

Fatores de Risco associados com Isquemia Subendocárdica nos Pacientes em hemodiálise

Risk factors associated with subendocardial ischemia in hemodialysis patients

Autores

Cristina Karohl¹

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Eventos cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade entre pacientes com doença renal crônica (DRC). A presença de fatores de risco cardiovasculares, tanto tradicionais como aqueles associados a DRC, desempenham um papel de peso nos resultados adversos observados nesta população. Sabemos que os distúrbios minerais e ósseos (DMO) relacionados à doença renal crônica, tais como hiperfosfatemia, hipercalcemia, deficiência de vitamina D, excesso de análogos de vitamina D, hiperparatireoidismo secundário (HPTS) e baixos níveis de PTH, podem contribuir para doença cardiovascular (DCV).

No artigo publicado nesta edição do *Jornal Brasileiro de Nefrologia* sob o título “Fatores associados ao risco de isquemia subendocárdica em pacientes em hemodiálise,” Silva *et al.* avaliaram a associação entre a razão de viabilidade subendocárdica (RVSE) e os marcadores de DMO em uma coorte de pacientes em hemodiálise. Os autores relataram que tempo mais prolongado de exposição a HPTS grave está relacionado a risco mais elevado de isquemia subendocárdica não reversível por paratireoidectomia (PTX). Além disso, os autores observaram que valores mais baixos de RVSE apresentaram associação com sexo feminino e pacientes com baixos níveis de 25-hidroxivitamina D.

Embora este estudo tenha suas limitações por conta do delineamento observacional transversal e do tamanho reduzido da amostra, ele agrega informações relevantes sobre a avaliação funcional vascular não-invasiva para disfunções vasculares e o impacto de longo prazo da HPTS sobre o sistema cardiovascular.

A avaliação cardiovascular realizada por imagiologia estrutural e funcional não-invasiva aumentou nossa compreensão sobre as complicações cardiovasculares associadas

à DRC, incluindo as calcificações vasculares e valvares cardíacas, cardiomiopatia e rigidez arterial. Várias técnicas estão atualmente disponíveis, tais como tomografia computadorizada cardíaca, radiografia de plano único, ultrassonografia Doppler, ecocardiografia, cintilografia de perfusão miocárdica, tonometria de aplanção e ressonância magnética.¹ A análise da onda de pulso por tonometria de aplanção na avaliação da função vascular tem demonstrado importantes aplicações na pesquisa da DRC. Esta técnica fornece vários índices vasculares, tais como a velocidade da onda de pulso (VOP), índice de aumento, índice de duração de ejeção e RVSE. A VOP tem sido amplamente utilizada em pacientes com DRC, servindo principalmente de indicador de rigidez arterial. A rigidez arterial provoca um aumento na pós-carga ventricular esquerda que leva a hipertrofia ventricular esquerda e reduz a perfusão coronariana. Vários estudos têm demonstrado uma associação entre calcificação vascular e aumento da rigidez arterial em pacientes com DRC.² Além disso, a VOP permite a estratificação de risco para mortalidade cardiovascular e por todas as causas na DRC. No entanto, a análise da onda de pulso tem suas limitações, principalmente por ser dependente do operador.

No estudo de Silva *et al.* a RVSE, também conhecida como índice de Buckberg, foi utilizada para avaliar o impacto de marcadores de DMO em pacientes em hemodiálise. A RVSE é um índice da oferta miocárdica de oxigênio e da demanda calculada através da análise da onda de pulso. Ao contrário da VOP, a RVSE tem sido pouco utilizada na DRC, ainda que pareça ser um interessante marcador substituto para DCV e seja merecedora de investigações mais aprofundadas. Recentemente, Ekart *et al.*³ avaliaram um grupo de 90 pacientes não-dialíticos com DRC e 39 controles

Data de submissão: 20/06/2016.

Data de aprovação: 28/07/2016.

Correspondência para:

Cristina Karohl.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Rua Ramiro Barcelos, nº
2350, Porto Alegre, RS, Brazil.
CEP: 90035-003
E-mail: c.karohl@hotmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160041

saudáveis e demonstraram que os pacientes com DRC estágio 4-5 e albuminúria superior a 1000 mg/g tiveram RVSE significativamente mais baixas. Além disso, em uma análise post hoc, 212 pacientes ambulatoriais assintomáticos com DRC estágio 3-4 seguidos por seis meses apresentaram correlação inversa entre RVSE e calcificações vasculares e massa miocárdica. A redução dos valores de RVSE durante o seguimento foi associada a mortalidade cardiovascular.⁴ No estudo de Silva *et al.*, novos avanços foram observados na figura da associação entre redução da RVSE e níveis sub-ótimos de vitamina D e HPTS grave. Al Mheid *et al.*⁵ descreveram uma associação entre insuficiência de vitamina D e redução da RVSE em 554 adultos saudáveis. A normalização dos níveis de vitamina D aos seis meses foi associada a elevações da RVSE. No entanto, o impacto do PTH sobre disfunção vascular avaliada por RVSE em pacientes com DRC ainda não fora demonstrado.

O hiperparatireoidismo secundário foi associado a risco aumentado de morbidade e mortalidade cardiovascular. O efeito cardiovascular do PTH é reconhecido, mas a coexistência de vários fatores de confundimento prejudiciais à função vascular em pacientes com DRC torna sua análise uma tarefa complexa. Embora os mecanismos subjacentes que levam à DCV não estejam claramente determinados, evidências indicam que o sistema cardiovascular pode ser alvo do PTH. Foi também demonstrada a expressão de RNAm nos receptores de PTH de células vasculares endoteliais e células musculares lisas. Além disso, acredita-se que o PTH tenha efeitos diretos e indiretos sobre cardiomiócitos, células musculares lisas vasculares das arteríolas miocárdicas e até mesmo fibroblastos que podem contribuir para a hipertrofia cardíaca e fibrose.⁶

Neves *et al.*⁷ demonstraram, ainda, que a administração de PTH induz calcificação aórtica na presença dos níveis séricos normais de cálcio e fósforo em um modelo de ratos paratireoidectomizados com doença renal crônica, sugerindo que o PTH também pode contribuir com a calcificação vascular. Portanto, é plausível afirmar que elevações de longo prazo nos níveis de PTH podem contribuir com a fisiopatologia de doenças cardiovasculares como aterosclerose, rigidez arterial, calcificação vascular e cardiomiopatia em pacientes com DRC. Contudo, a reversão da disfunção vascular pelo tratamento da HPTS com redução dos níveis de PTH é ainda alvo de discussões. No estudo clínico de Osto *et al.*,⁸ a disfunção microvascular coronariana foi completamente revertida em pacientes com hiperparatireoidismo primário submetidos a PTX.

Por outro lado, Silva *et al.* observaram que o tempo com HPTS foi independentemente associado a redução da RVSE e que a mesma não foi revertida após PTX. A

ocorrência de dano cardiovascular permanente pode se dever ao longo tempo de exposição a HPTS grave. Além disso, os pacientes do estudo estavam há um longo tempo em tratamento dialítico e sob vários fatores de risco cardiovasculares além dos relacionados aos distúrbios minerais e ósseos. Apesar da disfunção microvascular não ter sido revertida após PTX, uma recente revisão sistemática e meta análise demonstrou uma associação entre PTX e redução do risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas em comparação a tratamento clínico em pacientes com DRC e HPTS.⁹

Em conclusão, o artigo de Silva *et al.* é realmente bem-vindo. É importante ressaltar que nossa compreensão das manifestações cardiovasculares da HPTS ainda permanece incompleta. Podem os danos cardiovasculares e a isquemia subendocárdica serem evitados ou tratados em pacientes com DRC e SHPT? Esta e muitas outras questões precisam ser abordadas em estudos futuros. Além disso, devemos nos lembrar que é preciso controlar melhor e mais precocemente os distúrbios minerais e ósseos da DRC de modo a evitar futuras consequências negativas, incluindo a HPTS grave. Da mesma forma, a PTX não pode ser adiada, evitando assim danos permanentes ao sistema cardiovascular causados pela exposição prolongada à HPTS grave.

REFERENCES

1. Karohl C, D'Marco Gascón L, Raggi P. Noninvasive imaging for assessment of calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:567-77.
2. Adragão T, Pires A, Birne R, Curto JD, Lucas C, Gonçalves M, et al. A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:997-1002.
3. Ekart R, Šegula A, Hartman T, Hojs N, Hojs R. Subendocardial Viability Ratio Is Impaired in Highly Proteinuric Chronic Kidney Disease Patients With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *Ther Apher Dial* 2016;20:281-5.
4. Di Micco L, Salvi P, Bellasi A, Sirico ML, Di Iorio B. Subendocardial viability ratio predicts cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients. *Blood Purif* 2013;36:26-8.
5. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:186-92.
6. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383-92.
7. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, Gracioli RG, Neves CL, Magalhães AO, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007;71:1262-70.
8. Osto E, Fallo F, Pelizzo MR, Maddalozzo A, Sorgato N, Corbetti F, et al. Coronary microvascular dysfunction induced by primary hyperparathyroidism is restored after parathyroidectomy. *Circulation* 2012;126:1031-9.
9. Chen L, Wang K, Yu S, Lai L, Zhang X, Yuan J, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2016 May 19:1-9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1184924.