

FRANCISCO DE ASSIS COSTA

**HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA EM PACIENTES COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE
ELETROCARDIOGRAMA, RADIOGRAFIA DE TÓRAX E
ECOCARDIOGRAMA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Cardiologia.

São Paulo

2009

FRANCISCO DE ASSIS COSTA

**HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA EM PACIENTES COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE
ELETROCARDIOGRAMA, RADIOGRAFIA DE TÓRAX E
ECOCARDIOGRAMA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Valter Correia de Lima

Co-orientador: Prof. Dr. Ivan Romero Rivera

São Paulo

2009

Costa, Francisco de Assis

Hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise: análise comparativa entre eletrocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiograma. /Francisco de Assis Costa. -- São Paulo, 2009.

xviii, 125f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia.

Título em inglês: Left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients with chronic kidney disease: comparative analysis between electrocardiogram, chest radiography and echocardiogram.

1. Hipertrofia ventricular esquerda. 2. Doença renal crônica. 3. Eletrocardiograma. 4. Ecocardiograma.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
Departamento de Medicina
Disciplina de Cardiologia**

Chefe do Departamento:

Prof. Dr. Ângelo Amato Vincenzo de Paola

Coordenador do Curso de Pós-Graduação

Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

Dedicatória

Aos meus pais Hilton Costa (*in memoriam*) e Ana Maria da Silva Costa

“Pai e mãe, ouro de mina: coração, desejo e sina...”

(Djavan)

Ao meu filho Guilherme José Novelli Costa

“Se tu vens, por exemplo, às quatro da tarde, desde às três eu começarei a ser feliz...”

(Saint-Exupéry)

À minha querida Cristiane Salvi Besen, ou Kika Salvi, simplesmente

“Cada um sabe a dor e a delícia de ser o que é...”

(Caetano Veloso)

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Valter Correia de Lima pelo incentivo, estímulo e confiança. Pesquisador respeitável e reconhecido, o Prof. Valter é uma das pessoas mais corretas e íntegras que conheci em minha vida.

Ao Prof. Dr. Rui Manoel dos Santos Póvoa, um humanista, cuja proverbial modéstia não consegue encobrir o brilho de um notável homem das ciências. Sem ele, tudo teria sido muito mais difícil.

Ao Prof. Dr. Ivan Romero Rivera e à minha querida amiga e colega Mirian Lira Castro de Vasconcelos, de saudosa memória, que paciente, desprendida e dedicadamente realizaram todos os exames de ecocardiograma, sem os quais seria impossível a execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. André Falcão Pedrosa Costa, grande nefrologista, magnífico reitor da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, que abriu as portas do Serviço de Nefrologia do Hospital do Açúcar e assim possibilitou todo o andamento da pesquisa. No agradecimento ao André, que fique explícito o muito obrigado aos demais colegas que compõem o Serviço: Agenor Barros, Carlos Alexandre, Ebeveraldo Amorim, Fernando Ressurreição e Judemar Pacheco.

Aos Profs. Drs. Antonio Carlos de Camargo Carvalho, Ângelo Amato Vincenzo de Paola e Valdir Ambrósio Moisés, pesquisadores vocacionados, grandes incentivadores dos programas de Pós-Graduação da UNIFESP-EPM.

À Profa. Dra. Dinalva Bezerra da Rocha, uma pessoa especial, incansável no ensino da Medicina a várias gerações de médicos alagoanos.

Ao Prof. Dr. Bráulio Luna Filho, grande conhecedor dos meandros científicos. Meus sinceros agradecimentos pelas úteis e bem-vindas sugestões.

À Dra. Maria Tereza Nogueira Bombig Manzoli, pela valiosa colaboração na análise eletrocardiográfica.

Ao colega-irmão Edécio Galindo de Albuquerque pela amizade, companheirismo e grande compreensão pelas minhas ausências que o sobrecarregaram de tarefas, mas que foram fundamentais para a concretização deste projeto.

Ao colega e amigo Marêncio Leone de Amorim Monteiro, pela amizade e terno convívio, que confortam o espírito e tornam mais leve a caminhada.

Aos colegas do Serviço de Radiologia do Hospital do Açúcar Ângelo Mário Bomfim de Sá Filho e Leandro Ferracini de Campos que, de maneira solícita e cordial, realizaram e analisaram todas as radiografias necessárias à conclusão desta jornada.

Ao colega Carlos Romério da Costa Ferro, pela amizade, gentileza e presteza com que passou importantes informações.

Aos colegas Ecliene Márcia, Júlia Christine, Karina Fraga, Margareth Handro, Krísia, Eduardo, Marcos Henrique e Jorge Cotto, pela amizade, estímulo e agradável convivência.

À Sra. Maria de Fátima Silva de Lima, meu braço direito na realização deste trabalho. Sua incrível discrição contrasta com sua extraordinária eficiência. A participação da Fátima, desde o princípio, foi fundamental para que esta tarefa aqui chegasse.

À Sra. Maria de Lourdes Mateus, figura simpática, devotada secretária da Pós-Graduação da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

À Sra. Ana Patrícia Pereira dos Santos, secretária do Serviço de Ecocardiografia do Hospital do Açúcar, sempre gentil e presente no atendimento aos pacientes.

Ao Sr. Divânio Duarte, grande conhecedor dos mistérios da informática. Competente e discreto, Divânio desempenhou importante papel em todo o desenvolvimento do projeto.

Aos funcionários do Serviço de Nefrologia do Hospital do Açúcar Flávio Dionísio, Rosineide Simplício e Maria José Cordeiro pela solicitude e extrema boa vontade que tornaram fáceis os problemas mais complicados.

Aos funcionários do Serviço de Cardiologia Intervencionista do Hospital do Açúcar Jeltron, Rita de Cássia, Rita Railda, Vera Lúcia, Karla, Luciana e Fátima pelo incentivo, amizade e companheirismo.

À Fundação Hospital da Agro-Indústria do Açúcar e do Álcool de Alagoas, grande, paternal, acolhedor. Uma instituição onde de fato se faz filantropia e verdadeiramente minha segunda casa. Na homenagem ao Hospital, minha gratidão ao Sr. Luiz Soares Pinto e aos Drs. Edgar Antunes Neto, Carlos Ronaldo Melro Cansanção, Teotônio Correia, Siden Fragoso, José de Araújo Pinto e Ebeveraldo Amorim .

À Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, nossa querida UNCISAL, pela oportunidade proporcionada.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Listas	xii
Resumo	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Doença renal crônica	2
1.1.1 Definição	2
1.1.2 Fatores de risco para DRC	2
1.1.3 Epidemiologia da DRC.....	2
1.1.4 Diagnóstico da DRC.....	3
1.1.5 Estadiamento da DRC	3
1.1.6 Etiologia da DRC.....	4
1.1.7 Alterações cardiovasculares na DRC.....	4
1.1.7.1 Generalidades.....	4
1.1.7.2 Hipertensão arterial sistêmica	6
1.1.7.3 <i>Diabetes mellitus</i>	7
1.1.7.4 Dislipidemia.....	7
1.1.7.5 Microalbuminúria.....	8
1.1.7.6 Fatores pró-coagulantes e processos inflamatórios.....	9
1.1.7.7 Homocisteína	9
1.1.7.8 Anemia.....	10
1.1.7.9 DRC e doença arterial coronariana.....	11
1.1.8 Hipertrofia ventricular esquerda na DRC	12

1.1.8.1	Epidemiologia e fatores de risco	12
1.1.8.2	Fisiopatologia	12
1.1.8.3	Estudos experimentais	13
1.1.8.4	Critérios ecocardiográficos de HVE	14
1.1.8.5	Anormalidades eletrocardiográficas na cardiomiopatia urêmica	15
1.1.8.6	Critérios eletrocardiográficos de HVE	16
1.1.8.6.1	Critério de Sokolow-Lyon voltagem	17
1.1.8.6.2	Critério de Sokolow-Lyon produto	17
1.1.8.6.3	Critério de Cornell voltagem	17
1.1.8.6.4	Critério de Cornell produto	17
1.1.8.6.5	Escore de pontos de Romhilt-Estes	17
1.1.8.6.6	Escore de Perúgia	18
1.1.8.6.7	Escore de Póvoa	18
1.1.8.7	Critérios radiológicos de HVE	18
1.1.8.8	Disfunção diastólica	19
1.1.8.9	Objetivos	20
1.1.8.9.1	Primário	20
1.1.8.9.1	Secundários	20
2	CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
2.1	Casuística	22
2.1.1	Critérios de inclusão	22
2.1.2	Critérios de exclusão	22
2.2	Métodos	22
2.2.1	Tipo e desenho do estudo	23
2.2.2	Eletrocardiograma	24

2.2.3 Radiografia de tórax.....	27
2.2.4 Ecocardiograma transtorácico	28
2.2.5 Hemodiálise	29
2.2.6 Medidas antropométricas.....	30
2.2.7 Análise estatística	30
3 RESULTADOS	32
3.1 Características clínicas	33
3.2 Análise ecocardiográfica	36
3.3 Achados radiológicos	40
3.4 Análise eletrocardiográfica.....	43
4 DISCUSSÃO	63
4.1 HVE – Considerações gerais	64
4.2 Aspectos ecocardiográficos	65
4.3 Aspectos eletrocardiográficos.....	67
4.4 Aspectos radiológicos	70
4.5 Aspectos laboratoriais.....	71
5 CONCLUSÕES	72
6 ANEXOS.....	74
7 REFERÊNCIAS	112
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1	– Exemplo de traçado de eletrocardiograma de paciente com HVE	25
Figura 2	– Exemplo de traçado de eletrocardiograma de paciente com HVE	26
Figura 3	– Exemplo de traçado de eletrocardiograma de paciente com HVE	26
Figura 4	– Exemplo de radiografia de tórax em PA, onde são mostrados os pontos utilizados para cálculo do ICT	27
Figura 5	– Exemplo de ecocardiograma transtorácico, modo-M, onde são mostradas as três variáveis empregadas para cálculo da massa do VE.....	29
Figura 6	– Teste de Bland-Altman para a variável massa do VE. Análise intraobservador	38
Figura 7	– Teste de Bland-Altman para a variável massa do VE. Análise interobservador	39
Figura 8	– Curva ROC para a variável ICT	40
Figura 9	– Dispersão das variáveis IMVE e ICT, segundo o sexo	41
Figura 10	– Teste de Bland-Altman para a variável ICT. Análise intraobservador	41
Figura 11	– Teste de Bland-Altman para a variável ICT. Análise interobservador	42
Figura 12	– Curva ROC para a variável critério de Sokolow-Lyon voltagem.....	45
Figura 13	– Curva ROC para a variável critério de Sokolow-Lyon produto	45
Figura 14	– Curva ROC para a variável critério de Cornell voltagem	46
Figura 15	– Curva ROC para a variável critério de Cornell produto	46
Figura 16	– Curva ROC para a variável score de Romhilt-Estes.....	47
Figura 17	– Curva ROC para a variável score de Póvoa.....	47
Figura 18	– Dispersão das variáveis IMVE e Sokolow-Lyon voltagem, segundo o sexo	48
Figura 19	– Dispersão das variáveis IMVE e Sokolow-Lyon produto, segundo o sexo.....	48
Figura 20	– Dispersão das variáveis IMVE e Cornell voltagem, segundo o sexo.....	49
Figura 21	– Dispersão das variáveis IMVE e Cornell produto, segundo o sexo.....	49
Figura 22	– Dispersão das variáveis IMVE e Romhilt-Estes, segundo o sexo	50
Figura 23	– Dispersão das variáveis IMVE e score de Póvoa, segundo o sexo.....	50
Figura 24	– Teste de Bland-Altman para a variável Sokolow-Lyon voltagem. Análise intraobservador	51
Figura 25	– Teste de Bland-Altman para a variável Sokolow-Lyon voltagem. Análise interobservador	52
Figura 26	– Teste de Bland-Altman para a variável Romhilt-Estes. Análise intraobservador	53
Figura 27	– Teste de Bland-Altman para a variável Romhilt-Estes. Análise interobservador	54
Figura 28	– Teste de Bland-Altman para a variável intervalo QT. Análise intraobservador	55
Figura 29	– Teste de Bland-Altman para a variável intervalo QT. Análise interobservador	56
Figura 30	– Distribuição da variável IMVE entre pacientes com e sem HVE	58
Figura 31	– Distribuição da variável IMVE segundo a variável Sokolow-Lyon voltagem.....	59
Figura 32	– Distribuição da variável IMVE, segundo a variável Sokolow-Lyon produto.....	59
Figura 33	– Distribuição da variável IMVE, segundo a variável Cornell voltagem	60
Figura 34	– Distribuição da variável IMVE, segundo a variável Cornell produto	60

Figura 35 – Distribuição da variável IMVE, segundo a variável Romhilt-Estes	61
Figura 36 – Distribuição da variável IMVE, segundo a variável score de Perúgia.....	61
Figura 37 – Distribuição da variável IMVE, segundo a variável score de Póvoa.....	62
Figura 38 – Distribuição da variável IMVE, segundo a variável ICT	62

Lista de tabelas

Tabela 1 – Etiologia da DRC na amostra estudada	33
Tabela 2 – Dados demográficos/características clínicas.....	34
Tabela 3 – Achados eletrocardiográficos.....	35
Tabela 4 – Achados laboratoriais referentes às médias dos últimos seis meses prévios à admissão no estudo	35
Tabela 5 – Variáveis ecocardiográficas estudadas	37
Tabela 6 – Sensibilidade, especificidade e acurácia dos critérios eletrocardiográficos estudados (população geral)	44
Tabela 7 – Sensibilidade, especificidade e valor de p dos critérios eletrocardiográficos estudados, de acordo com os padrões de HVE.....	44
Tabela 8 – Coeficientes de correlação linear de Pearson entre o IMVE e cada uma das demais variáveis de interesse	57
Tabela 9 – Razão de verossimilhança dos critérios eletrocardiográficos estudados	58

Lista de abreviaturas

A	Apiculada
AE	Átrio esquerdo
A-H	Anti-hipertensivo
Ao	Aorta
B	Branca
BD	Bífida
BF	Bifásica
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CMG	Cardiomegalia
CMPU	Cardiomiopatia urêmica
CP	Cornell produto
CV	Cornell voltagem
DAC	Doença arterial coronariana
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DP	Desvio-padrão
DRC	Doença renal crônica
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
E/A	Relação onda E/onda A
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
ERP	Espessura relativa da parede (ventrículo esquerdo)
F	Feminino
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção (ventrículo esquerdo)
GN	Glomerulonefrite
GNC	Glomerulonefrite crônica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica

HB	Hemoglobina
HD	Hemodiálise
HDL-C	<i>High-density lipoprotein-cholesterol</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HT	Hematócrito
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC	Intervalo de confiança
ICT	Índice cardiotorácico
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corpórea
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
IPMVE	Índice de <i>performance</i> miocárdica do ventrículo esquerdo
IRC	Insuficiência renal crônica
ISC	Índice de superfície corpórea
IVAE	Índice de volume do átrio esquerdo
K ⁺	Potássio
LDL-C	<i>Low-density lipoprotein-cholesterol</i>
LIFE	<i>Losartan Intervention For Endpoint</i>
Lp (a)	Lipoproteína (a)
M	Masculino
M-M	Distância mitral-mitral
MRFIT	<i>Multiple Risk Factor Intervention Trial</i>
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
N	Negra
NL	Normal
P	Parda
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Inibidor 1 do ativador do plasminogênio
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa

PER	Perúgia
PIUMA	<i>Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale</i>
PO ₄	Fósforo
PPVED	Parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole
PTH	Paratormônio
QT _c	Intervalo QT corrigido
RE	Romhilt-Estes
RFG	Ritmo de filtração glomerular
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SIVD	Septo interventricular em diástole
SLP	Sokolow-Lyon produto
SLV	Sokolow-Lyon voltagem
TAB	Tabagismo
TAV	Tempo de ativação ventricular
TDM	Tempo de desaceleração mitral
TEA _o	Tempo de ejeção aórtica
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
V/M	Volume/massa
VAE	Volume do átrio esquerdo
VDF	Volume diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
VSF	Volume sistólico final

Resumo

Objetivo: Estabelecer o diagnóstico da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em pacientes com doença renal crônica (DRC) em programa de hemodiálise (HD) por sete diferentes critérios eletrocardiográficos, assim como pela radiografia de tórax, correlacionando estes dois métodos propedêuticos com o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) obtido pelo ecocardiograma. **Métodos:** Estudo transversal que incluiu 100 pacientes (58 homens e 42 mulheres, idade média de $46,2 \pm 14,0$ anos) com DRC de todas as etiologias, há pelo menos seis meses em HD. Foram obtidos ecocardiograma, eletrocardiograma e radiografia de tórax dos pacientes, sempre até uma hora após o término das sessões de HD. **Resultados:** A HVE foi detectada em 83 pacientes (83%), dos quais 56 (67,4%) apresentavam o padrão concêntrico e 27 (32,6%) o padrão excêntrico de HVE. O tempo médio dos pacientes em HD foi de $50,7 \pm 46,5$ meses, mediana de 33,5 meses. A média do IMVE foi de $154,9 \pm 57,3$ g/m². Todos os métodos eletrocardiográficos estudados e o índice cardiotorácico (ICT) apresentaram sensibilidade, especificidade e acurácia diagnósticas acima de 50%. Pela correlação linear de Pearson com o IMVE apenas o critério de Sokolow-Lyon voltagem não apresentou coeficiente $\geq 0,50$. Já o cálculo da razão de verossimilhança mostrou que o tanto o ECG como a radiografia de tórax possuem poder discriminatório para diagnóstico de HVE na população estudada, com ênfase para os critérios de Cornell produto e Romhilt-Estes. Não houve correlação entre o IMVE com o intervalo QT_c e sua dispersão. **Conclusões:** O eletrocardiograma e a radiografia de tórax são métodos seguros, úteis, eficazes e de alta reprodutibilidade no diagnóstico de HVE dos pacientes em HD. A utilidade do ECG é realçada pela capacidade de detectar alterações eletrofisiológicas, como o intervalo QT_c e sua dispersão.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença renal crônica

1.1.1 Definição

A doença renal crônica (DRC) é multifatorial e traduz-se pela lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins na sua totalidade: glomerular, tubular e endócrina. Em sua fase mais avançada, a insuficiência renal crônica, antes impropriamente denominada de insuficiência renal crônica terminal, os rins não mais conseguem manter a normalidade do meio interno do paciente e sua sobrevivência passa a depender de uma das modalidades de terapia renal substitutiva: os programas de diálise e/ou o transplante renal.¹

1.1.2 Fatores de risco para DRC

Conhece-se uma gama de fatores predisponentes para o desenvolvimento de DRC. Destes, dois fatores de ordem sistêmica despontam como os principais: a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o *diabetes mellitus* (DM). Outros fatores incluem: história familiar de HAS, de DM, ou de doença renal, litíase urinária, uropatias (obstrução urinária, refluxo vesicoureteral, infecção urinária de repetição), transplante renal e uso de drogas nefrotóxicas. Além dos citados, são ainda considerados como fatores de risco para DRC: sexo masculino, raça negra, idade avançada, tabagismo, dislipidemia, hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo, estados inflamatórios, infecções sistêmicas, doenças auto-imunes, lesão endotelial e proteinúria persistente.²

1.1.3 Epidemiologia da DRC

Atualmente a DRC é vista como importante problema médico e de saúde pública em todo o mundo. No Brasil, o número de pacientes em programa de diálise aumentou de 24 mil em 1994 para 59.153 em 2004 e para 70.872 pacientes em 2006. Este volume tem aumentado em torno de 8% ao ano. O custo dos programas de diálise e transplante renal no Brasil é de cerca de R\$ 1,5 bilhão por ano. É importante salientar que para cada paciente mantido em programa de diálise há aproximadamente outros 200 pacientes com DRC em estágios 3 ou 4 e outros 5 mil em estágios 1 ou 2, o que torna o problema muito mais grave em termos

epidemiológicos. Assim sendo, pode-se estimar que existam de 1,2 a 1,5 milhão de brasileiros com DRC.³ Nos Estados Unidos, havia 340 mil pacientes em diálise em 1999. Estima-se que até 2010 haverá mais de 651 mil pacientes em diálise naquele país.⁴ Em 1998 havia 13,3 milhões de indivíduos com DRC em estágios 2 a 4 e outros 5,9 milhões com DRC estágio 1. Na América Latina, a prevalência de DRC estágio 5 em pacientes mantidos em programa de diálise é avaliada em 400 por milhão de habitantes, o que corresponde à metade da prevalência nos Estados Unidos.⁵ A relevância epidemiológica da DRC na Europa foi mais uma vez demonstrada pelo achado de que a taxa de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca para revascularização miocárdica com taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m² dobrou de 13% para 26% entre os períodos de 1980-1984 a 1990-1995.⁶

1.1.4 Diagnóstico da DRC

O diagnóstico da DRC é estabelecido a partir da presença de ritmo de filtração glomerular (RFG) inferior a 60 ml/min/1,73 m², por três meses ou mais. O uso de métodos de imagem como a ultra-sonografia ou exames radiográficos pode auxiliar na detecção de lesões renais em portadores de DRC, ainda com filtração glomerular dentro dos padrões da normalidade.²

1.1.5 Estadiamento da DRC

De acordo com a Iniciativa de Qualidade em Desfechos de Doenças Renais da Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos a DRC é atualmente classificada em cinco estágios, conforme o grau de função renal do paciente.²

- ◆ Estágio 1: fase de lesão com função renal preservada, ou seja, RFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²;
 - ◆ Estágio 2: fase de insuficiência renal funcional ou leve, RFG entre 60 e 89 ml/min/1,73 m²;
 - ◆ Estágio 3: fase de insuficiência renal laboratorial ou moderada, RFG entre 30 e 59 ml/min/1,73 m²;
 - ◆ Estágio 4: fase de insuficiência renal clínica ou severa, RFG entre 15 e 29 ml/min/1,73 m²;
-

- ◆ Estágio 5: fase de insuficiência renal crônica, em que há necessidade de terapia renal substitutiva, RFG inferior a 15 ml/min/1,73 m².

1.1.6 Etiologia da DRC

Didaticamente, as causas de DRC podem ser classificadas em três grandes grupos: causas parenquimatosas renais ou primárias; doenças do aparelho urinário ou causas urológicas e doenças sistêmicas com comprometimento renal.¹⁻²

- ◆ Causas parenquimatosas renais: são doenças primariamente renais, na maior parte das vezes de origem imunológica, infecciosa ou congênita. Encontram-se entre elas as glomerulonefrites crônicas, a nefropatia tubulointersticial, doença renal policística, síndrome de Alport, displasia e hipoplasia renais.

- ◆ Causas urológicas: são doenças do aparelho urológico que secundariamente afetam os rins. Incluem-se neste grupo as obstruções do trato urinário, cálculos urinários, refluxo vesicoureteral e válvula de uretra posterior.

- ◆ Causas sistêmicas: atualmente são responsáveis pela a maioria dos casos de DRC em estágio 5. Entre as doenças sistêmicas que podem levar a DRC destacam-se a HAS, e o DM, tipos I e II.

1.1.7 Alterações cardiovasculares na DRC

1.1.7.1 Generalidades

A doença cardiovascular é a principal causa de morbimortalidade em pacientes com DRC em estágio 5. As alterações estruturais e funcionais do sistema arterial contribuem consideravelmente para a grande ocorrência de eventos cardiovasculares nesses pacientes.

Tais eventos, nessa população, podem ser parcialmente explicados pela alta prevalência de DM e de HAS, além de outros fatores, como elevação do colesterol total, dos triglicerídeos, associados à elevação da fração LDL-C e da redução do HDL-C. Fenômenos concomitantes incluem a elevação dos níveis de homocisteína, ativação da cascata de coagulação e de processos inflamatórios.⁷⁻⁸

Vários estudos demonstraram que nos estágios finais da doença renal níveis elevados da proteína C reativa (PCR), da interleucina-6 (IL-6), do fibrinogênio e de alguns fatores da coagulação, como os fatores VII e VIII, têm-se mostrado variáveis

preditoras de mortalidade. Assim, a inflamação e a hipercoagulabilidade presentes em pacientes com DRC podem promover os processos de aterosclerose e trombose, desencadeando eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte súbita.⁹

As anteriormente citadas alterações estruturais compreendem o espessamento das camadas íntima e média arteriais e a formação de placas ateromatosas. Além disso, as propriedades mecânicas das paredes das artérias de grande calibre encontram-se sobremodo comprometidas. A redução da distensibilidade vascular prejudica a função amortecedora desses vasos. Ademais, o hiperparatireoidismo, comumente observado na DRC, também contribui para a ocorrência desses distúrbios.¹⁰

A DRC é caracterizada por distúrbios da função endotelial que são resultantes de uma diminuição na produção do fator de relaxamento dependente do endotélio e também dos efeitos neurovasculares dessas substâncias. Além disso, a uremia está associada ao acúmulo de inibidores da síntese endotelial de óxido nítrico. Esse desequilíbrio promove a progressão das alterações estruturais das paredes arteriais.

Em pacientes portadores de DRC em estágio 5 a diminuição da distensibilidade arterial é um fator de risco independente para a elevação da mortalidade. Isso pode ser decorrente tanto do aumento das camadas íntima e média, como dos distúrbios da função endotelial. Todos esses processos levam ao aumento da pós-carga, o que ocasiona o aparecimento do fenômeno de HVE e a redução da perfusão coronariana.¹⁰ Na verdade, a HVE é consequência dos efeitos combinados da sobrecarga hemodinâmica e de fatores não hemodinâmicos.

A sobrecarga hemodinâmica é reflexo do aumento do fluxo sangüíneo e da pressão arterial. A elevação do fluxo está relacionada à circulação hipercinética causada por anemia, presença de fístula arteriovenosa e hipervolemia e é caracterizada por dilatação da cavidade ventricular esquerda. É de se ressaltar que os níveis elevados de pressão arterial são o fator independente mais importante na gênese da HVE.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da pressão arterial são vários, complexos e inter-relacionados. Entre eles encontram-se fatores hormonais, genéticos, ambientais e a própria disfunção endotelial.

As principais conseqüências clínicas da HVE e da disfunção endotelial são o surgimento de insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial obstrutiva periférica. Por outro lado, o elevado risco de eventos cardiovasculares no paciente portador de DRC pode ser parcialmente explicado pela alta prevalência de HAS e DM. Porém, a ocorrência de tantas complicações cardiovasculares, provavelmente podem ser justificadas por vários outros fatores, todos os principais deles adiante abordados de *per se*.

1.1.7.2 Hipertensão arterial sistêmica

Vários estudos clínicos e experimentais têm inequivocamente mostrado que a lesão renal pode causar HAS através do aumento da volemia, retenção de sódio, ativação do sistema nervoso simpático e sistema renina-angiotensina-aldosterona, paralelamente à liberação de substâncias vasoativas.

Com o avanço dos danos provocados pela doença hipertensiva a taxa de filtração glomerular progressivamente vai decaindo, acentuando ainda mais a lesão renal preexistente. Estudos clínicos demonstram que a insuficiência renal pode produzir, precocemente, aumento de cerca de 10 a 20 mm Hg nos níveis diastólicos de pressão arterial, a menos que haja tratamento efetivo. Sabe-se, ainda, da estreita relação entre HAS e ocorrência de doença arterial coronária (DAC). Em indivíduos entre 45 e 65 anos de idade a elevação de 10 mm Hg nos níveis pressão diastólica associa-se a maior risco de DAC (cerca de 1,6 vez) e de insuficiência cardíaca (1,8 vez).¹¹

É bastante conhecida a relação entre DRC e HAS. Quando analisadas separadamente, essas duas condições patológicas têm impacto direto sobre os desfechos cardiovasculares. Estima-se que cada 10 ml/min/1,73 m² de redução do RFG representem aumento de 6% no risco cardiovascular. Desse modo, pacientes com DRC estágio 3 apresentam aumento de 16% no risco cardiovascular, enquanto aqueles com doença mais avançada (estágios 4 e 5) terão aumento em torno de 30%.¹²⁻¹⁴

Isto posto, como se trata de população de alto risco para eventos cardiovasculares, as metas de redução da pressão arterial devem ser mais rigorosas, buscando-se níveis pressóricos inferiores a 130/80 mmHg e a 125/75 mmHg se houver proteinúria > 1,0 g/24 horas, tendo em vista a redução de tais eventos.¹⁵

1.1.7.3 Diabetes mellitus

As complicações cardiovasculares representam a maior causa de morbimortalidade entre os pacientes diabéticos. No estudo *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT)¹⁶, em pacientes acompanhados por 12 anos, o risco de mortalidade por doença cardiovascular foi três vezes maior em homens diabéticos sem outros fatores de risco. Naqueles que apresentavam outros fatores (tabagismo, HAS, dislipidemia), o risco quintuplicava.

O DM é uma doença caracterizada por alterações endócrinas e metabólicas, tendo como ponto básico um distúrbio na secreção de insulina pelo pâncreas ou na atividade periférica desse hormônio.

As alterações macroangiopáticas do DM podem estar presentes já por ocasião do seu diagnóstico clínico. Nas fases pré-clínicas da doença, cujo distúrbio do metabolismo dos carboidratos é caracterizado pela hiperinsulinemia e pela resistência à insulina, freqüentemente estão associados HAS, dislipidemia e obesidade, constituindo, segundo critérios bem definidos, a chamada síndrome metabólica, importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Além dos grandes vasos, há acometimento também das pequenas artérias, configurando o quadro de microangiopatia. A retinopatia e a nefropatia diabéticas são as mais freqüentes manifestações da doença microvascular. A nefropatia corresponde à perda da capacidade renal de filtração, levando à proteinúria, à retenção de uréia e creatinina e outras substâncias deletérias ao organismo, uma vez instalado o quadro de insuficiência renal.¹⁷

1.1.7.4 Dislipidemia

A dislipidemia na doença renal crônica se faz notar por hipertrigliceridemia, concomitantemente à diminuição do HDL-C. Elevação dos lipídeos e anormalidades nas lipoproteínas séricas já estão presentes em pacientes com disfunção renal ainda em fase precoce. Sabe-se, igualmente, que a gravidade dessas alterações aumenta com a progressão do quadro renal.

Evidências biológicas, epidemiológicas e clínicas comprovam íntima relação entre dislipidemia e desenvolvimento, evolução e agravamento da DAC. Dados do clássico estudo MRFIT¹⁶ asseveram que o risco de surgimento de DAC é duplicado

quando os níveis de colesterolemia passam de 200 mg/dl para 250 mg/dl e é quadruplicado quando esse nível chega a 300 mg/dl.

Em ensaios clínicos, a redução de 1% no nível de colesterol total associou-se com diminuição, em média, de 2% a 3% no risco de desenvolvimento de DAC. Por outro lado, ficou estabelecida a forte e independente correlação entre HDL-C e DAC. Níveis baixos de HDL-C aumentam o risco e níveis elevados diminuem o risco de aparecimento de DAC. Os estudos demonstram que para o incremento de 1,0 mg no nível sérico do HDL-C decresce em aproximadamente 2% a 3% o risco coronariano. Embora haja evidências apontando o potencial aterogênico das lipoproteínas ricas em triglicerídeos não está claro, ainda, se os níveis de triglicerídeos são bons preditores de riscos de DAC.¹⁸⁻¹⁹

A lesão renal também cursa com elevação dos níveis séricos de Lp (a) e alguns trabalhos sugerem que existe relação negativa entre concentrações aumentadas dessa lipoproteína e a taxa de filtração glomerular. Estudos indicam que elevações nos níveis de Lp (a) associam-se a aumento de 1,7 vez do risco de DAC, além de elevar o risco de outras formas de doença vascular.²⁰

1.1.7.5 Microalbuminúria

A ocorrência de microalbuminúria é comum em pacientes portadores de DM (tipos I e II) e naqueles com HAS, constituindo-se marcador importante e de fácil utilização no diagnóstico de disfunção renal. Dois mecanismos têm sido propostos para explicar o aparecimento de microalbuminúria: o aumento da pressão hidrostática do capilar glomerular ou o aumento da permeabilidade da membrana basal a proteínas.

Em pacientes hipertensos essenciais é freqüente a associação de hiperlipidemia e microalbuminúria. Nesses pacientes, a excreção urinária de albumina correlaciona-se significativa e diretamente com taxas séricas de triglicerídeos, de apolipoproteína B e de Lp (a) e inversamente com níveis de HDL-C. A lesão renal ocasionada pela hiperlipidemia, com aumento da excreção urinária de albumina, pode ser uma justificativa para a associação entre microalbuminúria e dislipidemia.²¹ Os mecanismos responsáveis pelos efeitos deletérios dos lipídeos sobre o glomérulo ainda não são conhecidos. Uma metanálise de estudos observacionais em indivíduos com DM do tipo

Il sugeriu que a presença de microalbuminúria está ligada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares em cerca de duas vezes.²²

A microalbuminúria também está associada à elevação do risco de DAC em pacientes não diabéticos, assim como do desenvolvimento de HVE em hipertensos.²²⁻²³

1.1.7.6 Fatores pró-coagulantes e processos inflamatórios

A concentração plasmática de fibrinogênio, fator de *Von Wylebrand* e PAI-1, está significativamente aumentada em pacientes com DRC em estágio 5. A disfunção renal encontra-se associada a elevados níveis de vários marcadores inflamatórios, como a PCR a IL-6 e o fator de necrose tumoral. O fibrinogênio desempenha importante papel na coagulação sangüínea e interfere na agregação plaquetária, com impacto na formação da placa ateromatosa e surgimento de eventos trombóticos, além de ser o principal determinante da viscosidade sangüínea.²⁴

Alguns estudos indicam que o fibrinogênio é um forte preditor e independente fator de risco para eventos cardiovasculares.²⁴⁻²⁵ Em pacientes com disfunção renal, ainda nas fases iniciais, as anormalidades nos marcadores inflamatórios, juntamente com as alterações na cascata da coagulação (especialmente nos fatores VII e VIII), podem ser causadas pelo aumento da produção desses fatores, pela redução do seu *clearance* ou pela combinação dos dois mecanismos.²⁶ A doença renal pode motivar aumento direto dos mediadores inflamatórios por aumento do estresse oxidativo que termina por levar ao acúmulo dos produtos finais da glicosilação. Esse fenômeno, associado à redução da taxa de filtração glomerular, pode causar ativação dos monócitos e produção de citocinas. Não se sabe ainda como os monócitos atuam na elevação desses marcadores.²⁷

1.1.7.7 Homocisteína

Pacientes com DRC em estágio 5 apresentam taxas excessivas de eventos aterotrombóticos não plenamente esclarecidos a partir dos fatores de risco tradicionais. A hiper-homocisteinemia, um achado freqüente em pacientes urêmicos, ultimamente vem sendo considerado como um fator de risco independente para doença cardiovascular.²⁸ Possíveis motivos que relacionam a hiper-homocisteinemia como fator causal de aterosclerose incluem: efeitos tóxicos diretos ao endotélio vascular,

interferência com fatores da coagulação, indução da oxidação da LDL-C, bem como aumento da incorporação da Lp (a) no interior da fibrina.²⁹ Assim, pode-se afirmar que aumentos dos níveis de homocisteína estejam relacionados com aumento do risco cardiovascular.

Embora a suplementação com ácido fólico e vitaminas B₆ e B₁₂ seja eficaz em reduzir os níveis desse aminoácido sulfidrílico, não se tem demonstrado que essa abordagem terapêutica reduza o risco de eventos cardiovasculares.³⁰

1.1.7.8 Anemia

A anemia, do tipo normocítica e normocrômica, é achado comum na grande maioria dos pacientes com DRC. É uma das complicações de maior impacto na qualidade de vida desses pacientes, ocorrendo quando o RFG é inferior a 30 ml/min/1,73 m² e encontra-se presente em cerca de 90% dos pacientes em terapia dialítica. Normalmente o quadro é de importante repercussão clínica, gerando custos, riscos de transmissão de doenças infecciosas e possibilidade de sensibilização aos antígenos HLA. Quando não tratada, a anemia está relacionada a várias anormalidades cardiovasculares, como a diminuição da oferta e utilização de oxigênio teciduais, aumento do débito cardíaco, HVE, angina do peito, insuficiência cardíaca e aumento de hospitalizações e de mortalidade.³¹⁻³⁴ Dentre outras conseqüências clínicas da anemia em pacientes com DRC podem ser citadas a diminuição das funções cognitivas, alteração do ciclo menstrual, tumescência peniana noturna e alteração da resposta imunológica. Em crianças está associada a retardo do crescimento.

O principal fator envolvido na gênese da anemia da DRC é a deficiência de eritropoetina, uma glicoproteína produzida quase que exclusivamente nos rins. Esse hormônio interage com receptores de alta e baixa afinidade presentes nos precursores das hemácias. Outros fatores relacionados à anemia da DRC são: diminuição da eritropoese pela uremia, diminuição da meia-vida das hemácias, deficiência de ferro, folatos e vitamina B₁₂, toxicidade pelo alumínio, hiperparatireoidismo, transfusões, hiperesplenismo, sangramentos gastrointestinais e perdas sangüíneas relacionadas ao processo de diálise.

A disponibilização da eritropoetina recombinante humana constitui um grande avanço no tratamento da anemia do paciente com DRC. São amplamente

demonstradas na prática a melhora na qualidade de vida, da capacidade física, das funções cognitivas e cardiorrespiratórias, diminuição da HVE e dos diâmetros cavitários do coração com a correção adequada dos níveis de hemoglobina.³⁵⁻³⁸

1.1.7.9 DRC e doença arterial coronariana

A prevalência de DAC em pacientes com DRC é elevada e o prognóstico pior. Além disso, há algumas peculiaridades. Por exemplo, a angina do peito é um sintoma freqüentemente referido por pacientes com DRC e nem sempre é tradução de uma obstrução significativa de uma artéria coronária. Possíveis explicações para o fato incluem, dentre outras, a disfunção endotelial, com reflexos na microvasculatura e presença de HVE.³ A prevalência de angina sem DAC, nesses pacientes, oscila entre 30% e 44%, em contraposição a apenas 17% dos pacientes na população geral.³⁹

Por outro lado, é elevada a prevalência de isquemia silenciosa nessa população. Weinrauch et al⁴⁰ encontraram 43% de graves obstruções coronarianas em pelo menos duas artérias epicárdicas em pacientes diabéticos candidatos a transplante renal. Nesses casos, o fenômeno da isquemia silenciosa pode ser atribuído à neuropatia diabética e à uremia.

Assim, tendo presente a estreita relação entre DRC e DAC, o paciente em diálise deve ser sempre rastreado, sob o ponto de vista coronariano, por ser potencialmente um portador de DAC.³

Portanto, a detecção de DAC em pacientes com DRC estágio 5 é um desafio a ser vencido. O ECG convencional de 12 derivações e a monitorização eletrocardiográfica dinâmica (Holter) apresentam anormalidades acentuadas do segmento ST em repouso em cerca de dois terços dos casos estudados. Por sua vez, o teste ergométrico é de uso restrito nesses pacientes, considerando-se a freqüente incapacidade física que dificulta a realização do exercício físico. Ademais, devem ser levados em conta fatores que prejudicam a análise eletrocardiográfica do exame, como a presença de alterações do segmento ST em repouso e a HVE, muito comuns nessa população.³

A cintilografia miocárdica com estresse farmacológico pode ser uma opção. A grande limitação desse método é a sua baixa especificidade, sobretudo pela presença de HVE, cuja prevalência nesses pacientes varia de 40% a 74%.⁴¹⁻⁴² Como se sabe,

existe ainda a possibilidade de o exame ser normal em pacientes com doença multiarterial. E há controvérsia em relação à sensibilidade diagnóstica da cintilografia com dipiridamol nos candidatos a transplante renal. Marvick et al⁴³ encontraram valores de apenas 37% de sensibilidade.

A ecocardiografia de estresse com dobutamina é uma alternativa segura à cintilografia miocárdica com dipiridamol. O método apresenta boa acurácia no diagnóstico de DAC, localiza e estima com precisão a extensão da doença e tem bom valor prognóstico na população geral. Por esses motivos os pacientes com DRC estágio 5 têm sido bastante investigados por esse método de imagem, bem como pela dosagem de troponina T.^{3,44}

1.1.8 Hipertrofia ventricular esquerda na DRC

1.1.8.1 Epidemiologia e fatores de risco

Conforme se frisou anteriormente, é muito elevada a prevalência de HVE em pacientes com DRC em diálise.⁴¹⁻⁴² A taxa de mortalidade cardiovascular em adultos com menos de 45 anos de idade em programa de diálise é 100 vezes maior que aquela da população geral.⁴⁵ Dilatação ventricular progressiva, que se torna irreversível com o passar do tempo, tem sido o mais característico padrão morfológico dos pacientes em diálise. Além disso, a disfunção sistólica é associada com o desenvolvimento de doença isquêmica e insuficiência cardíaca no seguimento de longo prazo. Contrariamente, a diminuição do índice de massa ou um aumento na fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (VE) no primeiro ano de terapia dialítica foi associado com menor probabilidade de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.⁴²

Alguns fatores de risco têm sido, em graus diferentes, relacionados com o desenvolvimento de HVE em pacientes com DRC estágio 5: idade, DM, diminuição da complacência arterial, anemia, HAS, hipervolemia, fístula arteriovenosa, distúrbios do cálcio e fósforo e níveis sanguíneos de paratormônio.⁴⁶⁻⁴⁷

1.1.8.2 Fisiopatologia

Fisiologicamente, a HVE é primariamente um processo de remodelamento adaptativo para fazer frente a um aumento de pós-carga e assim minimizar o estresse de parede do VE.

As sobrecargas podem ser de pressão, como ocorre na HAS e na estenose valvar aórtica, ou de volume, como é o caso da insuficiência valvar aórtica e dos processos de anemia. Nas sobrecargas de pressão, o VE é obrigado a gerar grandes pressões intracavitárias durante a sístole. Tal objetivo é obtido pela disposição das fibras contráteis em paralelo, ocasionando aumento da espessura dos miócitos e, como conseqüência, aumento da espessura da parede, do raio do VE e redução do volume ventricular, disso resultando a chamada hipertrofia concêntrica do VE. Esse tipo de padrão geométrico é o mais freqüente em pacientes hipertensos e naqueles com DRC em diálise e encontra-se associado a um pior prognóstico. Já a sobrecarga de volume impõe um aumento do estresse diastólico na parede do VE, levando a um alongamento dos miócitos pela replicação em série dos sarcômeros. Como resultado, há um aumento da massa do VE, aumento do volume ventricular diastólico, sem que ocorra correspondente aumento relativo na espessura do VE, configurando, assim, o chamado padrão excêntrico de HVE.⁴⁸⁻⁴⁹

A elevação da complacência reduz a pressão diastólica e mantém sob controle os sintomas congestivos. Entretanto, de acordo com a progressão da sobrecarga de volume do VE, este não mais consegue fazer frente ao estresse imposto, ocorrendo, então, a transição da fase compensada para a descompensada. Conforme a lei de Laplace, a tensão parietal é diretamente proporcional ao raio e à pressão do VE e inversamente à espessura da parede. Assim, como antes descrito, durante a fase de dilatação, o espessamento e a HVE são usados como mecanismos de adaptação que tendem a reduzir a tensão parietal.

A sobrecarga de volume acarreta, ao longo do tempo, o aparecimento, de forma acelerada, do fenômeno de apoptose dos miócitos cardíacos, assim como de fibrose. HVE, apoptose e fibrose são influenciadas por fatores constitucionais, genéticos, hormonais, e por citocinas, como endotelina I, angiotensina II, fator de crescimento *insulina-like*, e fator de necrose tumoral alfa.^{46,50}

1.1.8.3 Estudos experimentais

Trabalhos experimentais, sobretudo o pioneiro estudo do grupo de Heidelberg, têm avançado bastante no entendimento da morfologia e patogênese da cardiomiopatia urêmica (CMPU). Os principais achados patológicos são o aumento da área cardíaca,

fibrose intersticial, espessamento das arteríolas intramiocárdicas e redução da densidade capilar. Nestes modelos, a CMPU é muito mais uma condição “metabólica” com menor ou nenhuma relação com os clássicos fatores hemodinâmicos, como os causados pela HAS e pela anemia, por exemplo.⁵¹

O paratormônio é um fator facilitador dessas mudanças, as quais podem ser abordadas preventivamente pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, por agentes que reduzem o influxo simpático central e por antagonistas dos receptores da endotelina.⁵² O hiperparatireoidismo secundário, pelos conhecidos efeitos sobre a calcemia, leva a uma sobrecarga de cálcio intracelular. Estudos imuno-histoquímicos sugerem que, em ratos, o fenômeno de apoptose celular ocorre de maneira acelerada durante o desenvolvimento da CMPU.⁵³

1.1.8.4 Critérios ecocardiográficos de HVE

A HVE é uma entidade histológica que, na prática, não necessita de biópsia miocárdica para a comprovação dos achados anatomopatológicos característicos. Assim, obtendo-se os parâmetros de área, geometria e função ventriculares é possível proceder-se ao diagnóstico com muita segurança.

Vários métodos de imagem podem ser utilizados para esse fim. Dentre eles, a ressonância nuclear magnética tem-se mostrado uma técnica superior no que se refere às medidas de massa e volume ventriculares em pacientes com DRC em diálise. Porém, a relação custo-benefício é amplamente favorável ao uso da ecocardiografia.⁵⁴

A massa ventricular é obtida pelo modo-M assumindo-se que se trata de uma cavidade esferóide. Na população geral a massa do VE aumenta com a idade, com a superfície corpórea e é maior no sexo masculino. No cálculo, a massa ventricular deve ser corrigida para a superfície corporal.

As medidas da espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE são habitualmente obtidas através do modo-M no corte paraesternal transversal ou eixo menor. Para o septo e parede posterior, os valores normais em adultos variam de 6 a 9 mm, sendo que de 10 a 12 mm a HVE é considerada discreta; entre 13 e 15 mm, moderada e maior que 16 mm severa.⁵⁵

Considerando que a clássica fórmula de Devereux e Reichek⁵⁶, ou seja, massa do VE = $\{1,04[(SIVD + PPVED + DDVE)^3 - (DDVE)^3] - 13,6$ g, superestima em cerca

de 20% o valor dessa variável, deve ser utilizada a fórmula atualmente recomendada, isto é, massa do VE = $0,8 \times \{1,04 [(SIVD + DDVE + PPVED)^3 - (DDVE)^3]\} + 0,6 \text{ g}^{57}$, onde SIVD é o septo interventricular em diástole, DDVE é o diâmetro diastólico final do VE e PPVED é a parede posterior do VE em diástole, com vistas a corrigir essa distorção.^{55,57}

A espessura relativa da parede do VE é calculada segundo a fórmula: $ERP = 2 \times PPVED/DDVE$, onde ERP é a espessura relativa da parede do VE, PPVED é a parede posterior do VE em diástole e DDVE é o diâmetro diastólico final do VE.

Assim, tendo-se os valores da massa ventricular esquerda, corrigidos para a superfície corpórea (IMVE), e a ERP, é possível estabelecer os quatro padrões existentes de geometria do VE⁵⁵:

- ◆ geometria normal – IMVE dentro dos limites da normalidade, ou $\leq 95 \text{ g/m}^2$ para mulheres e $\leq 115 \text{ g/m}^2$ para homens e $ERP \leq 0,42$;
- ◆ remodelamento concêntrico – IMVE normal e $ERP \geq 0,42$;
- ◆ HVE concêntrica – IMVE elevado, ou $\geq 96 \text{ g/m}^2$ para mulheres e $\geq 116 \text{ g/m}^2$ para homens e $ERP \geq 0,42$;
- ◆ HVE excêntrica – IMVE elevado e $ERP \leq 0,42$.

1.1.8.5 Anormalidades eletrocardiográficas na cardiomiopatia urêmica

Como se sabe, a HVE é altamente prevalente e constitui-se em fator de risco independente de mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC em estágio 5.⁴² Esses pacientes têm maior risco de morte súbita por várias razões: DM, anemia, distúrbios eletrolíticos (potássio, magnésio, cálcio), hiperparatireoidismo, acidose metabólica, má nutrição e doença cardiovascular pré-existente, incluindo HVE. Em maior ou menor grau, todos esses fatores podem determinar o aparecimento de arritmias cardíacas. Segundo evidências epidemiológicas, a ocorrência de arritmias, particularmente na presença de cardiopatia estrutural de base, aumenta a probabilidade de morte súbita cardíaca.⁵⁸

Há, na literatura, alguns estudos relacionando, entre pacientes em hemodiálise, o prolongamento do intervalo QT_c (QT corrigido pela fórmula de Bazett) do eletrocardiograma (ECG), bem como sua dispersão (QT_c máximo – QT_c mínimo) com o desenvolvimento de HVE, arritmias e morte súbita.⁵⁹⁻⁶⁰

Em estudo sobre anormalidades eletrocardiográficas na CMPU, Stewart et al⁶¹ utilizaram o intervalo QT_c para estabelecer relação entre alterações ecocardiográficas e eletrocardiográficas ao ECG dinâmico (Holter), demonstrando tendência de maior prevalência de extra-sístoles, taquicardia supraventricular e taquicardia ventricular nos pacientes com CMPU, quando comparados àqueles sem anormalidades ecocardiográficas. Entretanto, este achado foi estatisticamente significativo apenas em pacientes com disfunção sistólica mensurada pela fração de encurtamento.⁶¹ No mesmo trabalho, os autores mostraram que massa e dilatação do VE, função sistólica e diastólica correlacionam-se com aumento do intervalo QT. Outros determinantes maiores de prolongamento do intervalo QT_c foram baixa depuração de creatinina, hipopotassemia, baixo índice de massa corpórea e sexo feminino.

Já em relação à dispersão do intervalo QT_c (QT_c máximo – QT_c mínimo), alto índice de massa do VE e baixa fração de ejeção mantiveram forte correlação com esse parâmetro.

Smilde et al⁶², em estudo epidemiológico, demonstraram que graus leves de disfunção renal estão relacionados com elevada prevalência de HVE em análise eletrocardiográfica (critério considerado o de Cornell produto), quando se comparou com aqueles com função renal normal. Neste mesmo estudo, a presença de HVE em indivíduos com grau leve de comprometimento renal foi significativamente maior em idosos, homens, hipertensos, diabéticos e naqueles com infarto do miocárdio prévio.⁶²

1.1.8.6 Critérios eletrocardiográficos de HVE

A ativação ventricular transversa permite quantificar, eletrocardiograficamente, a espessura da parede do VE. A HVE representa um mecanismo adaptativo em resposta a uma sobrecarga hemodinâmica prolongada.

Ao ECG, a atividade elétrica ventricular deve-se, precipuamente, à ativação do VE. Desse modo, é comum que a HVE apenas altere o ECG em fases muito adiantadas da doença, já que se trata de uma resposta exacerbada do predomínio natural das forças vetoriais do VE.

A HVE produz aumento da voltagem do complexo QRS por vários motivos: aumento da massa, da superfície ventricular, do tempo de ativação ventricular, do volume intracavitário e maior proximidade da câmara com a parede do tórax.

Existem, na literatura, diversos critérios eletrocardiográficos para diagnóstico de HVE, cuja sensibilidade varia de 11,7% a 82% e especificidade oscilando entre 7,8% a 100%.⁶³ A seguir são descritos os sete critérios avaliados neste estudo.

1.1.8.6.1 Critério de Sokolow-Lyon voltagem⁶⁴

◆ S de V₁ + R de V₅ ou V₆ ≥ 35 mm.

1.1.8.6.2 Critério de Sokolow-Lyon produto⁶⁵

◆ S de V₁ + R de V₅ ou V₆ X duração de QRS ≥ 3000 mm.ms para mulheres e ≥ 4000 mm.ms para homens.

1.1.8.6.3 Critério de Cornell voltagem⁶⁶

◆ R de aV_L + S de V₃ ≥ 20 mm para mulheres e ≥ 28 mm para homens.

1.1.8.6.4 Critério de Cornell produto⁶⁷

◆ R de aV_L + S de V₃ X duração de QRS (para mulheres adicionar 6 mm) ≥ 2440 mm.ms

1.1.8.6.5 Escore de pontos de Romhilt-Estes⁶⁸

Três pontos

- ◆ maior amplitude da onda R ou S > 30 mm no plano horizontal ou > 20 mm no plano frontal;
- ◆ alteração da onda T – negativa e assimétrica em V₅-V₆ (padrão *strain*);
- ◆ índice de Morris em V₁, isto é, onda P com componente negativo e final lento e profundo.

Dois pontos

- ◆ eixo elétrico médio do complexo QRS acima de menos 30 graus.

Um ponto

- ◆ duração do complexo QRS ≥ 90 ms em V₅-V₆;
 - ◆ tempo de ativação ventricular ≥ 50 ms em V₅-V₆;
 - ◆ padrão *strain* sob ação de digital em V₅-V₆.
-

Segundo os critérios de Romhilt-Estes há HVE ao ECG quando se atingem cinco ou mais pontos na soma.

1.1.8.6.6 Escore de Perúgia⁶⁹

Por este escore, HVE é diagnosticada pela presença de um ou mais dos seguintes achados:

- ◆ critério de Cornell voltagem, considerando o limite para mulheres ≥ 20 mm e para homens ≥ 24 mm;
- ◆ escore de Romhilt-Estes;
- ◆ padrão *strain*.

1.1.8.6.7 Escore de Póvoa⁷⁰

- ◆ Maior amplitude de R ou S no plano horizontal X duração do maior QRS $\geq 2,8$ mm.s.

1.1.8.7 Critérios radiológicos de HVE

Trata-se de um método reconhecidamente limitado para diagnóstico de HVE. Na projeção pósterio-anterior é possível observar abaulamento do VE e do *ápex cordis*, quando presente HVE. Porém, a HVE, por si só, não altera a silhueta cardíaca a ponto de ser detectada à radiografia de tórax. Quando o VE exhibe um comprometimento mais pronunciado, disso resultando dilatação, a radiografia de tórax pode, grosseiramente, evidenciar esse aumento pelo índice cardiorádico (ICT), que deve ser superior a 0,5.⁷¹

Em condições normais, a silhueta cardíaca localiza-se na metade inferior do tórax, acima do músculo diafragma, obliquamente para a esquerda, de modo que um terço da massa cardíaca encontra-se à direita da linha média e dois terços à sua esquerda. A soma da distância entre o contorno cardíaco mais lateral à direita da linha média com a distância do contorno mais lateral à esquerda dessa linha não deve ultrapassar à metade da distância dos bordos laterais dos pulmões.⁷² Esta relação é definida como ICT, cujo valor normal é até 0,5.⁷¹

1.1.8.8 Disfunção diastólica

A disfunção diastólica é, por definição, a redução da capacidade do ventrículo de completar seu enchimento com baixas pressões e sem aumento compensatório da pressão do átrio esquerdo.⁷³

Ultimamente tem sido bastante valorizada a participação da disfunção diastólica na gênese das manifestações congestivas da insuficiência cardíaca, admitindo-se que 30% a 40% dos pacientes com sintomas clínicos dessa patologia apresentam função sistólica do VE preservada. Além disso, tem-se demonstrado, em um número apreciável de condições clínicas, que a disfunção diastólica precede a disfunção sistólica.⁷³

Em 1998, o grupo de estudo europeu *European Study Group on Diastolic Heart Failure*⁷⁴ definiu os critérios clínicos diagnósticos para disfunção diastólica: a) evidência clínica de insuficiência cardíaca congestiva; b) função contrátil sistólica normal ou discretamente alterada; e c) presença de sinais de alteração do relaxamento, do enchimento ou da complacência ventricular esquerda.

As disfunções sistólica e diastólica são muito comuns e importantes preditores de mortalidade em pacientes com DRC em estágio 5.

A investigação diagnóstica desse distúrbio pode ser feita pelo ecodopplecardiograma, angiografia nuclear, ressonância nuclear magnética e invasivamente pelo cateterismo cardíaco.⁷³ A radiografia de tórax pode auxiliar, com os achados característicos de sinais de congestão pulmonar e área cardíaca normal.

A relação custo-benefício aponta o ecocardiograma como o melhor método de estudo da função diastólica do VE, que se iniciou com o modo-M digitizado, depois passando a diversas técnicas com Doppler atualmente disponíveis que envolvem o Doppler pulsado do fluxo transmitral (relação das ondas E/A); o Doppler colorido modo-M, o Doppler pulsado tecidual e o Doppler pulsado de quantificação acústica.⁷⁵

Neste estudo, a função diastólica foi avaliada pelo Doppler pulsado do fluxo transmitral.

1.1.8.9 Objetivos

1.1.8.9.1 Primário

◆ Estabelecer o diagnóstico de HVE em pacientes com DRC em estágio 5 por sete diferentes critérios eletrocardiográficos, assim como pela radiografia de tórax, correlacionando estes dois métodos propedêuticos com o IMVE obtido pelo ecocardiograma transtorácico, neste estudo considerado o padrão-ouro de cotejamento.

1.1.8.9.2 Secundários

◆ Correlacionar o IMVE com alguns parâmetros ecocardiográficos importantes de avaliação da função diastólica, como onda E, onda A, relação E/A, tempo de desaceleração mitral (TDM), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), índice de volume do átrio esquerdo (IVAE) e tamanho do átrio esquerdo.

◆ Correlacionar o IMVE com duas variáveis possivelmente envolvidas na ocorrência de morte súbita em pacientes com DRC estágio 5, como o intervalo QT_c e sua dispersão (QT_c máximo – QT_c mínimo).

◆ Correlacionar o IMVE com variáveis obtidas a partir da análise bioquímica sangüínea, associadas com alterações cardiovasculares em pacientes com DRC estágio 5, como hemoglobina, paratormônio e produto cálcio X fósforo.

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 Casuística

No período de 14.06.06 a 28.02.07 foram avaliados, prospectiva e consecutivamente, 133 pacientes do Serviço de Nefrologia da Fundação Hospital da Agro-Indústria do Açúcar e do Álcool de Alagoas, todos em programa de hemodiálise (HD).

2.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes que reunissem os seguintes critérios:

- ◆ DRC em estágio 5, de qualquer etiologia, clinicamente estáveis;
- ◆ tempo de HD de no mínimo seis meses.

2.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentassem qualquer um dos critérios abaixo:

- ◆ síndromes coronarianas agudas ou antecedentes, independentemente do tempo;
- ◆ doença arterial coronariana crônica;
- ◆ infarto do miocárdio prévio;
- ◆ doença valvar (qualquer grau de estenose mitral e/ou aórtica; grau maior que discreto de regurgitação mitral e/ou aórtica);
- ◆ miocardiopatia de qualquer origem, detectada pelo ecocardiograma (fração de ejeção do VE < 55%);
- ◆ derrame pericárdico;
- ◆ portadores de marcapasso;
- ◆ bloqueio de ramo direito ou esquerdo;
- ◆ síndromes de pré-excitação ventricular;
- ◆ qualquer outro ritmo que não o sinusal.

2.2 Métodos

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL aprovou o protocolo de estudo (Anexo 1) e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki.

2.2.1 Tipo e desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal, no qual os pacientes foram inicialmente avaliados por um único médico, especialista em cardiologia.

A avaliação médica constou de anamnese, com preenchimento completo de ficha clínica (Anexo 2) e medida casual da pressão arterial, conforme as recomendações das V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial¹⁵, sempre até uma hora após o término das sessões de HD.

Uma vez concluída essa primeira etapa e decidindo-se pela inclusão do paciente, este era devidamente informado acerca dos três exames complementares a que seria submetido, com os respectivos riscos e possíveis benefícios inerentes a cada um deles.

Na mesma ocasião o paciente assinava o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3), escrito em linguagem acessível e de fácil compreensão a todos. Cabe o registro de que nenhum dos convidados recusou-se a participar da pesquisa.

Seguindo o organograma do protocolo, os participantes foram submetidos a eletrocardiograma de repouso de 12 derivações, radiografia de tórax na incidência pósterio-anterior e a ecocardiograma transtorácico, sempre até uma hora após o término das sessões de HD e em dias coincidentes com a vinda ao Hospital para o tratamento dialítico. Os exames laboratoriais foram os constantes dos prontuários, de acordo com a rotina exigida pelo Ministério da Saúde para pacientes em HD.

É de se salientar que esses exames nem sempre foram realizados no mesmo dia, de modo que o agendamento respeitou a demanda de cada um dos setores envolvidos, cuidando-se, porém, para que fossem mínimos os transtornos causados aos participantes.

Dos 133 pacientes inicialmente rastreados, 33 foram excluídos pelos seguintes motivos:

- ◆ disfunção sistólica do VE, ou seja, fração de ejeção < 55% – 17;
 - ◆ estenose aórtica – dois;
 - ◆ regurgitação mitral de grau moderado – um;
 - ◆ déficit segmentar de contração – um;
 - ◆ fibrilação atrial crônica – um;
 - ◆ pneumectomia por tuberculose – um;
 - ◆ menoridade – um;
-

♦ óbitos enquanto aguardavam a realização do ecocardiograma para inclusão no estudo – nove, sendo dois por acidente vascular cerebral, quatro de morte súbita, um por edema agudo de pulmão, um por pneumonia e um por choque séptico.

2.2.2 Eletrocardiograma

Realizado em todos os pacientes ECG de repouso com o paciente em posição supina, obtendo-se as 12 derivações, velocidade de registro de 25 mm/s, calibração padronizada para 1,0 mV/cm (equipamento Dixtal, modelo EP3®, Brasil). Os traçados eletrocardiográficos foram analisados por um único observador, cardiologista experiente, sem nenhum envolvimento com a realização dos ecocardiogramas, que executou manualmente todas as medidas, anotando-as da seguinte forma: amplitude de P em mm, duração de P em ms, duração de QRS em ms, tempo de ativação ventricular em ms, onda R de aV_L, onda S de V₃, onda S de V₁, onda R de V₅ ou V₆, maior onda R e S no plano horizontal (todas em mm), intervalo QT_c (média das 12 derivações), dispersão do intervalo QT_c (QT_c máximo – QT_c mínimo). Também foram avaliados sete critérios eletrocardiográficos para diagnóstico de HVE:

- ♦ Sokolow-Lyon voltagem ($SV_1 + RV_5$ ou $V_6 \geq 35$ mm)⁶⁴;
- ♦ Sokolow-Lyon produto ($SV_1 + RV_5$ ou $V_6 \times$ duração de QRS ≥ 3000 mm.ms para mulheres e ≥ 4000 mm.ms para homens)⁶⁵;
- ♦ Cornell voltagem ($RaV_L + SV_3 \geq 20$ mm para mulheres e ≥ 28 mm para homens)⁶⁶;
- ♦ Cornell produto ($RaV_L + SV_3 \times$ duração de QRS, para mulheres adicionar 6 mm, ≥ 2440 mm.ms)⁶⁷;
- ♦ Escore de pontos de Romhilt-Estes: maior amplitude de R ou S ≥ 30 mm no plano horizontal ou ≥ 20 mm no plano frontal ou padrão *strain* em V₅ ou V₆ (se em uso de digital vale apenas um ponto) ou crescimento do átrio esquerdo pelo índice de Morris (três pontos); eixo elétrico de ÂQRS acima de menos 30 graus (dois pontos); duração de QRS ≥ 90 ms em V₅ ou V₆ ou tempo de ativação ventricular ≥ 50 ms em V₅ ou V₆ (um ponto). Por esse escore HVE é diagnosticada quando a soma de pontos é ≥ 5 pontos⁶⁸;

♦ Escore de Perúgia: HVE é diagnosticada pela presença de um ou mais dos seguintes achados – critério de Cornell, considerando o limite para mulheres ≥ 20 mm e para homens ≥ 24 mm, escore de Romhilt-Estes e padrão *strain*⁶⁹;

♦ Escore de Póvoa: um novo método para detecção de HVE, desenvolvido pelo grupo de Póvoa et al⁷⁰ na Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina – considera maior amplitude de R ou S no plano horizontal X duração de QRS $\geq 2,8$ mm.s.

O estudo de reprodutibilidade do método foi feito pelo mesmo observador em ocasiões temporalmente distintas, de modo a não ser capaz de recordar ou identificar a primeira leitura, e por um observador independente, com doutorado em Cardiologia e grande experiência em eletrocardiografia, a partir da análise de 30 traçados apanhados aleatoriamente para avaliação das variáveis critério de Sokolow-Lyon voltagem, escore de Romhilt-Estes e intervalo QT (Anexo 4). As figuras 1, 2 e 3 mostram traçados de ECG que preenchem todos os sete critérios aqui citados de HVE.

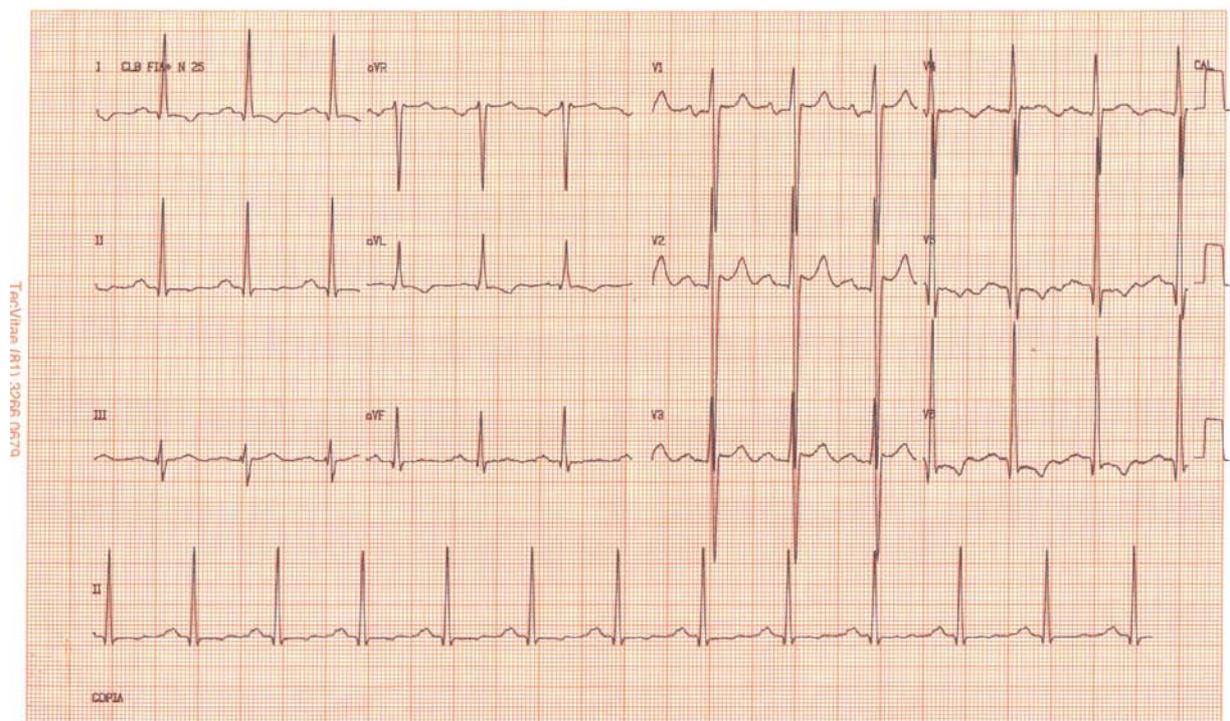


Figura 1 – ECG do paciente OJS, 78 anos, sexo masculino. Apresenta todos os critérios estudados de HVE.

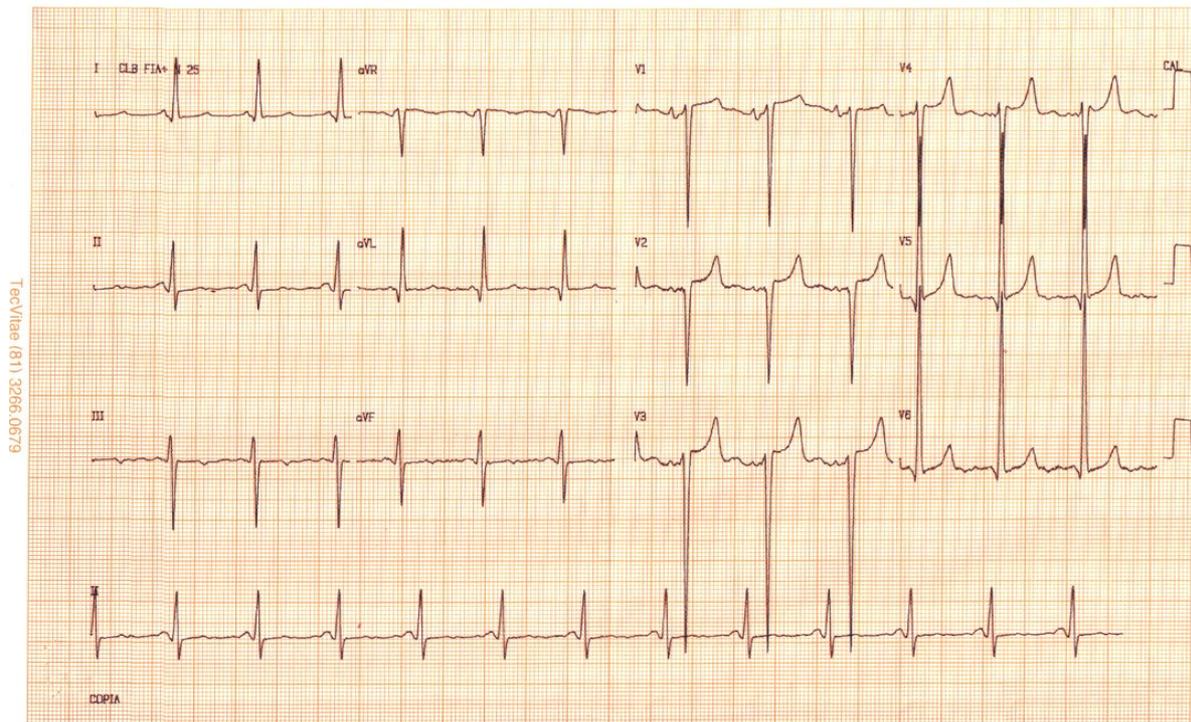


Figura 2 – ECG do paciente PPS, 54 anos, sexo masculino. Apresenta todos os critérios estudados de HVE.

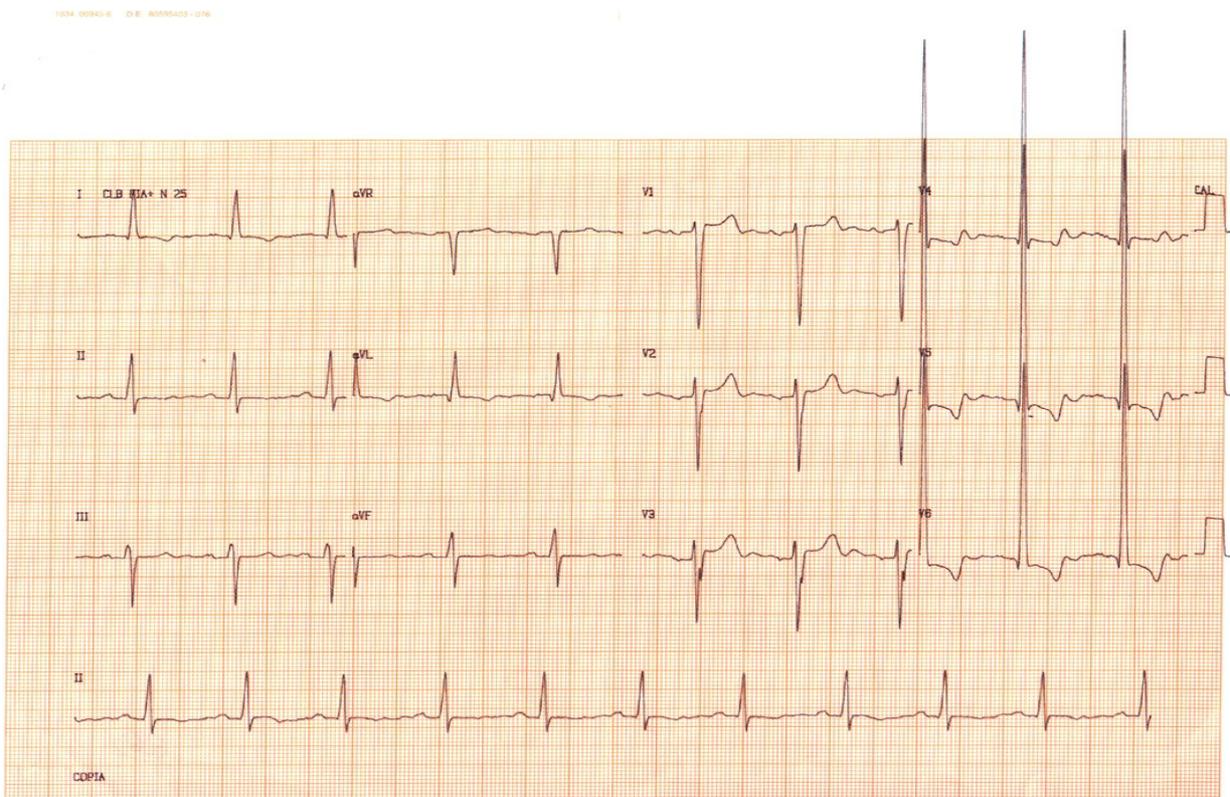


Figura 3 – Paciente SPS, 77 anos, sexo masculino. Também apresenta todos os critérios estudados de HVE.

2.2.3 Radiografia de tórax

Obtida de todos os pacientes, posição ortostática, incidência póstero-anterior, (equipamento Helliophos 4B®, Alemanha). Calculou-se o índice cardiotorácico (ICT), definindo-se cardiomegalia quando $> 0,5$.⁷¹ Além disso, foi analisada a presença ou ausência de sinais de congestão pulmonar. O estudo da reprodutibilidade foi realizada pela avaliação de 30 radiografias de tórax, retiradas ao acaso, para análise da variável ICT (Anexo 4). Na figura 4 vê-se uma radiografia de tórax, onde se nota cardiomegalia e os pontos considerados para o cálculo do ICT.

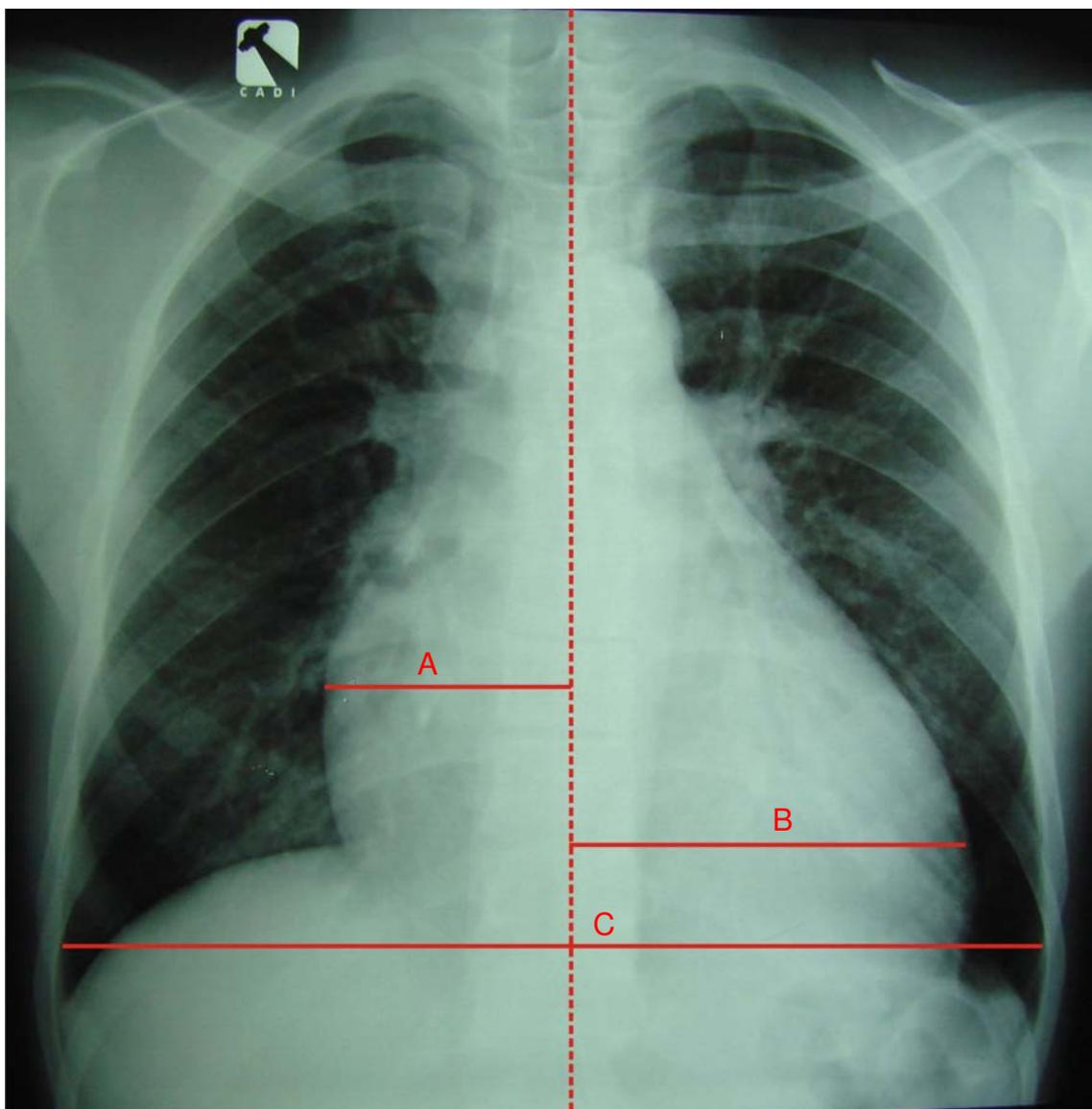


Figura 4 – Radiografia de tórax do paciente RAS, 28 anos, sexo masculino. São mostrados os pontos que devem ser corretamente utilizados para cálculo do ICT.
 $ICT = A + B/C$.

2.2.4 Ecocardiograma transtorácico

Realizado em todos os pacientes por dois ecocardiografistas com nível 3 de treinamento de acordo com as diretrizes preconizadas pela força-tarefa da *American College of Cardiology/American Heart Association*⁷⁶. Ressalte-se que nenhum destes dois observadores manteve qualquer relação com a análise dos traçados de ECG. Os exames foram feitos com o paciente em decúbito lateral esquerdo, utilizando-se ecocardiógrafo modelo Caris® (EsaoteBiomédica, Itália), equipado com transdutor de 2,5 MHz, procedendo-se aos cortes ecocardiográficos usuais para obtenção de completo estudo aos modos M, bidimensional e Doppler pulsátil, simultaneamente ao registro contínuo do ECG. Cada variável foi medida duas vezes, levando-se em conta a média aritmética. De acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography*⁵⁵ as espessuras do septo interventricular (SIVD) e da parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVED) foram obtidas em diástole e a massa do VE, em grama, calculada segundo a fórmula: massa do VE = $0,8 \times \{1,04 [(SIVD + DDVE + PPVED)^3 - (DDVE)^3]\} + 0,6 \text{ g}$ ⁵⁷, onde SIVD é o septo interventricular em diástole, DDVE é o diâmetro diastólico final do VE e PPVED é a parede posterior do VE em diástole. A massa do VE foi corrigida para a superfície corpórea. O diagnóstico ecocardiográfico de HVE foi firmado quando o índice de massa do VE (IMVE) foi $> 88 \text{ g/m}^2$ para mulheres e $> 102 \text{ g/m}^2$ para homens.⁵⁵ Foi calculada, também, a espessura relativa da parede do VE (ERP) pela fórmula $ERP = 2 \times PPVED/DDVE$, onde PPVE é a parede posterior do VE em diástole e DDVE é o diâmetro diastólico final do VE. A partir do cálculo da ERP foi possível estabelecer os dois padrões geométricos de HVE: concêntrico, quando a $ERP \geq 0,42$ e excêntrico, quando $ERP \leq 0,42$.⁵⁵ A função sistólica do VE foi avaliada pelo percentual de encurtamento da cavidade e pela fração de ejeção do VE obtida pelo método de Teicholz. Além das variáveis já citadas foram calculados o diâmetro sistólico do VE (mm), o diâmetro da aorta (mm), o diâmetro do átrio esquerdo (mm), a onda E do fluxo diastólico mitral (cm/s), a onda A do fluxo diastólico mitral (cm/s), a relação E/A, o tempo de desaceleração mitral (ms), o tempo de relaxamento isovolumétrico (ms), o volume do átrio esquerdo (em ml, obtido ao modo bidimensional pela planimetria de Simpson no corte apical de quatro câmaras no final da sístole, utilizando-se o quadro precedente à abertura da valva mitral), a distância M-M (ms), o índice de volume do átrio esquerdo (volume do átrio esquerdo corrigido para a superfície corpórea, em

ml/m²) o tempo de ejeção aórtica (ms), o índice de *performance* miocárdica do VE , o volume diastólico final (ml), o volume sistólico final (ml) e a relação volume/massa. A análise de reprodutibilidade do método foi feita pelos mesmos ecocardiografistas, também com 30 participantes, buscados aleatoriamente, que tiveram a massa do VE calculada pela fórmula de Devereux. Um observador avaliava o mesmo exame em duas ocasiões temporalmente distintas, da mesma forma como na análise eletrocardiográfica. O outro observador realizava uma leitura do exame, sem conhecimento das leituras do primeiro observador. Na figura 5 é mostrada uma imagem de ecocardiograma, modo-M, de paciente com HVE severa. No exame são apontadas as três variáveis usadas para cálculo da massa do VE.

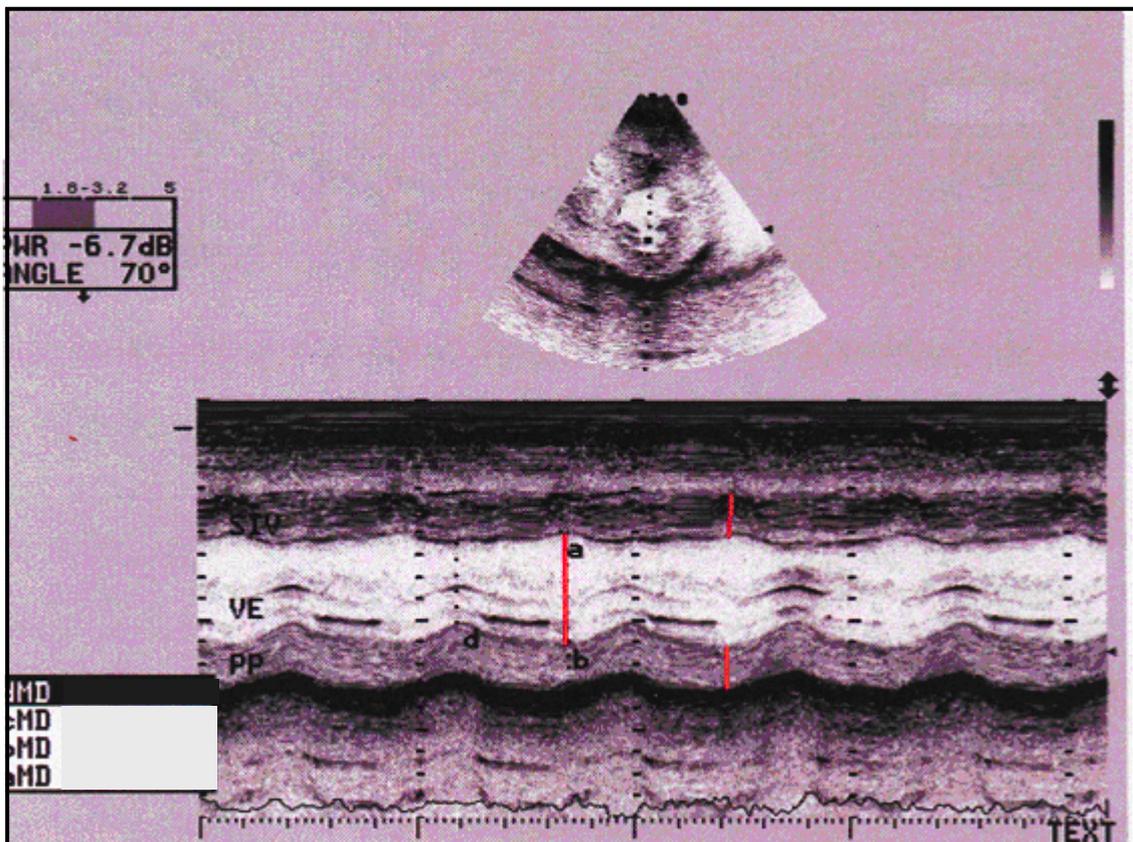


Figura 5 – Ecocardiograma modo-M do paciente PPS, 54 anos, sexo masculino. São mostradas as três variáveis utilizadas para cálculo da massa do VE, segundo a fórmula de Devereux.

2.2.5 Hemodiálise

Os pacientes eram submetidos a três sessões semanais de hemodiálise, cada uma durando cerca de quatro horas. A quantidade de fluido a ser retirado era mensurada a partir da estimativa do “peso seco”, levando-se em conta sinais clínicos

de hidratação e comportamento da pressão arterial durante a sessão de tratamento. As máquinas de diálise usadas foram dos modelos *Baxter 1550* e *AltraTouch* (*Baxter*, USA), com dialisador de acetato de celulose regulado com fluxo de sangue de 250-300 ml/min e fluxo do dialisato de 500 ml/min, método de osmose reversa.

2.2.6 Medidas antropométricas

Foram verificados peso e altura sempre até uma hora após o término das sessões dialíticas. A superfície corpórea, em m², foi calculada conforme a equação de Mosteller ($0,20247 \times \text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}$).⁷⁷ O índice de massa corpórea foi calculado pela divisão do peso (Kg) pelo quadrado da altura (m).

2.2.7 Análise estatística

Variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão. Variáveis categóricas foram expressas em percentagem. A associação entre o IMVE, padrão-ouro de comparação, e as demais variáveis de interesse foi feita por intermédio do coeficiente de correlação linear de Pearson. Para este estudo, considerou-se relevante apenas coeficiente de Pearson $\geq 0,50$. Utilizou-se a curva ROC para a avaliação da sensibilidade, especificidade e acurácia dos sete critérios eletrocardiográficos analisados (à exceção do escore de Perúgia por ser uma variável categórica), bem como do ICT. O teste exato de Fisher foi utilizado para a comparação dos métodos eletrocardiográficos estudados e do ICT, de acordo com os padrões geométricos de HVE e usou-se o teste t de Student para o cotejo entre o IMVE de homens e mulheres. Fez-se, também, o cálculo da razão de verossimilhança (*likelihood ratio*) para os critérios eletrocardiográficos pesquisados, assim como para o ICT. Para um teste dicotômico, valores positivos expressam quantas vezes é mais provável encontrar um resultado alterado em pessoas doentes, quando comparadas às não doentes. De acordo com o mesmo raciocínio, valores negativos exprimem quantas vezes é mais provável encontrar um resultado normal em um indivíduo com doença, quando comparado a um não doente. Para o estudo foram utilizados o teste de Bland-Altman⁷⁸ e o coeficiente de concordância de Lin.⁷⁹ No teste de Bland-Altman, a reprodutibilidade entre duas medidas é calculada pela diferença entre todos os pares das observações, determinando-se, também, a média e desvio-padrão dessas diferenças. A média das diferenças é considerada uma medida do viés entre medidas realizadas e o desvio-

padrão uma expressão da variação entre elas. O coeficiente de concordância de Lin combina precisão e acurácia para determinar se as medidas desviam-se significativamente da linha de concordância perfeita (linha de 45 graus com origem no zero do eixo da abscissa e da ordenada). Segundo esse coeficiente, nível de concordância excelente é definido por valores acima de 0,90; nível satisfatório por valores entre 0,60 e 0,89 e nível insatisfatório por valores abaixo de 0,60. Para a verificação de significância estatística, em todas as comparações, foram considerados intervalos de confiança de 95% e $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

3.1 Características clínicas

Dos 100 pacientes que completaram o estudo 58 eram homens (58%) e 42 eram mulheres (42%), com idade média de $46,2 \pm 14,0$ anos (variação de 18 a 78 anos) e tempo médio de hemodiálise de $50,7 \pm 46,5$ meses (variação de seis a 225 meses, mediana de 33,5 meses). A tabela 1 mostra a etiologia da DRC na população estudada.

Tabela 1 – Etiologia da DRC na amostra estudada

Etiologia da DRC	N = 100
Nefroesclerose hipertensiva (%)	40
Glomerulonefrite crônica (%)	33
Nefropatia diabética (%)	11
Síndrome de Alport (%)	5
Doença renal policística (%)	4
Nefropatia lúpica (%)	3
Hidronefrose (%)	2
Glomerulonefrite esquistossomótica (%)	1
Tuberculose renal (%)	1

DRC = doença renal crônica

A grande maioria dos pacientes era hipertensa (90%), sendo que desse total 75 pacientes faziam uso de medicação anti-hipertensiva, dos quais 35 usavam apenas uma droga, 24 usavam duas drogas, 15 usavam três drogas e apenas um paciente fazia uso de quatro drogas para controle da HAS. A tabela 2 resume os dados demográficos e as características clínicas dos pacientes (Anexo 4) e a tabela 3 reúne os achados eletrocardiográficos (Anexo 5). Já na tabela 4 encontram-se as variáveis laboratoriais avaliadas, referentes às médias dos últimos seis meses prévios à inclusão do paciente na pesquisa (Anexo 6).

Tabela 2 – Dados demográficos / características clínicas

Variável	N = 100
Idade (anos)	46,2 ± 14,0
Sexo M/F	58/42
Cor B/N/P	42/35/23
Superfície corpórea (m ²)	1,6 ± 0,1
IMC (Kg/m ²)	22,7 ± 3,7
Tempo em hemodiálise (meses)	50,7 ± 46,5
Hipertensão arterial sistêmica (%)	90
<i>Diabetes mellitus</i> (%)	14
Tabagismo (%)	4
PAS (mmHg)	138,2 ± 21,1
PAD (mmHg)	78,1 ± 8,2
Drogas anti-hipertensivas	
- uma	35
- duas	24
- três	15
- quatro	1

M = masculino; F = feminino; B = branca; N = negra; P = parda; IMC = índice de massa corpórea; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica

NOTA: Medida casual de pressão arterial, realizada durante a entrevista, sempre até uma hora após as sessões de hemodiálise.

Tabela 3 – Achados eletrocardiográficos

Variável	N = 100
Amplitude de P (mm)	14,0 ± 5,8
Duração de P (ms)	96,5 ± 17,7
Morfologia da onda P (NL/A/BF/BD/%)	36/5/56/3
Duração de QRS (ms)	98,2 ± 13,5
TAV (ms)	47,0 ± 9,0
QT _c (ms)	442,5 ± 25,4
Dispersão de QT _c (ms)	68,5 ± 28,1
Eixo de AQRS (graus)	21,8 ± 27,5
FC (bpm)	79,8 ± 13,8
Sokolow-Lyon voltagem (mm)	37,4 ± 14,8
Sokolow-Lyon produto (mm.ms)	3787,6 ± 1809,9
Cornell voltagem (mm)	23,3 ± 10,5
Cornell produto (mm.ms)	2584,0 ± 1309,2
Romhilt-Estes (pontos)	4,1 ± 3,4
Perúgia (%)	63
Póvoa (mm.s)	4,3 ± 2,1

NL = normal; A = apiculada; BF = bifásica; BD = bífida; TAV = tempo de ativação ventricular
 Qt_c = intervalo QT corrigido; FC = frequência cardíaca

Tabela 4 – Achados laboratoriais referentes às medias dos últimos seis meses prévios à admissão no estudo

Variável	N = 100
Hematócrito (%)	33,8 ± 5,3
Hemoglobina (g/dl)	10,8 ± 1,7
Creatinina (mg/dl)	10,5 ± 2,5
Cálcio (mg/dl)	9,2 ± 0,4
Fósforo (mg/dl)	5,4 ± 1,2
Produto cálcio X fósforo	49,7 ± 12,0
Potássio (mEq/l)	5,1 ± 0,4
Paratormônio (pg/ml)	481,7 ± 615,0
Kt/V	1,3 ± 0,3

Kt/V = depuração fracionada da uréia (Kt) em função de seu volume de distribuição (V)

3.2 Análise ecocardiográfica

A prevalência de HVE pelo ecocardiograma foi de 83%, sendo que 56 destes pacientes (67,4%) apresentavam o tipo concêntrico e 27 (32,6%) pacientes possuíam o padrão excêntrico de HVE. Entre aqueles com HVE concêntrica, 33 eram homens e 23 eram mulheres. Já entre os pacientes com HVE excêntrica, 14 eram homens e 13 eram mulheres. A média do IMVE, a variável que firmou o diagnóstico de HVE na população geral estudada, foi de $154,9 \pm 57,3 \text{ g/m}^2$. Separando-se por sexo, a média do IMVE foi de $159,9 \pm 57,0 \text{ g/m}^2$ nos homens e de $148,0 \pm 57,6 \text{ g/m}^2$ nas mulheres ($p = 0,306$). Segundo o padrão geométrico, a média do IMVE naqueles com o tipo concêntrico foi de $178,2 \pm 54,8 \text{ g/m}^2$ e $152,0 \pm 38,2 \text{ g/m}^2$ no tipo excêntrico ($p = 0,028$). A tabela 5 mostra os valores das variáveis ecocardiográficas estudadas (Anexo 7). Quanto ao estudo de reprodutibilidade, a figura 6 mostra o grau de concordância intraobservador, segundo o teste de Bland-Altman. Já a figura 7 mostra o nível de concordância interobservador pelo mesmo teste de Bland-Altman. Ambas as concordâncias referem-se à variável massa do VE (Anexo 8-A). Conforme o coeficiente de Lin, os níveis de concordância intra e interobservadores para a mesma variável massa do VE foram de 0,97 e 0,98, respectivamente, considerados excelentes.

Tabela 5 – Variáveis ecocardiográficas estudadas

Variável	N = 100
DDVE (mm)	51,1 ± 6,8
DSVE (mm)	32,3 ± 5,5
Ao (mm)	32,8 ± 3,5
AE (mm)	39,9 ± 5,9
Massa do VE (g)	255,1 ± 98,8
Índice de massa do VE (g/m ²)	154,9 ± 57,3
FE (%)	66,7 ± 5,6
ΔD (%)	37,3 ± 4,3
Onda E (cm/s)	76,7 ± 26,9
Onda A (cm/s)	81,0 ± 20,1
Relação E/A	1,0 ± 0,5
TDM (ms)	215,3 ± 65,1
TRIV (ms)	87,3 ± 22,6
PPVE (mm)	11,7 ± 2,3
SIV (mm)	12,4 ± 2,8
Volume do AE (ml)	55,2 ± 28,2
Índice de volume do AE (ml/m ²)	33,3 ± 16,5
IPMVE	0,5 ± 0,1
Distância M-M (ms)	415,5 ± 43,4
TEAo (ms)	277,7 ± 35,5
VDF (ml)	126,9 ± 40,2
VSF (ml)	44,1 ± 19,2
Relação volume/massa	0,4 ± 0,1

DDVE = diâmetro diastólico final do VE; DSVE = diâmetro sistólico final do VE; Ao = diâmetro raiz da aorta; AE = átrio esquerdo; FE = fração de ejeção; ΔD = fração de encurtamento do VE; TDM = tempo de desaceleração mitral; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; PPVE = parede posterior do VE; SIV = septo interventricular; IPMVE = índice de performance miocárdica do VE; TEAo = tempo de ejeção aórtica; VDF = volume diastólico final; VSF = volume sistólico final; VE = ventrículo esquerdo

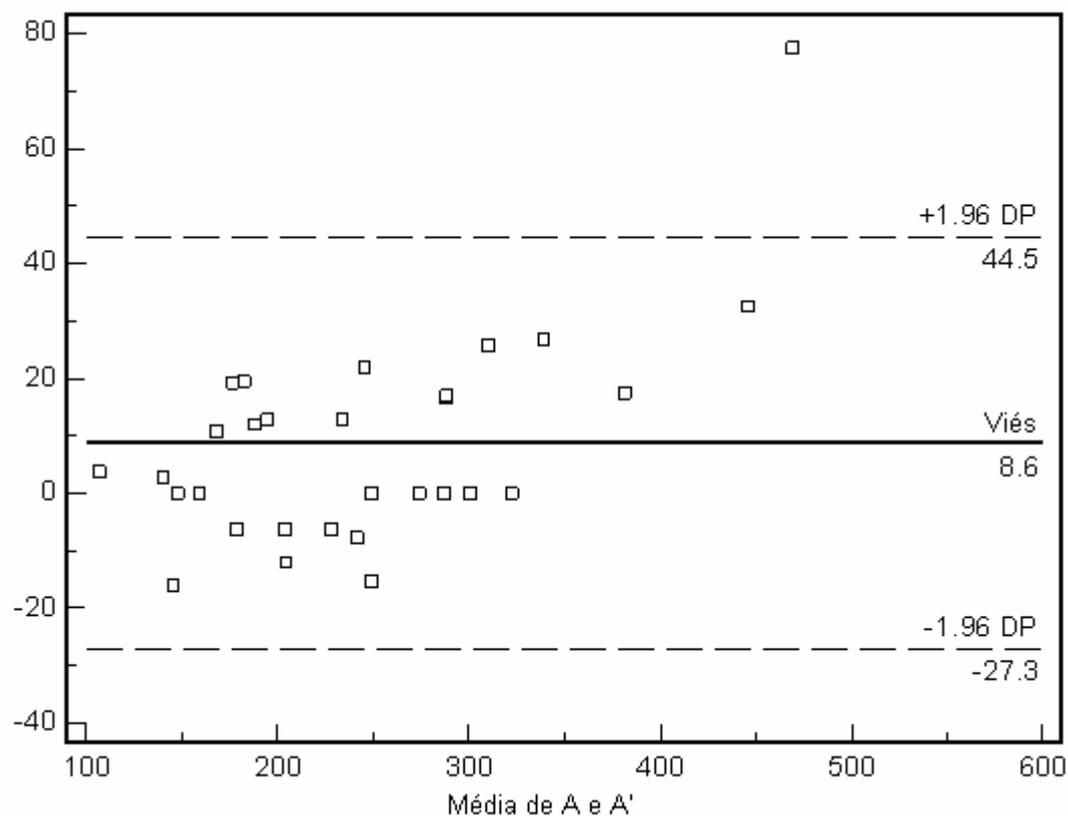


Figura 6 – Distribuição entre as diferenças das medidas intraobservadores pelas médias das duas medidas (A e A') para a variável massa do VE. A linha cheia representa o viés de 8,6 g. As linhas tracejadas, o limite superior de concordância, de 44,5 g, e o limite inferior, de -27,3 g, considerando o intervalo de 1,96 vez o desvio-padrão (intervalo de confiança = 95%). DP = desvio padrão. (Viés = média das diferenças $\pm 1,96 \times$ erro padrão da diferença)

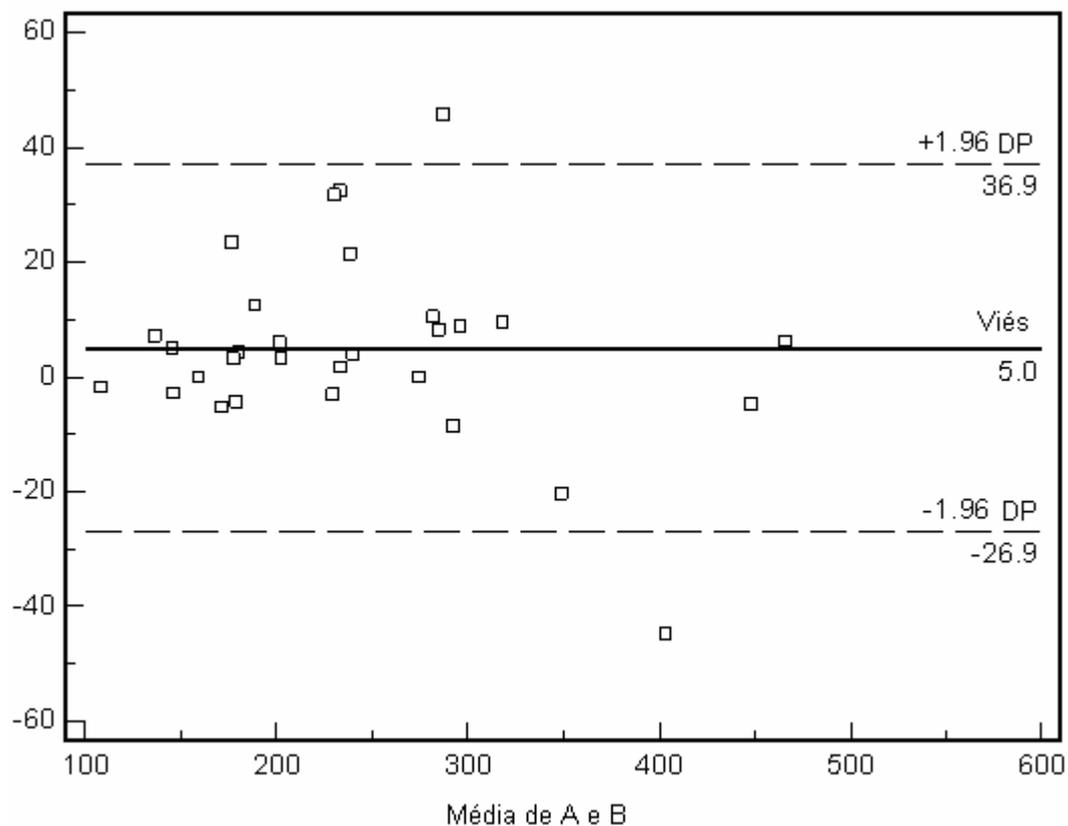


Figura 7 – Distribuição entre as diferenças das medidas interobservadores pelas médias das duas medidas (A e B) para a variável massa do VE. A linha cheia representa o viés de 5,0 g. As linhas tracejadas, o limite superior de concordância, de 36,9 g e o limite inferior, de -26,9 g, considerando o intervalo de 1,96 vez o desvio-padrão (intervalo de confiança = 95%). DP = desvio padrão. (Viés = média das diferenças \pm 1,96 X erro padrão da diferença)

3.3 Achados radiológicos

Em relação aos achados radiológicos (Anexo 9), a média do ICT foi de $0,53 \pm 0,07$. Cardiomegalia, definida por $ICT > 0,5$, esteve presente em 61 pacientes (61%) e sinais de congestão pulmonar foram encontrados em 41 casos (41%). Foram os seguintes os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia para a variável ICT na população geral: 66,2%, 70,5% e 68,0%, respectivamente, conforme demonstrado na tabela 6, onde são mostradas, também, as mesmas medidas de eficácia diagnóstica separadas de acordo com os dois padrões de HVE existentes: concêntrico e excêntrico. Já a curva ROC para essa variável contínua encontra-se demonstrada na figura 8. A figura 9 mostra a dispersão das variáveis IMVE e ICT, segundo o sexo e as figuras 10 e 11 mostram o nível de concordância intra e interobservadores, respectivamente, para a variável ICT (Anexo 8-B). Conforme o coeficiente de Lin, os níveis de concordância para o ICT intra e interobservadores foram de 0,91 e 0,90, considerados excelente e bom, respectivamente.

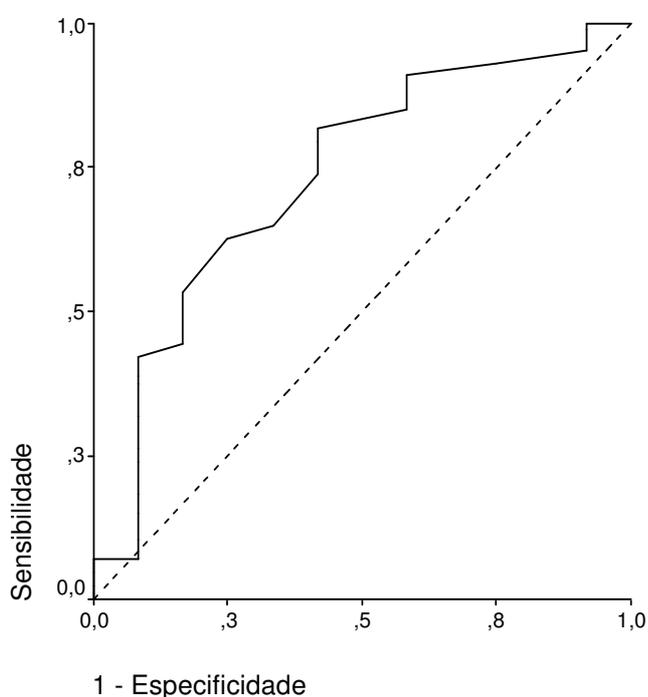


Figura 8 – Curva ROC para a variável ICT. Área sob a curva = 0,734 (intervalo de confiança = 0,577 – 0,891).

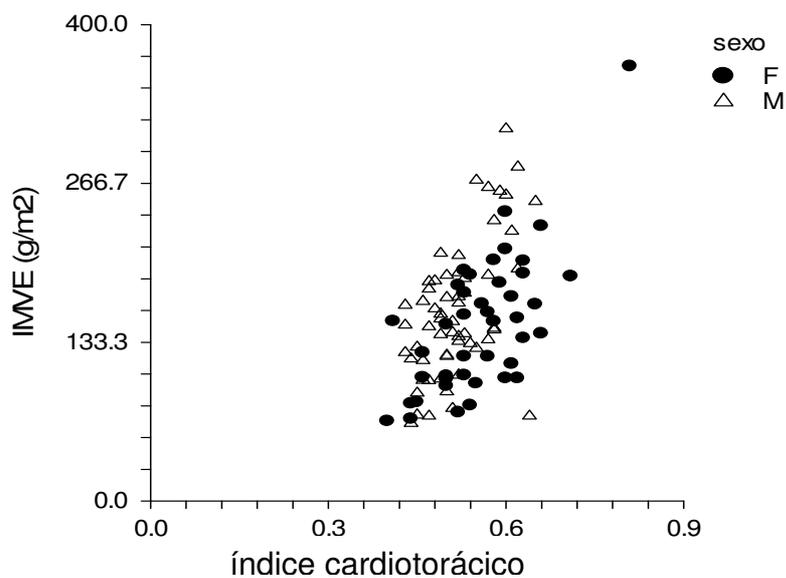


Figura 9 – Dispersão das variáveis IMVE e ICT, segundo o sexo. Para o sexo masculino o r (coeficiente de correlação) foi de 0,557; para o sexo feminino, $r = 0,686$ ($p = 0,310$)

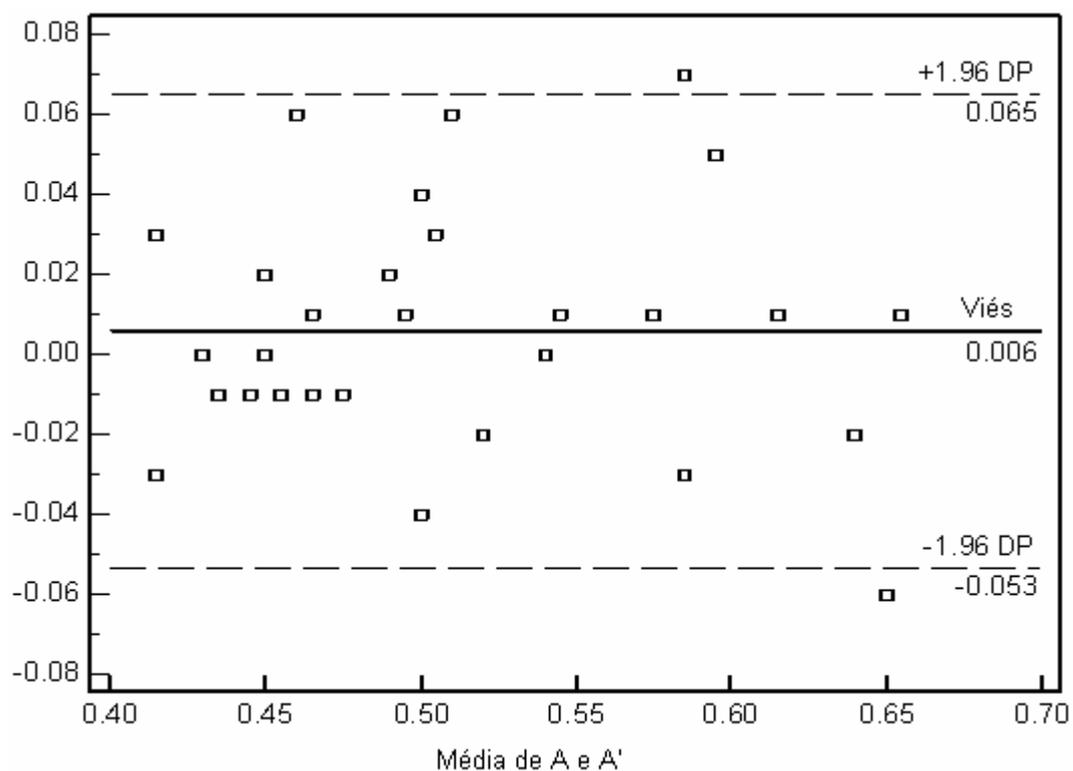


Figura 10 – Distribuição entre as diferenças das medidas intraobservadores pelas médias das duas medidas (A e A') para a variável ICT. A linha cheia representa o viés de 0,006. As linhas tracejadas, o limite superior de concordância, de 0,065 e o limite inferior de concordância, de -0,053, considerando o intervalo de 1,96 vez o desvio-padrão (intervalo de confiança = 95%). DP = desvio padrão. (Viés = média das diferenças \pm 1,96 X erro padrão da diferença)

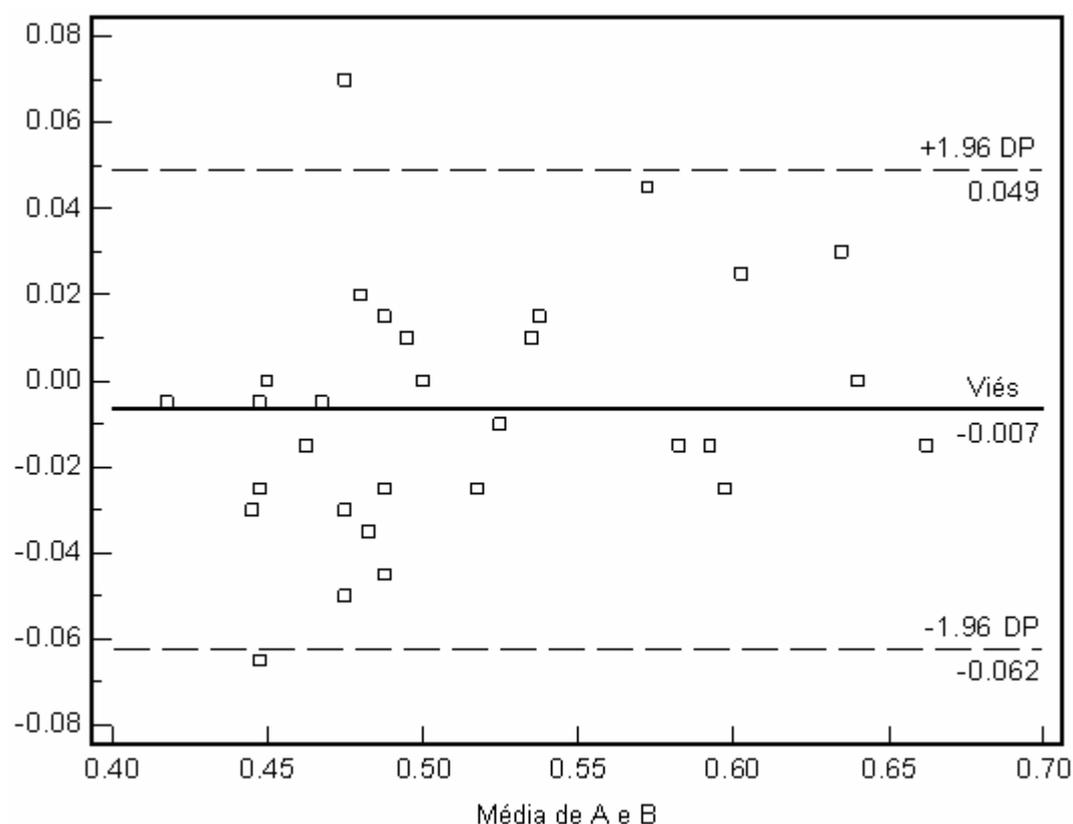


Figura 11 – Distribuição entre as diferenças das medidas interobservadores pelas médias das duas medidas (A e B) para a variável ICT. A linha cheia representa o viés de -0,007. As linhas tracejadas, o limite superior de concordância, de 0,049 e o limite inferior de concordância, de -0,062, considerando o intervalo de 1,96 vez o desvio-padrão (intervalo de confiança = 95%). DP = desvio padrão. (Viés = média das diferenças \pm 1,96 X erro padrão da diferença)

3.4 Análise eletrocardiográfica

Fez-se o estudo da sensibilidade, especificidade e acurácia dos sete critérios eletrocardiográficos avaliados e do ICT (Anexo 10) na população geral, conforme demonstrado na tabela 6. Já na tabela 7, são mostradas a sensibilidade, a especificidade e o valor de p de todos os métodos eletrocardiográficos testados e do ICT, de acordo com os dois padrões geométricos de HVE existentes. A título de curiosidade, entre os 17 pacientes que não apresentavam HVE (17%) a média do IMVE foi de $82,9 \pm 13,6 \text{ g/m}^2$. Como se observa, todos os critérios eletrocardiográficos aqui estudados e o ICT apresentaram sensibilidade e acurácia diagnósticas acima de 50%, com destaque especial para os escores de Perúgia e de Póvoa, pela primeira vez testados em pacientes com DRC. Para as variáveis contínuas Sokolow-Lyon voltagem, Sokolow-Lyon produto, Cornell voltagem, Cornell produto, Romhilt-Estes e Póvoa foram as seguintes as áreas sob as curvas ROC: 0,85; 0,85; 0,85; 0,83; 0,80 e 0,86, respectivamente. Ver figuras 12 a 17. As figuras de 18 a 23 mostram a dispersão entre o IMVE e as mesmas variáveis contínuas, segundo o sexo. Já as figuras de 24 a 29 revelam os níveis de concordância dos testes de Bland-Altman intra e interobservadores para as variáveis Sokolow-Lyon voltagem, Romhilt-Estes e intervalo QT (Anexo 8-C). Segundo o coeficiente de Lin os níveis de concordância intraobservador para as mesmas variáveis foram de 0,99; 0,97 e 0,96, respectivamente, considerados excelentes. Por sua vez, os níveis de concordância interobservador para as variáveis Sokolow-Lyon voltagem, Romhilt-Estes e intervalo QT foram de 0,99; 0,79 e 0,94, respectivamente. O primeiro e o último considerados excelentes e o escore de Romhilt-Estes com um nível de concordância considerado satisfatório.

Tabela 6 – Sensibilidade, especificidade e acurácia dos critérios eletrocardiográficos estudados (população geral)

	Sensibilidade%(IC)	Especificidade%(IC)	Acurácia%(IC)
População geral (n=100)			
Sokolow-Lyon voltagem	61,4(0,506-0,711)	82,3(0,589-0,938)	65,0(0,538-0,734)
Sokolow-Lyon produto	56,6(0,453-0,675)	88,2(0,636-0,985)	62,0(0,517-0,715)
Cornell voltagem	50,6(0,394-0,618)	88,2(0,636-0,985)	57,0(0,467-0,669)
Cornell produto	57,8(0,465-0,686)	94,1(0,713-0,999)	64,0(0,538-0,734)
Romhilt-Estes	53,0(0,423-0,633)	94,1(0,730-0,989)	60,0(0,507-0,706)
Perúgia	72,3(0,614-0,816)	82,4(0,566-0,962)	74,0(0,643-0,823)
Póvoa	80,7(0,709-0,877)	70,5(0,468-0,867)	79,0(0,697-0,865)
ICT	66,2(0,555-0,755)	70,5(0,468-0,867)	68,0(0,579-0,770)

HVE = hipertrofia ventricular esquerda; IC = intervalo de confiança; ICT = índice cardiotorácico

Tabela 7 – Sensibilidade, especificidade e valor de p dos critérios eletrocardiográficos estudados, de acordo com os padrões de HVE

Variável	HVE concêntrica (n=56)		HVE excêntrica (n=27)		p
	Sensibilidade (IC)%	Especificidade (IC)%	Sensibilidade (IC)%	Especificidade (IC)%	
Sokolow-Lyon voltagem	53,5 (0,407-0,659)	100,0 (0,438-1,000)	77,7 (0,592-0,893)	78,5 (0,524-0,924)	0,0531*
Sokolow-Lyon produto	51,8 (0,390-0,643)	100,0 (0,438-1,000)	66,7 (0,478-0,813)	85,7 (0,600-0,959)	0,2418*
Cornell voltagem	46,4 (0,340-0,593)	100,0 (0,438-1,000)	59,2 (0,407-0,754)	85,7 (0,600-0,959)	0,3502*
Cornell produto	57,1 (0,441-0,692)	100,0 (0,438-1,000)	59,2 (0,407-0,754)	92,8 (0,685-0,987)	1,0000*
Romhilt-Estes	55,3 (0,424-0,676)	100,0 (0,438-1,000)	59,2 (0,407-0,754)	92,8 (0,685-0,987)	0,8154*
Perugia	71,4 (0,585-0,815)	100,0 (0,438-1,000)	74,0 (0,553-0,868)	78,5 (0,524-0,924)	1,0000*
Póvoa	80,3 (0,681-0,886)	66,6 (0,207-0,938)	81,4 (0,633-0,918)	64,2 (0,407-0,778)	1,0000*
ICT	71,4 (0,585-0,815)	66,6 (0,207-0,938)	59,2 (0,407-0,754)	78,5 (0,524-0,924)	0,3206*

*p = não significativa; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; IC = intervalo de confiança

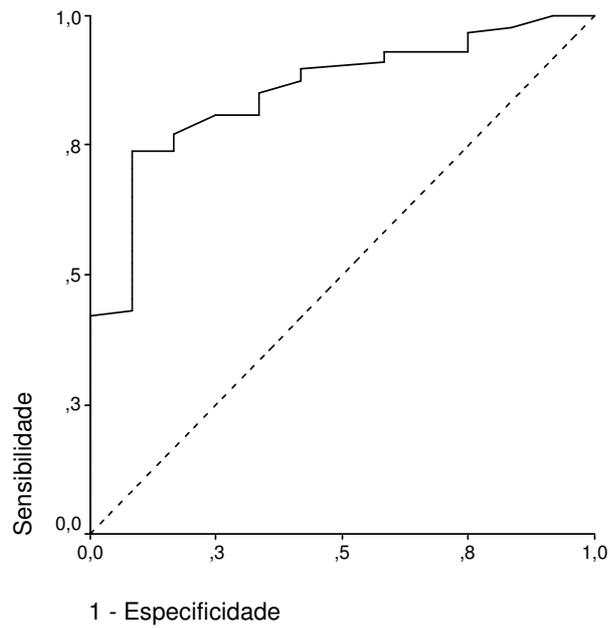


Figura 12 - Curva ROC para a variável critério de Sokolow-Lyon voltagem. Área sob a curva = 0,855 (intervalo de confiança = 0,756 – 0,953).

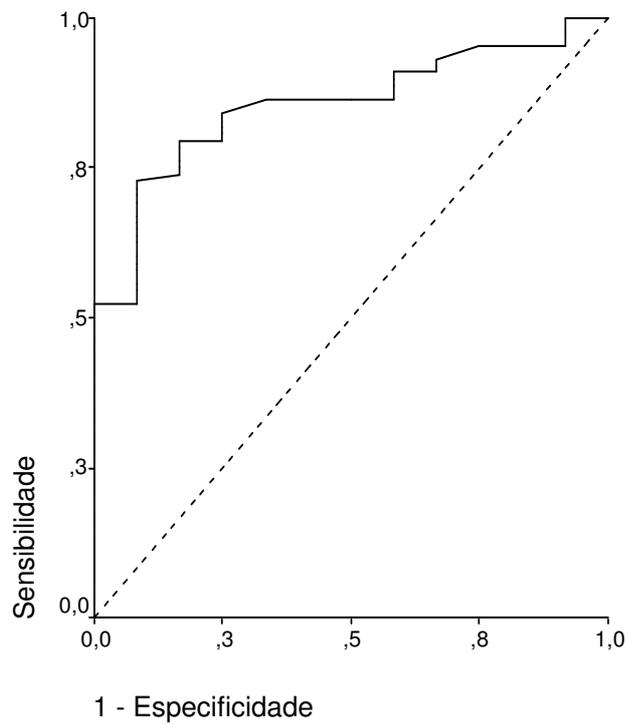


Figura 13 - Curva ROC para a variável critério de Sokolow-Lyon produto. Área sob a curva = 0,855 (intervalo de confiança = 0,767 – 0,942)

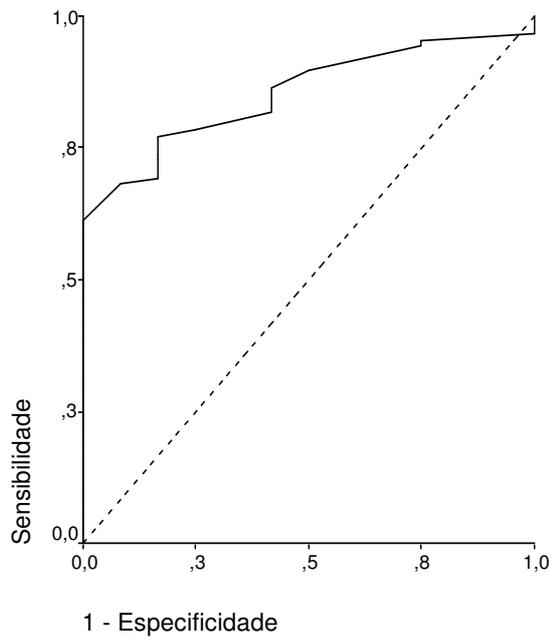


Figura 14 - Curva ROC para a variável critério de Cornell voltagem. Área sob a curva = 0,853 (intervalo de confiança = 0,772 – 0,935)

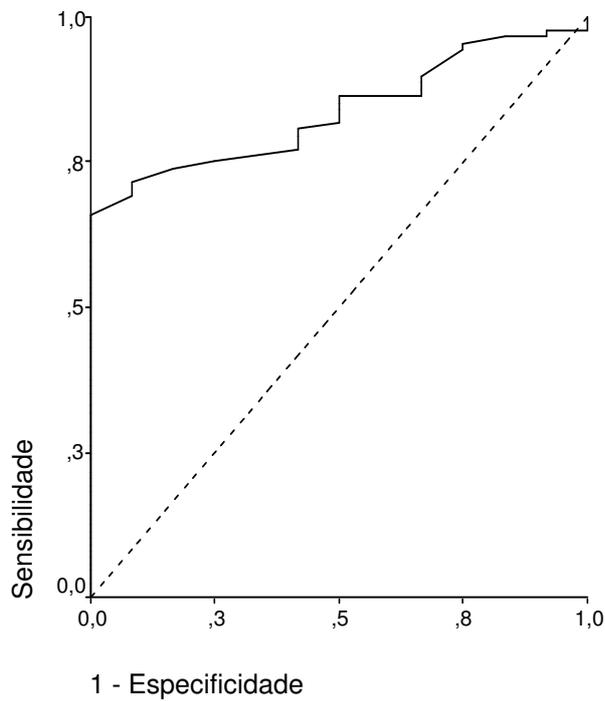


Figura 15 - Curva ROC para a variável critério de Cornell produto. Área sob a curva = 0,836 (intervalo de confiança = 0,753 – 0,919).

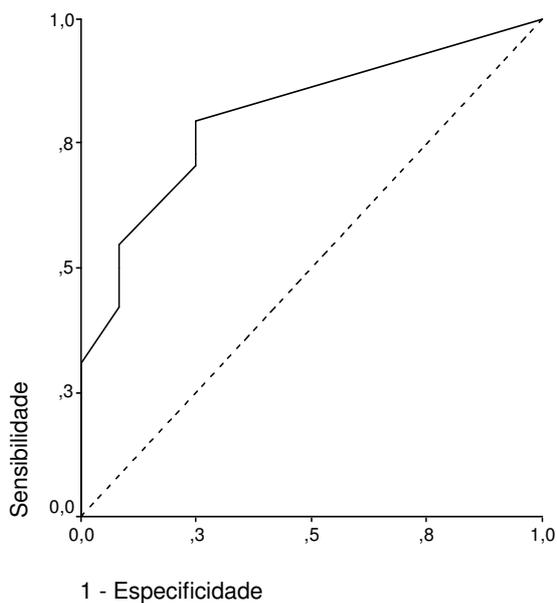


Figura 16 - Curva ROC para a variável score de Romhilt-Estes. Área sob a curva = 0,808 (intervalo de confiança = 0,694 – 0,922).

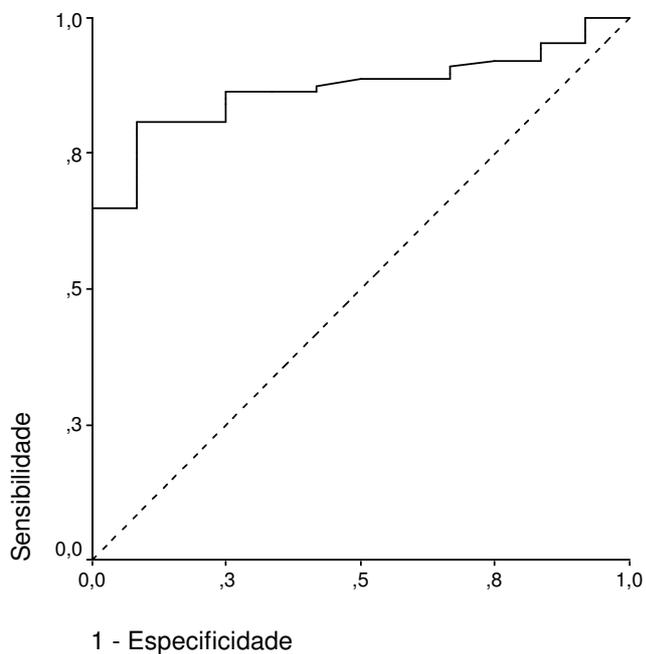


Figura 17 - Curva ROC para a variável score de Póvoa. Área sob a curva = 0,869 (intervalo de confiança = 0,795 – 0,943).

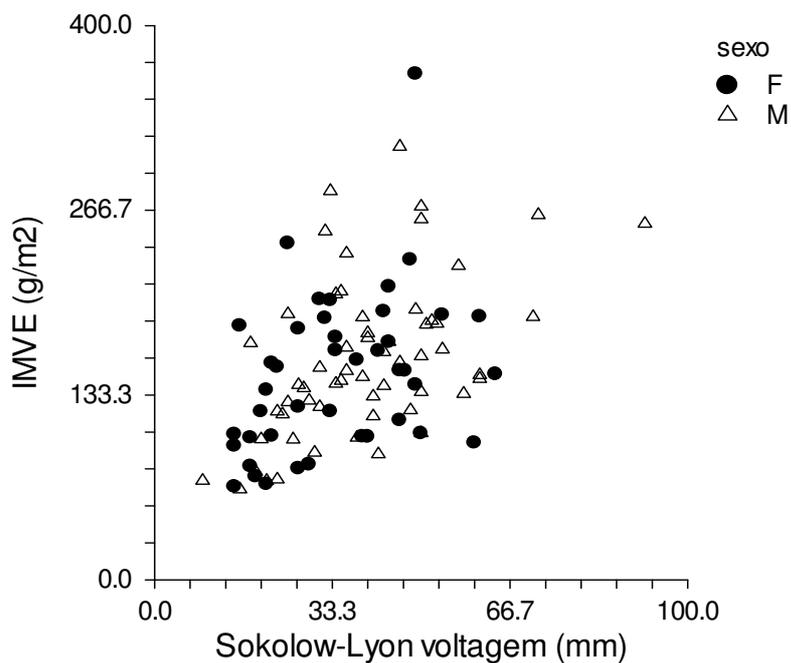


Figura 18 – Dispersão das variáveis IMVE e Sokolow-Lyon voltagem, segundo o sexo. Para o sexo masculino, $r = 0,507$; feminino, $r = 0,370$ ($p = 0,415$)

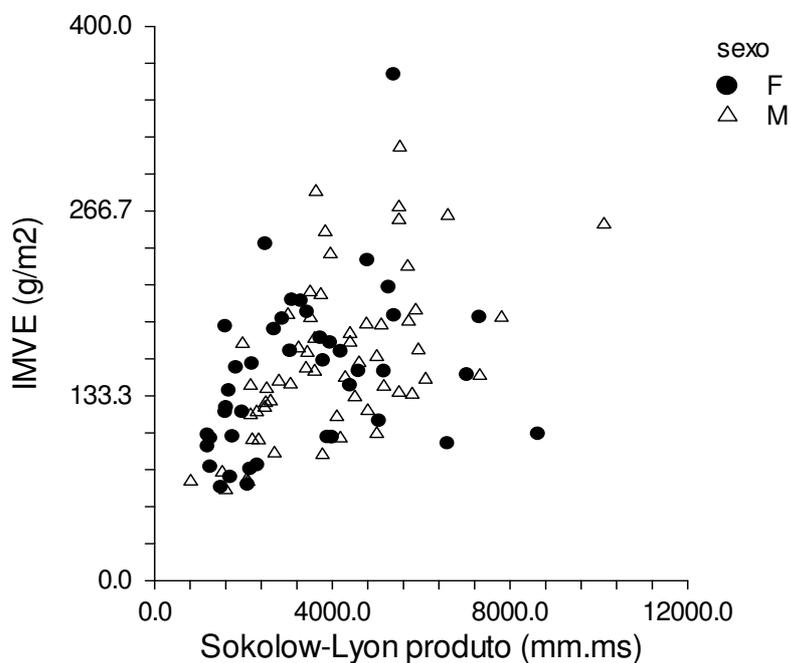


Figura 19 – Dispersão das variáveis IMVE e Sokolow-Lyon produto, segundo o sexo. Para o sexo masculino, $r = 0,549$; feminino, $r = 0,327$ ($p = 0,185$).

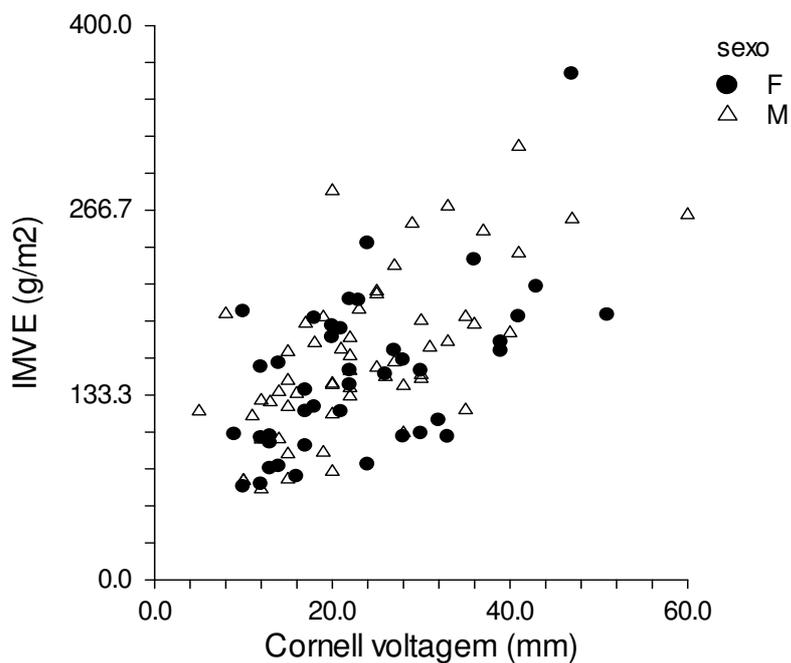


Figura 20 – Dispersão das variáveis IMVE e Cornell voltagem, segundo o sexo. Para o sexo masculino, $r = 0,659$; feminino = $0,564$ ($p = 0,468$).

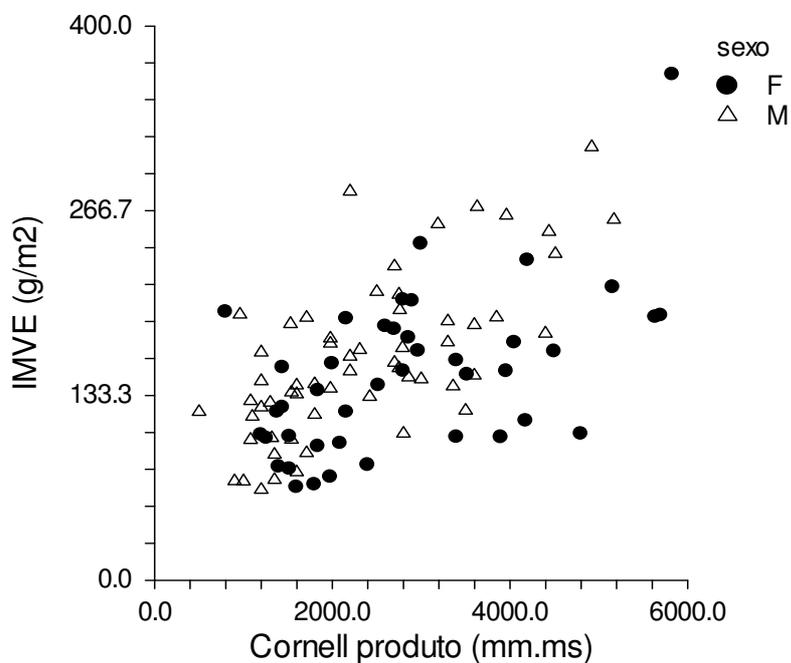


Figura 21 – Dispersão das variáveis IMVE e Cornell produto, segundo o sexo. Para o sexo masculino, $r = 0,689$; feminino, $r = 0,546$ ($p = 0,262$).

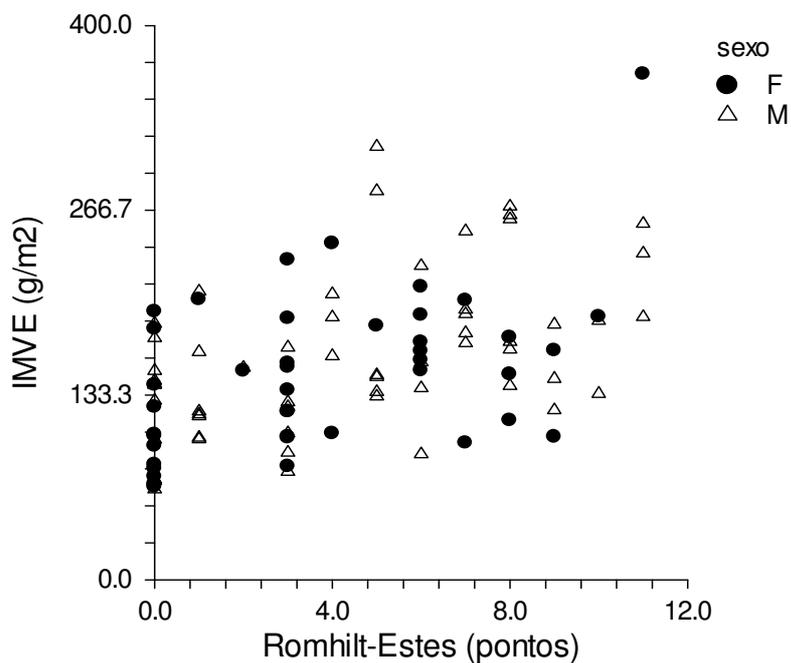


Figura 22 – Dispersão das variáveis IMVE e Romhilt-Estes, segundo o sexo. Para o sexo masculino, $r = 0,518$; feminino, $r = 0,481$ ($p = 0,816$).

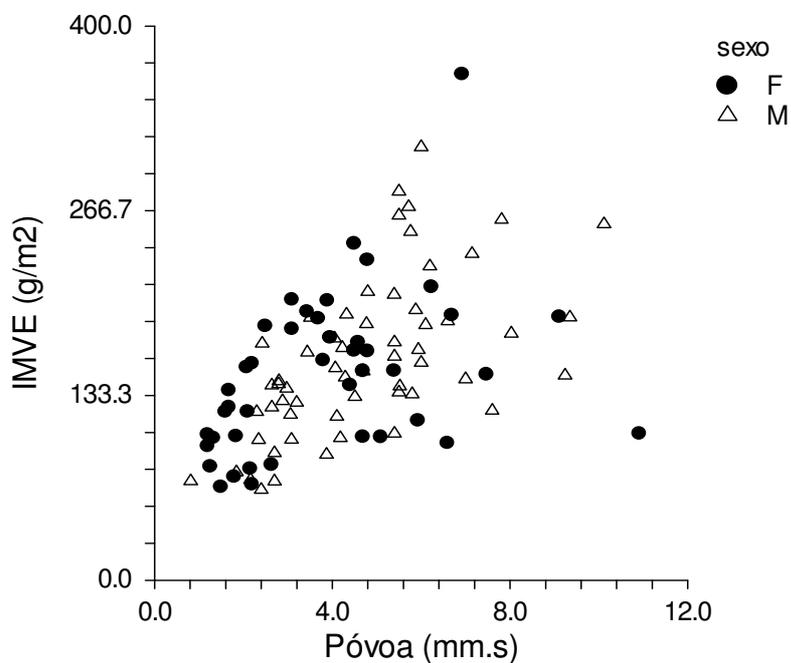


Figura 23 – Dispersão das variáveis IMVE e Póvoa, segundo o sexo. Para o sexo masculino, $r = 0,593$; feminino, $r = 0,387$ ($p = 0,191$).

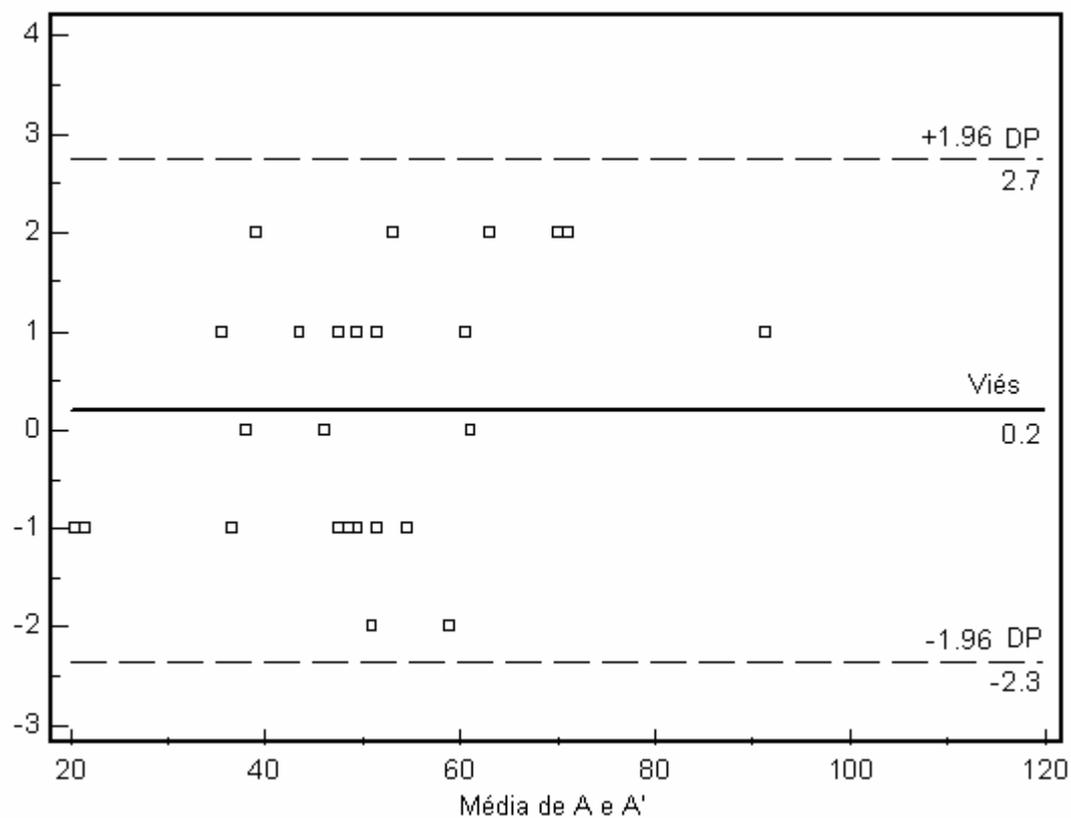


Figura 24 – Distribuição entre as diferenças das medidas intraobservadores pelas médias das duas medidas (A e A') para a variável Sokolow-Lyon voltagem. A linha cheia representa o viés de 0,2 mm. As linhas tracejadas, o limite superior de concordância, de 2,7 mm e o limite inferior, de -2,3 mm, considerando o intervalo de 1,96 vez o desvio-padrão (intervalo de confiança = 95%). DP = desvio padrão.

(Viés = média das diferenças \pm 1,96 X erro padrão da diferença)

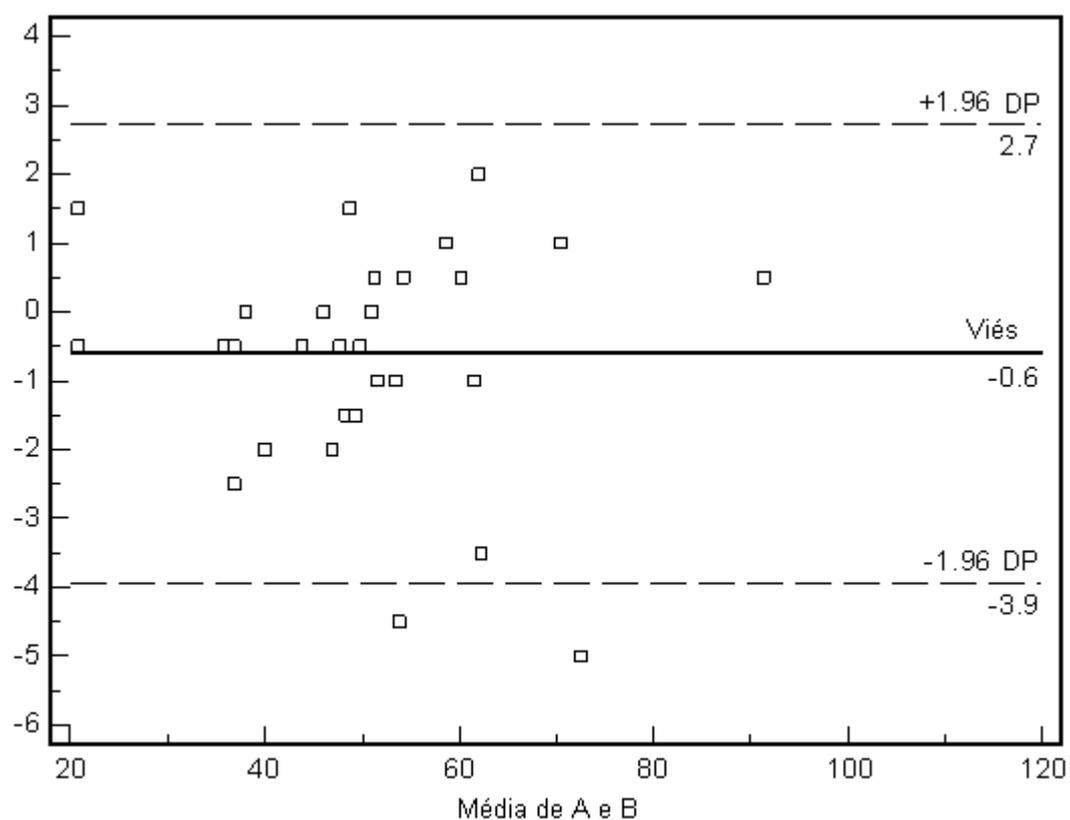


Figura 25 – Distribuição entre as diferenças das medidas interobservadores pelas médias das duas medidas (A e B) para a variável Sokolow-Lyon voltagem. A linha cheia representa o viés de -0,6 mm. As linhas tracejadas, o limite superior de concordância, de 2,7 mm e o limite inferior de concordância, de -3,9 mm, considerando o intervalo de 1,96 vez o desvio-padrão (intervalo de confiança = 95%). DP = desvio padrão.

(Viés = média das diferenças \pm 1,96 X erro padrão da diferença)