

## Associação entre Marcadores de Inflamação e Aumento do Átrio Esquerdo em Pacientes de Hemodiálise

*Association between Inflammatory Markers and Left Atrial Enlargement in Patients on Hemodialysis*

Silvio Henrique Barberato<sup>1,2</sup>, Sérgio Gardano Elias Bucharles<sup>1</sup>, Admar Moraes de Souza<sup>2</sup>, Costantino Ortiz Costantini<sup>2</sup>, Costantino Roberto Frack Costantini<sup>2</sup>, Roberto Pecoits-Filho<sup>1</sup>

Pontifícia Universidade Católica do Paraná<sup>1</sup>; Hospital Cardiológico Costantini<sup>2</sup>, Curitiba, PR - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Em indivíduos com doença renal crônica e doença cardiovascular (DCV) concomitante, apontou-se relação entre o volume do átrio esquerdo (AE) e os níveis séricos de proteína C reativa (PCR).

**Objetivo:** Verificar a presença de associações entre inflamação sistêmica e dilatação do AE em pacientes de hemodiálise (HD) sem DCV clinicamente manifesta.

**Métodos:** Estudo observacional transversal em população sob HD (> 3 meses), excluindo-se pacientes com afecções inflamatórias crônicas ou agudas (infecções, neoplasias, doenças autoimunes) instabilidade hemodinâmica, uso de drogas anti-inflamatórias, hiperparatireoidismo, arritmias, valvopatia mitral e evento cardiovascular (CV) prévio. Dosagens de PCR e interleucina 6 (IL-6), e ecodopplercardiograma foram obtidos. Coeficientes de correlação foram determinados para avaliar as associações entre as variáveis.

**Resultados:** Incluídos 58 pacientes (28 homens, idade  $55 \pm 15$  anos), sob HD há  $24 \pm 16$  meses, 45% hipertensos, 26% diabéticos, com medianas de PCR 5,1 mg/dl e IL-6 6,1 pg/dl. A PCR correlacionou-se significativamente com dimensão do AE ( $p = 0,040$ ), volume indexado do AE (VIAE,  $p = 0,02$ ) e onda E do fluxo mitral ( $p = 0,014$ ). A IL-6, apesar da forte associação com a PCR ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,001$ ), não se correlacionou com índices ecocardiográficos. Indivíduos no quartil superior da PCR tiveram VIAE significativamente maior do que os demais ( $42 \pm 17$  versus  $32 \pm 11$  ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,015$ ).

**Conclusões:** Em indivíduos sob HD sem evento CV prévio, houve associação entre elevação da PCR e aumento do AE. Os achados sugerem uma ligação entre processos fisiopatológicos relacionados à dilatação atrial esquerda e o estado inflamatório sistêmico de pacientes sob HD. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(2):141-146)

**Palavras-chave:** Inflamação, Átrios do Coração / anormalidades, Diálise Renal, Proteína C-Reativa.

### Abstract

**Background:** In individuals with concurrent chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease (CVD), the association between left atrial volume (LAV) and serum levels of C-reactive protein (CRP) is shown.

**Objective:** Verify the presence of associations between systemic inflammation and LA dilation in patients on hemodialysis (HD) without clinically evident CVD.

**Methods:** This was an observational cross-sectional study of a population on HD (> 3 months), which excluded patients with acute or chronic inflammatory diseases (infections, malignancies, autoimmune diseases) hemodynamic instability, use of anti-inflammatory drugs, hyperparathyroidism, arrhythmias, mitral valve disease and prior cardiovascular (CV) events. CRP and interleukin-6 (IL-6) measurements as well as Doppler echocardiography were obtained. Correlation coefficients were determined to evaluate the associations between variables.

**Results:** A total of 58 patients were included (28 men, aged  $55 \pm 15$  years), on HD for  $24 \pm 16$  months, 45% were hypertensive, 26% diabetic, with median CRP of 5.1 mg/dL and IL-6 of 6.1 pg/dL. CRP significantly correlated with LAV ( $p = 0.040$ ), LAV index (LAVi,  $p = 0.02$ ) and mitral inflow E wave ( $p = 0.014$ ). IL-6, despite the strong association with CRP levels ( $r = 0.75$ ,  $p < 0.001$ ), did not correlate with echocardiographic indices. Individuals in the top quartile of CRP had significantly higher LAVi than the others ( $42 \pm 17$  versus  $32 \pm 11$  mL/m<sup>2</sup>,  $p = 0.015$ ).

**Conclusions:** In subjects on HD with no prior CV event, there was an association between elevated CRP levels and LA enlargement. The findings suggest an association between physiopathological processes related to left atrial dilation and systemic inflammatory state of patients on HD. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(2):141-146)

**Keywords:** Inflammation; Heart Atria/abnormalities; Renal Dialysis; C-Reactive Protein.

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

Correspondência: Silvio Henrique Barberato •

Rua Rezala Simão, 1316/ Casa 28 - Santa Quitéria - CEP 80330-180 - Curitiba, PR, Brasil

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

Artigo recebido em 25/03/12; revisado em 02/07/12; aceito em 26/09/12.

DOI: 10.5935/abc.20130027

## Introdução

Os fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular (DCV) não explicam completamente a alta morbimortalidade cardiovascular entre indivíduos com doença renal crônica (DRC) em tratamento por hemodiálise (HD). O excesso de risco cardiovascular desse grupo parece ser influenciado por fatores não tradicionais, sendo alguns peculiares da DRC<sup>1</sup>. Entre os chamados fatores de risco não tradicionais, a inflamação sistêmica ocupa papel de destaque na investigação atual da patogênese da DCV<sup>2</sup>.

Nos pacientes com DRC em diálise, diversos estudos apontaram a relação entre as citocinas pró-inflamatórias sistêmicas e mortalidade cardiovascular<sup>3-6</sup>. Em paralelo, a ecodopplercardiografia tem desempenhado papel fundamental na estratificação do risco cardiovascular de pacientes com DRC, provendo marcadores substitutos úteis para desfechos clínicos<sup>7</sup>. Assim, o volume indexado do átrio esquerdo (VIAE) foi apontado como poderosa ferramenta para a predição de eventos adversos em pacientes sob HD crônica<sup>8</sup>.

Nesse sentido, Rao e cols.<sup>9</sup> estabeleceram uma ligação entre esses dois importantes aspectos da avaliação da fisiopatologia da doença cardiovascular em pacientes portadores de DRC ao demonstrar associação independente entre VIAE e níveis séricos de proteína C reativa (PCR), em pacientes com nefropatia e DCV concomitante. Nossa hipótese é que a inflamação sistêmica possa contribuir nos processos que levam à dilatação do átrio esquerdo (AE) e ao correspondente aumento do risco cardiovascular.

O objetivo deste estudo foi verificar a presença de correlações entre a inflamação sistêmica e as alterações ecodopplercardiográficas (em especial do átrio esquerdo), em grupo de indivíduos sob HD de manutenção e sem DCV clinicamente manifesta.

## Métodos

### População

Estudo do tipo transversal, baseado em população de pacientes sob HD crônica, proveniente de centro de terapia renal substitutiva. Os critérios de inclusão foram: idade  $\geq 18$  anos, tempo de tratamento dialítico acima de três meses, com acesso vascular definitivo (fístula arteriovenosa) e interesse em participar do estudo. Os pacientes passaram por detalhada avaliação clínica, anotando-se a doença de base causadora da DRC, fatores de risco e histórico de evento CV.

Os critérios de exclusão foram: presença de afecções potencialmente geradoras de processos inflamatórios agudos e crônicos, como infecções, neoplasias e doença autoimunes, presença de instabilidade hemodinâmica, uso crônico de anti-inflamatório (não hormonais ou corticoide), hiperparatireoidismo (valor de paratormônio  $\geq 300$  pg/ml), arritmias cardíacas, valvopatia mitral significativa (qualquer grau de estenose ou refluxo moderado/importante) e antecedente de evento CV (infarto agudo do miocárdio, angina, revascularização do miocárdio, claudicação intermitente e acidente vascular cerebral). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em consoante à resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

### Bioquímica

Amostras de sangue foram coletadas entre sessões regulares de HD no meio de semana, às terças e quintas-feiras, dias em que habitualmente o excesso de volume é menor. Dados laboratoriais rotineiros (hematócrito, hemoglobina, cálcio, fósforo, paratormônio e albumina) foram avaliados. Dosagens de interleucina-6 (IL-6) foram determinadas pelo método ELISA em laboratório universitário de centro de pós-graduação, de acordo com técnicas padronizadas<sup>6,10</sup>. Dosagens de PCR ultrasensível foram quantificadas em laboratório de análises clínicas pelo método nefelométrico<sup>11</sup>. Foram considerados como portadores de inflamação sistêmica aqueles que apresentaram nível de PCR superior a 3 mg/L.

### Ecodopplercardiograma

Os exames foram realizados por ecocardiografista único (S.H.B.) em dias interdialíticos (terças e quintas-feiras), com horário marcado entre 12 e 18 horas<sup>7</sup>. Utilizamos ecocardiógrafo Envisor HD Philips, equipado com transdutor de 2,5–4 MHz, para realizar estudo completo aos modos M, bidimensional e Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual). De acordo com a convenção de Penn<sup>12</sup>, as medidas lineares do ventrículo esquerdo (VE) foram obtidas ao modo M (espessura do septo interventricular, espessura da parede posterior, diâmetro diastólico final e diâmetro sistólico final do VE). Foram empregados valores de corte para o diâmetro diastólico final do VE:  $> 56$  mm para homens; e  $> 53$  mm para mulheres. A massa do VE foi obtida por meio da equação de Devereux<sup>13</sup> e indexada pela altura em metros elevada à potência de 2,7, diagnosticando hipertrofia se  $\geq 45$  g/m<sup>2,7</sup> para mulheres e  $\geq 49$  g/m<sup>2,7</sup> para homens.

A função sistólica do VE foi analisada pelo cálculo da fração de ejeção por meio do método de Simpson biplanar modificado, cujo limite inferior foi definido em 55%<sup>14</sup>. As velocidades do fluxo transvalvar mitral foram registradas no corte apical de quatro câmaras com a amostra do Doppler pulsátil posicionada entre as extremidades das cúspides da válvula mitral, solicitando-se ao paciente breve período de apneia no momento da medida. Foram registradas as velocidades de enchimento rápido precoce (E), velocidade de contração atrial (A), relação E/A e o intervalo de tempo de desaceleração da onda E (TD). As velocidades do anel mitral ao Doppler tecidual foram registradas no corte apical de quatro câmaras com uma amostra de volume de 2 mm na junção das paredes septal e lateral do VE com o anel mitral. A partir da média dos dois locais, determinaram-se a velocidade diastólica precoce do anel (e') e a relação E/e'. Disfunção diastólica foi definida como: (1) E/A  $< 1$  (alteração do relaxamento); (2) E/A  $> 2$  (fluxo restritivo); (3) E/A entre 1 e 2 com E/e'  $> 10$  (pseudonormalização)<sup>15</sup>. O tamanho do AE foi avaliado pela dimensão anteroposterior ao bidimensional (anormal quando  $> 40$  mm para homens e  $> 38$  mm para mulheres) e pelo cálculo do volume, usando a planimetria bidimensional por técnica de Simpson biplanar, no quadro precedente à abertura da valva mitral<sup>14</sup>. O VIAE foi obtido pela razão entre o volume do AE e a superfície corpórea (anormal  $> 28$  ml/m<sup>2</sup>)<sup>14</sup>. Todas as medidas ecodopplercardiográficas apresentadas no estudo correspondem à média de três ciclos cardíacos.

## Estatística

Os dados foram expressos como média e desvio-padrão e/ou mediana (dependendo da distribuição da amostra). Variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student ou Wilcoxon. Proporções foram comparadas com teste de qui-quadrado. Coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman foram determinados para avaliar as correlações entre variáveis. Análises de regressão logística uni e multivariada foram empregadas para avaliar o papel do marcador inflamatório na predição do VAIE aumentado ( $> 28 \text{ ml/m}^2$ ). O nível de significância estatística foi  $p < 0,05$ . Cálculo do tamanho da coorte foi realizado considerando prevalência de inflamação de 50%<sup>16</sup>, nível de significância de 5% e poder estatístico do teste de 90%.

## Resultados

### Características da população

As principais características clínicas, bioquímicas e ecocardiográficas da população do estudo estão dispostas na Tabela 1. Foram incluídos 58 pacientes, com idade  $55 \pm 15$  anos, sendo 28 homens, índice de massa corporal  $23 \pm 4 \text{ kg/m}^2$  e tempo de HD de  $24 \pm 16$  (mediana 21) meses. A etiologia da DRC foi atribuída à nefrosclerose hipertensiva (45%), nefropatia diabética (26%), glomerulonefrite crônica (19%), rim policístico (5%), litíase (3%) e causa desconhecida

**Tabela 1 – Características clínicas, bioquímicas e ecodopplercardiográficas da população do estudo**

Número	58
Idade (anos)	$55 \pm 15$
Gênero masculino (%)	48
IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	$23 \pm 4$
Tempo em HD (meses)	$24 \pm 16$
HAS (%)	45
DM (%)	26
Dislipidemia (%)	25
Hemoglobina (g/dl)	$12 \pm 2$
Albumina (g/dl)	$4,2 \pm 0,5$
Paratormônio (pg/ml)	$139 \pm 82$
Produto Ca x P	$45 \pm 10$
Dilatação do VE (%)	26
Hipertrofia (%)	75
Disfunção sistólica (%)	16
Disfunção diastólica (%)	68
Dilatação do AE (%)	52
PCR (mg/L)	5,1*
IL-6 (pg/ml)	6,1*

IMC : índice de massa corpórea; HAS : hipertensão arterial sistêmica; DM : diabetes melito; Ca x P : cálcio-fósforo; VE : ventrículo esquerdo ; AE : átrio esquerdo; PCR : proteína C reativa; IL-6 : interleucina - 6. \* : Valores de mediana.

(2%). A maioria dos pacientes (77%) estava em uso de medicação cardiovascular, em especial os antagonistas dos canais de cálcio (48%), inibidores da enzima conversora (46%), betabloqueadores (22%) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (19%), isolados ou em associação. Do total de pacientes, 32 (56%) estavam em uso de estatinas.

### Alterações ecocardiográficas

Dilatação do VE foi diagnosticada em 26%, hipertrofia miocárdica em 75%, disfunção sistólica em 16%, disfunção diastólica em 68% e dilatação do AE em 52% de nossos pacientes, isoladamente ou em associação. Somente 13 (22%) tinham coração normal ao ecocardiograma.

### Marcadores inflamatórios

A presença de inflamação sistêmica (PCR  $> 3 \text{ mg/L}$ ) foi observada na maioria de nossa população (39 pacientes, 67%). As medianas de PCR e IL-6 foram 5,1 mg/L (0,5 a 296) e 6,1 pg/dl (9,9 a 196), respectivamente.

### Associação entre inflamação e alterações ecocardiográficas

Os valores de PCR correlacionaram-se significativamente com dimensão do AE ( $r = 0,17$ ,  $p = 0,040$ ), VIAE ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,02$ ) e onda E ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,014$ ). Os valores de IL-6, apesar da forte associação com a PCR ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,001$ ), não se correlacionaram significativamente com nenhum índice ecocardiográfico. A população do estudo foi então dividida conforme a dosagem da PCR, utilizando-se o quartil superior (i.e., indivíduos com maior grau de inflamação dentro de nossa amostra – Grupo II) para comparação com os demais (“controle” – Grupo I). Quando comparados os grupos (valor de corte para o quartil superior da PCR foi  $14,8 \text{ mg/L}$ ), não houve diferenças de idade, gênero, tempo sob HD, etiologia da DRC, drogas em uso, parâmetros bioquímicos tradicionais, massa/dimensão/fração de ejeção do VE, onda A, e' e relação E/A (Tabela 2).

Por outro lado, o grupo II teve maiores médias da dimensão do AE ( $41 \pm 6$  versus  $37 \pm 5 \text{ mm}$ ,  $p = 0,021$ ), VIAE ( $42 \pm 17$  versus  $32 \pm 11 \text{ ml/m}^2$ ,  $p = 0,015$ ) e onda E do fluxo mitral ( $103 \pm 38$  versus  $79 \pm 17 \text{ cm/s}$ ,  $p = 0,003$ ), além de tendência para maior relação E/e' ( $14 \pm 7$  versus  $11 \pm 4$ ,  $p = 0,08$ ) (Tabela 2 e Figura 1). O poder estatístico das diferenças encontradas foi  $\geq 90\%$ . A mesma análise, quando empregada para a IL-6, não demonstrou diferenças entre indivíduos acima e abaixo do quartil superior. Adicionalmente, análises de regressão uni e multivariada mostraram que a PCR foi preditora do VAIE aumentado ( $p = 0,046$ ), independente de idade, gênero e fração de ejeção.

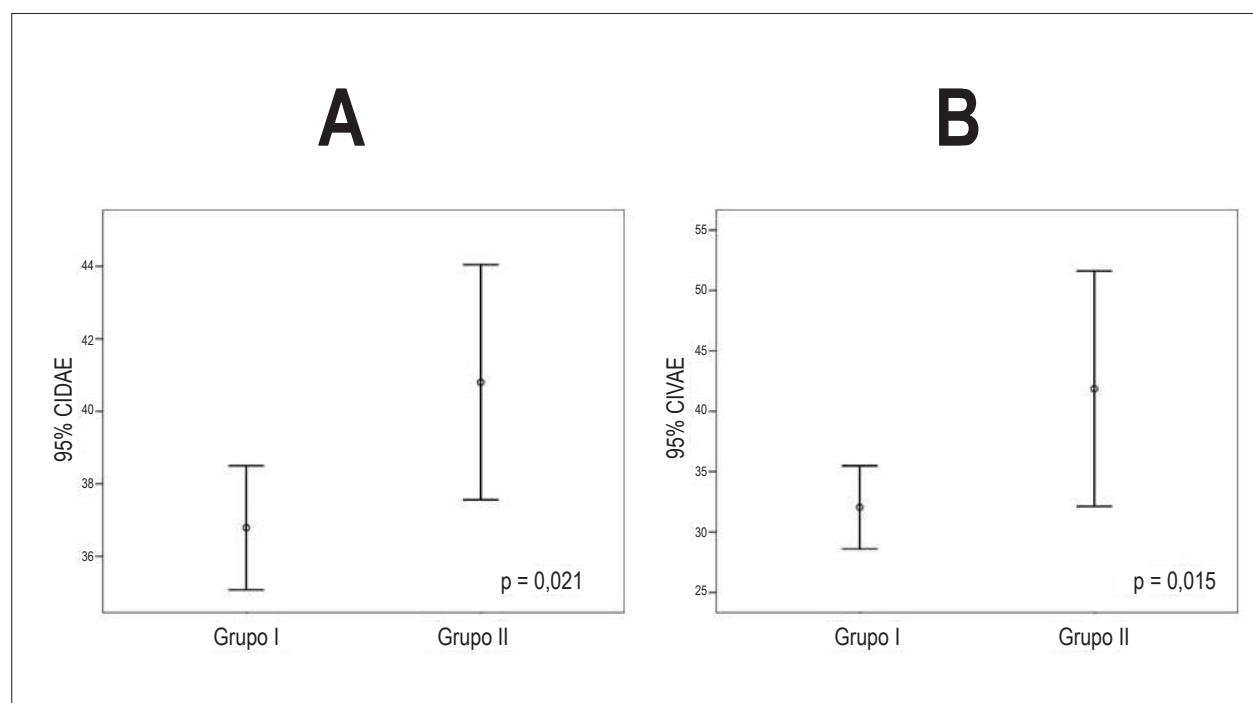
### Discussão

O presente estudo acrescenta informação sobre o papel da inflamação na DRC, tendo como principal achado a demonstração da associação entre elevação da PCR e aumento do AE em indivíduos sob terapia renal substitutiva crônica, sem evento CV prévio. No grupo de indivíduos “mais inflamados” (maiores níveis de PCR), encontramos “os maiores átrios esquerdos”. A fisiopatologia das transformações induzidas pela uremia no coração é complexa e multifatorial, mas a inflamação

**Tabela 2 – Principais diferenças entre indivíduos do Grupo I (controle) e Grupo II (quartil superior da proteína C reativa) da população do estudo**

	G I (n = 43)	G II (n =15)	p
Idade (anos)	55 ± 15	57 ± 16	0,56
Masculino (%)	51	40	0,55
HD (meses)	24 ± 17	24 ± 16	0,94
HAS (%)	37	40	0,63
DM (%)	30	20	0,65
Hb (g/dl)	12,2 ± 2	12,7 ± 6	0,67
Albumina (g/dl)	3,9 ± 0,4	3,7 ± 0,6	0,74
Produto Ca x P	45 ± 10	46 ± 10	0,75
DDVE (mm)	51 ± 6	52 ± 6	0,44
IMVE g/m <sup>2,7</sup>	72 ± 27	81 ± 23	0,20
% FE	64 ± 9	64 ± 10	0,90
E (cm/s)	79 ± 17	103 ± 38	0,003
A (cm/s)	81 ± 22	92 ± 41	0,18
E/A	1,0 ± 0,4	1,2 ± 0,7	0,39
e' (cm/s)	7,9 ± 2,9	7,6 ± 2,8	0,65
E/e'	11 ± 4	13 ± 7	0,08
DAE (mm)	37 ± 5	41 ± 6	0,021
VIAE (ml/m <sup>2</sup> )	32 ± 11	42 ± 17	0,015

HD : hemodiálise; HAS : hipertensão arterial sistêmica; DM : diabetes melito; Hb : hemoglobina; Ca x P : cálcio-fósforo; DDVE : dimensão diastólica do ventrículo esquerdo; IMVE : índice de massa do ventrículo esquerdo; FE : fração de ejeção; E : velocidade de enchimento rápido precoce do fluxo mitral; A : velocidade de contração atrial do fluxo mitral; e' : velocidade diastólica precoce do anel mitral; DAE : dimensão do átrio esquerdo; VIAE : volume indexado do átrio esquerdo.



**Figura 1 - Comparação da distribuição dos valores de dimensão do átrio esquerdo (A - DAE) e o volume indexado do átrio esquerdo (B - VIAE) em indivíduos do Grupo I (controle) e Grupo II (quartil superior da proteína C reativa) da população do estudo.**

tem sido reconhecida como um dos principais fatores de risco não tradicionais da DCV. Estima-se que o estado inflamatório sistêmico exacerbado, avaliado por biomarcadores específicos como PCR e IL-6, esteja presente em pelo menos 50% dos pacientes com DRC em estágios avançados<sup>16</sup>. A resposta inflamatória contribui para o crescimento e expansão de lesões ateroscleróticas precoces, além da instabilização da placa, resultando em significativa morbidade e mortalidade<sup>17</sup>. Nos pacientes com DRC em terapia hemodialítica, existe relação direta entre valores elevados de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas e prognóstico adverso<sup>4,6,18</sup>. O melhor entendimento de como esse processo se desenvolve, a determinação de novos preditores para o seu surgimento e a criação de mecanismos para atenuá-lo é de suma importância para a redução da mortalidade desses pacientes.

A ecodopplercardiografia ocupa atualmente posição fundamental na estratificação do risco cardiovascular dos pacientes com DRC, na medida em que detecta e quantifica anormalidades morfofisiológicas essenciais na predição do prognóstico e definição das estratégias terapêuticas<sup>7,19,20</sup>. A ligação entre inflamação e alterações ecodopplercardiográficas neste grupo de indivíduos já foi abordada previamente. Zoccali e cols.<sup>21</sup> indicaram associação entre fibrinogênio sérico, hipertrofia miocárdica e menor fração de ejeção em pacientes com nefropatia crônica avançada. Em relação ao AE, Rao e cols.<sup>9</sup> demonstraram associação independente entre o VIAE e a PCR em amostra de 99 pacientes com DRC (61 em diálise) e DCV prévia. Nossa amostra difere daquela do estudo supracitado, uma vez que foi constituída na sua totalidade por indivíduos sob HD de manutenção sem evento CV. Embora nossos achados pareçam similares aos de Rao e cols., o fato de nossa população não ter antecedente de DCV parece reforçar a associação entre a PCR e AE aumentado na cardiopatia urêmica. Outro reconhecido marcador de inflamação, a IL-6, não mostrou correlação com o tamanho do AE, apesar da forte associação com a PCR.

Alguns estudos em populações não nefropatas descreveram níveis aumentados de PCR em indivíduos com fibrilação atrial<sup>22,23</sup>, sugerindo que a inflamação possa estimular o remodelamento atrial, possivelmente por meio do aumento da expressão de metaloproteinases de matriz e ativação hormonal<sup>24</sup>. Outra hipótese para explicar a potencial ação mediadora de marcadores inflamatórios sobre o remodelamento atrial esquerdo emerge da aparente relação entre ativação de macrófagos, fibrose miocárdica e disfunção diastólica do VE, frequentemente encontrada na vigência de hipertensão arterial e/ou hipertrofia ventricular. Kuwahara e cols.<sup>25</sup> utilizaram modelo experimental de sobrecarga pressórica em coração de ratos para demonstrar que a ação de macrófagos, mediada por MCP-1 (*myocyte chemoattractant protein*) e TGF-beta (*transforming growth factor*), leva ao aumento da fibrose miocárdica, induzindo aumento da pressão diastólica final do VE. Sabe-se que o VIAE reflete a média das pressões de enchimento de longo prazo<sup>8</sup>, razão pela qual pode ter atingido significância estatística na associação com a PCR em nosso estudo, enquanto a relação E/e' (capaz de uma estimativa pontual) foi apenas marginal nesse sentido. Por outro lado, encontramos significativa associação entre PCR e onda E do

fluxo mitral. A onda E mitral reflete o gradiente de pressão entre AE e VE durante a diástole precoce, sendo afetada pela pré-carga e relaxamento miocárdico<sup>26</sup>.

Como a sobrecarga crônica de volume e/ou pressão ativa uma série de processos adaptativos que modificam profundamente a estrutura do miocárdio, existe a possibilidade dos marcadores inflamatórios atuarem na mediação das alterações ecocardiográficas que refletem o remodelamento cardíaco em geral e, talvez, do AE em especial. Assim, existe a possibilidade de que o aumento do AE seja simplesmente a expressão da presença de hipervolemia subjacente, e que esta possa ser a desencadeante do aumento da PCR, possivelmente por congestão hepática. Esta interpretação permite conciliar a intrigante falta de ligação encontrada entre IL-6 e tamanho do AE, apesar da esperada e forte associação com a PCR. Por outro lado, nossa investigação teve o cuidado de realizar os ecocardiogramas e coletas de sangue para dosagem de marcadores em dias interdialíticos no meio de semana, o que teoricamente minimiza (mas não invalida) o impacto da sobrecarga de volume nos resultados da PCR.

Outra hipótese, que nos parece improvável, é a ação do paratormônio, considerado um dos principais fatores envolvidos nas alterações miocárdicas relacionadas à DRC<sup>19,27</sup>. Como tivemos o cuidado de excluir indivíduos com hiperparatireoidismo da nossa população, baseado nos critérios estabelecidos pelas diretrizes internacionais mais recentes<sup>28</sup>, sugere-se que há outros pontos importantes, que não o aumento do paratormônio, envolvidos nesta via fisiopatológica em especial.

Embora pareça plausível que a inflamação participe nos processos que levam à dilatação da câmara atrial esquerda e ao correspondente aumento do risco cardiovascular, mais estudos com desenho adequado para comprovar tal especulação são necessários. Nosso estudo, embora forneça elementos para dar continuidade à discussão, tem uma série de limitações. Entre as principais, podemos apontar o caráter transversal da investigação, que não permite estabelecer relações causais entre as variáveis; o número relativamente pequeno de participantes; e a exclusão de DCV baseada em dados clínicos, eletrocardiográficos e ecodopplercardiográficos basais, sem realização de mais exames complementares. Por outro lado, outros potenciais fatores de confusão, como a presença de hipertrofia, disfunção diastólica e sistólica do VE (alterações frequentemente acompanhadas do aumento do AE) não diferiram entre os grupos, o que minimiza sua influência na interpretação dos resultados.

## Conclusão

Em indivíduos sob HD sem DCV manifesta, houve associação entre elevação da PCR e aumento do AE. Os achados sugerem uma ligação entre processos fisiopatológicos relacionados à dilatação atrial esquerda e o estado inflamatório sistêmico de pacientes sob HD.

## Contribuição dos autores

Concepção, desenho da pesquisa e análise e interpretação dos dados: Barberato SH, Bucharles SGE e Pecoits-Filho R; Obtenção de dados Barberato SH, Bucharles SGE e de Souza AM; Análise estatística: Barberato

SH; Obtenção de financiamento: Barberato SH, Bucharles SGE, Constantini CO, Constantini CRF e Pecoits-Filho R; Redação do manuscrito: Barberato SH; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Barberato SH e Pecoits-Filho R.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Referências

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, et al; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. 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(17):2154-69.
2. Bucharles SG, Varela AM, Barberato SH, Pecoits-Filho R. [Assessment and management of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease]. *J Bras Nefrol*. 2010;32(1):118-25.
3. Yeun JY, Kaysen GA. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000;9(6):621-30.
4. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(9):1684-8.
5. Rao M, Guo D, Perianayagam MC, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJ, et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(2):324-33.
6. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):139-48.
7. Barberato SH, Bucharles SG, Sousa AM, Costantini CR, Costantini CR, Pecoits-Filho R. [Prevalence and prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease on hemodialysis]. *Arq Bras Cardiol*;94(4):457-62.
8. Barberato SH, Pecoits-Filho R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(6):643-50.
9. Rao AK, Djamali A, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Wolff MR, Stein JH. Left atrial volume is associated with inflammation and atherosclerosis in patients with kidney disease. *Echocardiography*. 2008;25(3):264-9.
10. Suliman ME, Qureshi AR, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(6):1603-10.
11. Santos WB, Mesquita ET, Vieira RM, Olej B, Coutinho M, Avezum A. [C-reactive protein and cardiovascular disease. Basis of scientific evidence]. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(4):452-6.
12. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613-8.
13. 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(6):450-8.
14. 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(12):1440-63.
15. 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(7):679-89.
16. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55(5):1899-911.
17. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
18. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(3):469-76.
19. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(Suppl 1):S79-91.
20. 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(4):359-65.
21. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Fibrinogen, inflammation and concentric left ventricular hypertrophy in chronic renal failure. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(7):561-6.
22. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2005;95(6):764-7.
23. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Tziakas D, Hotidis A, Stakos D, Floros D, Papanas N, et al. Relation of C-reactive protein to the first onset and the recurrence rate in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2006;97(5):659-61.
24. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):363-8.
25. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K, et al. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? *Hypertension*. 2004;43(4):739-45.
26. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33.
27. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;56(2):383-92.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;113:S1-130.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

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