternal eixo longo, foi obtido o plano de eixo curto. Com o curso posicionado no centro da cavidade do VE, no plano dos músculos papilares, perpendicularmente à superfície endocárdica do septo interventricular (SIV), foi registrada a imagem unidimensional da cavidade ventricular. Nessa posição foram obtidas as seguintes medidas: diâmetro diastólico final do VE (DDVE), diâmetro sistólico final do VE (DSVE), parede posterior diastólico do VE (PPD). Em seguida o transdutor foi angulado levemente no sentido cefálico para se obter o plano dos vasos da base. O cursor foi posicionado no centro e perpendicular às paredes do átrio esquerdo (AE) e raiz da aorta (Ao) para obtenção da imagem unidimensional e foram obtidas as medidas do diâmetro sistólico do AE e diastólico da Ao; Essas dimensões foram utilizadas para cálculo de:
   - Massa do VE (MVE, g) = $0,8x\{1,04[(DDVE+PP+SIV)^3-(DDVE)^3]\} +0,6$
   - Índice de MVE/Altura (IMA, $g/m^{2,7}$) = $MVE/H^{2,7}$, sendo MVE a massa do ventrículo esquerdo e $H^{2,7}$ a altura do paciente elevada à potência de 2,7.

b) na região do impulso apical, para obter-se plano apical quatro câmaras, utilizado para análise dos fluxos intracardíacos. O indicador da amostra de volume do Doppler pulsado foi posicionado ao nível dos folhetos da valva mitral, durante a diástole com a linha do cursor colocado na direção ápex do VE-valva mitral, com ângulo mais próximo possível de zero grau, em relação ao fluxo transmitral. As avaliações dos fluxos seguiram as orientações do Consenso Canadense[87] para as medidas Doppler-ecocardiográficas, obtendo-se as seguintes variáveis:

- velocidade máxima do fluxo de enchimento ventricular rápido (pico da onda E em cm/seg); velocidade máxima do fluxo de enchimento tardio, após a contração atrial (pico da onda A em cm/seg);
- tempo de desaceleração da onda E (TDE) em milissegundos (ms), correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e a sua extrapolação para a linha de base.

c) colocando-se o indicador da amostra de volume mais medialmente, logo abaixo da valva aórtica e ainda com o Doppler pulsado, foram obtidas as curvas simultâneas de fluxo nas vias de saída e de entrada do VE. O intervalo de tempo entre o final do fluxo sistólico (fechamento da valva aórtica) e o início do fluxo transmitral (abertura da valva mitral) corresponde ao tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV) em ms.

d) nas mesmas posições de duas e quatro câmaras descritas acima foram obtidos como eixos máximos, transversal e longitudinal, no plano apical, ao final da sístole ventricular para dimensões do átrio direito (AD, cm).

4.4 Determinação da Pressão Arterial de Consultório

A aferição da pressão arterial (PA) foi realizada imediatamente antes e imediatamente após cada sessão de hemodiálise pelo método esfigmomanométrico com técnica auscultatória. As aferições de pressão arterial antes do procedimento hemodialítico são procedimentos rotineiros realizados pela equipe de enfermagem. Foram anotadas as pressões arteriais das últimas 10 sessões de hemodiálise realizadas antes da ecocardiografia.

4.5 Medidas Antropométricas

Para a aferição do peso e altura foi utilizada balança antropométrica com estadiômetro. A balança foi nivelada e tarada a cada aferição. A determinação da estatura foi realizada apenas uma vez e o peso aferido antes e após cada sessão de hemodiálise. Foram anotados os pesos antes e após hemodiálise das últimas 20

sessões que precediam a realização da ecocardiografia. Foram calculados: índice de massa corpórea (IMC)[88], área de superfície corporal (ASC)[89]e água corporal total[90].

4.6 Variáveis do Protocolo de Estudo:

Foram avaliados os seguintes dados clínicos: idade, sexo, altura, peso, volume corporal, índice de massa corporal, área de superfície corpórea, tempo decorrido entre os momentos inicial e final.

Os dados ecocardiográficos avaliados foram: ventrículo esquerdo diastólico (VED); ventrículo esquerdo sistólico (VES); fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (DELTA); parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole (PPD); septo interventricular em diástole (SIVD); espessura relativa do ventrículo esquerdo (ERVE); massa ventricular esquerda (MVE); índice de massa ventricular esquerda (IMVE); índice de massa ventricular esquerda indexada pela altura elevada a 2,7 (IMA); átrio esquerdo (AE); aorta (AO); quociente da divisão do átrio esquerdo pela aorta (AE/AO).

Foram avaliados os seguintes dados hemodialíticos: índice de eficiência de hemodiálise por intermédio da fórmula de Daugirdas[91] (Kt/V), pressão arterial sistólica no início da sessão, pressão arterial diastólica no início da sessão, pulso no início da sessão, ganho interdialíticoe tempo de sessão.

Os dados bioquímicos avaliados foram: cálcio, fósforo, produto cálcio e fósforo, hormônio da paratireóide (PTH), albumina e creatinina, os dados hematológicos registrados foram o hematócrito e a hemoglobina.

Foram anotados também medicamentos usados pelos pacientes: inibidores da enzima conversora da angiotensina, beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, clonidina, minoxidil, digital, isossorbida, quelantes de fósforo, estatinas, ácido acetil salicílico (AAS), calcitriol e eritropoetina.

5. Análise Estatística

Os métodos estatísticos empregados foram os testes do Qui-Quadrado e o teste exato de Fisher para a comparação de freqüências. Para comparar variáveis numéricas, que se apresentavam apenas no momento zero, utilizou-se o teste "t" para amostras independentes ou, teste de Mann-Withney de acordo com o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Para a análise das variáveis numéricas, que foram reavaliadas no decorrer do estudo, empregou-se a análise de variância de duas vias para medidas repetidas quando essas variáveis apresentavam distribuição normal. Para as demais se utilizou delineamento em medidas repetidas considerando os efeitos de grupo, momento e grupo *versus* momento utilizando um modelo linear generalizado com distribuição gama seguido de teste de comparação múltipla para a interação grupo *versus* momento.

Para a avaliação do desfecho regressão de massa cardíaca foram selecionadas as variáveis com associação à reversão da hipertrofia ventricular ao nível de $p<0,1$ e utilizado o modelo de regressão logística ao nível de $p<0,05$.

Para a avaliação de desfechos cardiovasculares (sobrevida livre de desfecho cardiovascular fatal) foram selecionadas as variáveis com associação à reversão da hipertrofia ventricular ao nível de $p<0,1$ e utilizado o modelo de risco proporcional de Cox e o procedimento de exclusão progressiva de variáveis preservando-se as variáveis associadas ao desfecho ao nível de $p<0,05$.

Foi traçada curva ROC (receiving operator characteristic) para avaliar o poder discriminatório do valor do PTH com relação à presença de remodelação reversa e estabelecer um ponto de corte de acordo com o índice de Youden (maior soma de sensibilidade e especificidade).

Os dados foram expressos em média ± desvio padrão, e em todos os testes foi definido significância estatística quando o valor de p foi inferior a 0,05.

6. Resultados

Foram avaliados 154 pacientes; desses 26 apresentavam ecocardiografia de qualidade técnica insatisfatória, 6 apresentavam discinesia ventriculares e 2 valvopatias graves. Não repetiram o segundo exame 12 pacientes por morte, 8 por transplantes e 17 por motivos diversos. Além desses, 6 pacientes foram excluídos por cirrose hepática ou neoplasia terminais. Desta forma, num total de 154 pacientes,77 foram elegíveis para análise do trabalho.
A média de idade foi de 54±13,8 anos, com 33 mulheres (43%), 55 caucasianos, 20 afro-descendentes e 2 asiáticos. Os grupos foram homogêneos quanto às características sociodemográficas listadas, bem como quanto às características de constituição corpórea e de duração de cada sessão de hemodiálise tanto no momento inicial como no momento final (tabela 1).

No momento inicial, observa-se que os grupos diferiram quanto à massa ventricular, dimensão diastólica do VE, espessuras das paredes septal e posterior do VE em diástole. Essas diferenças ecocardiográficas entre os dois grupos não foram observadas no momento final. O grupo com progressão da HVE, durante o período de evolução, não apresentou alteração do diâmetro do átrio esquerdo entre os dois momentos. Enquanto que, no grupo 2, a dimensão do átrio esquerdo reduziu, como mostra a tabela 2. Apesar da evolução divergente da geometria cardíaca entre os dois grupos, a performance sistólica ventricular (tabela 2) bem como os dados de Doppler (tabela 3) não apresentaram diferença entre os dois momentos ou entre os grupos.

Quanto aos dados laboratoriais observou-se que, no momento inicial, os grupos eram semelhantes; mas, no decorrer da evolução, o PTH destacou-se em relação aos demais dados, apresentando maior valor entre os que progrediram a HVE (tabela 4).

A tabela 5 mostra uma análise *post-Hoc* do comportamento da massa ventricular esquerda associada à evolução do PTH. Os pacientes que iniciaram o seguimento com PTH inferior à mediana foram divididos em pacientes que mantiveram o PTH inferior à mediana ou que apresentaram aumento deste e os pacientes que iniciaram o seguimento com PTH superior à mediana foram divididos em pacientes que mantiveram o PTH superior à mediana ou que apresentaram redução deste.

Observa-se que entre os pacientes que apresentavam PTH mais elevado e evoluíram com redução desse hormônio, houve regressão da HVE.

A tabela 6 mostra regressão logística cuja variável desfecho é a reversão da massa cardíaca, na qual observa-se que apenas o uso do IECA apresentou associação estatisticamente significante.

A curva ROC entre nível de PTH ao final do seguimento e regressão ou progressão da HVE apresentou área sob a curva de 0,661 com intervalo de confiança (95%) de 0,540 a 0,782, p=0,014 (figura 1). O ponto de corte do PTH correspondente a maior soma de especificidade e sensibilidade ("Yuden index") foi de 160 pg/mL. Nesse ponto a especificidade para predição de reversão da massa cardíaca foi de 0,82 e sensibilidade foi de 0,48. O ponto de corte do PTH correspondente à intersecção da curva ROC com a diagonal foi de 247,5 pg/mL. Nesse ponto a especificidade para predição da reversão da massa cardíaca foi de 0,564 e sensibilidade foi de 0,575.

Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos 1 e 2 (tabela 7) com relação à pressão arterial. Como também não houve associação estatisticamente significante entre progressão da HVE e ganho interdialítico.

Quanto aos medicamentos empregados, observou-se, apenas no momento final, as seguintes diferenças entre os grupos: o grupo 2 foi mais freqüentemente medicado com IECA e menos calcitriol que o grupo 1, conforme a tabela 8.

A regressão da HVE associou-se a menos desfechos cardiovasculares fatais. A tabela 9 mostra o resultado de regressão múltipla de Cox, ajustando o risco relativo para as variáveis de confusão que diferiram estatisticamente entre os grupos. Mesmo ajustado para o valor do PTH, a regressão da HVE manteve associação estatisticamente significante com redução da mortalidade. A figura 2 mostra a curva de mortalidade de causa cardiovascular de acordo com a regressão ou progressão da HVE, no modelo ajustado para o valor do PTH.

Tabela 1. Variáveis clínicas dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento final

	GRUPO 1 (n=37)	GRUPO 2 (n=40)	*p*
MOMENTO INICIAL			
Sexo masculino (%)	57	55	
Idade (anos)	53 ±12,9	55±14,1	0,48
Altura (cm)	162 ±8,6	160 ±9,3	0,34
Peso (kg)	62 ±13,5	61±12,4	0,75
Volume (L)	40 ±10,7	39 ±9,8	0,82
IMC (kg/cm^2)	23 ±3,9	24 ±4,4	0,69
ASC (m^2)	1,6±0,20	1,6±0,18	0,55
Duração sessão (horas)	4±0,4	4±0,3	0,91
MOMENTO FINAL			
Peso (kg)	64 ±14,3	62 ±12,8	0,53
Volume (L)	40 ±10,5	39±9,9	0,74
IMC (kg/cm^2)	24 ±4,5	24±4,8	0,98
ASC (m^2)	1,7 ±0,20	1,6±0,18	0,51
Duração da sessão (horas)	4±0,5	4±0,4	0,77

IMC: ìndice de massa corpórea[88]; ASC: área de superfície corpórea[89]; Volume: água corporal total estimado segundo fórmula de Watson[90]; grupo 1: pacientes que apresentaram aumento ou manutenção da massa cardíaca; grupo 2: pacientes que apresentaram redução da massa cardíaca.

Tabela 2. Variáveis ecocardiográficas (monodimensional) dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento final

	GRUPO 1 (n=37)	GRUPO 2 (n=40)	*p*
MOMENTO INICIAL			
VED (mm)	48±4,9	53±6,41	0,002
VES (mm)	31±6,1	33±6,82	0,145
DELTA	0,37±0,076	0,38±0,063	0,48
PPD (mm)	10,8±1,73	12,2±2,15	0,003
SIVD (mm)	11,1±1,82	12,7±2,32	0,002
ERVE	0,46±0,087	0,48±0,099	0,32
MVE (g)	247,4±67,12	342,4±114,22	0,00004
IMVE (g/m^2)	151,8±40,29	208,1±71,17	0,00009
IMA (g/m^{2,7})	66,9±17,73	95,5±30,90	0,000006
AE (mm)	41±7,0	45±7,1	0,0067
AO (mm)	32±3,3	33±4,0	0,61
AE/AO	1,27±0,249	1,40±0,298	0,037
MOMENTO FINAL			
VED (mm)	49±6,1	47±5,8	0,14
VES (mm)	30±6,3	29±5,9	0,25
DELTA	0,39±0,066	0,39±0,059	0,64
PPD (mm)	11,7±1,58	11,4±1,81	0,45
SIVD (mm)	12,0±1,84	12,0±2,36	0,99
ERVE	0,49±0,099	0,51±0,111	0,55
MVE (g)	283,5±68,63	262,0±78,14	0,21
IMVE (g/m^2)	170,2±37,72	159,5±45,09	0,27
IMA (g/m^{2,7})	77,8±19,40	74,2±21,25	0,43
AE (mm)	41±5,5	43±5,6*	0,25
AO (mm)	33±3,9	33±4,3	0,78
AE/AO	1,27±0,185	1,32±0,231†	0,39

VED: ventrículo esquerdo diastólico; VES: ventrículo esquerdo sistólico; DELTA: Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; PPD: parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole; SIVD: septo inter-ventricular em diástole; ERVE: espessura relativa do ventrículo esquerdo; MVE: massa ventricular esquerda; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; IMA: índice de massa ventricular esquerda indexada pela altura elevada a 2,7; AE: átrio esquerdo; AO: aorta; AE/AO: quociente da divisão do átrio esquerdo pela aorta; grupo 1: pacientes que apresentaram aumento ou manutenção da massa cardíaca; grupo 2: pacientes que apresentaram redução da massa cardíaca; * p = 0,003 vs momento inicial, † p = 0,025 vs momento inicial.

Tabela 3. Variáveis ecocardiográficas (Doppler) dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento final

	GRUPO 1 (n=37)	GRUPO 2 (n=40)	*p*
MOMENTO INICIAL			
DC (L/min)	4,6±1,23	4,7±1,24	0,91
IC (L/min/m^2)	2,86±0,756	2,78±1,034	0,79
E (cm/s)	69±23,9	74±30,4	0,46
A (cm/s)	75±21,6	84±24,4	0,11
E/A	1,01±0,575	0,89±0,361	0,33
TDE (ms)	236±69,6	264±67,2	0,18
TRIV (ms)	120±26,9	123±34,4	0,76
MOMENTO FINAL			
DC (L/min)	5,1±1,18	4,4±1,72	0,24
IC (L/min/m^2)	3,19±0,698	2,69±0,905	0,11
E (cm/s)	72±29,6	64±23,0	0,24
A (cm/s)	82±15,6	80±22,1	0,59
E/A	0,89±0,362	0,86±0,413	0,76
TDE (ms)	241±59,4	244±82,0	0,88
TRIV (ms)	129±40,1	123±24,9	0,59

TEJ: tempo de ejeção ventricular na válvula aórtica; DC: débito cardíaco: IC: índice cardíaco; E: pico de velocidade de enchimento ventricular precoce; A: pico de velocidade de enchimento ventricular na sístole atrial; E/A: quociente da divisão entre E e A; TDE: tempo de desaceleração do enchimento ventricular precoce; TRIV: tempo de relaxamento ventricular isovolumétrico; grupo 1: pacientes que apresentaram aumento ou manutenção da massa cardíaca; grupo 2: pacientes que apresentaram redução da massa cardíaca.

Tabela 4. Variáveis laboratoriais dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento final

	GRUPO 1 (n= 37)	GRUPO 2 (n= 40)	*p*
MOMENTO INICIAL			
PTH (pg/mL)*	369 ±328	309 ±298	0,44
Beta2microglobulina (mg/dL)	29±9,6	29±13,6	0,95
Creatinina (mg/dL)	10,4±2,82	10,2±2,75	0,82
Hematócrito (%)	32±4,8	32±4,2	0,79
Albumina (g/dL)	3,7±0,30	3,7±0,51	0,99
Cálcio corrigido (mg/dL)	9,4±0,75	9,4±1,03	0,81
Fósforo (mg/dL)	5,3±1,58	5,4±1,91	0,90
$CaXPO_4$	48,3±15,26	49,7±19,99	0,74
KTV	1,39±0,365	1,30±0,264	0,21
MOMENTO FINAL			
PTH (pg/mL)*	464 ±459	295 ±325	0,02
Beta2microglobulina (mg/dL)	31±11,3	29±12,3	0,63
Creatinina (mg/dL)	10,8±3,07	10,8±3,04	0,99
Hematócrito (%)	33,5±4,55	33,4±4,12	0,92
Albumina (g/dL)	3,7±0,35	3,7±0,37	0,59
Cálcio corrigido (mg/dL)	9,3±0,84	9,4±0,73	0,73
Fósforo (mg/dL)	5,3±1,71	5,0±1,63	0,44
$CaXPO_4$	47,7±15,42	45,4±16,12	0,53
KTV	1,40±0,290	1,37±0,288	0,67

PTH: hormônio da paratireóide; $CaXPO_4$:produto cálcio com o fósforo; KT/V: índice de eficiência de hemodiálise através da fórmula de Daugirdas[91]. *Dados expressos em mediana (intervalo inter-quantitativo). Grupo 1: pacientes que apresentaram aumento ou manutenção da massa cardíaca; grupo 2: pacientes que apresentaram redução da massa cardíaca.

Tabela 5. Associação da evolução do PTH com o comportamento da massa ventricular esquerda

		PTH (pg/mL) Momento		IMA (g/m^{2,7}) Momento		*p*
		0	1	0	1	
PTH⇓⇒⇓	(n=23)	94±58,2	94±62,3	84±24,9	76±20,4	0,07
PTH⇓⇒⇑	(n=15)	137±64	371 ±152	79±27,3	74±20,2	0,45
PTH⇑⇒⇓	(n=11)	482±250	121±59	94±32,9	79±21,5	0,02
PTH⇑⇒⇑	(n=26)	608±306,9	436±471,6	77±32,7	75±21,7	0,70

Os pacientes que iniciaram o seguimento com PTH inferior à mediana foram divididos em pacientes que mantiveram o PTH inferior à mediana (PTH⇓⇒⇓) ou que apresentaram aumento deste (PTH⇓⇒⇑) e os pacientes que iniciaram o seguimento com PTH superior à mediana foram divididos em pacientes que mantiveram o PTH superior à mediana (PTH⇑⇒⇑) ou que apresentaram redução deste (PTH⇑⇒⇓).

Tabela 6. Associação ajustada por regressão logística de diferentes fatores de risco à reversão da Hipertrofia Ventricular Esquerda

	p	RC	IC: 95.0%	
			Inferior	**Superior**
PTH (pg/mL)	0,055	1,002	1,000	1,003
Uso de Calcitriol	0,108	2,929	0,790	10,851
Uso de AAS	0,096	0,363	0,110	1,196
Uso de IECA	0,011	0,198	0,057	0,685

PTH: Hormônio da paratireoide ao final do segmento; AAS: acido acetil salicilico; IECA: Inibidor de enzima conversora de angiotensina; RC: Razão de chance; IC: Intervalo de confiança.

Tabela 7. Variáveis Pressóricos e Ganho Interdialítico dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento final

	GRUPO 1 (n= 37)	GRUPO 2 (n= 40)	*p*
MOMENTO INICIAL			
FC bpm	74±9,0	70±12,0	0,38
PAS (mmHg)	143±14,2	147±17,7	0,28
PAD (mmHg)	88±7,3	88±9,9	0,99
PP (mmHg)	55±10,0	59±12,0	0,12
GID (L)	2,65±0,867	2,67±1,492	0,96
MOMENTO FINAL			
FC bpm	72±9,2	73±9,3	0,74
PAS (mmHg)	145±12,5	144±15,9	0,75
PAD (mmHg)	89±7,1	87±9,8	0,42
PP (mmHg)	57±9,7	57±9,9	0,80
GID (L)	3,13±1,890	2,70±1,222	0,24

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PP: pressão de pulso; GID: ganho interdialítico; grupo 1: pacientes que apresentaram aumento ou manutenção da massa cardíaca; grupo 2: pacientes que apresentaram redução da massa cardíaca.

Tabela 8. Medicações em uso dos pacientes analisados divididos em dois grupos no momento inicial e no momento final

	GRUPO 1 (n= 37)	GRUPO 2 (n= 40)	*p*
MOMENTO INICIAL			
IECA (%)	43	44	0,89
Beta-bloqueador (%)	14	25	0,26
Bloq. Ca (%)	23	36	0,22
Clonidina (%)	37	42	0,48
Minoxidil (%)	3	8	0,32
Digital (%)	0	0	1
Isossorbida (%)	6	0	0,15
Quelante PHO (%)	80	72	0,45
Estatina (%)	11	14	0,76
AAS (%)	23	22	0,95
Calcitriol (%)	43	36	0,72
Epoetina (UI/semana)	6514±3825,6	7541±4004	0,28
MOMENTO FINAL			
IECA (%)	23	47	0,03
Beta-bloqueador (%)	23	31	0,47
Bloq. Ca (%)	20	22	0,82
Clonidina (%)	23	33	0,33
Minoxidil (%)	8,6	5,6	0,62
Digital (%)	6	0	0,226
Isossorbida (%)	3	2,8	0,98
Quelante PHO (%)	88	75	0,14
Estatina (%)	11,4	31	0,11
AAS (%)	23	44	0,09
Calcitriol (%)	65	23	0,01
Epoetina (UI/semana)	8125±5035	8628±5472	0,70

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; Bloq. Ca: bloqueador de canal de cálcio; PHO: fósforo; AAS: ácido acetil salicílico; grupo 1: pacientes que apresentaram aumento ou manutenção da massa cardíaca; grupo 2: pacientes que apresentaram redução da massa cardíaca.

Tabela 9. Regressão de Cox adotando procedimento de exclusão progressiva e automática de variáveis ao nível de p = 0,05, mostrou efeitos independentes do hormônio da paratireóide e da regressão da massa ventricular

		p	*HR*	IC 95,0%	
				Mínimo	**Máximo**
Passo 1	**PTH (por pg/mL)**	0,203	1,001	0,999	1,004
	IECA (prescrito)	0,557	1,676	0,299	9,412
	Calcitriol (prescrito)	0,228	2,726	0,534	13,913
	AAS (prescrito)	0,881	1,255	0,064	24,437
	AE (por mm)	0,360	1,044	0,952	1,145
	IMA inicial (por g/m^{2,7})	0,404	1,017	0,978	1,057
	Grupo (2)	0,071	0,100	0,008	1,220
Passo 2	**PTH (por pg/mL)**	0,073	1,002	1,000	1,003
	IECA (prescrito)	0,559	1,672	0,299	9,365
	Calcitriol (prescrito)	0,230	2,702	0,533	13,708
	AE (por mm)	0,351	1,045	0,953	1,146
	IMA inicial (por g/m^{2,7})	0,403	1,016	0,978	1,056
	Grupo (2)	0,071	0,103	0,009	1,215
Passo 3	**PTH (por pg/mL)**	0,023	1,002	1,000	1,003
	Calcitriol (prescrito)	0,174	2,949	0,620	14,030
	AE (por mm)	0,393	1,038	0,953	1,131
	IMA inicial (por g/m^{2,7})	0,198	1,022	0,989	1,055
	Grupo (2)	0,071	0,095	0,007	1,220
Passo 4	**PTH (por pg/mL)**	0,014	1,002	1,000	1,004
	Calcitriol (prescrito)	0,148	3,085	0,669	14,220
	IMA inicial (por g/m^{2,7})	0,107	1,025	0,995	1,055
	Grupo (2)	0,071	0,100	0,008	1,214
Passo 5	**PTH (por pg/mL)**	0,013	1,002	1,000	1,003
	IMA inicial (por g/m^{2,7})	0,235	1,019	0,988	1,050
	Grupo (2)	0,030	0,078	0,008	0,783
Passo 6	**PTH (por pg/mL)**	0,017	1,002	1,000	1,003
	Grupo (2)	0,047	0,117	0,014	0,968

PTH: hormônio da paratireóide; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; AAS: ácido acetil salicílico; AE: átrio esquerdo; IMA: índice de massa ventricular esquerdo. grupo 2: pacientes que apresentaram redução da massa cardíaca; *HR: hazard ratio*.

Figura 1. Curva ROC mostrando o poder discriminatório do PTH com relação à remodelação reversa do ventrículo esquerdo. IC: intervalo de confiança

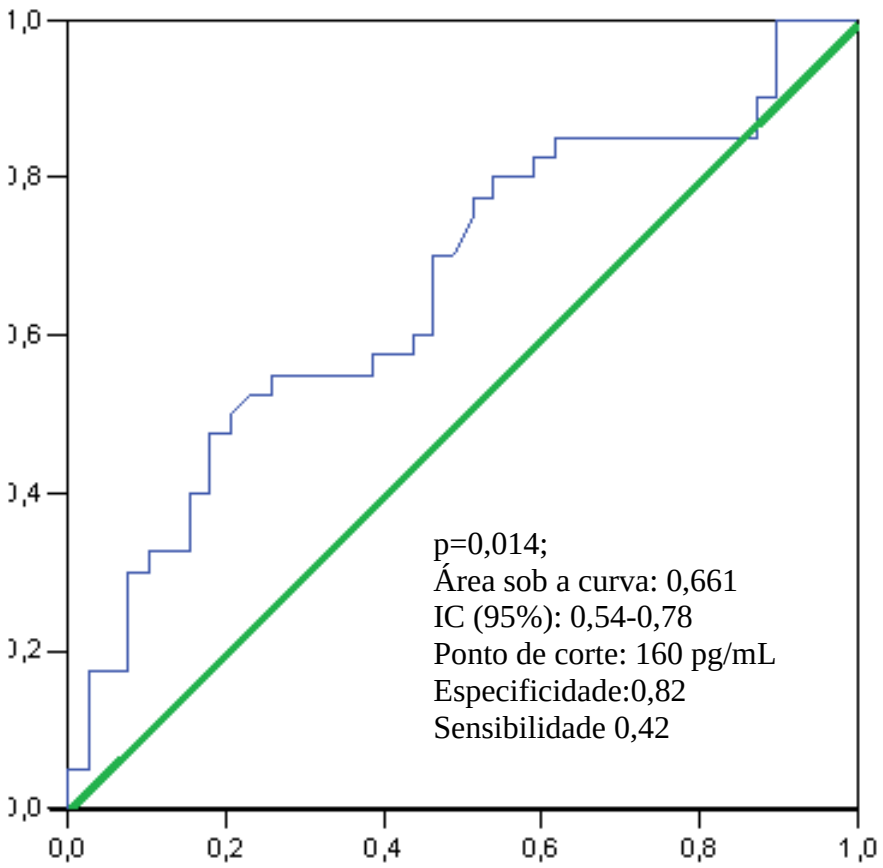
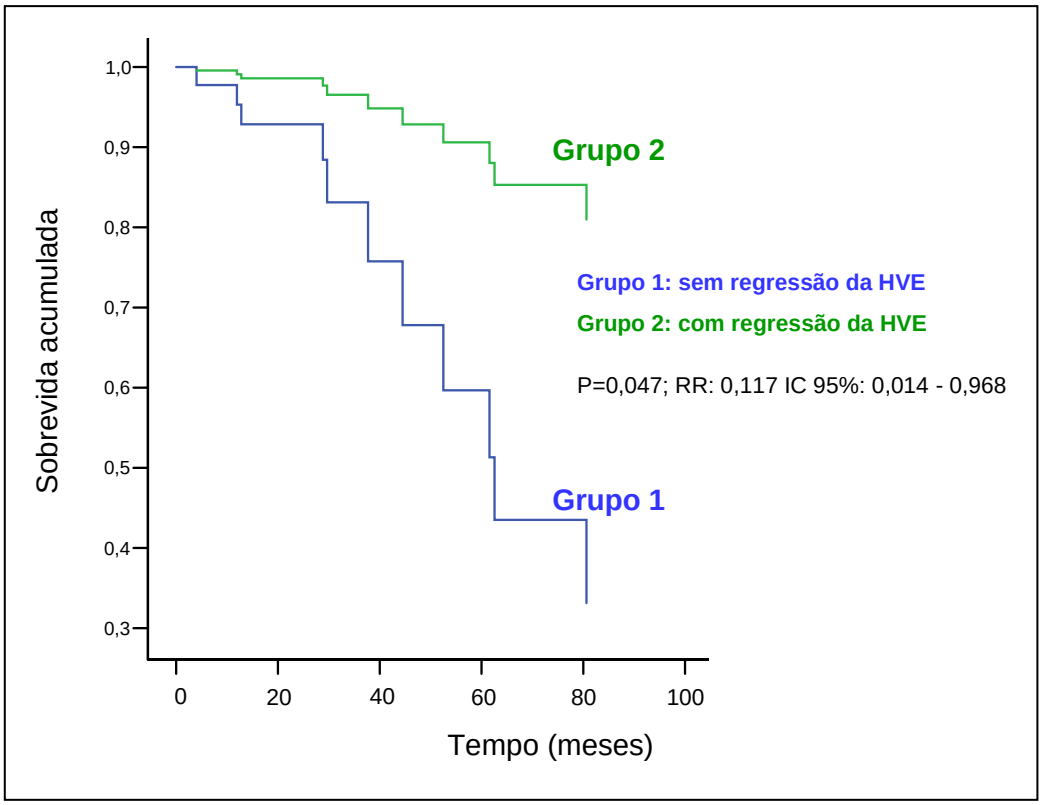


Figura 2. Sobrevida em 6 anos dos grupos livre de eventos. IC: intervalo de confiança



7. Discussão

Hipertrofia ventricular esquerda representa um dos mais fortes biomarcadores para mortalidade cardiovascular e eventos cardíacos na população geral, em pacientes com cardiopatias e em renais crônicos. Ela possui o poder de traduzir o efeito integrado da exposição de longo prazo do miocárdio a fatores do ambiente interno: pressão arterial, sobrecarga de volume e de sal, incluindo resistência à insulina e hiperinsulinemia, hiperatividade simpática, fatores genéticos e outros distúrbios metabólicos relacionados ou não à uremia[92]. A HVE é prevalente (70 a 80%) no estágio final da insuficiência renal[93]. Sua regressão pode ocorrer após período prolongado de controle estrito de parâmetros clínicos, pois ela é sensível às intervenções clínicas[5,6]. O corrente estudo mostrou que um determinado subgrupo de pacientes em hemodiálise pode cursar com regressão da HVE.

Estudos realizados anteriormente evidenciaram a associação de parâmetros cardiovasculares[6,94], metabólicos[41], hematológicos[25,95] e medicamentosos à sobrevida em renais crônicos sob tratamento hemodialítico. Dentre esses parâmetros, destaca-se a presença de hipertrofia ventricular esquerda[3-6,8] que é fortemente associada às complicações cardiovasculares nesses pacientes. Se sua presença está associada a aumento do risco de complicações cardiovasculares e de morte, sua reversão deve associar-se a redução desse risco. Entretanto, poucos estudos avaliaram essa premissa[5,6] e não há estudos semelhantes no Brasil. Assim, o presente trabalho corrobora a idéia de que a reversão da HVE possui impacto positivo na mortalidade de causa cardiovascular nos renais crônicos.

Levy *et al*[1], na população geral e Silberberg *et al*[2] e Parfrey *et al*[3] em renais crônicos realizaram estudos pioneiros que identificaram a hipertrofia ventricular como forte preditor de mortalidade cardiovascular. Esses estudos foram seguidos pelos de Zoccali et al[4] e London et al[5]; que corroboraram esse achado. Sendo assim, o presente trabalho oferece dados que confirmam o poder preditivo dessa regressão na sobrevida cardiovascular de renais crônicos.

Há estudos que mostram o impacto do índice do volume do átrio esquerdo na mortalidade dos pacientes em hemodiálise. No presente estudo, observamos que a redução do volume do átrio esquerdo ocorreu no grupo que

apresentou regressão da hipertrofia ventricular; porém não observamos alteração desse índice no grupo que apresentou piora da hipertrofia ventricular. Entretanto, a melhora nesse índice não apresentou impacto prognóstico no corrente trabalho (dados não apresentados na seção resultados).

Poucos estudos longitudinais avaliaram o papel de diferentes variáveis clínicas e laboratoriais relacionadas à progressão ou regressão da hipertrofia ventricular nos pacientes em diálise[83,96,97]. No corrente estudo observamos que o valor do PTH sérico basal não teve o poder de predizer a evolução da massa cardíaca dos pacientes em hemodiálise; mas o comportamento evolutivo desse hormônio apresentou impacto nessa evolução. Dessa maneira poder-se-ia perguntar se há um valor mínimo de PTH sérico que possui repercussão cardiológica em renais crônicos em diálise. O nível do PTH possui relação com tempo de terapia de substituição renal, segundo estudo japonês[41], o mesmo observou que a massa ventricular esquerda em pacientes com PTH maior que 500 pg/mL era maior que o dobro da normalidade da população geral. Seu monitoramento é fundamental na predição do desenvolvimento da hipertrofia cardíaca como mostram alguns estudos[18,31]. Estudo transversal, tentando responder a essa pergunta, observou que o nível sérico de PTH tem poder de predizer as alterações de massa ventricular dos renais crônicos em diálise[15]. Outro estudo transversal mostrou que a massa ventricular esquerda era maior que o dobro da normalidade da população geral, em pacientes com PTH maior que 500 pg/mL[41]. A presença constante e característica da HVE no hiperparatiroidismo primário é ilustrativa do efeito do hormônio paratireoideano sobre o miocárdio[98,99]. A reversão da HVE ocorre de maneira marcada após tratamento por paratiroidectomia[99].

Estudo realizado com a população japonesa em diálise, mostrou que a faixa de PTH preditora de sobrevivência foi entre 180 a 359 pg/mL[42], porém houve menor risco de morte, sem atingir significância estatística, entre pacientes com PTH abaixo de 120 pg/mL[32]. No presente estudo, que excluiu portadores de insuficiência hepática e neoplasias, houve associação direta entre elevação do PTH e risco de morte de origem cardiovascular, o que corrobora outros

trabalhos[14,100,101,102]. Por outro lado, metanálise recente[103] não evidenciou associação entre PTH e risco de morte por todas as causas.

Estudos intervencionais[45] evidenciaram que o uso dos análogos da vitamina D reduziu a massa ventricular esquerda. No presente estudo, os pacientes que pioraram a hipertrofia ventricular receberam calcitriol com maior frequencia. Essa associação deve ter ocorrido devido ao fato de que os pacientes com maior grau de hiperparatiroidismo apresentaram maior necessidade de calcitriol, caracterizando fenômeno análogo ao da epidemiologia reversa, descrito na literatura como viés de tratamento. Tal interpretação é corroborada pela perda de significância estatística ao ajuste para o PTH na regressão logística.

Alguns estudos evidenciaram associação entre evolução da pressão arterial e pressão de pulso com mortalidade[10,101] e reversão da hipertrofia ventricular[104,105,106]. Outro trabalho, com uso de IECA, mostrou tendência não significante de redução da mortalidade[70]. Outros observaram reversão da HVE com o uso de IECA.

O corrente trabalho fala a favor de um efeito direto da inibição do sistema renina sobre a regressão da massa ventricular, independente da redução da PA uma vez que houve associação entre uso de IECA e reversão da HVE, porém não houve relação entre redução de PA e redução da HVE.

Algumas limitações deste trabalho devem ser reconhecidas. Trata-se de estudo observacional, portanto apresenta as limitações inerentes a este desenho. Foi composto por uma amostra reduzida de um único centro de diálise dessa forma, não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes por exemplo, quanto às variáveis pressão arterial e ganho de peso interdialítico o que, com um número maior de casos, não há como excluir a possibilidade de detectarmos essas diferenças.

Em contrapartida, o tempo prolongado de observação permitiu a ocorrência de número significativo de eventos que permitiu discriminar o efeito da regressão da hipertrofia ventricular na mortalidade cardiovascular. Ainda, como pontos fortes, é importante salientar tratar-se da primeira coorte brasileira neste tipo de investigação que identifica um ponto de corte do PTH e mostra a vantagem do uso de IECA na redução do HVE.

Em conclusão, o corrente estudo evidenciou que, com o arsenal terapêutico disponível, é possível reduzir a hipertrofia ventricular, fato que possui impacto na sobrevida dos renais crônicos em hemodiálise.

8. Conclusão

A reversão da HVE possui impacto na mortalidade de causas cardiovasculares da população em diálise, mostrado em regressão múltipla de Cox, com todos os ajustes para variáveis de confusão.

Observamos que dentre as variáveis analisadas, o PTH final possui influencia na evolução da massa cardíaca desta amostra. Numa análise *post-Hoc* do comportamento da massa ventricular esquerda associada à evolução do PTH, os pacientes que iniciaram com valor aumentado de PTH e evoluíram com redução desse hormônio, apresentaram regressão da massa cardíaca.

Observamos também que o ponto de corte do PTH com melhor especificidade para predição da reversão da massa cardíaca ("Yuden índex") foi de 160 pg/mL.

E por fim, os pacientes que regrediram a massa cardíaca havia mais emprego de IECA no momento final que o outro grupo.

9. Considerações Finais

A busca pela redução da mortalidade dos pacientes em diálise tem como congruência a redução da hipertrofia ventricular esquerda desses pacientes como principal fator de impacto na mortalidade. Dentre as diversas abordagens terapêuticas, os efeitos que parecem associados com seus desfechos favoráveis são: controle de HAS[11,60,64], controle do ganho interdialítico[12,49-522], prescrição dialítica com maior tempo[533-577,59], e, finalmente, hiperparatiroidismo sob controle[31-388,411-48].

O alvo do tratamento global do paciente com DRC não deve ser apenas um desses efeitos, pois a fisiopatologia da insuficiência renal envolve vários sistemas num processo bastante complexo. Desconsiderar essa afirmação é assumir o risco de menor eficiência terapêutica e de maior mortalidade; ou seja, não se pode esperar o aparecimento dessas complicações para iniciar o tratamento. È necessário ampliar a abordagem terapêutica e iniciar o tratamento mais precocemente possível, de forma preventiva, visando aumentar a sobrevida da população em diálise.

10. Referências Bibliográficas

[1] Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med.1990;322(22):1561-6.

[2] Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy [Journal Article]. Circulation.1994;90(4):1786-93.

[3] Silberberg J, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. Kidney Int.1989;36:286-90.

[4] Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. Nephrol Dial Transplant.1996;11:1277-85.

[5] Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giacone G, Stancanelli B, Cataliotti A, Malatino LS. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. Kidney Int.2004;65(4):1492-8.

[6] London GM, Panner B, Guern AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, Metivier F, Adda H, Safar ME. Alterations of Left Ventricular Hypertrophy in and Survival of Patients Receiving Hemodialysis: Follow-up of an Interventional Study. J Am Soc Nephrol.200112:2759-67.

[7] Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. Kidney Int.1995;47:884-90.

[8] Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. Am J Kidney Dis.1996;27:347-54.

[9] London GM, Marchais SJ, Gue´rin AP, Fabiani F, Me´tivier F. Cardiovascular function in hemodialysis patients. In: Gru¨nfeld JP, Bach JF, Funck-Brentano

JL, Maxwell MH, editors. Advances in Nephrology,Vol. 20:Year Book;1991.p.249-73.

[10] Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc.Kidney Int.1998;54:561-9.

[11] Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival [Journal Article]. Kidney International.2000;58(5):2147-54.

[12] Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akcicek F, Basci A, Dorhout Mees EJ. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs [Journal Article]. Nephrology Dialysis Transplantation.1998;13(6):1489-93.

[13] Fellner SK, Lang RM, Neumann A, Korcarz C, Borow KM. Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin. Kidney Int.1993;44:1309-15.

[14] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol.2004;15(8):2208-18.

[15] Malberti F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. J Am Soc Nephrol.2001;12(6):1242-8.

[16] Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. Kidney Int.1999;55:1553-59.

[17] Alpert MA. Cardiac performance and morphology in end-stage renal disease. Am J Med Sci.2003;325(4):168-78.

[18] Chen SC, Su HM, Hung CC, Chang JM, Liu WC, Tsai JC, Lin MY, Hwang SJ, Chen HC. Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol.2011;6(12):2750-8.

[19] Alpert MA, Wizemann V, Nolph KD, Van Stone J, Culpepper MC. Hemodialysis and the heart. Am J Med Sci. 1995 Feb; 309 (2): 110-21.

[20] Dongradi G, Rocha P, Baron B, et al. Hemodynamic effects of arterionevous fistula in chronic hemodialysis patients at rest and during exercise. Clin Nephrol.1971;15:75-9.

[21] Von Bibra H, Castro L, Autenrieth G, McLeod A, Gurlan HJ. The effects of arteriovenous shunts on cardiac function in renal dialysis patients-an echocardiographic evaluation. Clin Nephrol.1978; 9(5): 205-9.

[22] Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP, Gaudry C, Marchais SJ, London GM. Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. Kidney Int Suppl.2000;76:S140-7.

[23] Silva LS, Oliveira RA, Silva GB, Lima JW, silva RP, Liborio AB, Daher EF, Sobrinho CR. Cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis in a developing country. Saudi J Kidney Dis Transpl.2012;5(2):251-61.

[24] Fishbane S. Anemia and cardiovascular risk in the patients with kidney disease. Heart Fail Clin.2008;4(4):401-10.

[25] Schmid H, Schiffl H, Lederer SR. Erythropoiesis-stimulating agents, hypertension and left ventricular hypertrophy in the chronic kidney disease patient. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011;20(5):465-70.

[26] Foley RN, Curtis BM, Randell EW, Parfrey PS. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(5):805-13.

[27] Parfrey OS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. erythropoietin therapy and left ventricular mass índex in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(4):755-62.

[28] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-32.

[29] Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-98.

[30] Cases A, Coll E, Collado S. [Anemia in chronic kidney disease and its cardiovascular implications]. Med Clin (Barc). 2009;132 Suppl 1:38-42.

[31] Randon RB, Rohde LE, Comerlato L, Ribeiro JP, Manfro RC. The role of secondary hyperparathyroidism in left ventricular hypertrophy of patients under chronic hemodialysis. Braz J Med Biol Res. 2005; 38(9): 1409-16.

[32] Nakai S, Akiba T, Kazama J, Yokoyama K, Fukugawa M, Tominaga Y, Iseki K, Tsubakihara Y. Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. Ther Apher Dial. 2008;12 (1):49-54.

[33] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000;342:1478-83.

[34] Matsuoka M, Iseki K, Fujimoto N, et al. Significance of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. Clin Exp Nephrol 2004;8: 54-8.

[35] Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorous and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis.1998; 31: 607-17.

[36] Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 3270-7.

[37] Sardiwal S, Gardham C, Coleman AE, Stevens PE, Delaney MP, Lamb EJ. Bone-specific alkaline phosphatase concentrations are less variable than those of parathyroid hormone in stable hemodialysis patients. Kidney Int. 2012;82(1):100-5.

[38] Salgueira M, Milan JÁ, Moreno Alba R, Amor J, Aresté N, Jiménez E, Palma A. Cardiac failure and diastolic dysfunction in hemodialysis patients: associated factors. Nefrologia. 2005;25(6):668-77.

[39] Bansal B, Bansal S, Mithal A, Kher V, Marwaha R. Vitamin D deficiency in hemodialysis patients. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(2): 270-3.

[40] Torre PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications chronic kidney disease. Kidney Int. 2012;82(1):19-25.

[41] Fujii H, Kim JI, Abe T, Umezu M, Fukagawa M. Relationship between Parathyroid Hormone and Cardiac Abnormalities in Chronic Dialysis Patients. Intern Med. 2007;46(18):1507-12.

[42] Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy: Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. Ther Apher Dial. 2008;12: 514-25.

[43] Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. Hypertension. 2010;56:774-9.

[44] Li YC. Inhibition of renin: an updated review of the development of renin inhibitors. Curr Opin Investig Drugs. 2007;8:750-7.

[45] Cozzolino M, Ronco C. The impact of paricalcitol on left ventricular hypertrophy. Contrib Nephrol. 2011;171:161-5. Epub 2011 May 23. Review.

[46] Assimon MM, Salenger PV, El-Fawal HA, Mason DL. Nutritional vitamin D supplementation in haemodialysis: A potential vascular benefit? Nephrology(Carlton). 2012 ;17(3):237-42.

[47] Bucharles S, Barberato SH, Stinghen AE, Gruber B, Piekala L, Dambiski AC, Custodio MR, Pecoits-Filho R. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. J Ren Nutr. 2012;22(2):284-91.

[48] Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Kim YS, Choi EJ, Chang YS, Bang BK.Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. Nephron Clin Pract. 2006;102(1):c21-9.

[49] Martin LC, Franco RJ, Gavras I, Matsubara BB, Garcia S, Caramori JT, Barretti P, Balbi AL, Barsanti R, Padovani C, Gavras H. Association between hypervolemia and ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. Am J Hypertens. 2004;17(12 Pt 1):1163-9.

[50] Agarwal R. Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. Hypertension. 2010;56(3):512-7.

[51] Ozdogan O, Kayikcioglu M, Asci G, Ozkahya M, Toz H, Sezis M, Can LH, Ok E. Left atrial volume predicts mortality in low-risk dialysis population on long-term low-salt diet. Am Heart J. 2010;159(6):1089-94.

[52] Ozkahya M, Ok E, Toz H, Asci G, Duman S, Basci A, Kose T, Dorhout Mees EJ. Long-term survival rates in haemodialysis patients treated with strict volume control. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(12):3506-13.

[53] Susantitaphong P, Koulouridis I, Balk EM, Madias NE, Jaber BL. Effect of Frequent or Extended Hemodialysis on Cardiovascular Parameters: A Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2012;59(5):689-99.

[54] Woods JD, Port FK, Orzol S, Buoncristiani U, Young E, Wolfe RA, Held PJ. Clinical and biochemical correlates of starting "daily" hemodialysis. Kidney Int. 1999;55(6):2467-76.

[55] Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, Langos V, Uldall R. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. J Am Soc Nephrol.1998;9(5):859-68.

[56] Chan CT, Floras JS, Miller JA, Richardson RM, Pierratos A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. Kidney Int. 2002;61(6):2235-9.

[57] Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, Pasini P, Ciao G, Cicconi B, Pasticci F, Kaufman JM, Buoncristiani U: Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. Am J Kidney Dis.2001 38:371-76.

[58] Chan CT, Greene T, Chertow GM, Kliger AS, Stokes JB, Beck GJ, Daugirdas JT, Kotanko P, Larive B, Levin NW, Mehta RL, Rocco M, Sanz J, Chiller BM, Yang PC, Rajagopalan S; the Frequent Hemodialysis Netwoek (FHN) Trial Group.

Determinants of Left Ventricular Mass in Patients on Hemodialysis: Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trials. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5 (2): 251-61.

[59] Chan CT. Cardiovascular effects of frequent intensive hemodialysis. Semin Dial. 2004;17(2):99-103.

[60] Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. Hypertension. 2010;55(3):762-8.

[61] Stidley CA, Hunt WC, Tentori F, Schmidt D, Rohrscheib M, Paine S, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG; Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2006;17(2):513-20.

[62] Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. Kidney Int. 1996;49(5):1379-85.

[63] Ekart R, Kanic V, Pecovnik-Balon B, Bevc S, Dvorsak B, Hojs R. Blood Pressure Measurements and Left Ventricular Mass Index in Hemodialysis Patients. Artif Organs. 2012;36(6):517-24.

[64] Martin LC, Franco RJ, Gavras I, Matsubara BB, Okoshi K, Zanati SG, Caramori JT, Barretti P, Balbi AL, Gavras H. Is 44-hour better than 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis? Kidney Blood Press Res. 2006;29(5):273-9

[65] Francois H, Jacquet A, Beaudreuil S, Seidowsky A, Hebibi H, Charpentier B, Durrbach A. Emerging strategies to preserve renal function. J Nephrol. 2011;24(2):133-41.

[66] Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Egido J. ACE inhibitors and AT(1) receptor antagonists-beyond the haemodynamic effect. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(5):561-5.

[67] Epstein M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. J R Soc Med. 2001;94(8):378-83.

[68] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with

severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341(10):709-17.

[69] Zannad F, Kessler M, Lehert P, Grünfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, Lechat P. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. Kidney Int. 2006;70(7):1318-24

[70] Kessler M, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: an analysis from the Fosinopril in Dialysis study. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22: 3573-9.

[71] Mitsuhashi H, Tamura K, Yamauchi J, Ozawa M, Yanagi M, Dejima T, Wakui H, Masuda S, Azuma K, Kanaoka T, Ohsawa M, Maeda A, Tsurumi-Ikeya Y, Okano Y, Ishigami T, Toya Y, Tokita Y, Ohnishi T, Umemura S. Effect of losartan on ambulatory short-term blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on hemodialysis. Atherosclerosis. 2009;207(1):186-90.

[72] Takahashi A, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Kurita Y, Ueda R, Dohi Y. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis--a randomized study. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(9):2507-12.

[73] Chua D, Lo A, Lo C. Spironolactone use in heart failure patients with end-stage renal disease on hemodialysis: is it safe? Clin Cardiol. 2010;33(10):604-8.

[74] Taheri S, Mortazavi M, Shahidi S, Pourmoghadas A, Garakyaraghi M, Seirafian S, Eshaghian A, Ghassami M. Spironolactone in chronic hemodialysis patients improves cardiac function. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009;20(3):392-7.

[75] Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. Am J Kidney Dis. 2008;51(2):199-211.

[76] Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. Curr Hypertens Rep. 2000;2(3):327-34.

[77] Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. J Clin Invest. 1994;93(6):2578-83.

[78] Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(3):542-51.

[79] Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. Kidney Int. 2011;80(10):1080-91.

[80] Partridge KA, Robertson N. Body-image disturbance in adult dialysis patients. Disabil Rehabil. 2011;33(6):504-10.

[81] Guerini Rocco D, Mercieri A, Yavuzer G. Multidimensional health-status assessment of chronic hemodialysis patients: the impact on quality of life. Eura Medicophys. 2006;42(2):113-9.

[82] Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. Health Qual Life Outcomes. 2012;18;10:71.

[83] Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR, Tonelli M, Donnelly S, Friedrich MG, Kumar A, Mahallati H, Hemmelgarn BR, Manns BJ. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. JAMA. 2007;298(11):1291-9.

[84] Harvey PR, Holt A, Nicholas J, Dasgupta I. Is an average of routine postdialysis blood pressure a good indicator of blood pressure control and cardiovascular risk? J Nephrol. 2013;26(1):94-100.

[85] Raizada V, Skipper B, Taylor RA, Luo W, Harford AA, Zager PG, Rohrscheib M, Spalding CT. Left ventricular diastolic function in patients on hemodialysis. J Investig Med. 2010;58(6):791-5.

[86] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's

Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005;18(12):1440-63.

[87] Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C, Lepage S, Martin RP, Mercier LA, O'Kelly B, Prieur T, Sanfilippo A, Sasson Z, Alvarez N, Pruitt R, Thompson C, Tomlinson C. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 1996;9(5):736-60.

[88] WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1995;854:1-452.

[89] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11.

[90] Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. Am J Clin Nutr.1980;33:27-39.

[91] Daugirdas JT. Second generation logarithymic estimates of single-pool variable volume Kt-V: an analysis of error. J Am Soc Nephrol. 1993; 4:1205-312.

[92] Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. Adv Ren Replace Ther 1997; 4: 234-48.

[93] Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giacone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. J Am Soc Nephrol. 2001; 12: 2768-74.

[94] Lopes-Gomez JM, Verde E, Perez-Garcia R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. Kidney Int. 1998; 54(suppl 68): 92-8.

[95] Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Effects of Anemia and Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 1803-10.

[96] Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP: Dry-weight Reduction In hypertensive hemodialysis Patients (DRIP): a randomized, controlled trial. Hypertension 2009; 53: 500-7.

[97] Ozkahya M, Toz H, Qzerkan F, Duman S, Ok E, Basci A, Mees EJ: Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. J Nephrol 2002; 15: 655-60.

[98] Kırış A, Erem C, Kırış G, Nuhoğlu I, Karaman K, Civan N, Orem C, Durmuş I, Kutlu M. The assessment of left ventricular systolic asynchrony in patients with primary hyperparathyroidism. Echocardiography. 2011; 28(9):955-60.

[99] Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, Borretta G. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 50(3):321-8.

[100] Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(6):1788-93.

[101] Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH. Am J Kidney Dis. 2008; 52(3):519-30.

[102] Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2001;12(10):2131-8.

[103] Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011;305(11):1119-27.

[104] Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 249-52.

[105] Mcmahon LP, Roger SD, Levin A. Development, Prevention, and Potential Reversal of Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2004;15: 1640-47.

[106] Brahini M, Dahan M, Dabiré H, Levy BI. Impact of pulse pressure on degree of cardiac hypertrophy in patients with chronic uraemia. Journal of Hypertension. 2000;18: 1645-50.

11. Anexo

unesp
Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br

Comitê de Ética em Pesquisa
Fls.nº 31

Ética

Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 09 de novembro de 2.009 OF. 424/2009-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezado Dr. Luis Cuadrado,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa, **(Protocolo CEP 3374-2009) "Remodelação cardíaca reversa em diálise: Impacto em desfechos tardios"**, que será conduzido por Ana Claudia Kochi, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 09/11/2009.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP **"Relatório Final de Atividades"**.

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.