

# Valor Prognóstico do Índice do Volume do Átrio Esquerdo em Pacientes em Hemodiálise

*Prognostic Value of Left Atrial Volume Index in Hemodialysis Patients*

Silvio H. Barberato e Roberto Pecoits Filho

Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba, PR - Brasil

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar o valor prognóstico do índice do volume do átrio esquerdo (IVAE) no curso clínico dos pacientes de hemodiálise (HD), comparando com parâmetros clínicos e ecocardiográficos previamente estabelecidos.

**Métodos:** Foram realizadas ecocardiografias em 118 pacientes de HD, que foram acompanhados por  $19 \pm 8$  meses. O desfecho pesquisado foi composto de mortalidade geral e eventos cardiovasculares não-fatais. O valor prognóstico independente do IVAE foi testado pela análise multivariada de Cox.

**Resultados:** O IVAE e outros parâmetros clínicos e ecocardiográficos foram preditores do prognóstico na análise univariada. Na análise multivariada, o IVAE foi preditor independente do prognóstico (hazard ratio, 1,03 por ml/m<sup>2</sup>; intervalo de confiança de 95%, 1,01 a 1,05; p=0,014) e adicionou informação incremental ao modelo contendo preditores tradicionais de risco cardiovascular, como massa ventricular esquerda, fração de ejeção e variáveis clínicas (p=0,02).

**Conclusão:** O IVAE é preditor independente do prognóstico em pacientes de HD, provendo informação incremental aos dados clínicos e Doppler ecocardiográficos tradicionais. (Arq Bras Cardiol 2007;88(6):643-650)

**Palavras-chave:** Diálise renal, hipertrofia ventricular esquerda, medição de risco, ecocardiografia Doppler.

## Summary

**Objective:** To evaluate the prognostic value of left atrial volume index (LAVi) in the clinical course of hemodialysis (HD) patients, compared with previously established echocardiographic and clinical parameters.

**Methods:** Echocardiograms were obtained from 118 hemodialysis patients, who were then followed for  $19 \pm 8$  months. Study endpoint was a composite of all-cause mortality and nonfatal cardiovascular events. Cox multivariate analysis was used to assess the independent prognostic value of LAVi.

**Results:** On univariate analysis, LAVi and other clinical and echocardiographic parameters were predictive of prognosis. Multivariate analyses showed that LAVi was an independent predictor of prognosis (hazard ratio 1.03 per ml/m<sup>2</sup>, 95% confidence interval: 1.01 to 1.05, p = 0.014), and added incremental information to the model containing traditional predictors of cardiovascular risk, such as left ventricular mass, ejection fraction, and clinical variables (p = 0.02).

**Conclusion:** LAVi is an independent predictor of prognosis in HD patients, providing incremental information to traditional clinical and Doppler echocardiographic data. (Arq Bras Cardiol 2007;88(6):643-650)

**Key words:** Hypertrophy, left ventricular; renal dialysis; risk assessment; echocardiography, Doppler.

## Introdução

A doença cardiovascular é a principal causa de óbito nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica em terapia de substituição renal pela hemodiálise (HD)<sup>1,2</sup>. O excesso de risco cardiovascular nesse grupo resulta da interação entre os tradicionais fatores de risco para doença cardiovascular e os fatores de risco peculiares da doença renal crônica (DRC)<sup>1</sup>. Embora esses pacientes apresentem estado

de aterosclerose acelerada<sup>3</sup>, alterações cardíacas estruturais, como hipertrofia e dilatação ventricular esquerda (levando à disfunção tanto diastólica como sistólica), contribuem para a incidência de insuficiência cardíaca congestiva e altas taxas de morbidade e de mortalidade<sup>4,5</sup>. A Doppler ecocardiografia tem sido amplamente utilizada na avaliação da estrutura e da função cardíacas ao longo de várias décadas, demonstrando importante papel para a caracterização de indivíduos sob maior risco cardiovascular. Os estudos que utilizaram o método para a predição do risco cardiovascular na população de pacientes de HD concentraram-se principalmente na importância da hipertrofia<sup>4,6</sup> e da disfunção sistólica<sup>7,8</sup> do ventrículo esquerdo (VE). Recentemente, postulou-se que a dilatação do átrio esquerdo (AE), mais bem representada pela

Correspondência: Silvio H. Barberato •  
Rua Saint Hilaire, 122/203 – 80240-140 – Curitiba, PR - Brasil  
E-mail: silviohb@cardiol.br  
Artigo recebido em 07/11/06; revisado recebido em 18/12/06; aceito em 18/12/06.

mensuração planimétrica do índice do volume do AE (IVAE) à ecocardiografia bidimensional<sup>9</sup>, está relacionada à duração da disfunção diastólica da câmara ventricular esquerda<sup>10,11</sup>, e representa potente marcador de risco cardiovascular na população geral<sup>11,12</sup> e em algumas populações clínicas<sup>13-16</sup>. Como a função diastólica do VE parece estar comprometida na maioria dos pacientes de HD, mesmo naqueles que se apresentam assintomáticos<sup>5</sup>, especula-se que o IVAE poderia ser útil na estratificação do risco cardiovascular desse grupo. O objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico do IVAE em pacientes de HD, comparando com parâmetros clínicos e Doppler ecocardiográficos previamente estabelecidos.

## Métodos

**População** - Os indivíduos foram recrutados entre os pacientes tratados rotineiramente na Unidade de Hemodiálise da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Foram considerados elegíveis os portadores de DRC em programa de HD de manutenção há pelo menos um mês que aceitaram ser submetidos a ecocardiografia. Os critérios de exclusão foram: malignidades, infecção ativa, presença de ritmo cardíaco não-sinusal, derrame pericárdico e evidências de doença valvar cardíaca significativa (presença de prótese valvar, qualquer grau de estenose mitral ou aórtica e grau maior que discreto de insuficiência mitral ou aórtica ou tricúspide). O Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição aprovou o protocolo do estudo, tendo sido obtido consentimento informado de todos os pacientes. Todos os indivíduos foram submetidos a HD em máquinas de diálise Altra Touch (Althin, Miami, FL, EUA) com dialisador de acetato-celulose regulado com fluxo de sangue mínimo de 200 ml/min e fluxo do dialisato de 300 ml/min a 400 ml/min contendo composição padrão. A estimativa do "peso seco", visando ao montante de volume a ser retirado por ultrafiltração, é feita rotineiramente nessa instituição por meio de sinais clínicos de hidratação, comportamento da pressão arterial durante a sessão e aferição periódica da bioimpedância<sup>17</sup>. No momento do exame, foi feita medição das pressões arteriais sistólica e diastólica, da frequência cardíaca, do peso e da altura. A superfície corpórea foi calculada de acordo com a equação simplificada de DuBois & DuBois ( $0,20247 \times \text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}$ )<sup>18</sup>. O índice de massa corpórea foi calculado pela divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m), considerando-se obesidade quando  $\geq 30$ .

**Doppler ecocardiografia** - Todos os exames foram realizados por examinador único (S.H.B.) em dia interdialítico (somente terça-feira ou quinta-feira), com horário marcado entre 12 e 18 horas, como previamente recomendado<sup>19</sup>. Foi utilizado ecocardiógrafo HDI 3000 (ATL-Philips Ultrasound Systems, Bothell, Washington, EUA) equipado com transdutor de 2,5 MHz a 4 MHz, capaz de operar com imagem fundamental e segunda harmônica, para realizar estudo aos modos M, bidimensional e Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual). De acordo com a convenção de Penn<sup>20</sup>, as seguintes medidas lineares foram obtidas ao modo-M: espessura do septo interventricular, espessura da parede posterior, diâmetro diastólico final e diâmetro sistólico final do VE. O limite superior do diâmetro diastólico final foi definido em 55 mm. A massa do VE foi obtida por meio da equação de Devereux<sup>21</sup> e indexada pela altura em metros elevada à potência de 2,7, diagnosticando hipertrofia quando o

índice de massa do VE (IMVE) foi maior que  $51 \text{ g/m}^2$ .<sup>22</sup> Para a definição do padrão geométrico do VE, foi calculada a espessura relativa de parede pela seguinte fórmula:  $(2 \times \text{espessura média da parede}) / \text{diâmetro diastólico final do VE}$ , em que espessura média =  $(\text{espessura do septo interventricular} + \text{espessura da parede posterior na diástole}) / 2$ . O valor de referência foi 0,45, separando hipertrofia excêntrica (abaixo de 0,45) da concêntrica (acima de 0,45)<sup>23</sup>. O IMVE normal e a espessura relativa aumentada foram classificados como remodelamento concêntrico<sup>23</sup>. A função sistólica do VE foi analisada pelo cálculo da fração de ejeção pelo método de Teichholz<sup>24</sup>, cujo limite inferior foi definido em 50%. As velocidades do fluxo transvalvar mitral foram registradas no corte apical de quatro câmaras, com a amostra do Doppler pulsátil posicionada entre as extremidades das cúspides da valva mitral, solicitando-se ao paciente respiração calma e controlada. De acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>25</sup>, foram medidos a velocidade de enchimento rápido precoce (E), a velocidade de contração atrial (A), a relação E/A e o tempo de desaceleração da onda E (TD). TD < 140 ms, associado com padrão de enchimento restritivo, foi classificado como anormal<sup>26</sup>. As velocidades do anel mitral ao Doppler tecidual foram registradas no corte apical de quatro câmaras, com amostra de volume de 1 mm a 2 mm na junção das paredes septal<sup>27</sup> e lateral<sup>28</sup> do VE com o anel mitral. Foram determinadas as velocidades diastólicas precoce (E') e tardia (A') do anel, além das relações E'/A' e E/E'. A disfunção diastólica foi definida como: 1) E/A < 1 (alteração do relaxamento); 2) E/A > 2 (fluxo restritivo) e 3) E/A entre 1 e 2 em associação a E/E' > 10 (pseudonormalização)<sup>29</sup>. O tamanho do AE foi avaliado pela dimensão ântero-posterior ao modo-M (anormal quando > 40 mm), como previamente recomendado<sup>30</sup>, e pelo cálculo do volume do AE por meio da planimetria bidimensional usando a técnica de Simpson biplanar<sup>9</sup>, no quadro precedente à abertura da valva mitral. O IVAE foi obtido pela razão entre o volume do AE e a superfície corpórea<sup>12</sup>, sendo os valores acima de  $32 \text{ ml/m}^2$  indicativos de maior risco cardiovascular<sup>11,13,14</sup>. Todas as medidas Doppler ecocardiográficas apresentadas no estudo correspondem à média de três ciclos cardíacos.

**Análise de sobrevida** - Dados demográficos, presença de co-morbidades (antecedentes de diabete melito, hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, angina documentada por cinecoronariografia, acidente vascular cerebral e diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca), drogas em uso e exames laboratoriais rotineiros (hemoglobina, albumina, cálcio e fósforo) foram levantados a partir de rigorosa análise de prontuário combinada com entrevista com o paciente ou o médico responsável. Os indivíduos foram acompanhados de forma prospectiva entre junho de 2003 e julho de 2006 ou até a ocorrência de desfecho. O desfecho combinado do estudo foi composto de mortalidade geral e eventos cardiovasculares não-fatais. Foram coletados os seguintes eventos: 1) óbito; 2) novo evento coronariano, definido como infarto agudo do miocárdio não-fatal ou angina do peito com estenose coronariana > 50% à cinecoronariografia; 3) acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, não incluindo ataque isquêmico transitório e 4) diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca congestiva requerendo internação hospitalar. Os eventos foram pesquisados por meio de revisão periódica de documentação médica, incluindo registros clínicos e atestados de óbito, além de contato com o médico e familiares do paciente. Em caso de

múltiplos eventos em um mesmo paciente, a análise foi restrita ao primeiro evento. Pacientes que realizaram transplante renal foram censurados na análise.

Análise estatística - Os resultados estão expressos como média e desvio padrão (para variáveis contínuas com distribuição paramétrica), mediana (para variáveis contínuas com distribuição não-paramétrica) e porcentagem (para variáveis categóricas). Assim, a comparação dos valores numéricos entre grupos diferentes foi realizada pelos testes t de Student não-pareado, de Mann-Whitney ou do qui-quadrado. O valor prognóstico independente do IVAE foi testado pela análise multivariada de sobrevida de Cox. Para selecionar as variáveis para a análise do risco proporcional, foram feitas, inicialmente, comparações entre os grupos com e sem o desfecho do estudo. Foi incluída especificamente a relação E/E' no modelo em decorrência de estudo prévio apontando associação desse índice com maior mortalidade em candidatos a transplante renal<sup>31</sup>. Os preditores univariados significativos foram adicionados ao modelo de Cox (entrada e retenção com significância de 0,1 e 0,05, respectivamente) em vários estágios, simulando o raciocínio clínico. Assim, o primeiro passo utilizou variáveis clínicas e bioquímicas como fatores de risco basais. Em seguida, variáveis Doppler ecocardiográficas tradicionais foram adicionadas. Finalmente, os últimos passos consistiram na introdução seqüencial da relação E/E' e do IVAE como variáveis contínuas. O valor incremental do poder preditivo de cada estágio do modelo foi examinado pela mudança do valor do qui-quadrado. Foram construídas curvas de Kaplan-Meier para o IVAE como variável categórica, adotando-se o valor de partição de 32 ml/m<sup>2</sup>. O nível de significância estatística foi definido como p < 0,05. Foi empregado o programa estatístico "SPSS 13.0 for Windows" (SPSS Inc., Chicago, Ill, EUA).

## Resultados

Foram avaliados, no total, 131 indivíduos, nove dos quais foram excluídos (três por arritmias, três por insuficiência mitral importante, um por estenose aórtica, um por estenose mitral, e um por derrame pericárdico) e outros quatro mudaram de cidade e perderam o seguimento. As características demográficas, clínicas, bioquímicas e Doppler ecocardiográficas dos 118 remanescentes, que formaram a população do estudo, estão apresentadas na tabela 1. Esse grupo consistiu de 64 homens e 54 mulheres, com média de idade de 48 ± 15 anos e duração mediana em HD de 22 meses (1-120). A etiologia da DRC foi atribuída a nefrosclerose hipertensiva (40%), glomerulonefrite crônica (24%), nefropatia diabética (19%), rim policístico (8%), pielonefrite crônica (6%) e outras afecções (3%). A maioria dos pacientes (76%) estava em uso de medicação anti-hipertensiva, em especial inibidores da enzima conversora (45%), betabloqueadores (19%), alfabloqueadores (13%), antagonistas dos canais de cálcio (13%) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (10%), isolados ou em associação.

Doença cardiovascular prévia - No grupo avaliado, 48 pacientes (41%) tinham cardiopatia prévia (insuficiência cardíaca em 32%, infarto em 5% e angina em 3%); além disso, 2% tinham história de acidente vascular cerebral e nenhum tinha insuficiência arterial periférica. Obesidade foi constatada em 11%.

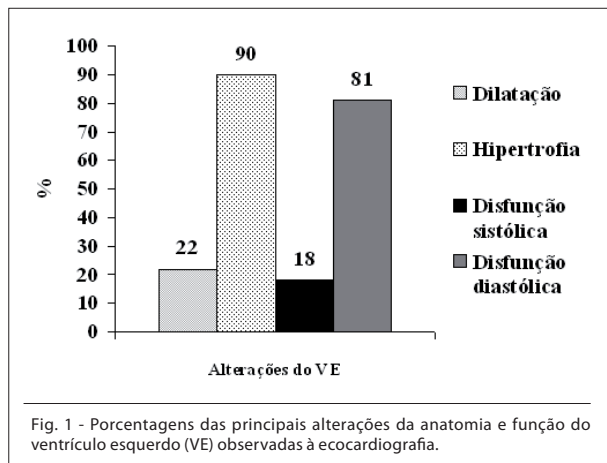
Tabela 1 - Principais características basais da população do estudo

	Total (n = 118)
Idade (anos)	48 ± 15
Gênero masculino (%)	54
Índice de massa corpórea	24 ± 5
Duração da diálise (meses)	22*
PA sistólica (mmHg)	140 ± 25
PA diastólica (mmHg)	86 ± 12
Cardiopatia prévia (%)	41
Diabete melito (%)	19
Hemoglobina (g/dl)	10,8 ± 3,1
Albumina (mg/l)	3,8 ± 0,6
Ca x P	51 ± 22
DDVE (mm)	50 ± 7
IMVE (g/m <sup>2-7</sup> )	93 ± 39
Porcentual da fração de ejeção	61 ± 8
<b>Átrio esquerdo</b>	
- Dimensão ântero-posterior (mm)	36 ± 6
- IVAE (ml/m <sup>2</sup> )	34 ± 15
<b>Doppler</b>	
- E/A	1,0 ± 0,7
- TD (ms)	190 ± 9
- E/E'	10 ± 4

Dados apresentados em média ± desvio padrão, porcentagens ou mediana com variação. \*Mediana. PA - pressão arterial; Ca x P - produto cálcio-fósforo; DDVE - diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE - índice do volume do átrio esquerdo; E - velocidade de enchimento precoce transvalvar mitral; A - velocidade de contração atrial transvalvar mitral; TD - tempo de desaceleração; E/E' - razão entre E e velocidade diastólica precoce do anel mitral.

Alterações Doppler ecocardiográficas - A figura 1 demonstra a prevalência das principais alterações ecocardiográficas observadas nesse grupo. Dilatação do VE esteve presente em 26 pacientes (22%), hipertrofia em 106 (90%), disfunção sistólica em 21 (18%) e disfunção diastólica em 96 (81%). De acordo com a espessura relativa da parede, a modificação geométrica mais freqüente foi hipertrofia concêntrica (77%), seguida de hipertrofia excêntrica (13%) e remodelamento concêntrico (4%). Somente 6% tinham geometria normal do VE. A dilatação do AE foi diagnosticada ao modo-M em 32 indivíduos (27%). O IVAE médio foi de 34 ± 15 ml/m<sup>2</sup> (mediana de 31, variação de 17 a 89), e valores acima de 32 ml/m<sup>2</sup> foram encontrados em 50% da população estudada.

Prognóstico - Durante o seguimento médio de 19 ± 8 meses, foram registrados 20 óbitos e 17 eventos cardiovasculares não-fatais, conferindo taxa global de desfechos de 31%. As mortes foram atribuídas a causas cardiovasculares (12 óbitos, sendo sete por infarto agudo do miocárdio, quatro por morte súbita



e um por acidente vascular cerebral hemorrágico) e infecciosas (oito óbitos). Entre os eventos cardiovasculares não-fatais, houve três por angina, um por infarto agudo do miocárdio, 10 internações por insuficiência cardíaca descompensada e três casos de acidente vascular cerebral isquêmico. A tabela 2 apresenta as diferenças entre os subgrupos com e sem desfecho. Os pacientes que sofreram os eventos do estudo eram mais velhos ( $56 \pm 15$  anos vs  $45 \pm 13$  anos,  $p < 0,001$ ), estavam por mais tempo sob HD (mediana de 24 vs 11 meses,  $p = 0,014$ ), tinham maior prevalência de sexo masculino (67% vs 48%,  $p = 0,047$ ), de cardiopatia prévia (soma de insuficiência cardíaca, infarto e angina: 73% vs 12%,  $p < 0,001$ ) e de diabetes (35% vs 12%,  $p = 0,004$ ), além de menor dosagem de albumina ( $3,4 \pm 0,4$  mg/l vs  $3,9 \pm 0,6$  mg/l,  $p = 0,02$ ). Não houve diferenças quanto a índice de massa corpórea ( $p = 0,5$ ), pressão arterial sistólica ( $p = 0,7$ ), pressão arterial diastólica ( $p = 0,8$ ), hemoglobina ( $p = 0,2$ ) e produto cálcio-fósforo ( $p = 0,4$ ). À ecocardiografia, o subgrupo de pacientes com desfecho apresentou maior diâmetro diastólico do VE ( $53 \pm 6$  mm vs  $48 \pm 7$  mm,  $p < 0,001$ ), IMVE ( $109 \pm 44$  g/m<sup>2,7</sup> vs  $85 \pm 34$  g/m<sup>2,7</sup>,  $p = 0,002$ ), dimensão ântero-posterior do AE ( $39 \pm 6$  mm vs  $34 \pm 6$  mm,  $p = 0,001$ ) e IVAE ( $42 \pm 15$  ml/m<sup>2</sup> vs  $30 \pm 14$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Em concordância, a fração de ejeção foi menor e E/E' foi maior naquele subgrupo ( $57\% \pm 9\%$  vs  $64\% \pm 6\%$ ,  $p < 0,001$ ; e  $13\% \pm 4\%$  vs  $8\% \pm 4\%$ ,  $p < 0,001$ ). A frequência de TD < 140 ms foi similar entre os subgrupos ( $p = 0,2$ ), mas houve tendência estatística para TD mais curto em pacientes com desfechos ( $175 \pm 51$  ms vs  $197 \pm 62$  ms,  $p = 0,05$ ). Após a seleção dos preditores significativos (tabela 2), o modelo clínico básico incluiu idade, sexo masculino, cardiopatia prévia, diabetes, tempo de duração em HD e albumina. Em seguida, foram adicionados fração de ejeção, IMVE e TD ao modelo, seguidos de E/E' e, finalmente, IVAE. Para evitar colinearidade estatística, procurou-se não utilizar variáveis correlacionadas, como, por exemplo, diâmetro diastólico final do VE, que participa do cálculo da fração de ejeção e do IMVE.

Os preditores independentes do prognóstico, com as respectivas hazard ratio e intervalo de confiança (IC) de 95% estão apresentados na tabela 3. Fração de ejeção, IMVE e E/E' não foram preditores independentes do desfecho depois que

o IVAE foi adicionado à análise. No modelo final, o IVAE foi o único preditor ecocardiográfico independente de morte e eventos cardiovasculares não-fatais combinados, associando-se a hazard ratio de 1,03 por ml/m<sup>2</sup> (IC 95%, 1,01-1,05,  $p = 0,014$ ) a partir de 32 ml/m<sup>2</sup>. Entre as demais variáveis, presença de cardiopatia prévia e tempo de duração em HD (acima de 21 meses) atingiram significância estatística. O valor incremental fornecido ao modelo pelo IVAE pode ser observado na figura 2 (o valor do qui-quadrado aumentou de 69 para 77 no passo final,  $p = 0,02$ ). A taxa de desfecho foi significativamente maior naqueles com IVAE > 32 ml/m<sup>2</sup> em comparação ao subgrupo com IVAE  $\leq 32$  ml/m<sup>2</sup> (51% vs 12%, respectivamente,  $p < 0,001$ ). A figura 3 apresenta as curvas ajustadas de Kaplan-Meier para sobrevida livre do desfecho usando o valor de partição de 32 ml/m<sup>2</sup>. A sobrevida anual livre de eventos foi estimada em 98% para indivíduos com IVAE  $\leq 32$  ml/m<sup>2</sup> contra 79% naqueles com IVAE > 32 ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). A tabela 4 enumera as principais características clínicas, Doppler ecocardiográficas e bioquímicas, de acordo com esse valor de partição. Os pacientes com IVAE > 32 ml/m<sup>2</sup> tiveram maior prevalência do sexo masculino, insuficiência cardíaca e alterações ecocardiográficas do VE, como hipertrofia, disfunção sistólica e aumento de E/E'. Em contraste, não houve diferenças quanto à idade, parâmetros bioquímicos e prevalência de hipertensão arterial, de diabetes e de obesidade. A taxa de mortalidade foi mais alta naqueles com IVAE > 32 ml/m<sup>2</sup> (30,5% vs 3,4%,  $p < 0,001$ ). Houve somente duas mortes entre 59 pacientes com IVAE  $\leq 32$  ml/m<sup>2</sup>, o que contrastou com as 18 mortes observadas nos 59 pacientes com IVAE > 32 ml/m<sup>2</sup>.

## Discussão

A avaliação ecocardiográfica do AE e sua relação com o risco cardiovascular têm sido revalorizadas nos últimos anos. O principal achado do presente estudo é que o IVAE é capaz de prover informação prognóstica independente e incremental aos dados clínicos e ecocardiográficos tradicionais na população de pacientes de HD. De todos os parâmetros ecocardiográficos avaliados, o IVAE teve o melhor desempenho para prever o curso clínico desse grupo, reconhecidamente de alto risco cardiovascular. A massa ventricular esquerda, comprovadamente um robusto marcador de mortalidade nessa população<sup>4,6</sup>, não foi preditor independente do desfecho quando o IVAE foi incluído na análise. A presença do IVAE aumentado foi também superior a outros indicadores de risco, como a fração de ejeção e o TD. Esse achado corrobora relatos prévios apontando o IVAE como parâmetro mais eficaz que a análise da função sistólica na predição da mortalidade em pacientes após infarto agudo do miocárdio<sup>13,14</sup> e com cardiomiopatia dilatada<sup>15,16</sup>.

Algumas especulações podem ser feitas para entender o extraordinário poder prognóstico do IVAE. Sabe-se que existe correlação positiva entre o tamanho do AE e as propriedades passivas do VE<sup>32</sup>. A deterioração progressiva das propriedades diastólicas do miocárdio gera elevação das pressões de enchimento do VE. Conseqüentemente, a pressão no AE sobe, gerando aumento do volume da câmara<sup>32</sup>. É bastante provável, portanto, que o tamanho do AE funcione como marcador da cronicidade da disfunção diastólica. Em

Tabela 2 - Comparação das características demográficas, clínicas, bioquímicas e Doppler ecocardiográficas de pacientes com e sem o desfecho do estudo

	Sem desfecho (n = 81)	Com desfecho (n = 37)	Valor de p
Idade (anos)	45 ± 13	56 ± 15	< 0,001
Gênero masculino (%)	48	67	0,047*
IMC	24 ± 6	25 ± 5	0,5
Duração da diálise (meses)	11	24	0,014†
Diabetes (%)	12	35	0,004*
Cardiopatia prévia (%)	12	73	< 0,001*
PA sistólica (mmHg)	152 ± 26	148 ± 24	0,7
PA diastólica (mmHg)	88 ± 12	86 ± 11	0,8
Hemoglobina (g/dl)	11 ± 3,3	10 ± 2,1	0,2
Ca x P	49 ± 22	56 ± 18	0,2
Albumina (mg/l)	3,9 ± 0,6	3,4 ± 0,4	0,02
DDVE (mm)	48 ± 7	53 ± 6	< 0,001
Dilatação do VE (%)	15	30	0,05*
Porcentual da fração de ejeção	64 ± 6	57 ± 9	< 0,001
IMVE (g/m <sup>2,7</sup> )	85 ± 34	109 ± 44	0,002
E/A	0,98 ± 0,4	1,5 ± 1	0,01
TD (ms)	197 ± 62	175 ± 51	0,05
TD < 140 ms (%)	14	24	0,18*
E'/A'	0,79 ± 0,3	0,80 ± 0,3	0,7
E/E'	8 ± 4	13 ± 4	< 0,001
E/E' > 15 (%)	17	33	0,02*
DAE (mm)	34 ± 6	39 ± 6	0,001
Dilatação do AE ao modo-M (%)	22	38	0,08*
IVAE (ml/m <sup>2</sup> )	30 ± 14	42 ± 15	< 0,001
IVAE > 32 ml/m <sup>2</sup> (%)	36	81	< 0,001*

Dados em média ± desvio padrão, porcentagens ou mediana. \*Porcentagens comparadas pela análise de qui-quadrado. †Medianas comparadas pelo teste de Mann-Whitney; médias comparadas pelo teste t de Student para os demais. IMC - índice de massa corpórea; PA - pressão arterial; Ca x P - produto cálcio-fósforo; DDVE - diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; E/A - razão entre as velocidades de enchimento precoce e de contração atrial do fluxo transvalvar mitral; TD - tempo de desaceleração; E'/A' - razão entre as velocidades diastólica precoce e tardia do anel mitral; E/E' - razão entre E e velocidade diastólica precoce do anel mitral; DAE - dimensão ântero-posterior do átrio esquerdo; AE - átrio esquerdo; IVAE - índice do volume do átrio esquerdo.

concordância com essa proposição, foi recentemente relatado que o IVAE é menos sensível às alterações agudas da pré-carga que os parâmetros derivados do Doppler pulsátil do fluxo mitral<sup>33</sup>. Adicionalmente, foi demonstrado que o IVAE tem correlação com a gravidade da disfunção diastólica em pacientes de HD<sup>34</sup> e possui o melhor desempenho na detecção da pseudonormalização do fluxo mitral em comparação com diversos índices previamente testados<sup>35</sup>. Assim, opondo-se aos índices Doppler ecocardiográficos derivados do fluxo mitral,

reconhecidamente volume-dependentes e fornecedores de informação momentânea a respeito do enchimento ventricular<sup>33,36</sup>, o IVAE parece funcionar como um marcador mais estável da função diastólica, relacionado à “bagagem” cardiovascular adquirida ao longo do tempo. Isso pode explicar também sua superioridade preditiva sobre a relação E/E'; índice não-invasivo de maior confiabilidade na estimativa da pressão diastólica final do VE<sup>31,37</sup>, mas responsivo às modificações agudas da pré-carga.

## Artigo Original

Tabela 3 - Preditores independentes do prognóstico pela análise multivariada de Cox

	HR	IC 95%	Valor de p
Cardiopatia prévia	1,91	1,79-1,96	< 0,001
Duração da diálise (por mês)	1,03	1,01-1,04	0,006
IVAE (por ml/m <sup>2</sup> )	1,03	1,01-1,05	0,014

HR - hazard ratio; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; IVAE - índice do volume do átrio esquerdo.

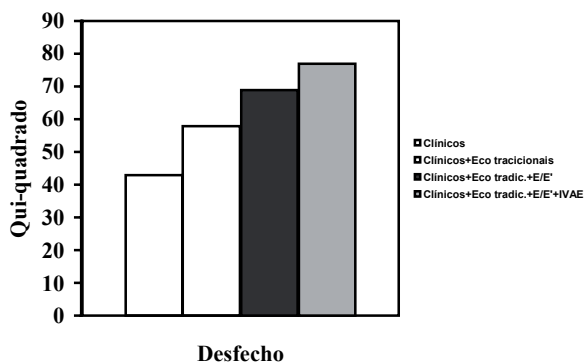


Fig. 2 - Valor incremental do índice do volume do átrio esquerdo (IVAE) na predição do prognóstico. Dados ecocardiográficos (Eco) tradicionais (tradic.) incluem índice de massa ventricular esquerda, fração de ejeção e tempo de desaceleração. E/E' - razão entre E e velocidade diastólica precoce do anel mitral; IVAE - índice do volume do átrio esquerdo.

É provável que em coortes clínicas, com significativa prevalência de doença cardiovascular, a dilatação atrial esquerda possa representar não só a disfunção diastólica de longo prazo, mas também o resultado da ação de outros fatores que implicam pior prognóstico. Em estudo utilizando modelo experimental em insuficiência cardíaca, Khan e cols.<sup>38</sup> demonstraram a instalação de remodelamento no AE semelhante ao que ocorre na câmara ventricular. A ativação neuro-humoral provoca alterações da matriz extracelular, hipertrofia dos miócitos atriais, estabelecimento de fibrose e desencadeamento de progressiva dilatação do AE<sup>38</sup>. A partir das evidências acumuladas, é razoável interpretar um AE cronicamente dilatado como a expressão do ônus da disfunção diastólica e do remodelamento em pacientes com ritmo sinusal e sem valvopatia mitral significativa.

Recentemente, Tripepi e cols.<sup>39</sup> publicaram um estudo prospectivo semelhante, no qual analisaram 199 pacientes em HD e 50 em diálise peritoneal, encontrando associação independente do IVAE com a função diastólica e maior mortalidade geral. Esse estudo sugeriu que a indexação do volume do AE pela altura elevada à potência de 2,7 adicionou informação prognóstica e foi superior à indexação pela superfície corpórea.

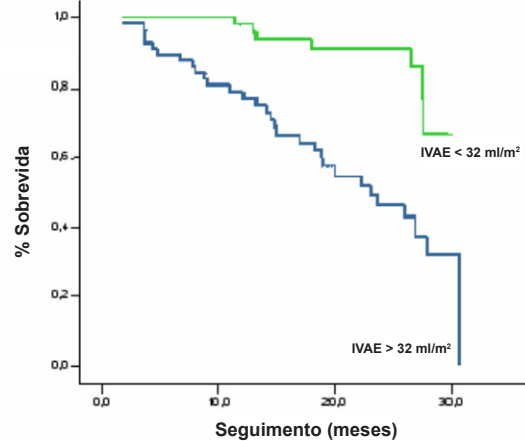


Fig. 3 - Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de desfecho baseadas no valor de partição do índice do volume do átrio esquerdo (IVAE) de 32 ml/m<sup>2</sup> (p < 0,001).

Este estudo foi conduzido usando a abordagem da superfície corpórea, por causa de um estudo populacional prévio (mais de dois mil pacientes) que demonstrou que o ajuste para o tamanho corporal usando a altura não foi capaz de anular a influência do gênero no tamanho do átrio, embora isso tenha ocorrido com a superfície corpórea<sup>12</sup>. Além do mais, a indexação para a altura elevada à potência de 2,7 foi descrita por de Simone e cols.<sup>22</sup>, levando em conta a geometria do VE, não tendo sido validada para o AE. Finalmente, é importante lembrar que o método de indexação baseado na altura foi superior ao da superfície corpórea para prever mortalidade geral, mas não para prever a incidência de eventos cardiovasculares<sup>39</sup>.

Limitações - Nenhum dos pacientes incluídos tinha alteração da contratilidade segmentar em regiões basais do VE, mas 8% apresentavam antecedente de doença arterial coronariana. Para otimizar a acurácia na avaliação da função diastólica global pelo Doppler tecidual, foi utilizado o valor médio de E' obtido em ambos os lados do anel<sup>29</sup>. O cálculo da fração de ejeção foi baseado em medidas lineares e não na técnica bidimensional planimétrica. Entretanto, como outros estudos não foram capazes de demonstrar superioridade da fração de ejeção por planimetria sobre o IVAE na avaliação prognóstica<sup>14,16</sup>, e tendo em vista o número relativamente pequeno de pacientes com antecedente de insuficiência coronariana nesta amostra, é improvável que o resultado final deste estudo tenha sido comprometido. Pacientes com arritmia e valvopatia significativa foram excluídos desta análise, o que elimina fatores de confusão, mas pode ter tornado a amostra menos representativa da totalidade da população em HD.

## Conclusão

Em conclusão, o IVAE foi preditor independente do prognóstico em pacientes recebendo terapia renal substitutiva por HD, fornecendo informação complementar aos dados clínicos e ecocardiográficos tradicionais. A proposição final dos autores deste estudo é que o IVAE seja incorporado à avaliação de rotina desse grupo de pacientes para melhor

Tabela 4 - Principais características clínicas, Doppler ecocardiográficas e bioquímicas de acordo com o IVAE

Variável	IVAE < 32 ml/m <sup>2</sup>	IVAE > 32 ml/m <sup>2</sup>	Valor de p
Número de pacientes	59	59	
Idade (anos)	46 ± 14	51 ± 15	0,09
Gênero masculino (%)	44	67	< 0,05
Diabete melito (%)	14	27	0,1
Hipertensão arterial (%)	50	50	0,7
Cardiopatía prévia (%)	12	56	< 0,001
Infarto do miocárdio (%)	1,5	9,6	0,09
Angina (%)	1,5	5,8	0,4
Insuficiência cardíaca (%)	14	56	< 0,001
Obesidade (%)	12	11	0,9
Hipertrofia do VE (%)	82	100	< 0,001
Disfunção sistólica (%)	6	30	< 0,01
Disfunção diastólica (%)	68	73	0,68
Hemoglobina (g/dl)	11,3 ± 3,6	10,2 ± 2	0,1
Albumina (mg/l)	3,9 ± 0,6	3,7 ± 0,6	0,9
Ca x P	48 ± 14	55 ± 29	0,2
E/A	0,93 ± 0,4	1,44 ± 0,9	< 0,01
TD (ms)	192 ± 53	188 ± 67	0,7
E' (cm/s)	9,3 ± 2,8	7,6 ± 1,6	< 0,01
E/E'	7,9 ± 2,6	12 ± 4	< 0,01

Dados apresentados em média ± desvio padrão, porcentagens ou mediana com variação. VE - ventrículo esquerdo; Ca x P - produto cálcio-fósforo; E - velocidade de enchimento precoce transvalvar mitral; A - velocidade de contração atrial transvalvar mitral; TD - tempo de desaceleração; E' - velocidade diastólica precoce do anel mitral.

estratificação do risco cardiovascular, visando à redução da morbidade e da mortalidade.

Marcio Misocami pela colaboração no recrutamento dos pacientes.

## Agradecimentos

Agradecemos Alexandre Bignelli, Simone Gonçalves e

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## Referências

- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108:2154-69.
- London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial*. 2003;16:85-94.
- Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1927-39.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995;47:186-92.
- London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 (Suppl 1):29-36.

## Artigo Original

6. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1989;36:286-90.
7. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995;47:884-90.
8. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, et al. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1029-37.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440-63.
10. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8:37-47.
11. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002;90:1284-9.
12. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1036-43.
13. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Scott Wright R, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107:2207-12.
14. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:327-34.
15. Rossi A, Ciccoira M, Zanolli L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1425.
16. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;94:760-3.
17. Pecoits-Filho R, Gonçalves S, Barberato SH, Bignelli A, Lindholm B, Riella MC, et al. Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure. *Blood Purif.* 2004;22:285-92.
18. DuBois D, DuBois DF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med.* 1916;17:863-71.
19. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int.* 1996;49:1428-34.
20. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977;55:613-8.
21. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57:450-8.
22. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1251-60.
23. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J 3rd, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation.* 1987;75:126-33.
24. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976;37:7-11.
25. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:167-84.
26. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9:736-60.
27. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:927-31.
28. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1527-33.
29. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:290-7.
30. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978;58:1072-83.
31. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predicts mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:266-73.
32. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Wartier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology.* 2003;98:975-94.
33. Barberato SH, Mantilla DE, Misocami MA, Gonçalves SM, Bignelli AT, Riella MC, et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol.* 2004;94:1208-10.
34. Barberato SH, Riella MC, Pecoits Filho R. Relação entre a função diastólica do ventrículo esquerdo e o índice do volume de átrio esquerdo em pacientes de hemodiálise. *Rev Bras Ecocardiogr.* 2005;3:15-22.
35. Barberato SH, Pecoits Filho R. Usefulness of left atrial volume for the differentiation of normal from pseudonormal diastolic function pattern in hemodialysis patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(4):359-65.
36. Barberato SH, Pecoits Filho R. Influência da redução da pré-carga sobre o índice de desempenho miocárdico e outros parâmetros Doppler ecocardiográficos da função ventricular esquerda. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86:425-31.
37. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102:1788-94.
38. Khan A, Moe GW, Nili N, Rezaei E, Eskandarian M, Butany J, et al. The cardiac atria are chambers of active remodeling and dynamic collagen turnover during evolving heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:68-76.
39. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Hypertens.* 2006;24:1173-80.