

Prevalência e Impacto Prognóstico da Disfunção Diastólica na Doença Renal Crônica em Hemodiálise

Prevalence and Prognostic Impact of Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis

Silvio H. Barberato^{1,2}, Sérgio G. E. Bucharles¹, Admar M. Sousa², Costantino O. Costantini², Costantino R. F. Costantini², Roberto Pecoits-Filho¹

Pontifícia Universidade Católica do Paraná¹; Hospital Cardiológico Costantini², Curitiba, PR - Brasil

Resumo

Fundamento: Disfunção diastólica é frequente em pacientes de hemodiálise, mas seu impacto na evolução clínica é incerto.

Objetivo: Avaliar a prevalência e o impacto prognóstico da disfunção diastólica (DD) avançada (DDA) do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes de hemodiálise.

Métodos: Ecocardiogramas foram realizados em pacientes no primeiro ano de hemodiálise, em ritmo sinusal, sem doença cardiovascular manifestada, excluindo-se aqueles com valvopatia significativa ou derrame pericárdico. Pela avaliação integrada dos dados ecodopplercardiográficos, a função diastólica foi classificada como: 1) normal, 2) DD discreta (alteração do relaxamento) e 3) DDA (pseudonormalização e fluxo restritivo). Os desfechos pesquisados foram mortalidade geral e eventos cardiovasculares.

Resultados: Foram incluídos 129 pacientes (78 homens), com idade 52 ± 16 anos e prevalência de DD de 73% (50% com DD discreta e 23% com DDA). No grupo com DDA, demonstrou-se maior idade ($p < 0,01$), pressão arterial sistólica ($p < 0,01$) e diastólica ($p = 0,043$), massa do VE ($p < 0,01$), índice do volume do átrio esquerdo ($p < 0,01$) e proporção de diabéticos ($p = 0,019$), além de menor fração de ejeção ($p < 0,01$). Após 17 ± 7 meses, a mortalidade geral foi significativamente maior naqueles com DDA, em comparação aos normais e com DD discreta ($p = 0,012$, *log rank test*). Na análise multivariada de Cox, a DDA foi preditiva de eventos cardiovasculares (*hazard ratio* 2,2, intervalo de confiança 1,1-4,3, $p = 0,021$) após ajuste para idade, gênero, diabetes, massa do VE e fração de ejeção.

Conclusão: A DDA subclínica foi encontrada em aproximadamente um quarto dos pacientes de hemodiálise e acarretou impacto prognóstico, independente de outros dados clínicos e ecocardiográficos. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Doenças renais, diálise renal, disfunção do ventrículo esquerdo/fisiopatologia/terapia.

Abstract

Background: Diastolic dysfunction (DD) is frequent in patients on hemodialysis (HD), but its impact on the clinical evolution is yet to be established.

Objective: To evaluate the prevalence and prognostic impact of left ventricular (LV) advanced diastolic dysfunction (ADD) in patients on hemodialysis.

Methods: The echocardiograms were performed during the first year of HD therapy, in patients with sinus rhythm, with no evidence of cardiovascular disease, excluding those with significant valvopathy or pericardial effusion. The combined assessment of the Doppler echocardiographic data classified the diastolic dysfunction as: 1) normal diastolic function; 2) mild DD (relaxation alteration) and 3) ADD (pseudonormalization and restrictive flow pattern). The assessed outcomes were general mortality and cardiovascular events.

Results: A total of 129 patients (78 males), aged 52 ± 16 years, with a DD prevalence of 73% (50% with mild DD and 23% with ADD) were included in the study. The group with ADD was older ($p < 0.01$) and presented higher systolic ($p < 0.01$) and diastolic BP ($p = 0.043$), LV mass ($p < 0.01$), left atrial volume index ($p < 0.01$) and number of diabetic patients ($p = 0.019$), as well as lower ejection fraction (EF) ($p < 0.01$). After 17 ± 7 months, the general mortality was significantly higher in individuals with ADD, when compared to those with normal function and mild DD ($p = 0.012$, *log rank test*). At Cox multivariate analysis, ADD was predictive of cardiovascular events (*hazard ratio* 2.2; confidence interval: 1.1-4.3; $p = 0.021$) after adjusted for age, gender, diabetes, LV mass and EF.

Conclusion: The subclinical ADD was identified in approximately 25% of the patients undergoing hemodialysis and had a prognostic impact, regardless of other clinical and echocardiographic data. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

Key words: Kidney diseases; renal dialysis; ventricular dysfunction, left/physiopathology/therapeutic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Silvio Henrique Barberato •

Rua Saint Hilaire, 122/203 - Água Verde - 80240-140 - Curitiba, PR - Brasil

E-mail: silviohb@cardiol.br, msbarberato@terra.com.br

Artigo recebido em 17/02/09; revisado recebido em 18/08/09; aceito em 27/08/09.

Introdução

As complicações cardiovasculares são as principais causas de óbito nos pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) em terapia de substituição renal pela hemodiálise (HD)¹. Nesses indivíduos, o achado de alterações ecocardiográficas do ventrículo esquerdo (VE), como hipertrofia, dilatação e disfunção sistólica, triplica o risco de insuficiência cardíaca, independente de idade, presença de diabete e insuficiência coronariana². Por outro lado, embora as alterações do enchimento ventricular esquerdo sejam frequentemente detectadas nesse grupo, a prevalência real da disfunção diastólica (DD) e seu impacto na evolução clínica não são conhecidos^{3,4}. Do ponto de vista hemodinâmico, a elevação da pressão diastólica intraventricular esquerda é o fenômeno responsável pela manifestação da insuficiência cardíaca, qualquer que seja a causa subjacente⁵. Portanto, torna-se oportuno detectar a presença da DD avançada (DDA), caracterizada pelo aumento das pressões de enchimento, sobretudo na fase subclínica. Nesse contexto, técnicas ecodoppler cardiográficas relativamente independentes da pré-carga, como o Doppler tecidual⁶ e o volume do átrio esquerdo⁷, representam importante avanço na avaliação da função diastólica. Os objetivos deste estudo são estimar a prevalência, identificar fatores predisponentes e avaliar o impacto prognóstico da DDA do VE em indivíduos iniciando HD sem doença cardiovascular clinicamente manifesta.

Métodos

População

Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes portadores de DRC que estavam em programa de HD de manutenção (sessões com duração de 4 horas, três vezes por semana) em dois serviços de nefrologia baseados em hospitais universitários. Os critérios de inclusão foram: estar sob terapia hemodialítica entre um e 12 meses, ausência de afecções cardiovasculares progressivas (insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência arterial periférica) e assinatura do termo de consentimento. Os critérios de exclusão foram: malignidades, infecção ativa, ritmo cardíaco não sinusal, valvopatia significativa (prótese valvar, qualquer grau de estenose mitral ou aórtica, e insuficiência mitral, aórtica ou tricúspide moderada a importante), derrame pericárdico e ecocardiograma tecnicamente insatisfatório. Todos os pacientes foram submetidos à diálise com máquinas Altra Touch (Althin, Miami, Florida, Fl, USA) contendo dialisador de acetato celulose regulado com fluxo de sangue mínimo de 200 ml/minuto e fluxo do dialisato de 300 a 500 ml/minuto. A estimativa do “peso seco” (volume a ser retirado por ultrafiltração) foi realizada por meio de sinais clínicos de hidratação, comportamento da pressão arterial durante a sessão e bioimpedância elétrica⁸. A superfície corpórea foi calculada de acordo com a equação de Du Bois e Du Bois ($0,20247 \times \text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}$). O índice de massa corpórea foi calculado pela divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m), considerando-se obesidade quando > 30 . Medimos pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, peso e altura no momento do exame. O

comitê de ética em pesquisa de nossa instituição aprovou o protocolo do estudo e o consentimento informado foi obtido de todos os pacientes.

Ecodoppler cardiograma

Os exames foram realizados em dia interdialítico, com horário marcado entre 12 e 18 horas. Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, utilizando-se ecocardiógrafo Envisor C (Phillips Inc., Andover, Massachusetts, EUA) equipado com transdutores de 2 a 4 MHz para a realização de estudo completo pelos modos M, bidimensional e Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual). Os seguintes parâmetros foram obtidos ao modo M: diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo, espessura do septo interventricular e da parede posterior na diástole, diâmetro diastólico final (dilatação quando > 54 mm para mulheres e > 56 mm para homens) e sistólico final do VE. A massa ventricular esquerda foi estimada pela equação de Devereux⁹ e indexada pela altura elevada à 2,7¹⁰. Definiu-se como hipertrofia ventricular esquerda a presença de massa/altura^{2,7} ≥ 45 g/m^{2,7} para mulheres e ≥ 49 g/m^{2,7} para homens¹¹. A função sistólica foi avaliada pelo cálculo da fração de ejeção pelo método de Simpson¹¹. As velocidades do fluxo transvalvar mitral foram registradas no corte apical 4 câmaras com a amostra do Doppler pulsátil posicionada entre as extremidades das cúspides da valva mitral, medindo-se as velocidades de enchimento rápido precoce (onda E), de contração atrial (onda A) e relação E/A. As velocidades do Doppler tecidual foram registradas no corte apical 4 câmaras com uma amostra de volume posicionada consecutivamente na junção das paredes lateral e septal do VE com o anel mitral¹². Foram analisadas a velocidade diastólica precoce (E') e tardia (A') do anel, e calculadas as relações E'/A' e E/E' (média dos lados do anel). O volume do átrio esquerdo foi determinado ao bidimensional pela técnica biplanar de Simpson¹¹ e indexado para a superfície corpórea. Em todas as medidas considerou-se média de três ciclos cardíacos.

Avaliação da função diastólica

A função diastólica do VE foi categorizada a partir da interpretação conjunta dos índices derivados do Doppler convencional e Doppler tecidual do anel mitral em 4 padrões: normal, alteração do relaxamento (relação E/A < 1 e E' < 10 cm/s), pseudonormal e fluxo restritivo (relação E/A > 2 e E' < 8 cm/s)¹³. Para diagnóstico do padrão pseudonormal (diferenciando do normal verdadeiro), foram utilizados os seguintes critérios: a) relação E/E' > 15 ¹³; ou b) relação E/E' ≥ 11 ¹², associada ao índice do volume do átrio esquerdo > 35 ml/m^{2,14}. A amostra foi classificada posteriormente em três grupos, de acordo com o padrão hemodinâmico de enchimento ventricular: 1) função diastólica normal, 2) DD discreta (DDD) (alteração do relaxamento) e 3) DDA (englobando fluxo restritivo e pseudonormalização).

Análise de sobrevida

Dados demográficos, comorbidades (diabete melito, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo), drogas em uso e achados laboratoriais rotineiros foram levantados a partir

de rigorosa análise de prontuário, além de entrevista com o médico responsável, quando necessário. Os desfechos primário e secundário foram, respectivamente, mortalidade geral e um combinado de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Os eventos pesquisados foram morte cardiovascular (incluindo morte súbita, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral), infarto do miocárdio não fatal e insuficiência cardíaca congestiva descompensada (requerendo internação hospitalar). O seguimento foi baseado na análise dos desfechos realizada de forma periódica, diretamente na clínica de diálise. Pacientes que realizaram transplante renal ou mudaram de modalidade de diálise foram censurados.

Análise estatística

Análise descritiva adequada foi aplicada para variáveis contínuas (média e desvio-padrão) e categóricas (porcentual). Comparações entre os grupos foram feitas por análise de variância (ANOVA, com correção *post hoc* de Dunnett) para variáveis contínuas, e por testes de qui-quadrado para variáveis categóricas. Análise de regressão logística determinou os preditores independentes da DD. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para o estado da função diastólica foram construídas e comparadas pelo teste *log rank*. O impacto prognóstico independente da DD foi avaliado pela análise multivariada de sobrevida de Cox, levando-se em conta preditores estabelecidos de risco nesta população. Nível de significância estatística foi definido como $p < 0,05$. Os programas estatísticos *SPSS 13 for Windows* e *JMP IN 5.1* foram utilizados.

Resultados

Características basais

As características demográficas, clínicas, bioquímicas e ecodopplercardiográficas dos 129 pacientes que formaram a população do estudo estão expostas na Tabela 1. Nosso grupo constituiu-se de 78 homens e 51 mulheres, com idade média de 52 ± 16 anos e duração da diálise de 7 ± 4 meses. A etiologia da DRC foi atribuída à nefroesclerose hipertensiva (39%), nefropatia diabética (21%), associação das duas anteriores (15%), glomerulonefrite crônica (14%), rim policístico (5%), litíase (3%), pielonefrite crônica (2%) e outras afecções (1%). A maioria dos pacientes (77%) estava em uso de medicação anti-hipertensiva, em especial os inibidores da enzima conversora (46%), betabloqueadores (16%), alfabloqueadores (13%), antagonistas dos canais de cálcio (12%) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (11%), isolados ou em associação.

Alterações clínicas e ecodopplercardiográficas

Ao ingressar no estudo, 45% tinham hipertensão arterial, 34% diabetes melito, 25% dislipidemia e 11% eram tabagistas. A prevalência de obesidade (IMC > 30) foi 9%. A dilatação do VE estava presente em 34 pacientes (26%), hipertrofia em 110 (85%) e disfunção sistólica em 24 (19%), isoladas ou em associação. Somente 19 (15%) tinham geometria normal do VE. Dilatação significativa do átrio esquerdo (volume $> 32\text{ml/m}^2$) foi encontrada em 58 indivíduos (45%).

Tabela 1 - Principais características basais da população do estudo

	Total (n = 129)
Idade (anos)	52 ± 16
Gênero masculino (%)	68
Índice de massa corpórea	24 ± 5
PA sistólica (mmHg)	143 ± 25
PA diastólica (mmHg)	83 ± 11
Hipertensão arterial (%)	45
Diabete melito (%)	34
Dislipidemia (%)	25
Tabagismo (%)	11
Hemoglobina (g/dl)	11 ± 2
Albumina (mg/l)	$3,8 \pm 0,5$
Produto Ca x P	47 ± 17
Dilatação do VE (%)	26
Hipertrofia (%)	85
Disfunção sistólica (%)	19%
Porcentual da fração de ejeção	62 ± 12
Disfunção diastólica ao DP (%)	62
Disfunção diastólica ao DT (%)	66
Disfunção diastólica DP+DT (%)	74
E/E'	11 ± 5
Dilatação do Átrio esquerdo*	45%

Dados apresentados em média \pm desvio-padrão, porcentagens ou mediana com variação; DP - Doppler pulsátil; DT - Doppler tecidual; PA - pressão arterial; Ca x P - cálcio fósforo; VE - ventrículo esquerdo; E/E' - razão entre velocidade de enchimento precoce do fluxo mitral e velocidade diastólica precoce do anel. * - índice do volume de átrio esquerdo $> 32\text{ml/m}^2$.

Prevalência da disfunção diastólica

DD foi diagnosticada em 94 dos 129 pacientes (73%), sendo 64 com DD discreta (50%) e 30 com DD avançada (23%). Neste último grupo, havia 20 pacientes com pseudonormalização e 10 com fluxo restritivo. Em paralelo, apenas 22 (17%) tinham relação E/E' média acima de 15. Ao se examinar exclusivamente as informações do Doppler convencional, só 80 dos 129 pacientes estudados (62%) teriam a DD detectada.

Preditores da DD avançada

As principais diferenças entre os grupos com função diastólica normal, DD discreta e DD avançada estão listadas na Tabela 2. Os indivíduos com DD avançada tinham maior idade ($p < 0,01$), pressão arterial sistólica ($p < 0,01$), pressão arterial diastólica (0,043), massa do VE ($p < 0,01$) e índice do volume do átrio esquerdo ($p < 0,01$), bem como maior proporção de diabéticos ($p = 0,019$) e menor média de fração de ejeção ($p < 0,01$). Após análise de regressão logística multivariada usando o grupo função normal como controle, os preditores independentes da DD avançada foram diabetes (odds ratio [OR] 2, IC 1,6-5,9, $p = 0,011$), pressão arterial

sistólica (OR 1,05, IC 1,01-1,09, $p = 0,023$) e massa do VE (OR 1,06, intervalo de confiança [IC] 1,01-1,1, $p < 0,01$), além de tendência para a fração de ejeção ($p = 0,052$).

Desfechos

Durante o seguimento médio de 17 ± 7 meses, houve 26 óbitos (20%) e 21 eventos cardiovasculares não fatais (16%). As mortes foram atribuídas a causas cardiovasculares (18 óbitos, sendo 8 por infarto do miocárdio, 7 por morte súbita, dois por arritmia ventricular complexa documentada e um por acidente vascular cerebral hemorrágico) e infecciosas (8 óbitos). Os eventos cardiovasculares não fatais foram infarto miocárdico (5) e internações por insuficiência cardíaca descompensada (16), contabilizando 39 eventos cardiovasculares combinados no total. Como mostrado na Figura 1 e na Tabela 3, a mortalidade geral foi maior no grupo com DD avançada (37%), em comparação aos normais e com DD discreta (9% e 19%, respectivamente, *log rank test*, $p = 0,012$). Várias análises foram realizadas

utilizando-se modelos multivariados de Cox. Após avaliação de mortalidade geral e eventos cardiovasculares em separado (modelos incluindo idade, sexo masculino, diabetes, massa do VE e fração de ejeção), massa e fração de ejeção emergiram como preditores independentes para ambos os desfechos, além de idade apenas para eventos cardiovasculares. A inclusão da DD avançada nesses modelos alcançou valor estatístico significativo para a predição de eventos cardiovasculares (*hazard ratio* [HR] 2,2, IC 1,1-4,3, $p = 0,021$) e limítrofe para a mortalidade geral (HR 2,8, IC 0,97-8,2, $p = 0,056$), como visto na Tabela 4. Em contraste, não houve diferenças nos desfechos entre pacientes com e sem relação $E/E' > 15$ ou $E' < 8$ cm/s. Em análise alternativa, DD avançada e índice do volume de átrio esquerdo (recentemente descrito como preditor do prognóstico em pacientes de HD¹⁵) foram incluídos em conjunto no último passo do modelo. Foram preditivos de eventos cardiovasculares tanto DD avançada (HR 3,4, IC 1,3-9,2, $p = 0,03$) como índice do volume de átrio esquerdo (HR 6,6, IC 1,8-24, $p = 0,004$).

Tabela 2 - Comparação das características demográficas, clínicas, bioquímicas e Doppler ecocardiográficas de pacientes com e sem disfunção diastólica

Variável	Normal	DD discreta	DD avançada	Valor de p
Número de pacientes	35	64	30	
Idade (anos)	42 ± 16	56 ± 14	52 ± 14	< 0,01
Gênero masculino (%)	60	59	63	0,93
IMC	23 ± 5	25 ± 6	24 ± 4	0,41
Tempo em HD (meses)	7 ± 4	8 ± 4	8 ± 4	0,38
Hemoglobina (g/dl)	11 ± 2	11 ± 2	9,6 ± 1	0,20
Albumina (mg/l)	3,9 ± 0,4	3,7 ± 0,6	3,7 ± 0,6	0,74
Produto Ca x P	44 ± 12	49 ± 17	45 ± 21	0,55
PA sistólica (mmHg)	125 ± 21	146 ± 22	160 ± 23	< 0,01
PA diastólica (mmHg)	76 ± 12	84 ± 9	88 ± 9	0,043
Hipertensão arterial (%)	31	50	50	0,17
Diabete melito (%)	17	36	50	0,019
DDVE (mm)	50 ± 7	51 ± 6	54 ± 7	0,044
IMVE (g/altura ^{2,7})	59 ± 23	88 ± 36	100 ± 32	< 0,01
Porcentual da FE	63 ± 5	60 ± 6	52 ± 9	< 0,01
E' (cm/s)	12 ± 3	7,3 ± 2	6,9 ± 2	< 0,01
E/E' média	8 ± 2	10 ± 4	17 ± 5	< 0,01
IVAE (ml/m ²)	27 ± 10	31 ± 11	44 ± 17	< 0,01

Dados apresentados em média ± DP, porcentagens ou mediana com variação. DD - disfunção diastólica; IMC - índice de massa corpórea; HD - hemodiálise; Ca x P - produto cálcio fósforo; PA - pressão arterial; DDVE - dimensão diastólica do ventrículo esquerdo; IMVE - índice de massa do VE; FE - fração de ejeção; E' - velocidade diastólica precoce do anel mitral; E - velocidade de enchimento precoce transvalvar mitral; IVAE - índice do volume de átrio esquerdo.

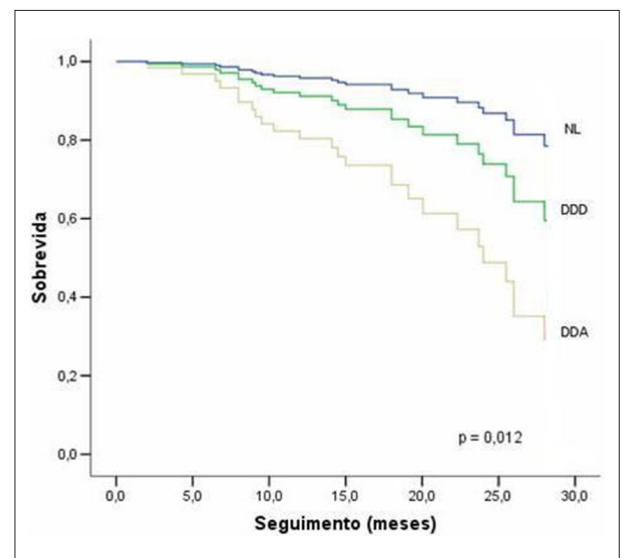


Fig. 1 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier (mortalidade geral) baseadas na classificação da função diastólica: NL - função normal, DDD - disfunção diastólica discreta, DDA - disfunção diastólica avançada.

Tabela 3 - Comparação dos desfechos nos grupos com função diastólica normal, disfunção diastólica discreta e disfunção diastólica avançada

Variável	Normal	DD discreta	DD avançada
Mortalidade geral	9	19	37*
Morte CV	3	14	27*
Morte não CV	6	5	10*
Eventos CVs não fatais	14	12	27*
Morte CV + Eventos CVs	17	26	54*

Valores expressos em porcentual (%). * $p < 0,05$ em relação aos outros grupos. DD - disfunção diastólica; CV - cardiovascular.

Tabela 4 - Preditores independentes do prognóstico na análise multivariada de Cox

	Mortalidade geral			Eventos cardiovasculares		
	HR	IC 95%	Valor de p	HR	IC 95%	Valor de p
Idade (por ano)			ns	1,04	1,02-1,07	< 0,01
IMVE (por g/m ^{2,7})	1,018	1,01-1,03	< 0,01	1,01	1,01-1,02	< 0,01
FE (por 1% de decréscimo)			ns			ns
DD avançada	2,8	0,97-8,2	0,056	2,2	1,1-4,3	0,021

HR - hazard ratio; IC - intervalo de confiança; IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; FE - fração de ejeção; DD - tempo de desaceleração; E/E' - razão entre a velocidade de enchimento precoce transvalvar mitral e a velocidade diastólica precoce do anel mitral.

Discussão

Nosso estudo sugere que quase três quartos dos indivíduos no primeiro ano de HD tenham DD, sendo que em aproximadamente um quarto deles existe DDA. Estudos com casuísticas reduzidas reportaram prevalência de DD em 50%-65% dos pacientes urêmicos, incluindo populações pré-diálise, em diálise e pós-transplante⁴ (porcentual similar ao encontrado em nosso grupo, caso fossem desconsideradas as informações do Doppler tecidual e volume do átrio esquerdo). Tais análises foram limitadas pela utilização de parâmetros derivados do fluxo transvalvar mitral e do fluxo venoso pulmonar para a categorização da função diastólica¹⁶. Sabe-se que esses métodos são particularmente vulneráveis às variações da pré-carga⁶; portanto, tal abordagem pode ter induzido resultados falso-negativos, diagnosticando como normais portadores de pseudonormalização (altas pressões de enchimento mascarando a alteração de relaxamento do VE). Nesse contexto, integrar as informações do Doppler convencional com técnicas relativamente independentes da pré-carga, como o Doppler tecidual e o volume do átrio esquerdo, acrescenta precisão ao diagnóstico da DD, em especial da DDA, caracterizada por alta pressão intraventricular diastólica. Detectar a presença da DD e estimar as pressões de enchimento do VE é de interesse geral nos dias atuais para a predição do risco de desenvolver a chamada “insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada”. A insuficiência cardíaca clinicamente manifesta representa um preditor independente de mortalidade nos pacientes iniciando terapia hemodialítica¹⁷, mas o discernimento da causa subjacente pode ser importante para direcionar a conduta terapêutica. Estudos de necropsia e uremia experimental apontaram a presença de fibrose intermiocardiocítica difusa específica no coração de indivíduos urêmicos, que poderia predispor à instabilidade elétrica (associada com morte súbita) e elevação das pressões de enchimento^{18,19}. A intervenção sobre os mecanismos fisiopatológicos relacionados à fibrose miocárdica proeminente, como a ativação de fatores humorais (angiotensina II, hormônio paratireoideiano, endotelina, aldosterona e catecolaminas plasmáticas)³, poderá representar importante alvo terapêutico, em especial na fase subclínica.

Apesar de tais considerações, pouco se investigou se o diagnóstico da DDA colabora para refinar a estratificação do risco cardiovascular no paciente urêmico. Recentemente,

dois estudos tentaram estimar o impacto prognóstico da DDA na DRC utilizando a relação E/E', reconhecido índice não invasivo das pressões de enchimento do VE na população geral^{12,20}. Em estudo com 125 candidatos ao transplante renal, Sharma e cols.²¹ encontraram associação de E/E' > 15 com maior mortalidade geral. Entretanto, a população do estudo foi heterogênea (apenas um terço dos pacientes estava sob HD) e somente análise univariada foi realizada, não tornando possível inferir se E/E' acrescenta valor prognóstico à avaliação tradicional de risco cardiovascular neste grupo. Já Wang e cols.²² relataram, em pesquisa com 220 pacientes (exclusivamente de diálise peritoneal), que E/E' > 15 foi capaz de prever mortalidade geral e cardíaca acima dos dados clínicos e ecocardiográficos clássicos. Em nossa população, composta somente por pacientes de HD, a relação E/E' > 15 não teve poder discriminador em relação aos desfechos estudados. A fisiopatologia da doença cardiovascular em indivíduos sob HD é influenciada pelas abruptas e extensas variações da volemia às quais esses pacientes são submetidos²³. A predição acurada das pressões de enchimento (e, por conseguinte, do prognóstico) para um dado indivíduo requer a incorporação de todos os dados disponíveis, o que torna a abordagem integrada mais consistente que um parâmetro tomado isoladamente.

Entre as limitações do estudo é importante mencionar o tamanho relativamente limitado da amostra, que foi contrabalanceado, no entanto, pelo adequado poder estatístico alcançado (86% para desfecho primário e 94% para secundário). Outras limitações foram a ausência de medidas invasivas das pressões de enchimento do VE (questões práticas e éticas não justificariam cateterismo cardíaco na população estudada) e o rigor dos critérios de exclusão (que podem ter tornado nossos achados não aplicáveis à totalidade da população em diálise).

Conclusões

O presente estudo indica que a DDA, diagnosticada a partir da interpretação combinada das informações ecodopplercardiográficas, acarreta impacto prognóstico em pacientes de HD sem eventos cardiovasculares prévios. A mortalidade geral foi significativamente maior no grupo com DDA, em comparação aos normais e com DD discreta. Em paralelo, a DDA foi preditiva de eventos cardiovasculares independente de idade, gênero, diabetes, massa do VE e fração de ejeção.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por Bolsa

de apoio para pesquisa em cardiologia da SBC.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 2154-69.
- Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int*. 1996; 49: 1428-34.
- London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (Suppl 1): 29-36.
- Barberato SH, Pecoits Filho R. Alterações ecocardiográficas em pacientes de hemodiálise. *Arq Bras Cardiol*. 2009. [In press].
- Oh JK. Echocardiography as a noninvasive Swan-Ganz catheter. *Circulation*. 2005; 111: 3192-4.
- Barberato SH, Pecoits Filho R. Influence of preload reduction on Tei index and other Doppler echocardiographic parameters of left ventricular function. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86: 425-31.
- Barberato SH, Mantilla DE, Misocami MA, Goncalves SM, Bignelli AT, Riella MC, et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 1208-10.
- Pecoits-Filho R, Goncalves S, Barberato SH, Bignelli A, Lindholm B, Riella MC, et al. Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure. *Blood Purif*. 2004; 22: 285-92.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 450-8.
- de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1251-60.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. 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: 1440-63.
- Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004; 109: 2432-9.
- Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 679-89.
- Barberato SH, Pecoits-Filho R. Usefulness of left atrial volume for the differentiation of normal from pseudonormal diastolic function pattern in patients on hemodialysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20: 359-65.
- Barberato SH, Pecoits Filho R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88: 643-50.
- Gupta S, Dev V, Kumar MV, Dash SC. Left ventricular diastolic function in end-stage renal disease and the impact of hemodialysis. *Am J Cardiol*. 1993; 71: 1427-30.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995; 47: 186-92.
- Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1990; 5: 39-44.
- Ritz E, Rambašek M, Mall G, Ruffmann K, Mandelbaum A. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1990; 5 (Suppl 1): 93-7.
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000; 102: 1788-94.
- Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Mehta RL, Gregson H, Streater CP, et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predicts mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19: 266-73.
- Wang AY, Wang M, Lam CW, Chan IH, Zhang Y, Sanderson JE. Left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with end-stage renal disease. *Hypertension*. 2008; 52: 107-14.
- Barberato SH, Misocami MA, Pecoits-Filho R. Association between left atrium enlargement and intradialytic hypotension: role of diastolic dysfunction in the hemodynamic complications during hemodialysis. *Echocardiography*. 2009. [In press].