

Wagner Moneda Telini

**Hipertensão pulmonar em pacientes com
doença renal crônica dialítica está associada
com hipervolemia e inflamação**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade Estadual Paulista -
UNESP, para obtenção do título de mestre

Orientador: Prof^a Dra. Thais Helena A. Thomaz Queluz

Co-orientador: Prof. Dr Hugo Hyung Bok Yoo

Botucatu-SP

2015

Dedicatória

À **Lidiane**, minha amada esposa, companheira incansável em todas as caminhadas ao longo de uma década de união.

À **Isadora** e **Heloísa**, queridas filhas, por trazerem energia e luz intensas de volta para a estrada da minha vida.

A **Renato** e **Maria Helena**, pais exemplares, razão da minha perseverança frente aos obstáculos mais difíceis.

À **Renata**, minha irmã, por me ensinar a ter ousadia para avançar e crescer, nos momentos em que a lógica e a exatidão já não faziam mais sentido.

À **Leandra**, anjo de Deus em meu horizonte, por me ensinar que a verdade é conquistada sempre com simplicidade e pureza.

À **Nossa Senhora Aparecida**, que orienta meus passos com seu amor incondicional, abrindo caminhos e abrandando as dores.

Agradecimentos

À Professora **Thais Queluz** e ao Prof. Dr. **Hugo Yoo**, orientadores competentes e, acima de tudo, compreensivos, por terem guiado meus pés descalços e meus passos inexperientes, pela trajetória tortuosa da ciência. Obrigado pela atenção e pela paciência.

Aos professores **Luis Cuadrado Martin**, **Pasqual Barreti**, **Paulo Villas Boas**, pelas orientações e sugestões dadas para o melhor aproveitamento desta tese.

À nutricionista **Lidiane Silva Rodrigues Telini**, pelo companheirismo de esposa e pela colaboração na coleta dos dados que foram utilizados nesta tese.

Ao estudante de medicina **Roberto dos Reis**, futuro colega, de admirável inteligência e notável altruísmo, pelo auxílio na coleta dos termos de consentimento e tabulação dos dados.

Aos **secretários do Departamento de Clínica Médica**, pelo carinho e presteza.

Aos **pacientes da Unidade de Diálise**, sem os quais seria impossível a realização deste estudo.

A **todos os amigos** que conheci ao longo desta década de convívio pela faculdade e pelos quatro cantos da cidade, pelas lições de vida que me ensinaram.

A todos que, de qualquer maneira contribuíram para a realização deste trabalho. Muito obrigado!

Sumário

I-	Resumo.....	06
II-	Abstract.....	08
III-	Introdução.....	09
IV-	Objetivo.....	15
V-	Pacientes e Métodos.....	15
VI-	Resultados.....	23
VII-	Discussão.....	33
VIII-	Referências	40
IX-	Anexos.....	47

Resumo

Introdução: A prevalência de hipertensão pulmonar (HP) em pacientes com doença renal crônica (DRC) avançada submetidos à hemodiálise (HD) varia, na literatura, de 26 a 40% e é interpretada como sinal de mau prognóstico. Entretanto, a gênese da HP nesta população ainda não está elucidada. Alguns fatores de risco têm sido relacionados, tais como, hiperfluxo pela fístula artério-venosa, hipervolemia, sobrecarga ventricular esquerda e síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Em estudo anterior, nosso grupo mostrou a associação entre HP e hipervolemia em DRC. **Objetivo:** fornecer subsídios para melhor compreensão da fisiopatogenia da HP relacionada à DRC em pacientes submetidos a HD, verificando a associação entre HP, hipervolemia e inflamação. **Pacientes e métodos:** estudo transversal que analisou 119 pacientes em hemodiálise (HD) que, segundo mensuração ecocardiográfica da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foram alocados em dois grupos: com-HP (PSAP > 35 mmHg) e sem-HP (PSAP ≤ 35 mmHg). Variáveis demográficas, clínicas, antropométricas, laboratoriais (biomarcadores de volemia e de inflamação) e ecocardiográficas foram comparadas entre os grupos. **Resultados:** valores de PSAP > 35mmHg foram encontrados em 19% dos pacientes. Não houve diferença estatística entre os grupos para variáveis demográficas como idade, gênero e etnia, bem como a prevalência de comorbidades. O cateter venoso central foi a modalidade de acesso dialítico utilizada em 48% dos pacientes com-HP e em 43% dos sem-HP (p= 0,83). Análise antropométrica e bioimpedância resultaram em valores de resistência ($540 \pm 96,2 \Omega$ vs $614 \pm 109,7 \Omega$, p <0,01) e reactância ($54 \pm 14,6 \Omega$ vs $64 \pm 16,8 \Omega$, p = 0,01) menores no grupo de pacientes com-HP, assim como valor de redução de água corporal total pós-HD ($-0,2 \pm 3,98 \text{ L}$ vs $-2,4 \pm 2,79 \text{ L}$, p <0,01). Diâmetro do átrio esquerdo ($46 \pm 5,3 \text{ mm}$ vs $42 \pm 4,8 \text{ mm}$; p <0,01) e massa ventricular esquerda ($329 \pm 89,0 \text{ g}$ vs $270 \pm 91,1 \text{ g}$; p <0,01) foram maiores no grupo com-HP. Alfa 1 glicoproteína ácida (α 1-GA) ($140 \pm 32,9 \text{ mg/dL}$ vs $116 \pm 30,5 \text{ mg/dL}$; p <0,01), proteína C reativa (PCR) ($2,57 \text{ mg/dL}$ (3,91) vs $1,48 \text{ mg/dL}$ (1,28); p = 0,02) e peptídeo natriurético tipo-B (BNP) (898 pg/mL (1232) vs 267 pg/mL (424); p <0,01) apresentaram associação com HP. Variáveis como idade, provas de atividade inflamatória (α -1 GA e PCR) e marcadores de volume de água corporal (BNP e redução

de água corporal total) foram inseridos em modelo de regressão logística. Idade não apresentou relação estatística com HP. As demais variáveis mostraram-se, individualmente, relacionadas com HP. **Conclusão:** HP, hipertrofia cardíaca, inflamação e sobrecarga de fluídos foram associados entre si em pacientes com DRC em HD. Este estudo traz uma contribuição importante, com aplicação clínica imediata, sugerindo que manobras capazes de reduzir a sobrecarga de volume (tempo de diálise prolongado ou maior frequência de sessões de HD) podem reduzir a HP em pacientes com DRC em HD e melhorar seu prognóstico.

Palavras-chave: hipertensão pulmonar, doença renal, hemodiálise, hipervolemia, inflamação.

Abstract

Pulmonary hypertension in chronic nephropathy is associated with inflammatory markers and hypervolemia

Introduction: Pulmonary hypertension (PH) in patients with chronic nephropathy undergoing hemodialysis is related to high mortality. Our group has previously demonstrated an association between hypervolemia and PH in this population. Evidences showing that micro inflammatory state could be induced by chronic volume overload bring us the hypothesis that inflammatory markers might be involved in the pathogenesis of PH in these patients. **Aim:** to verify an association between PH, hypervolemia and inflammation in chronic hemodialysis patients. **Patients and methods:** transversal study evaluated patients ≥ 18 yrs in chronic hemodialysis treatment for at least three months. PH was considered as a pulmonary artery systolic pressure > 35 mmHg by echocardiography exam. According to the results, patients were allocated in one of the following groups PH or non-PH. Bioimpedance, echocardiographic parameters, C-reactive protein (CRP), acid alpha 1 glycoprotein (AGP) and B-type natriuretic peptide (BNP) were evaluated. Comparisons between groups were considered significant at $p < 0.05$. **Results:** 119 patients were selected, 64 men and 55 women, with mean age of 58 ± 14.2 years; 23 patients had PH (19%). Both groups were homogeneous in terms of age, gender and time in hemodialysis. However, they differed in terms of left atrium diameter (46 ± 5.3 mm in PH group vs 42 ± 4.8 mm in non-PH group, $p < 0.01$), fluid overload (-0.2 ± 3.98 L vs -2.4 ± 2.79 L, $p < 0.01$), BNP (898 (1232) pg/mL vs 267 (424) pg/dL, $p < 0.01$) and inflammatory markers: AGP (140 ± 32 mg/dL vs 116 ± 30.5 mg/dL, $p < 0.01$) and CRP (2.57 (3.91) mg/dL vs 1.48 (1.28) mg/dL, $p = 0.02$). A model of logistic regression was elaborated to verify the isolated effect of the parameters evaluated. Thus, BNP levels, to represent volume, and AGP, to represent inflammation, were selected. As a result, BNP as well as AGP showed statistically significant association: AGP (OR 1.023; IC 95% 1.005-1.041); BNP (OR 1.001; IC 95% 1.001-1.002). **Conclusion:** PH in patients with chronic nephropathy undergoing hemodialysis is associated with both inflammatory markers and fluid overload parameters. These findings have immediate clinical applicability, because strategies to decrease ultrafiltration rate, such daily or extended dialysis, can be effective to control

the hypervolemia which might reduce the inflammatory state and improve the prognosis of these patients.

Key-words: pulmonary hypertension, renal chronic disease, inflammation, hypervolemia

Introdução

Dispnéia, síncope, cianose e edema são sintomas e sinais decorrentes do aumento da pressão sanguínea na circulação pulmonar e compõem a síndrome denominada Hipertensão Pulmonar (HP). O valor da pressão média da artéria pulmonar (PMP) excede o limite superior da normalidade (25 mmHg).

Os primeiros relatos sobre doenças envolvendo a circulação pulmonar datam dos séculos XVIII e XIX. Ernest Von Romberg [1] descreveu em necropsias, lesão aterosclerótica que acometia o tronco e os ramos principais da artéria pulmonar, supondo tratar-se da mesma patologia já conhecida para os eventos degenerativos da circulação sistêmica. No início do século XX, Monckeberg observou que as alterações do leito vascular pulmonar apresentavam elementos histológicos exclusivos que as afastavam da hipótese aterogênica, criando a denominação “Arteriosclerose Genuína da Artéria Pulmonar” [2]. Quatro décadas mais tarde, Navasquez publicou série de casos de anatomia patológica que correlacionavam os achados macro e microscópicos da Arteriosclerose Genuína Pulmonar com lesões encontradas a montante desses vasos, como remodelamento e dilatação do ventrículo direito. O autor acreditava que a ocorrência simultânea desses eventos (arteriosclerose, remodelamento e congestão) seria indício de uma via fisiopatogênica comum: sobrecarga pressórica crônica sobre o leito da artéria pulmonar [3].

O consumo abusivo de medicamentos inibidores do apetite, entre os anos de 1960 e 1970, foi relacionado a epidemia de doenças circulatórias, cujo principal aspecto fisiopatológico era a sobrecarga congestiva sistêmica. Exames laboratoriais, radiológicos e histológicos dos indivíduos doentes evidenciavam aumento da pressão da artéria pulmonar e achados semelhantes àqueles das necropsias dos estudos anteriormente descritos. Desde então, intensificaram-se as pesquisas sobre os mecanismos envolvidos com a sobrecarga de pressão e o remodelamento da circulação coração-pulmão, que passou a ser denominada HP [4].

Cerca de 37 doenças estão envolvidas na gênese da HP. As primeiras identificadas foram lesões miocárdicas e valvares causadoras de insuficiência cardíaca esquerda. Essas doenças aumentam a pré-carga do átrio esquerdo e a tensão sobre a circulação capilar pulmonar, provocando congestão vascular, transmitida para a artéria pulmonar, que sofre remodelamento induzido pela sobrecarga de pressão e de volume. Essa via fisiopatogênica é denominada, atualmente, doença hipertensiva pulmonar pós-capilar [4,5].

As demais doenças causadoras de HP atuam de maneira direta sobre a parede da artéria pulmonar e de seus ramos, induzindo vasoconstrição passiva, remodelamento ativo ou sobrecarga de volume intravascular, sem envolvimento do sistema capilar e sem doença cardíaca das câmaras esquerdas. Diversas vias fisiopatológicas estão envolvidas nesta gênese pré-capilar de HP, tais como: vasoconstrição arterial pulmonar induzida pela hipóxia das doenças pulmonares restritivas e obstrutivas crônicas; lesão endotelial e proliferação de células musculares na camada média da artéria pulmonar induzidas por infecções sistêmicas virais, doenças autoimunes e mutações genéticas específicas; oclusão vascular por êmbolos trombóticos, ovos de parasitas ou hemoglobinopatias; estados circulatórios hiperdinâmicos provocados por hipertireoidismo, anemia, insuficiência hepática, renal, entre outras [5].

Todas as etiologias da HP foram revisadas e ordenadas em 2013, em consenso mundial sobre a doença. Realizado em Nice, França, o “Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension” classificou as etiologias de HP em cinco grupos, conforme exposto no quadro 1, a seguir.

Quadro 1: Classificação da HP, segundo critérios do 5th World Symposium on PH, Nice, 2013 [6] traduzida e adaptada por Wagner Moneda Telini, Botucatu, 2014.

Hipertensão Pulmonar	Características Hemodinâmicas	Grupos e Doenças Relacionadas
Pré-capilar	PMP igual ou superior a 25 mmHg Pressão Capilar Pulmonar normal (igual ou inferior a 15 mmHg)	<p>Grupo 1: Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)</p> <p>1.1: HAP idiopática</p> <p>1.2: HAP hereditária</p> <p>1.2.1: mutação do gene BMPR2</p> <p>1.2.2: mutação ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3</p> <p>1.2.3: mutação não conhecida</p> <p>1.3: HAP por drogas ou toxinas</p> <p>1.4: Associada com desordens sistêmicas</p> <p>1.4.1: Colagenoses</p> <p>1.4.2: Infecção pelo HIV</p> <p>1.4.3: Hipertensão Portal</p> <p>1.4.4: Doença cardíaca congênita dos vasos pulmonares</p> <p>1.4.5: Esquistossomose</p> <p>1' Doença pulmonar veno-oclusiva ou hemangiomatose capilar pulmonar</p> <p>1'' HAP persistente do recém-nascido</p> <p>Grupo 3: HP relacionada a doenças pulmonares fibrosantes ou hipoxemia</p> <p>3.1: DPOC</p> <p>3.2: Doença pulmonar intersticial</p> <p>3.3: Doenças sobrepostas (obstrução e restrição – bronquiectasias)</p> <p>3.4: Distúrbios ventilatórios do sono</p> <p>3.5: Distúrbios alveolares e hipoventilação</p> <p>3.6: Exposição crônica a grandes altitudes</p> <p>3.7: Anormalidades do crescimento e desenvolvimento pulmonar</p> <p>Grupo 4: HP relacionada a doenças tromboembólicas</p> <p>Grupo 5: HP multifatorial</p> <p>5.1:Sd. Hematológicas: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas, esplenectomia</p> <p>5.2:Linfangioleiomiomatose, Histiocitose de células de Langerhans, Sarcoidose e vasculites pulmonares</p> <p>5.3:Doenças da tireóide e erros Inatos do metabolismo/doenças de depósito</p> <p>5.4:Insuficiência renal, obstruções tumorais, mediastinite fibrosante</p>
Pós-capilar	PMP igual ou superior a 25 mmHg Pressão capilar pulmonar superior a 15 mmHg	<p>Grupo 2: HP secundária a doença miocárdica ou valvar esquerda ou hipervolemia</p> <p>2.1: Disfunção sistólica</p> <p>2.2: Disfunção diastólica</p> <p>2.3 e 2.4: Doença valvar e miocardiopatias congênitas</p>

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP - Grupo 1) tem elevada mortalidade. Essa doença é rara na população geral, variando entre 15 a 50 casos por milhão de habitantes. A prevalência, entretanto, aumenta quando são analisados grupos populacionais específicos. Taxas elevadas de HAP são encontradas em doentes infectados pelo HIV (0,5%), anemia falciforme (2%) e esclerose sistêmica (8%). Portadores da mutação gênica do gene BMPR2 também têm maior risco de desenvolver HAP, encontrada em até 20% dos indivíduos deste grupo genotípico [7].

A prevalência de HP também é alta nos pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) avançada submetidos à terapia de substituição renal por hemodiálise (HD), variando na literatura de 26 a 40% [8,9,10,11,12]. Estudo realizado em nosso serviço por Yoo [13] revelou níveis elevados de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), medida pela ecocardiografia, em 30,6 % dos pacientes dialíticos analisados. Pabst e colaboradores realizaram o estudo PEPPER (prevalence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage renal disease) utilizando medida invasiva da pressão média da artéria pulmonar (PMP) para diagnóstico de HP em pacientes com DRC [14]. Realizaram estudo prospectivo com aferições da PMP antes e após as sessões de HD e também observaram elevada prevalência (65%) de HP nesta população. Um dado muito interessante destes autores é a presença de HP pré-capilar em 13% dos pacientes estudados.

A DRC, desordem multifatorial de caráter progressivo, tem prevalência de 13% nos países desenvolvidos [14] e apresenta elevada mortalidade em seus estádios mais avançados. Os pacientes com DRC, à medida em que perdem a capacidade de filtração glomerular, têm maior risco de doenças cardiovasculares relacionadas com a hipervolemia [12]. Além da sobrecarga circulatória induzida por volume, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e desequilíbrio sérico entre os mediadores do óxido nítrico, encontrados em pacientes em HD, sugerem aumento da resposta inflamatória sistêmica [14], capaz de induzir injúria endotelial e contribuir para a ocorrência de doenças cardiovasculares, principais causas de óbito em DRC avançada.

A HP, por sua vez, é fator de risco independente relacionado ao aumento da mortalidade nos pacientes em HD [10,12,13,14]. Além disso, esses pacientes sofrem

com a limitação funcional induzida pelo aumento da resistência arterial pulmonar e pela sobrecarga ventricular direita, que desencadeiam eventos congestivos sistêmicos, como edema, ascite e derrame pleural [15] e restringem o débito cardíaco, provocando hipotensão durante as sessões de diálise [16,17] e má perfusão tecidual [18], com síncope, câimbras e arritmias.

A gênese da HP relacionada à DRC avançada e ao procedimento dialítico não é totalmente esclarecida. Estudos prévios identificaram fatores de risco como: hiperfluxo pela fístula artério-venosa confeccionada para servir de acesso vascular [19,20], hipervolemia, hipoalbuminemia [13], anemia [20], disfunção das paratireóides e do metabolismo do fósforo [19], sobrecarga ventricular esquerda e tabagismo [21]. No estudo de Yoo citado anteriormente, realizado pela nossa equipe [13], o volume de água corporal extracelular se mostrou mais elevado em pacientes com DRC em HD com HP quando comparados aos pacientes em HD com níveis normais de PSAP (RR = 1,194; 95% IC de 1,006 – 1,416; p=0,042) observando-se também maior incidência de sobrecarga ventricular esquerda entre os pacientes com HP (RR= 1,172; 95% IC 1,010 – 1,359; p=0,036).

Os fatores de risco acima descritos podem agir por meio de duas vias fisiopatológicas distintas: 1) sobrecarga de volume intravascular, com hiperfluxo da circulação arterial pulmonar; 2) vasoconstrição arterial pulmonar e aumento da resistência ao fluxo sanguíneo. Estudo de Yu [22] correlacionou a ocorrência de HP com o aumento da atividade inflamatória sistêmica observada nos pacientes com DRC em HD. As citocinas pró-inflamatórias poderiam, então, atuar como potentes indutoras de vasoconstrição e remodelamento arterial pulmonar. Muitas dessas moléculas têm seus níveis séricos elevados nos pacientes com DRC em HD, mesmo na ausência dos fatores de risco para HP anteriormente descritos. Estes mediadores provavelmente desempenham papel direto e independente na gênese da HP relacionada à doença renal avançada e ao procedimento hemodialítico. Até o momento, entretanto, poucos trabalhos descrevem esta associação.

A aferição precisa da PMP só pode ser executada de maneira invasiva através de cateter venoso central. O dispositivo hemodinâmico intraluminal mais utilizado é o

cateter de Swan-Ganz. Além de medir diretamente os valores de pressão na artéria pulmonar, ele também é capaz de estimar a pressão capilar pulmonar, fundamental para a determinação etiológica da HP [23]. Insuflando-se o balonete que existe na porção distal do referido dispositivo, ocorre oclusão do lúmen vascular do ramo da artéria pulmonar cateterizado. Deste modo, a ponta do cateter de Swan-Ganz, distal ao balonete, fica em contato somente com o sangue proveniente do leito capilar pulmonar. Esta extremidade é provida de sensor manométrico. O valor medido nesta terminação é denominado pressão de artéria pulmonar ocluída (PAPO) e corresponde à pressão capilar pulmonar. De acordo com este resultado, a HP pode ser definida como pré-capilar (pressão capilar \leq 15 mmHg) ou pós-capilar (pressão capilar $>$ 15 mmHg).

Apesar de sensível e específica, esta técnica de aferição tem caráter invasivo, com efeitos adversos e potencial letalidade, em especial nas populações com comorbidades graves, como hepatopatias e insuficiência renal [24]. A ecocardiografia transtorácica de repouso é um exame não-invasivo de baixo risco, com alta sensibilidade, eficaz para rastreamento de HP, selecionando com maior segurança (melhor relação entre benefícios e riscos) pacientes para a realização de manometria invasiva e definição diagnóstica [25].

O principal parâmetro de interesse à ecocardiografia transtorácica de repouso é a velocidade de regurgitação pela válvula tricúspide (VRT), capaz de estimar a pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD, numericamente semelhante à pressão sistólica da artéria pulmonar – PSAP). A existência de HP é possível quando se encontram valores ecográficos de PSAP superiores a 35 mmHg (ou 2,9 m/s de VRT) [26,27]

O transplante renal tem sido a única terapia efetiva para controle da HP em pacientes em HD [28]. Entretanto é um procedimento moroso e arriscado. A necessidade de compatibilidade genética entre doador e receptor do enxerto renal, a quantidade limitada de órgãos disponíveis e os entraves éticos e técnicos relacionados aos protocolos de doação e captação de órgãos alongam as filas de espera pelo transplante [29]. Por outro lado, riscos anestésico-cirúrgicos para o implante do enxerto renal e a imunossupressão medicamentosa pós-transplante aumentam as complicações e a mortalidade relacionadas à única terapia definitiva para o tratamento da HP nos

pacientes com DRC [30]. Descobertas relacionadas à atividade inflamatória e à hipervolemia envolvidas na gênese desta síndrome poderiam, portanto, ampliar as propostas terapêuticas farmacológicas pré-transplante.

Objetivos

Fornecer subsídios para melhor compreensão da fisiopatogenia da HP relacionada à DRC em pacientes submetidos a HD, verificando a associação entre HP, hipervolemia e inflamação.

Pacientes e Métodos

Foi realizado estudo transversal, observacional, em pacientes com DRC submetidos a terapia substitutiva renal por HD na Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, hospital de atendimento de alta complexidade, vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e à Universidade Estadual Paulista (UNESP), que atende à região centro-oeste do estado de São Paulo. Foram analisados todos os indivíduos que frequentavam regularmente as sessões de HD. A amostra era composta por pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, portadores de DRC no estágio 5 (clearance de creatinina inferior a $15 \text{ mL/min/1,73m}^2$), tratados regularmente por HD há pelo menos 90 dias. Os dados clínicos e laboratoriais desta amostra foram coletados e analisados entre março de 2011 e maio de 2013. Segundo valores de PSAP, obtidos a partir de estudo ecocardiográfico realizado rotineiramente na Unidade de Nefrologia, os pacientes foram alocados em dois grupos: aqueles com valores superiores a 35 mmHg formaram o grupo com HP, enquanto os demais pacientes, cuja PSAP era igual ou inferior a 35mmHg, foram inseridos no grupo sem HP. Foram analisados, ao todo, 209 pacientes, conforme apresentado na figura 1, a seguir. Os critérios de exclusão foram: doenças cardíacas com disfunção sistólica ou discinesia do ventrículo esquerdo; processos infecciosos agudos em atividade; uso de antibióticos nos três últimos meses; neoplasias em tratamento; sorologia positiva para o vírus HIV.

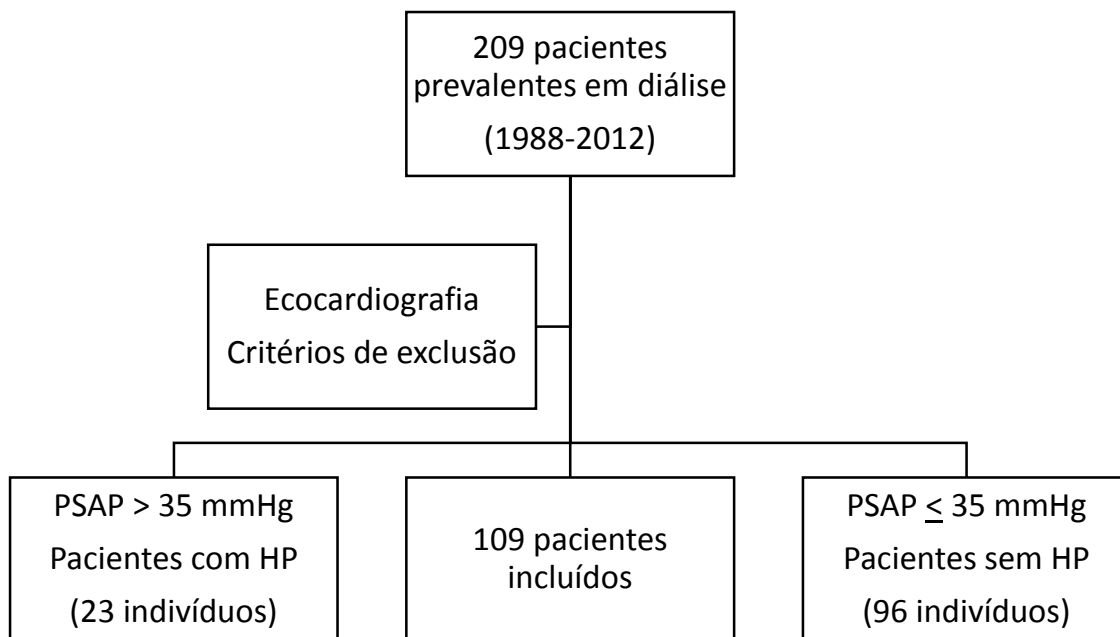


Figura 1: delineamento básico do estudo (inclusão, análise ecocardiográfica e critérios de exclusão)

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos aprovou este estudo (protocolo 4142-2012) e os pacientes analisados concordaram com a execução do mesmo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido, previamente apresentado àquele Comitê.

Diversas variáveis foram pesquisadas e comparadas entres os dois grupos do estudo, conforme descrito na figura 2.

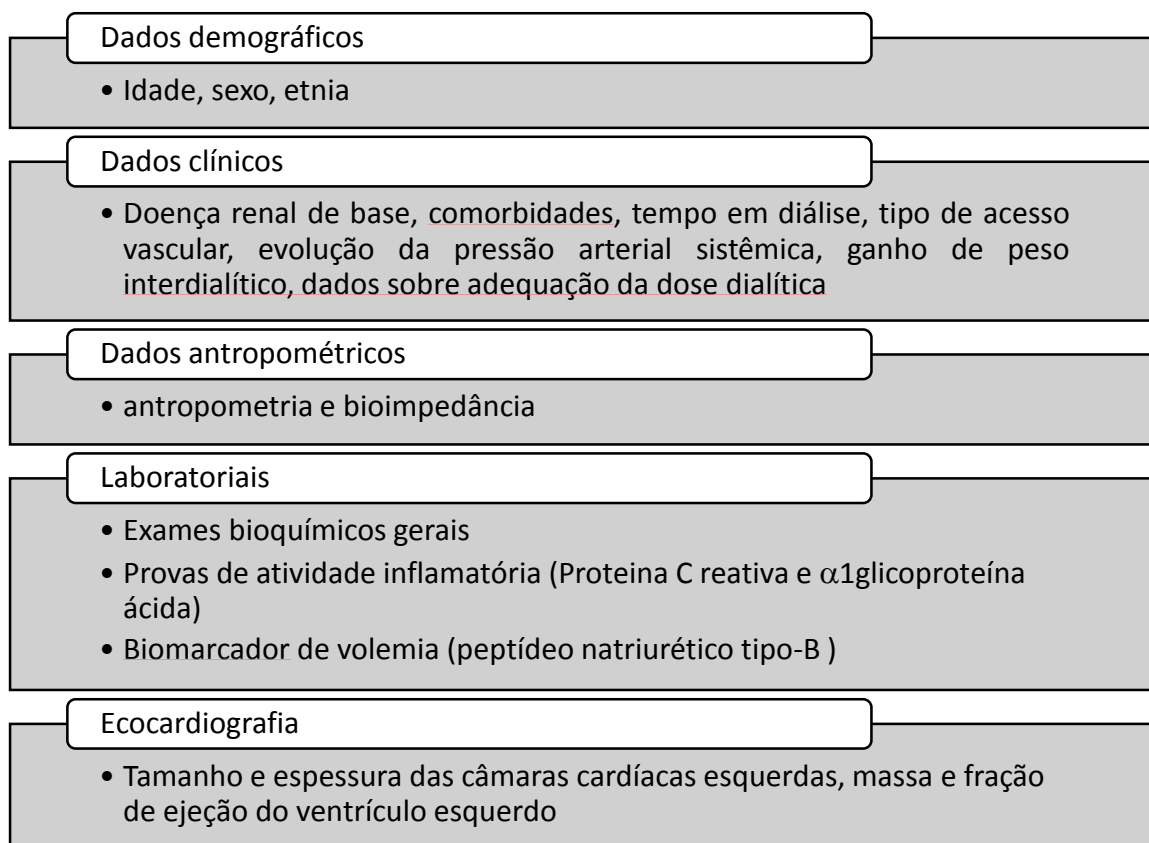


Figura 2: variáveis pesquisadas em todos os pacientes com DRC em HD, distribuídas entre os grupos com e sem HP.

Dados demográficos e clínicos:

Foram coletados dos prontuários, a partir dos registros médicos e nutricionais, os seguintes dados: sexo, idade, doença renal de base, comorbidades mais prevalentes, lista de medicações de uso contínuo, tempo em diálise, pressão arterial, ganho de peso interdialítico e tipo de acesso vascular utilizado para a terapia dialítica.

Definição de comorbidades

Diabetes mellitus:

Foram analisados os prontuários médicos e os valores da glicemia (pós-prandiais) obtidos a partir das amostras de sangue encaminhadas para análise

laboratorial. O diagnóstico de diabetes mellitus foi considerado provável para aqueles pacientes que usavam medicações hipoglicemiantes orais ou insulina subcutânea, conforme descrição em prontuário. Também foram considerados diabéticos aqueles que apresentaram níveis de glicemia superiores a 200 mg/dL na análise laboratorial realizada em todos os pacientes.

Vasculites e colagenoses:

Diagnósticos de vasculite e colagenose foram considerados possíveis quando, na análise dos registros médicos dos prontuários dos pacientes, houve menção de doença auto-imune (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico) ou quando a causa da doença renal de base foi identificada por biópsia, contendo elementos anatomopatológicos sugestivos de agressão mediada por imunocomplexos, auto-anticorpos ou agressão leucocitoclástica (glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite difusa aguda ou glomerulonefrite com formação de crescentes).

Tabagismo e DPOC:

Nem todos os prontuários médicos analisados continham inquéritos sobre tabagismo, tampouco quantificação da carga tabágica ou registro espirométrico. Por isso as variáveis em questão não foram analisadas.

Outras comorbidades relevantes:

Os diagnósticos clínicos mais prevalentes nos registros de prontuário dos pacientes incluídos no estudo foram considerados na comparação estatística entre os grupos com e sem HP.

Pressão arterial sistêmica e ganho de peso interdialítico:

Para determinação da pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) foi considerada a média entre as dez últimas aferições pré-dialíticas de rotina. O ganho de peso interdialítico foi calculado considerando os dez últimos valores do peso pós-diálise e pré-diálise, calculando-se a diferença entre a média do peso pós diálise e o peso pré-diálise de sessão subsequente.

Acesso vascular:

Os acessos vasculares utilizados para HD foram classificados em dois grandes grupos: acesso vascular central por dispositivo protético intraluminal percutâneo (cateter de curta permanência – tipo Shilley – e cateteres de longa permanência – tipo Permicath) e fístulas arteriovenosas de confecção cirúrgica (autólogas ou próteses), instaladas nos membros superiores. As fístulas arteriovenosas podem ter topografia proximal, normalmente axilar ou braquial, ou topografia distal, como aquelas instaladas na região do antebraço ou radial. Não havia descrição detalhada sobre a localização das fístulas arteriovenosas nos registros médicos de cada paciente com este tipo de acesso. Por isso, a subdivisão (proximal ou distal) não pôde ser explorada estatisticamente no presente trabalho.

Antropometria:

As medidas antropométricas pertinentes ao estudo atual foram obtidas a partir dos dados aferidos por Lidiane Silva Rodrigues Telini, nutricionista, que analisou os mesmos pacientes incluídos no presente trabalho, para elaboração de sua tese de doutorado, realizada na mesma instituição. As aferições ocorreram logo após o término da sessão de diálise, utilizando-se o adipômetro da marca *Lange*[®], fita métrica inextensível da marca TBW[®] e balança digital Filizola Personal[®] com estadiômetro (capacidade máxima de 180 kg e divisões de 100 gramas). A mensuração foi feita no lado em que o paciente não possuía o acesso vascular, sendo aferidas: prega cutânea tricipital (PCT, mm), prega cutânea bicipital (PCB, mm), prega cutânea subescapular (PCSE, mm), prega cutânea suprailíaca (PCSI, mm), circunferência do braço (CB, cm), peso (kg) e altura (cm). Através dos dados obtidos foram calculados: circunferência muscular do braço (CMB, cm), área muscular do braço (AMB, cm²), índice de massa corporal (IMC, kg/m²) e percentual de gordura (% de gordura) [31,32] utilizando-se o *software* de Apoio à Nutrição Nutwin - UNIFESP/ EPM.

O volume (V) de água corporal total (ACT) predita foi calculado, utilizando-se a fórmula de Watson[33]:

- $V (\text{Homens}) = 2,447 - (0,09516 \times \text{idade}) + (0,1074 \times \text{altura}) + (0,3362 \times \text{peso})$
- $V (\text{Mulheres}) = -2,097 + (0,1069 \times \text{altura}) + (0,2466 \times \text{peso})$

Bioimpedância Elétrica:

Foi utilizado equipamento de bioimpedância (BIA) de monofreqüência da marca *Biodynamics*®, modelo 450. A análise da BIA baseia-se na medida da resistência total do corpo à passagem de uma corrente elétrica de 800 μA e 50 KHZ.

A medida foi executada logo após o término da sessão de HD, no lado contrário ao acesso vascular, com o indivíduo em decúbito dorsal em uma superfície não condutora, verificando se as pernas não se tocavam e se os braços estavam afastados do tronco. Foram registrados no aparelho os seguintes dados: peso, altura, sexo e idade do indivíduo. Os valores determinados pelo aparelho foram baseados no cálculo das equações propostas por Kushner e Schoeller [34] e Cohn [35]. Foram obtidos valores de resistência, reactância e ACT real.

Subtraindo-se o volume de ACT real do valor de ACT predito pela fórmula de Watson, obteve-se o valor de redução de água corporal total pós-diálise (ΔACT), representativo da capacidade de extração de água corporal pelo processo de ultrafiltração.

Quantificação da dose de diálise:

Todos os participantes do estudo foram submetidos às sessões de HD com um dialisador de polissulfona por quatro horas, três vezes por semana em máquinas de ultrafiltração controlada. Dialisato e fluxo de sangue foram prescritos para atingir uma meta Kt/V de 1,4. A anticoagulação foi feita por bolus de heparina durante o procedimento de HD.

Amostras de sangue pós-dialíticas foram coletadas para determinação da uréia sérica, após interrupção do fluxo da solução de HD e da ultrafiltração e redução do fluxo sanguíneo para 50 ml/h por 30 segundos [36].

A partir da fração de redução da uréia entre o início e o final da sessão de HD foi calculado o valor real de Kt/V, correspondente à dose fornecida de diálise, de acordo com a fórmula de Daugirdas e colaboradores [37]. Esse valor serviu para comparação com a meta Kt/V inicial e permitiu à equipe de nefrologistas da Unidade de Diálise ajustar os parâmetros dialíticos pertinentes a cada situação clínica.

Exames Laboratoriais:

A partir da punção do acesso vascular para HD, amostras de sangue pré-dialíticas foram obtidas para dosagens dos seguintes marcadores: bioquímicos, como albumina (g/dL), sódio (mEq/L), creatinina (mg/dL), uréia (mg/dL), glicose (mg/dL), colesterol total (mg/dL), HDL-colesterol (mg/dL), triglicérides (mg/dL), ferro ($\mu\text{g/dL}$), ferritina (ng/mL), saturação da transferrina (%), bicarbonato (mEq/L), paratormônio e peptídeo natriurético tipo-B (BNP, pg/mL); inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR, mg/dL) e α 1-glicoproteína ácida (α 1-GA, mg/dL); hematológicos, como hematócrito (%), hemoglobina (g/dL) e contagem de linfócitos totais (células/mm³). Os valores de BNP foram determinados pelo método de nefelometria, utilizando-se kit comercial “architect BNP system” (Abbott), sendo o valor de referência utilizado <100 pg/mL, conforme instrução do fabricante. Os demais exames foram realizados na Seção de Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, utilizando-se métodos de rotina e valores de referência padronizados por esse laboratório.

Determinação ecocardiográfica da PSAP:

Imagens ecocardiográficas foram realizadas por ecocardiografistas qualificados, usando equipamento Sonos 2000 (Hewlett Packard) acoplado a um transdutor de 2,5 a 3,5 MHz multifreqüencial. O coeficiente de variação de medidas ecocardiográficas em nosso laboratório foi de 2,5%. A técnica ecocardiográfica escolhida foi o exame bidimensional transtorácico com análise da VRT utilizando doppler colorido. A PSAP foi considerada numericamente igual à PSVD, que pôde ser aferida a partir da VRT através da equação modificada de Bernoulli [38]: $PSAP = PSVD = 4 \times VRT^2 + PAD$, onde PAD = pressão do átrio direito, obtida pela variação respiratória da área interna da veia cava, medida pela ecocardiografia bidimensional transtorácica.

Em caso de ausência de regurgitação tricúspide, uma relação entre o tempo de pico de fluxo pela válvula tricúspide/tempo de ejeção do ventrículo direito com resultado inferior a 0,3 foi definido como sinal indireto de HP.

Outros valores ecocardiográficos analisados foram: diâmetros da cavidade do ventrículo esquerdo (VE) na sístole e diástole; espessura da parede posterior e do septo do VE, diâmetro do átrio esquerdo (AE) e da aorta (AO). Esses dados foram utilizados para calcular a espessura relativa do VE, a relação de diâmetro de AE/AO, a massa do VE e o índice de massa do VE.

O estudo ecocardiográfico foi realizado nos dias livres de diálise, ou então imediatamente antes da sessão, visando sempre obter valores de PSAP em situações de máximo acúmulo de água corporal total e ganho de peso interdialítico.

Análise Estatística:

As variáveis normalmente distribuídas foram descritas como média e desvio padrão e as frequências, como porcentagem. As variáveis não-normalmente distribuídas foram descritas como mediana e intervalo interquartil. As comparações entre os grupos

com HP e sem HP foram realizadas pelo teste T para variáveis não-pareadas, qui-quadrado ou Mann-Whitney, conforme apropriado.

As variáveis que se correlacionaram de maneira estatisticamente significativa com HP foram selecionadas para análise de regressão logística multivariada. Potenciais colinearidades entre as variáveis selecionadas para análise múltipla foram testadas e, quando as associações estavam presentes, cada uma das variáveis foi excluída através do modelo de regressão logística. Finalmente, um modelo logístico foi elaborado com o BNP, α 1-GA e idade. Outro modelo também foi calculado, utilizando-se valores de Δ ACT, PCR e idade. Os resultados foram considerados significativos para $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 12.0 (SPSS, Chicago, IL).

Resultados

Os 119 pacientes selecionados apresentavam idade média de $58 \pm 14,2$ anos, sendo 64 homens (54%) e 55 mulheres (46%). A doença renal de base mais prevalente foi a nefropatia diabética, presente em 41 pacientes (34%), seguida pela nefrosclerose hipertensiva (36 pacientes, 30%), glomerulopatias (9 pacientes, 7%) e nefropatia isquêmica - seqüela de necrose tubular aguda (6 pacientes, 5%). Doenças renais de base menos prevalentes, totalizando 11% das causas de doença renal em HD, foram: doença renovascular (3 pacientes), nefropatia induzida por anti-inflamatórios não esteroidais (2 pacientes), síndrome cardio-renal (2 pacientes), nefropatia obstrutiva e nefrolitíase (2 pacientes), nefropatia secundária a erros inatos do metabolismo (1 paciente), doença renal policística (1 paciente). A causa da doença renal de base não foi determinada em 16 pacientes (13% da população estudada). A representação gráfica desta distribuição é apresentada na figura 3. Dentre as comorbidades mais prevalentes, mostradas na figura-4, 97 pacientes (82%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica, 6 pacientes (5%) apresentavam hipotireoidismo e 4 pacientes (3%) apresentavam síndrome da

apnéia obstrutiva do sono - SAOS. O diagnóstico de vasculite ou colagenose foi considerado provável em 9 indivíduos analisados (7% da população estudada).

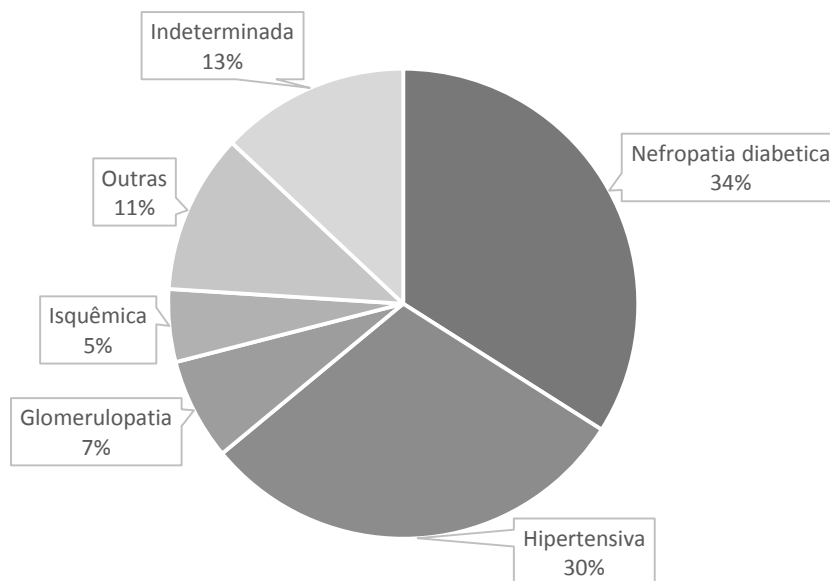


Figura 3: distribuição simplificada das doenças renais de base encontradas na população em HD estudada.

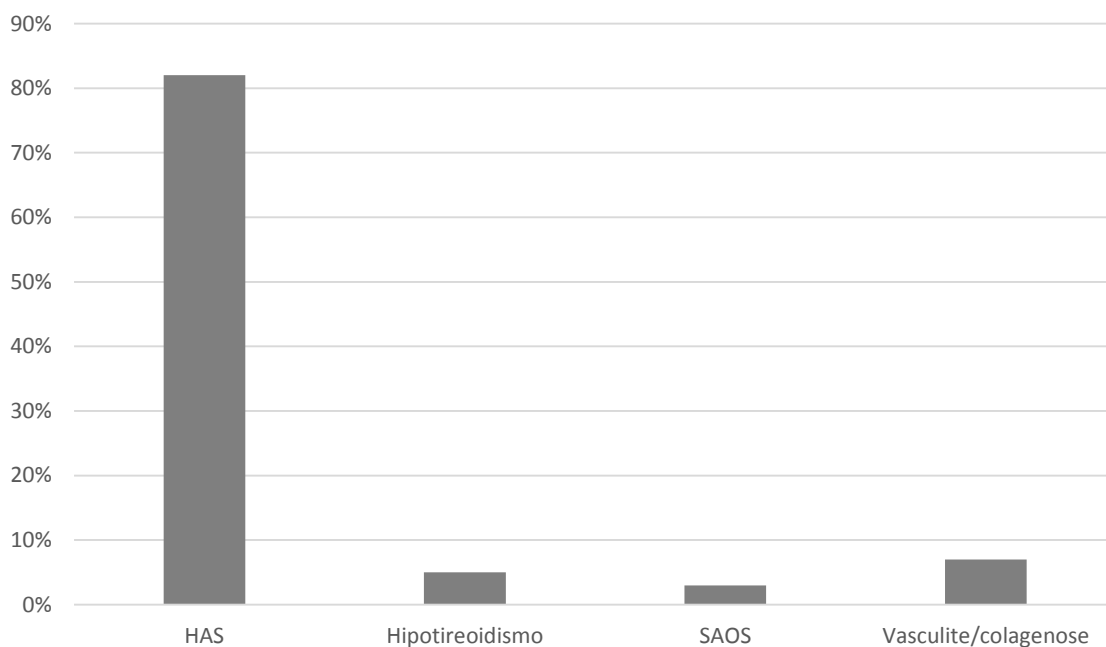


Figura 4: comorbidades mais prevalentes encontradas nos 119 pacientes com DRC em HD analisados no estudo. Legenda: HAS: hipertensão arterial sistêmica; SAOS: síndrome da apnéia obstrutiva do sono

Valores de PSAP superiores a 35 mmHg estavam presentes em 23 pacientes (19%). As variáveis demográficas, clínicas e antropométricas, incluindo os índices de bioimpedância, são mostrados na tabela 1, divididas entre os grupos com e sem HP.

Tabela 1. Características demográficas, clínicas, antropométricas, com bioimpedância, em pacientes em hemodiálise com e sem HP, Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2014.

	Com HP (n=23)	Sem HP (n=96)	p
<u>Idade(anos)</u>	63 ± 14,7	57 ± 13,9	0,07
Sexo masculino (%)	61	52	0,60
Não-brancos (%)	25	34	0,62
Diabetes (%)	48	42	0,76
HAS (%)	87	70	0,09
Hipotireoidismo (%)	4	4	
Apneia obstrutiva sono (%)	4	3	0,77
Colagenose/vasculite (%)	4	9	0,12
IMC (Kg/m ²)	26,0 ± 3,85	26,7 ± 6,67	0,59
Tempo em Diálise (meses)	17 (7 - 39)	23 (8 - 55)	0,40
Tempo de Sessão (horas)	4 (4-4)	4 (4-4)	0,56
Accesso Vascular (%)			
Cateter Venoso Central	48	43	0,83
Fístula Arterio-venosa	52	57	
PAS (mm Hg)	147 ± 12,3	142 ± 19,6	0,18
PAD (mm Hg)	86 ± 11,2	81 ± 16,6	0,16
PAM (mm Hg)	107 ± 10,7	101 ± 14,6	0,09
GPI (Kg)	2,6±0,64	2,6±1,00	0,92
Ângulo de fase (°)	5,8 ± 1,40	6,0 ± 1,20	0,52
Resistência (Ω)	540 ± 96,2	614 ± 109,7	<0,01
Reactância (Ω)	54 ± 14,6	64 ± 16,8	0,01
ACT aferida (L)	34,6±3,08	32,6±7,05	0,22
ACT predita (L)	34,8±3,06	35,0±6,47	0,88
Δ ACT (L)	-0,2±3,98	-2,4±2,79	<0,01

HP: hipertensão pulmonar; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; GPI: ganho de peso interdialítico; ACT: água corporal total; ΔACT: redução de ACT pós-hemodiálise

A idade média não diferiu estatisticamente entre os grupos com e sem HP ($63 \pm 14,7$ anos vs $57 \pm 13,9$ anos, $p = 0,07$). A razão entre os gêneros também não foi estatisticamente significativa entre os grupos (61% dos pacientes com HP eram do sexo masculino, comparados com 52% no grupo sem HP, $p = 0,60$).

As prevalências de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, SAOS e hipotireoidismo não diferiram estatisticamente entre os grupos com e sem HP, conforme mostrado na figura 5. O diagnóstico de vasculite ou colagenose atingiu prevalências de 4% entre os pacientes com HP e 9% para aqueles sem HP e não diferiu estatisticamente entre esses dois grupos ($p = 0,12$).

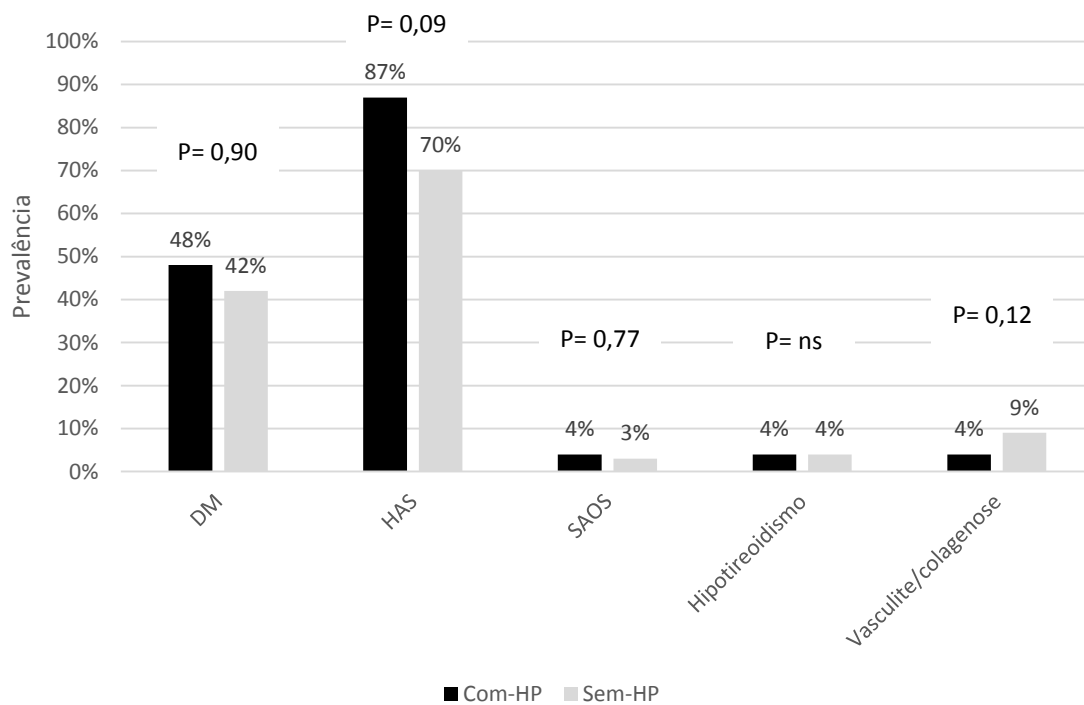


Figura 5: prevalências das doenças mais relevantes, comparadas entre os grupos com e sem-HP. Legenda: DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; SAOS: síndrome da apnéia obstrutiva do sono

Os valores de IMC dos indivíduos com HP não diferiram estatisticamente dos valores encontrados nos pacientes sem-HP, conforme demonstra a figura 6.

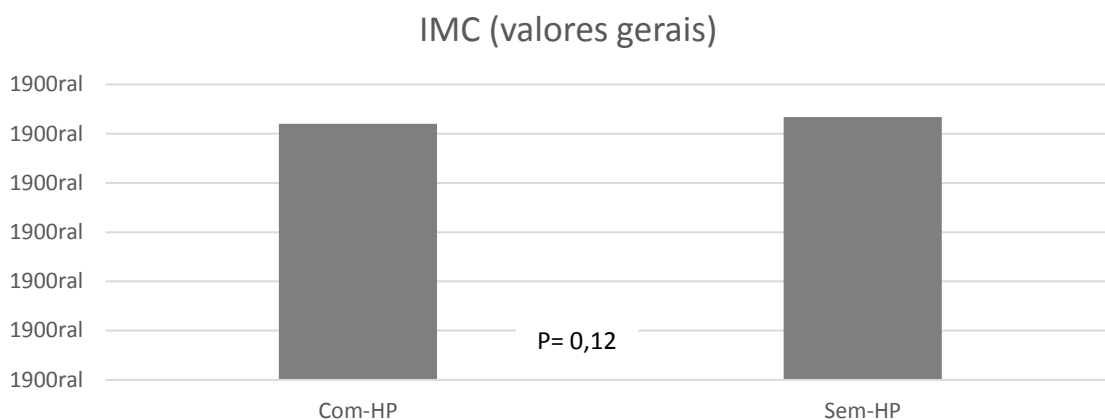


Figura 6: média dos valores de IMC dos pacientes com e sem-HP.

Ainda com relação ao IMC, foram estabelecidas três faixas de valor, conforme descrito no eixo vertical do gráfico a seguir (figura 7). Os pacientes dos grupos com e sem HP foram distribuídos nesses intervalos de valor. Não houve diferença estatística na distribuição dos valores de IMC entre os dois grupos.

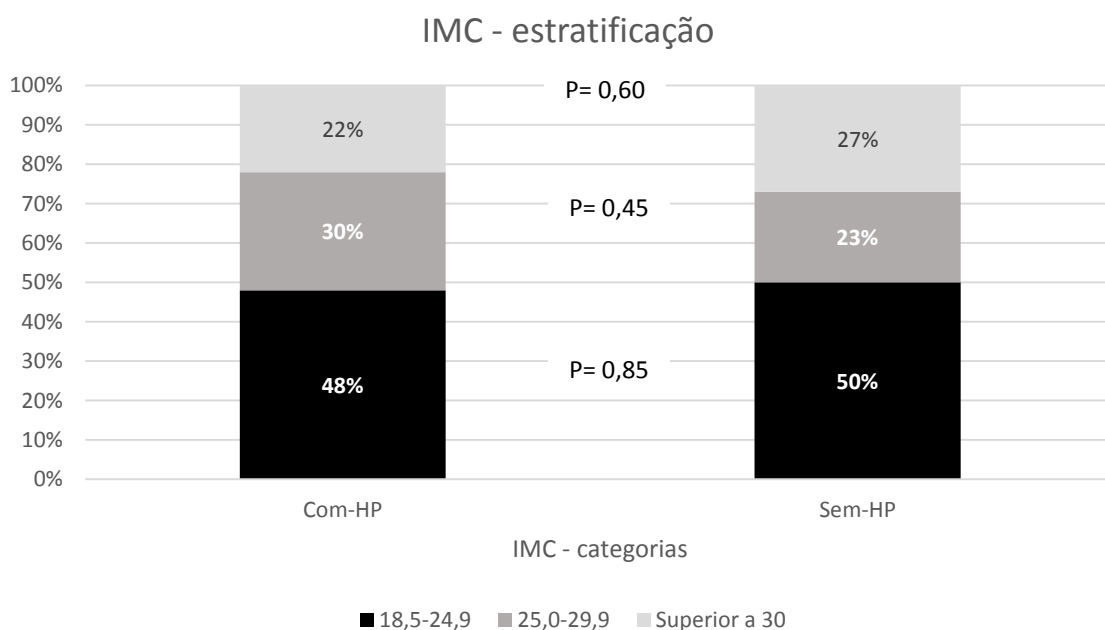
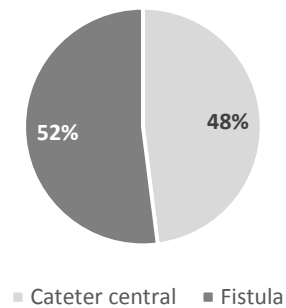


Figura 7: distribuição dos pacientes, com e sem-HP, segundo faixas de valores de IMC estabelecidas para cada grupo.

O cateter venoso central foi a modalidade de acesso dialítico escolhida em 48% dos pacientes com HP e não diferiu estatisticamente dos 43% encontrados no grupo sem HP ($p=0,83$). A fístula arteriovenosa estava presente em 52% dos pacientes com HP e 57% daqueles sem HP, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,83$).

Pacientes com-HP



Pacientes sem-HP

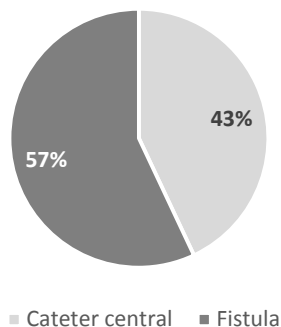


Figura 8: distribuição do tipo de acesso vascular para cada grupo de pacientes ($p=0,83$)

O comportamento da pressão arterial sistêmica não diferiu entre os dois grupos analisados. Os valores de pressão arterial média, por exemplo, foram de $107 \pm 10,7$ mmHg para o grupo com HP e de $101 \pm 14,6$ mmHg para o grupo sem HP ($p=0,09$). A duração de cada sessão de HD, bem como o tempo em uso deste método, não diferiu entre os grupos com e sem HP. O ganho de peso interdialítico não diferiu entre os grupos ($2,6 \pm 0,64$ Kg vs $2,6 \pm 1,00$ Kg, $p=0,92$)

Resistência e reactância diferiram estatisticamente entre os grupos. A resistência média foi de $540 \pm 96,2 \Omega$ no grupo com HP e $614 \pm 109,7 \Omega$ no grupo sem HP ($p < 0,01$). Reactância média foi de $54 \pm 14,6 \Omega$ no grupo com HP e $64 \pm 16,8 \Omega$ no grupo sem HP ($p = 0,01$).

Valores de ACT predita não diferiram entre os grupos. A ACT real, conforme tendências ilustradas no gráfico da figura 9, aparentou ser maior no grupo de pacientes com-HP, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa. Esta tendência se fez mais expressiva para os valores de redução de ACT pós-HD (Δ ACT). Os pacientes do grupo com HP apresentaram menor Δ ACT ($-0,2 \pm 3,98$ L no grupo com HP vs $-2,4 \pm 2,79$ L no grupo sem HP, $p < 0,01$).

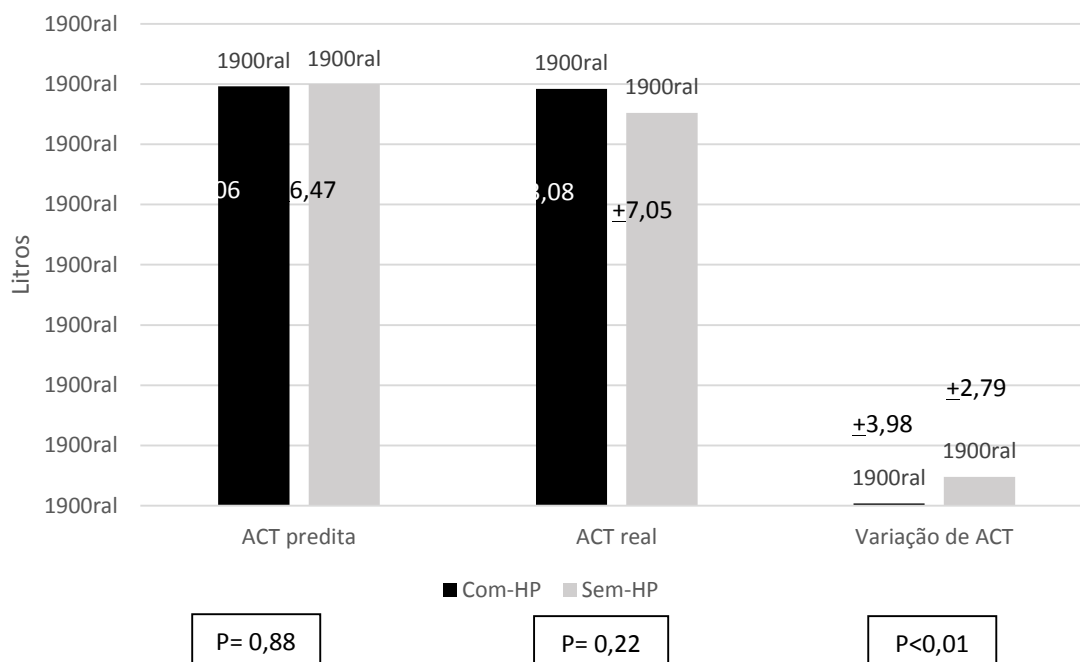


Figura 9: valores de ACT comparados entre os grupos com e sem-HP.

Resultados da análise ecocardiográfica e laboratorial dos pacientes com e sem-HP são mostrados na tabela 2, a seguir

Tabela 2. Dados ecocardiográficos e laboratoriais nos grupos de pacientes em hemodiálise com e sem HP, Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2014

	Com HP (n=23)	Sem HP (n=96)	P
PSAP (mm Hg)	47 ± 10,0	30 ± 1,7	<0,01
AE (mm)	46 ± 5,3	42 ± 4,8	<0,01
AE/AO (%)	147 ± 20	133 ± 18	<0,01
DDVE (mm)	50 ± 5,4	47 ± 5,6	0,11
DSVE (mm)	32 ± 8,0	29 ± 5,2	0,10
EPP(mm)	13 ± 1,8	12 ± 2,0	0,02
ESIV (mm)	14 ± 2,2	12 ± 2,4	0,02
ERVE	0,53±0,093	0,51±0,105	0,37
MVE (g)	329±89,0	270±91,1	<0,01
IMVE (g/m ^{2,7})	90±25,6	75±26,0	0,02
Fração de Ejeção (%)	72 ± 13,0	77 ± 5,7	0,02
Creatinina (mg/dL)	8,7 ± 3,17	9,6 ± 2,75	0,17
Albumina (g/dL)	3,7 ± 0,45	3,8 ± 0,32	0,09
Calcio (mg/dL)	8,8 ± 0,84	8,9 ± 0,83	0,60
Fosforo (mg/dL)	5,3 ± 1,85	6,2 ± 8,11	0,53
Ca X Fósforo (mg ² /dL ²)	47±18,7	49±15,0	0,54
PTH (pg/mL)	370 (15-1127)	496 (42-2484)	0,22
PCR (mg/dL)	2,57 (3,91)	1,48 (1,28)	0,02
α1-GA (mg/dL)	140 ± 32,9	116 ± 30,5	<0,01
BNP (pg/mL)	898 (1232)	267 (424)	<0,01

PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; AE: átrio esquerdo; AE / AO: relação indexada entre AE e aorta; DDVE: diâmetro do ventrículo esquerdo (VE) em diástole; DSVE: diâmetro do VE em sístole; EPP: espessura da parede posterior do VE; ESIV: espessura do septo interventricular; ERVE: espessura relativa da parede do VE; MVE: massa do VE; IMVE: índice de massa do VE; PTH: paratormônio; α1-GA: α1-glicoproteína ácida; BNP: peptídeo natriurético tipo-B.

O diâmetro do AE ($46 \pm 5,3$ milímetros vs $42 \pm 4,8$ mm; $p < 0,01$) e o diâmetro do AE indexado ao diâmetro da AO ($147 \pm 20\%$ vs $133 \pm 18\%$, $p < 0,01$) foram maiores no grupo com HP. A massa do VE ($329 \pm 89,0$ g vs $270 \pm 91,1$ g; $p < 0,01$) e índice de massa do VE ($90 \pm 25,6$ g / m² vs $75 \pm 26,0$ g / m², $p = 0,02$) também foram maiores no grupo com HP. A fração de ejeção do VE foi menor nos pacientes com HP ($72 \pm 13,7\%$ vs $77 \pm 5,7\%$; $p = 0,02$). Os demais parâmetros ecocardiográficos (diâmetros sistólico e diastólico do VE, espessura relativa do VE) não diferiram estatisticamente entre os grupos.

Dentre todos os dados laboratoriais analisados, foram associados com HP: α 1-GA, PCR e BNP, conforme demonstrado na figura 10, a seguir.

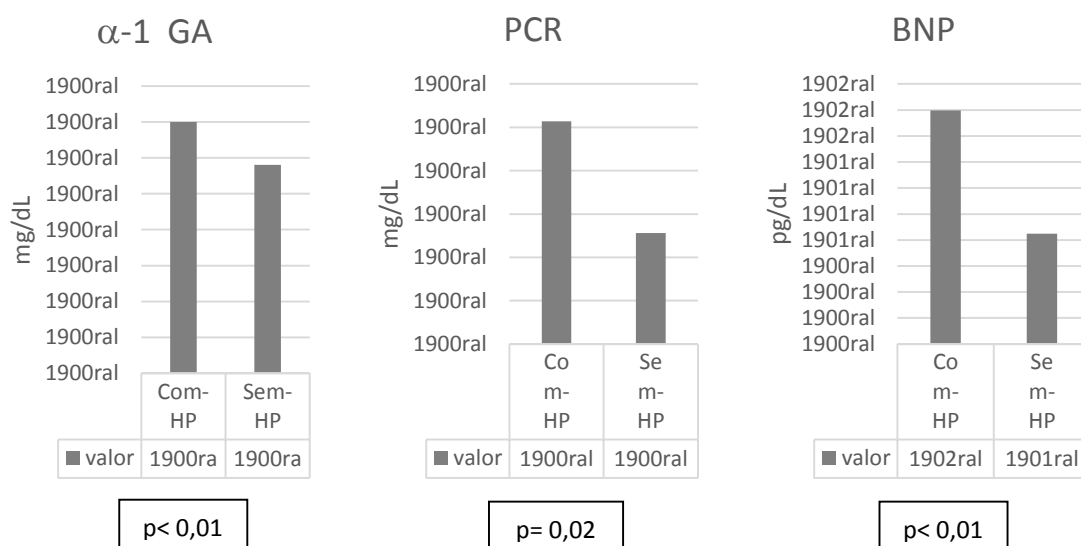


Figura 10: exames laboratoriais relacionados com HP em DRC, com valores distribuídos entre os grupos com e sem HP

Foi elaborado modelo de regressão logística, mostrado na tabelas 3, para verificar o efeito de diferentes fatores confundidores entre as variáveis que se correlacionaram estatisticamente com a presença de HP. Foi selecionada uma variável para representar a volemia corporal (BNP) e outra para representar inflamação sistêmica (α 1-GA). O modelo de regressão foi ajustado, considerando-se também a idade. Tanto α 1-GA, quanto BNP, mostraram associação estatisticamente significativa

com HP (OR: 1,023 IC 95%: 1,005-1,04; $p = 0,013$ e OR: 1,001 IC 95%: 1,001-1,002; $p = 0,001$, respectivamente). Quando PCR e variação de ACT foram selecionados para representar a inflamação e a volemia, respectivamente, os resultados foram semelhantes.

Tabela 3. Regressão Linear Logística para associação entre preditores clínicos de Hipertensão Pulmonar em pacientes com DRC em HD no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2014.

	p	OR	95,0% IC para OR	
			Inferior	Superior
$\alpha 1$ glicoproteína acida (mg/dL)	0,013	1,023	1,005	1,041
BNP (pg/mL)	0,001	1,001	1,001	1,002
Idade (anos)	0,061	1,043	0,998	1,089

Discussão

Com o objetivo de contribuir para o conhecimento da gênese da HP na DRC, o presente trabalho verificou a associação entre HP, hipervolemia e inflamação em uma série de 119 pacientes com DRC em HD. Sobrecarga de volume é um problema fundamental a ser resolvido em pacientes em HD, pois está relacionado com inflamação sistêmica e suas complicações [12,39,40,41]. A HP é um fator de mau prognóstico em pacientes com DRC e a sua patogênese ainda não foi totalmente elucidada. Assim, consideramos o presente estudo importante para auxiliar tanto na compreensão destes fenômenos quanto na melhoria do tratamento desses pacientes.

Em nossa série, a prevalência de HP foi de 19%. A idade, um fator de risco conhecido para HP [42], não mostrou nenhuma interferência quando a associação sobrecarga de volume, inflamação e HP foi ajustada para esta variável. O IMC, outro fator de risco previamente descrito para HP [42], não foi incluído na análise de regressão logística, pois foi homogêneo entre os grupos com HP e sem HP. Gênero e raça não apresentaram associação estatística com HP e, portanto, a semelhança demográfica entre os dois grupos estudados torna pouco provável a existência de qualquer fator genético relacionado à gênese da HP nos pacientes com DRC.

Dentre as doenças causadoras da DRC, diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica foram as mais prevalentes (34% e 30%, respectivamente), seguido pelas glomerulopatias (7%) e nefropatias isquêmicas crônicas (5%). Estes dados são muito semelhantes às taxas de prevalência das doenças renais de base encontradas na população em HD em todo o país, de acordo com o Censo Brasileiro de Dialise de 2012 [43]. Isso ressalta a homogeneidade do grupo de pacientes analisados no presente trabalho e reforça a sua validade externa.

A hipertensão arterial sistêmica e distúrbios metabólicos como o diabetes mellitus aumentam a incidência de doenças cardiovasculares nos pacientes com DRC, tais como a insuficiência coronariana e a microangiopatia periférica [44]. Deste modo, agredindo diretamente o leito vascular arterial e induzindo ateromatose da parede

destes vasos, essas doenças poderiam ser potenciais indutoras de HP. Entretanto, em nossa série não foi evidenciada correlação entre diabetes mellitus ou hipertensão arterial sistêmica e HP.

Outra comorbidade prevalente entre os pacientes em HD analisados foi a SAOS, conhecido fator de risco envolvido na fisiopatogenia da HP em diversas situações clínicas [6,7,45]. Entretanto, não houve correlação deste distúrbio ventilatório com HP em DRC. Hipotireoidismo também foi encontrado frequentemente nesses pacientes, porém, não houve correlação estatística entre esta comorbidade e HP.

Doenças reumatológicas, como as vasculites e as colagenoses, foram identificadas em parcela considerável da população estudada. Na maior parte dos casos, elas foram a causa direta da doença renal. Entretanto, essas doenças não se associaram com HP no presente trabalho, sugerindo que não há qualquer participação auto-imune no desenvolvimento de HP relacionada com a DRC em HD.

Infelizmente, os registros clínicos dos prontuários dos pacientes não continham dados suficientes para o estudo de outras causas importantes de HP: doenças pulmonares crônicas, em especial a doença pulmonar obstrutiva crônica relacionada ao tabaco. O único dado que poderia ter sido obtido era a presença ou não de tabagismo, mas sem a carga tabágica e/ou registro espirométrico, por isso esse dado não foi considerado na comparação estatística entre os grupos.

Pabst e cols [14], no estudo PEPPER, relataram 13% de HP pré-capilar em pacientes com DRC dialítica. Os autores discutem que uma vez que esta prevalência é muito maior do que na população geral, pode haver algum mecanismo fisiopatogênico que induza HP em portadores de DRC dialítica. Fizeram a hipótese de que distúrbios hormonais ou metabólicos presentes na DRC dialítica podem causar vasoconstrição pulmonar, bem como lesão endotelial crônica, redução da disponibilidade do óxido nítrico e/ou aumento dos níveis séricos de endotelina [46-55]. Na mesma série, foi observada prevalência de 70% de HP pós-capilar nos pacientes com DRC dialíticos e de 63% nos não dialíticos. Esta prevalência é muito maior do que a observada no presente (23%) e em outros estudos [8-13, 19]. É provável que estas discrepâncias se devam às

diferenças metodológicas, pois o estudo PEPPER [14] partiu do tipo de HP em pacientes com DRC enquanto os demais autores buscaram a prevalência de HP em pacientes com DRC dialítica.

No presente trabalho, não realizamos cateterismo direito para confirmação da HP e de sua classificação. Consideramos que não seria ética a realização de um exame invasivo, com risco para pacientes com insuficiência renal, sem nenhum objetivo terapêutico. A taxa de discrepância entre a estimativa da PSAP na ecocardiografia transtorácica e a medida invasiva de PMP pelo cateterismo cardíaco direito varia, na literatura, entre 13 e 56% dependendo da gravidade da HAP [56]. Assim, assumimos como HP valores de PSAP na ecocardiografia transtorácica > 35 mmHg, tal qual todos os outros trabalhos sobre o tema [8-13, 19], exceto o estudo PEPPER [14].

Alguns autores correlacionaram HP em diálise e o tipo de acesso vascular. Unal e cols [57] e Poulidakos e cols [58] não evidenciaram relações estatisticamente significantes, corroborando os resultados do presente trabalho. Poder-se-ia, portanto, inferir que a fístula arteriovenosa não é um elemento direta e individualmente relacionado com HP. Poderia, entretanto, ser um elemento contributivo para a gênese multifatorial da HP no paciente dialítico, conforme demonstrado por Nakhoul e cols. [20]. O autor correlacionou a presença de fístula arteriovenosa com HP ao observar importante redução dos níveis de PMP e melhora do débito cardíaco ao provocar compressão mecânica da fístula e bloqueio do fluxo sanguíneo de shunt. Os pacientes deste estudo em questão foram alocados de acordo com as diferentes topografias de suas fístulas, predominando aquelas de localização braquial, sugerindo assim que o incremento de fluxo sanguíneo, induzido pelas fístulas proximais, sobre o retorno venoso ao coração tenha papel coadjuvante na gênese da HP em DRC. No mesmo estudo, as taxas de redução da PMP e de melhora do débito cardíaco, ao se comprimir a fístula arteriovenosa, foram semelhantes às aquelas encontradas após o transplante renal dos pacientes. Os autores hipotetizaram, então, que a fístula arteriovenosa exerceria outros elementos contributivos para a patogênese da HP na DRC dialítica, além do mecanismo de hiperfluxo, tais como aumento de metabólitos do óxido nítrico e outras substâncias pró-inflamatórias, produzidas em decorrência da injúria endotelial causada

pela confecção do acesso vascular. O acesso venoso dos nossos pacientes, com e sem HP, era realizado por cateter central (48% vs 43%) ou por fístulas arteriovenosas de locais variados (52% vs 57%). Não encontramos associação entre tipo de acesso venoso e HP e os dados obtidos dos registros dos pacientes não permitiram a localização exata das fístulas arteriovenosas.

A HP foi associada com marcadores de hipervolemia (átrio esquerdo volumoso, aumento de água extracelular e níveis elevados de BNP) e de inflamação (níveis elevados de α 1-GA e de PCR). Em estudo anterior [13] levantamos a hipótese de que a sobrecarga de volume intravascular teria importante papel na fisiopatologia da HP observada em pacientes dialíticos. Outros autores corroboraram esta ideia demonstrando aumento do débito cardíaco e baixos níveis de hemoglobina, por hemodiluição, em pacientes com DRC em HD e HP. [59,60]. Agarwal [12] mostrou que o diâmetro do átrio esquerdo está fortemente associado com HP nesta população, fato que pode refletir uma sobrecarga crônica de volume intravascular. Nossos resultados também sugerem que se tivéssemos medido a pressão capilar pulmonar, ela provavelmente revelaria uma HP pós-capilar, que é conhecida como um destacado fator de risco para mau prognóstico em pacientes com doença cardíaca esquerda [28].

Baixas doses de ultrafiltração poderiam acarretar inadequação dialítica e hipervolemia. Entretanto, tempo em hemodiálise e duração de cada sessão não apresentaram diferença estatística entre os grupos com HP e sem HP.

Os marcadores de volume utilizados foram Δ ACT [61] e BNP. Ambos os parâmetros foram associados com HP. Além disso, a resistência e a reactância foram menores no grupo com HP, inferindo maior facilidade para passagem de corrente elétrica pelos tecidos moles desses indivíduos, o que conota a sobrecarga de água extracelular deste grupo de pacientes.

Os parâmetros ecocardiográficos que indicam sobrecarga cardíaca por volume sanguíneo - dimensão do AE, relação entre AE e AO, espessura da parede ventricular, massa do VE e índice de massa do VE - foram significativamente maiores nos pacientes com HP, reforçando ainda mais a hipótese de que estes pacientes sofrem com

sobrecarga de volume intravascular, desencadeando estado circulatório hiperdinâmico e aumento da tensão sobre a vasculatura pulmonar.

A fração de ejeção dos pacientes com HP foi pior do que aquela dos pacientes sem HP, mesmo sem quaisquer evidências ecocardiográficas de miocardiopatia de câmaras cardíacas esquerdas nos dois grupos analisados. Isso pode ser explicado por sobrecarga crônica de volemia, capaz de induzir remodelamento e lesão do VE, prejudicando seu desempenho sistólico [62]. Estas observações corroboram a idéia de que, nesta série, a HP é influenciada por hipervolemia.

O espessamento do septo e da parede posterior do VE, mais significantes no grupo com HP, provavelmente foram induzidos por sobrecarga de volume, capaz de provocar remodelamento cardíaco excêntrico. O aumento da espessura miocárdica poderia ter sido causado por miocardiopatia hipertensiva. Entretanto, neste caso, esperava-se remodelamento ventricular do tipo concêntrico, que é pouco provável, pois a espessura relativa da parede do VE não se alterou no grupo com HP. Além disso, os níveis pressóricos sistêmicos entre as sessões de HD não diferiram entre as duas populações estudadas.

O BNP é um neurohormônio plasmático secretado como resultado do estiramento de miócitos ventriculares, sendo um indicador sensível da ativação neurohormonal decorrente da disfunção ventricular e um biomarcador útil no diagnóstico e prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva [63,64, 65, 66]. Como o desencadeante para a liberação de BNP é o estiramento ou aumento da pressão sobre a parede dos ventrículos, que precede a insuficiência ventricular direita [67], foi realizada a hipótese de que, em pacientes com DRC dialítica, a hipervolemia induza a liberação de BNP. Níveis elevados de BNP estão comprovadamente associados à mortalidade em doenças que cursam com disfunção ventricular direita, como HP, doença pulmonar obstrutiva crônica, shunts cardíacos esquerda-direita e, em especial na embolia pulmonar [67,68]. Recentemente, Booth [69] evidenciou que pacientes em HD apresentam valores elevados de NTproBNP – produto da clivagem do pró-hormônio que dará origem ao BNP - mesmo sem disfunção cardíaca esquerda. As análises de regressão logística desse estudo revelaram que valores elevados de NTproBNP

apresentaram correlação positiva independente com elevados níveis de ACT e sobrecarga ventricular esquerda, elementos diretamente relacionados com hipervolemia.

Diversos autores [14, 48-53] evidenciaram em seus estudos que pacientes com DRC em HD apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, redução de biodisponibilidade do óxido nítrico e injúria endotelial, com liberação de elementos pró-trombóticos sobre a matriz endotelial levando à sua disfunção. A α 1-GA, dentre os marcadores de atividade inflamatória sistêmica, tem demonstrado maior especificidade relacionada a desordens inflamatórias crônicas [70]. A presença de valores elevados desse marcador em pacientes dialíticos reforça a hipótese de que a DRC avançada é causadora de síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Além disso, valores superiores de α 1-GA, e também de PCR, no grupo de pacientes com HP, sugere a hipótese de que a síndrome de resposta inflamatória sistêmica relacionada à DRC em HD contribui, de alguma maneira, com a gênese da HP nesse grupo de pacientes.

Poucos estudos relacionam marcadores de doença óssea mineral da insuficiência renal crônica e HP [8,12,59,63,71]. Havlucu e col. [59] observaram elevados níveis de paratormônio em pacientes com PMP elevada. Kumbar e col. [74] sugerem que a calcificação vascular pulmonar provocaria estenose, remodelamento e aumento da resistência vascular pulmonar. No presente estudo esta associação não foi verificada, bem como nos estudos de outros autores [8,12].

Níveis inferiores de albumina foram marginalmente significativos no grupo com HP e pode ser explicado pela diluição [13], uma vez que este grupo tem seu volume intravascular significativamente mais expandido [72].

Algumas limitações deste trabalho devem ser apontadas. A primeira é ser um estudo transversal com as limitações inerentes a este modelo de estudo. A segunda deve-se ao fato de que a bioimpedância realizada foi monofrequencial, embora este método tenha sido recentemente validado como eficaz e confiável para medir o volume de água em pacientes em HD [73]. A terceira, a idade, ligeiramente superior no grupo com HP, mas isso foi tido em conta na análise de regressão logística. Finalmente, a

maior limitação deste trabalho é que o diagnóstico da HP não foi realizado por cateterismo direito, mas indiretamente por ecocardiografia transtorácica, que não tem especificidade suficiente para ser considerada como teste “padrão-ouro” para confirmação diagnóstica de HP. O desenho deste estudo teria maior acurácia se, além da ecocardiografia, fosse realizada a manometria invasiva da artéria pulmonar. Deve-se considerar, porém, a fragilidade clínica dos pacientes analisados, levando-se em conta a morbidade e mortalidade relacionadas à DRC e às suas comorbidades. Esses pacientes, portanto, teriam elevado risco para a prática de procedimentos invasivos.

Em conclusão, HP, hipertrofia cardíaca, inflamação e sobrecarga de fluídos foram associados entre si em pacientes com DRC em HD. Este estudo reforça as observações anteriores de nosso grupo [13], em uma amostra independente, revelando a associação entre HP e um marcador bioquímico de sobrecarga de volume (BNP).

É um estudo que traz uma contribuição importante, com aplicação clínica imediata, sugerindo que manobras capazes de reduzir a sobrecarga de volume (tempo de diálise prolongado ou maior frequência de sessões de HD) podem reduzir a HP em pacientes com DRC em HD e melhorar seu prognóstico.

Referências bibliográficas

1. Von Romberg E. Ueber Sklerose Der Lunger Arterie. Ditsch Archiv Klin Med 1891; 48:197-206
2. Monckeberg JG. Ueber Die Genuine Arteriosklerose der Lungenarterie. Ditsch Med Wochenschr 1907;33:1243-1246
3. Navasquez S. J Pathol Bacteriol 1940; 51:413-425
4. Silva LCC, Meyer G, editores. Pneumologia-Principios e Praticas. 1 ed.: Artmed; 2012
5. Cotran RS, Kurman V, Collins T, editors. Robbins-Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2000
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Sanchez MAG, Kumar RK, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. 5THWorld Symposium on Pulmonary Hypertension. J Am College Cardiology 2013; 62: 34-41
7. Peacock AJ, Stewart S et al. An Epidemiological Study of Pulmonary Arterial Hypertension. Eur Resp J 2007; 30:104-109
8. Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. Am J Nephrol 2008; 28:990–7
9. Zlotnick D. Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:3090–3096
10. Yigla M, Fruchter O, Aharonson D et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 2009; 75: 969–975
11. Tarrass F. Doppler echocardiograph evaluation on pulmonary hypertension in patients undergoing hemodialysis. Hemodial Int 2006; 10:356–359
12. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 3908-3914
13. Yoo HHB, Martin LC, Kochi AC, Telini LS et al. Could albumin level explain the higher mortality in hemodialysis patients with pulmonary hypertension? BMC Nephrology 2012; 30:80-87

14. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F et al. Pulmonary Hypertension in patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis and without Dialysis-results of the PEPPER Study. *P LoS One* 2012; 7: e35310
15. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361:1533-1544
16. Rich S. Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 31:205-238
17. Ifudu O. Care of patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339:1054-1062
18. Dhaygude A. Out of the blue. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009; 2:67–71
19. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003; 123:1577-1582
20. Nakhoul F, Yigla M, Gilman R, Reisner SA, Abassi Z. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis via arterio-venous access. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1686–1692
21. Dagli CE, Sayarlioglu H, Dogan E et al. Prevalence of and factors affecting pulmonary hypertension in hemodialysis patients. *Respiration* 2009; 78:411-415
22. Yu TM, Chen YH, Hsu JY et al. Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1946–1955
23. Irwin RS, Ripple JM. *Intensive Care Medicine*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott WW; 2008
24. Nossaman BD, Scruggs BA et al. History of right heart catheterization – 100 years of experimentation and methodology development. *Cardiol Rev* 2010; 18: 94-101
25. Lau Edmund MT, Galiè Nazzareno et al. Early detection of pulmonar vascular disease in Pulmonary Arterial Hypertension-time to move forward. *Eur Heart J* 2011; 32:2489-2498
26. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography-a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002, 15:167–184
27. 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; 18:1440–1463
28. Khush KK, Tasissa G, Javed Butler J, McGlothlin D, De Marco T; ESCAPE Investigators. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: Analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J* 2009, 157:1026-1034
 29. Machado EL, Gomes IC, Acurcio FA et al. Fatores associados ao tempo de espera e ao acesso ao transplante renal em Belo Horizonte, MG, Brasil. *Cad Saude Pub* 2012; 28: 2315-2326
 30. Noronha IL, Ferraz AS et cols; Sociedade Brasileira de Nefrologia e Urologia. Transplante renal-complicações cirúrgicas. *Ver Assoc Med Bras* 2007; 53: 189-207
 31. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2540-2545
 32. Durnin JVGA, Womersley I. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurement on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32: 77-97
 33. 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
 34. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 417–424
 35. Cohn SH, Vaswani AN, Yasumura S, Yuen K, Ellis KJ. Assessment of cellular mass and lean body mass by noninvasive nuclear techniques. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 305–311
 36. National Kidney Foundation. NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 15-66

37. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:1205-1213
38. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluations of pulmonary hemodynamics. *J Am Echocardiogr* 2010; 23: 225-239
39. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305
40. Andersen MJ, Agarwal R. Etiology and management of hypertension in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89:525–547.
41. Wilson J, Shah T, Nissenson AR. Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. *Semin Dial* 2004;17: 260–264.
42. Guglin M, Kolli S, Chen R. Determinants of pulmonary hypertension in young adults. *Int J Clin Pract Suppl* 2012; 177:13-19
43. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS et al. Relatório do Censo Brasileiro de Dialise Crônica de 2012. *J Bras Nefrol* 2014; 36: 48-53
44. Nashar K, Egan BM. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7:421-435
45. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para manejo da Hipertensão Pulmonar. *J Bras Pneumol* 2005; 31: 1-8
46. Galié N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, et al; Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219–1263
47. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 43–54
48. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, et al. Abnormalities of endothelial function in patients with pre-dialysis renal failure. *Heart* 2000;83:205–209
49. Arese M, Strasly M, Ruva C, Costamagna C, Ghigo D, et al. Regulation of nitric oxide synthesis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1386–1397

50. Aznar-Salatti J, Escolar G, Cases A, Gómez-Ortiz G, Anton P, et al. Uraemic medium causes endothelial cell dysfunction characterized by an alteration of the properties of its subendothelial matrix. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2199–2204
51. Stefanidis I, Wurth P, Mertens PR, Ikononov V, Philippidis G, et al. Plasma endothelin-1 in hemodialysis treatment - the influence of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 43–48
52. Odetti P, Monacelli F, Storage D, Robaudo C, Rossi S, et al. Correlation between pentosidine and endothelin-1 in subjects undergoing chronic hemodialysis. *Horm Metab Res* 2006;38:817–820
53. Tomić M, Galesić K, Markota I. Endothelin-1 and nitric oxide in patients on chronic hemodialysis. *Ren Fail* 2008;30:836–842
54. El-Shafey EM, El-Nagar GF, Selim MF, El-Sorogy HA, Sabry AA. Is there a role for endothelin-1 in the hemodynamic changes during hemodialysis? *Clin Exp Nephrol* 2008;12:370–375
55. Unal A, Tasdemir K, Oymak S, Duran M, Kocyigit I, et al. The long-term effects of arteriovenous fistula creation on the development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010;14:398–402
56. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Harris TH, C. Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:615–621
57. Unal A, Duran M, Tasdemir K, Oymak S, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Utas C, Oymak O. Does arterio-venous fistula creation affects development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients? *Ren Fail* 2013; 35: 344-351
58. Poulikakos D, Theti D, Pau V, Banerjee D, Jones D. The impact of arteriovenous fistula creation in pulmonary hypertension: measurement of pulmonary pressures by right heart catheterization in a patient with respiratory failure following arteriovenous fistula creation. *Hemodial Int* 2012;16:553-555
59. Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C, Celik P, Serter S, Bayturan O, Dinc G. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration* 2007; 74:503–510

60. Tarrass F, Benjelloun M, Hachim K, Benghanem MG, Ramdani B. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Indian J Nephrol* 2005; 15:223–226
61. Xavier PS, Vogt BP, Martin LC, Vaninni F, Antunes AA, Ponce D, Caramori JCT, Martin RSS, Franco RJS, Barretti P. Total Body Water and Failure to Control Blood Pressure by Medication in Hemodialysis Patients. *Nephron Extra* 2014; 4:95–100
62. Branzi A, Lolli C, Piovaccari G, Rapezzi C, Binetti G, Specchia S, Zannoli R, Magnani B. Echocardiographic evaluation of the response to afterload stress test in young asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation: sensitivity of the left ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Circulation* 1984;70:561-569
63. Söhne M, ten Wolde M, Büller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 558-562
64. Binder L, Pieske B et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-1579
65. Grantham JA, Burnett JC Jr. BNP: increasing importance in the pathophysiology and diagnosis of congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:388-389
66. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101-113
67. ten Wolde M, Tulevski II et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082-2084
68. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-2547
69. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP—Marker of Cardiac Dysfunction, Fluid Overload, or Malnutrition in Hemodialysis Patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 954-955
70. Gornik O, Lauc G. Glycosylation of serum proteins in inflammatory diseases. *Disease Markers* 2008; 25: 267–278

71. Amin M, Fawzy A, Hamid MA, Elhendy A: Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. Role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications. *Chest* 2003, 124:2093–2097
72. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 658-668
73. Piccoli A. Estimation of fluid volumes in hemodialysis patients: comparing bioimpedance with isotopic and dilution methods. *Kidney Int* 2014; 85:738-741
74. Kumbar L, Fein PA, Rafiq MA, Borawski C, Chattopadhyay J, Avram MM. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2007;23:127-131

Anexos

Termo de consentimento livre e esclarecido
(terminologia obrigatória em atendimento a resolução 196/96 –CNS-MS)

Prezado paciente, você está sendo convidado a participar da seguinte pesquisa:

Estudo dos fatores de risco associados com a presença de hipertensão pulmonar em pacientes com doença renal crônica dialítica

Esta pesquisa será desenvolvida pelo médico Wagner Moneda Telini e terá a supervisão da médica e professora Dra. Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz. O objetivo do estudo é comparar valores do exame chamado Ecocardiograma, realizado frequentemente para avaliação cardíaca dos pacientes com Doença Renal Crônica que fazem Hemodiálise, com características clínicas e com valores de outros exames obtidos desses pacientes. Para isso, será feito: revisão de prontuário médico e análise de dados de exames clínicos sanguíneos. Estes exames de sangue já foram coletados, com autorização assinada de cada paciente envolvido, pela nutricionista Lidiane Silva Rodrigues Telini, que os utilizou para estudo científico anteriormente realizado por esta pesquisadora na Unidade de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram retirados 8ml de sangue. Parte deste sangue foi imediatamente enviada ao Laboratório Clínico, onde foram realizados exames de rotina. A segunda parte do sangue coletado foi congelada em Freezer e armazenada para realização, ao final do estudo, dos seguintes exames: Fator de Necrose Tumoral Alfa, Interleucina-6, Adiponectina e Peptídeo Natriurético Atrial Tipo-B. O exame físico foi composto por medidas das pregas cutâneas, do peso e da altura, além de Bioimpedância. Saliento, novamente, que todas essas análises e coleta de exames já foram autorizados pelos pacientes envolvidos. Solicitamos, apenas, autorização para reprodução desses valores para um novo estudo, citado no início deste termo. Este documento, após aprovação do Comitê de Ética do Hospital, será elaborado em duas vias, sendo uma para ser entregue ao participante da pesquisa e outra para ser arquivada junto ao pesquisador. Todas as informações serão mantidas em total sigilo e, no momento da publicação do estudo, não serão revelados os nomes de nenhum dos seus participantes.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do telefone 14-38116143.

Eu, _____, declaro que fui informado de todo o conteúdo exposto acima, esclarecidas todas as minhas dúvidas e que, sem mais dúvidas, concordo em participar como voluntário desta pesquisa, autorizando que meus dados e amostras de sangue sejam utilizados neste estudo, ciente de que posso desistir a qualquer momento.

Assinatura do paciente

Pesquisador

Botucatu: __/__/__

Profª Drª Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz
Depto Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu
Telefone: 14-3811621

Wagner Moenda Telini
Endereço: R: Coronel Fonseca, 904 Centro – Botucatu SP
Telefone: 19-981996612