

Fatores associados ao risco de isquemia subendocárdica em pacientes em hemodiálise

Factors associated with subendocardial ischemia risk in patients on hemodialysis

Autores

Bruno Caldin da Silva¹
 Adriano Sanjuan¹
 Valéria Costa-Hong²
 Luciene dos Reis¹
 Fabiana Gracioli¹
 Fernanda
 Consolim-Colombo¹
 Luiz Aparecido Bortolotto²
 Rosa Maria Affonso Moyses¹
 Rosilene Motta Elias¹

¹ Hospital das Clínicas -
 Universidade de São Paulo.

² Instituto do Coração -
 Universidade de São Paulo.

Data de submissão: 14/09/2015.
 Data de aprovação: 02/12/2015.

Correspondência para:

Bruno Caldin da Silva.
 Hospital das Clínicas da FMUSP
 - Disciplina de Nefrologia.
 Rua Dr. Enéas de Carvalho
 Aguiar, nº 255, 7º Andar, São
 Paulo, SP, Brazil.
 CEP: 05403-000
 E-mail: bruno.caldin@usp.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20160049

RESUMO

Introdução: Distúrbios do metabolismo ósseo (DMO) e alterações da função vascular contribuem para a elevada mortalidade de pacientes em hemodiálise. A disfunção vascular, um novo marcador de aterosclerose, pode contribuir para este risco. Apesar de associada a aumento de mortalidade na população geral, a avaliação de tal disfunção ainda não foi realizada de modo amplo em pacientes em hemodiálise. **Métodos:** Neste estudo transversal, pacientes em hemodiálise foram submetidos à avaliação da vasodilatação mediada por fluxo, razão de viabilidade subendocárdica (RVSE) e índice de duração de ejeção, como estimativas de avaliação dos marcadores de DMO sobre disfunção vascular. **Resultados:** Uma coorte pareada com (n = 16) e sem (n = 11) hiperparatireoidismo secundário (HPTS) grave foi estudada. Adicionalmente, o tempo transcorrido do diagnóstico de HPTS grave também foi avaliado. Pacientes com HPTS grave apresentaram menores valores de RVSE e maiores valores de índice de duração de ejeção, apontando maior risco cardiovascular. Baixa RVSE também foi associada à pressão arterial diastólica (r = 0,435, p = 0,049), níveis séricos de 25-Vitamina D (r = 0,479, p = 0,028) e maior tempo transcorrido desde diagnóstico de HPTS grave, definido como tempo em que o paciente permaneceu com valores de paratormônio superiores a 500 pg/ml até realização de cirurgia de paratireoidectomia ou término do estudo (r = -0,642, p = 0,027). Em regressão logística stepwise entre RVSE e variáveis independentes, menor RVSE foi independentemente associado a menores valores de 25-Vitamina D (p = 0,005), sexo feminino (p = 0,012) e maior tempo transcorrido desde diagnóstico de HPTS grave (p = 0,001) em um modelo ajustado para idade, colesterol sérico e pressão arterial (r² ajustado = 0,545, p = 0,001). **Conclusão:** A perfusão subendocárdica foi menor em pacientes com DMO, refletindo o maior risco cardiovascular nesta população. Investigações adicionais são necessárias para definir se a paratireoidectomia precoce no curso da doença renal crônica poderia interferir neste risco.

Palavras-chave: diálise renal; hiperparatireoidismo secundário; sistema cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Bone metabolism disorder (BMD) and vascular dysfunction contribute to excess cardiovascular mortality observed in hemodialysis patients. Vascular dysfunction, a new marker of atherosclerosis, can play a role in this risk. Even though associated with higher mortality in the general population, such vascular evaluation in patients on hemodialysis has not been extensively studied. **Methods:** In this cross-sectional study, hemodialysis patients were submitted to flow-mediated dilation, subendocardial viability ratio (SEVR) and ejection duration index assessment, in order to estimate the impact of BMD markers on vascular dysfunction. **Results:** A matched cohort of patients with (n = 16) and without (n = 11) severe secondary hyperparathyroidism (SHPT) was studied. Additionally, time spent under severe SHPT was also evaluated. Patients with severe SHPT had lower SEVR and higher ejection duration index, indicating higher cardiovascular risk. Lower SEVR was also associated to diastolic blood pressure (r = 0.435, p = 0.049), serum 25-Vitamin-D levels (r = 0.479, p = 0.028) and to more time spent under severe secondary hyperparathyroidism (SHPT), defined as time from PTH > 500pg/ml until parathyroidectomy surgery or end of the study (r = -0.642, p = 0.027). In stepwise multiple regression analysis between SEVR and independent variables, lower SEVR was independently associated to lower serum 25-Vitamin-D levels (p = 0.005), female sex (p = 0.012) and more time spent under severe SHPT (p = 0.001) in a model adjusted for age, serum cholesterol, and blood pressure (adjusted r² = 0.545, p = 0.001). **Conclusion:** Subendocardial perfusion was lower in patients with BMD, reflecting higher cardiovascular risk in this population. Whether early parathyroidectomy in the course of kidney disease could modify such results still deserves further investigation.

Keywords: cardiovascular system; hyperparathyroidism, secondary; renal dialysis.

INTRODUÇÃO

Óbito secundário a doença cardiovascular (CV) ocorre de forma proporcionalmente mais elevada na doença renal terminal (DRT).¹ Além da doença subjacente, este excesso de mortalidade também pode ser atribuído a distúrbios do metabolismo ósseo e mineral (DMO),² uma progressão mais rápida da aterosclerose,³ e a calcificação vascular é uma consequência do metabolismo ósseo alterado nessa população.⁴ A avaliação vascular estrutural e funcional não-invasiva tem sido utilizada como marcador substituto da doença CV, uma vez que pode detectar sinais precoces de aterosclerose. Uma ferramenta útil para avaliar tais alterações vasculares é a razão de viabilidade subendocárdica (SEVR), que já tem sido associada a eventos cardiovasculares e detecção precoce individual de risco CV.⁵

Mesmo que a SEVR tenha sido estudada na população em geral, muitos poucos estudos têm abordado a avaliação SEVR em pacientes com doença renal. No presente estudo, foi investigada a associação entre marcadores SEVR e DMO em uma coorte de pacientes em hemodiálise.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO

Este foi um estudo observacional transversal que incluiu 27 pacientes prevalentes em hemodiálise de manutenção (HD) durante pelo menos 12 meses, idade > 18 e < 70 anos, que concordaram em submeterem-se a uma avaliação vascular não-invasiva. Os pacientes vieram da unidade de HD do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brasil. Os critérios de exclusão foram: presença de fístula arteriovenosa bilateral para hemodiálise, *diabetes mellitus*, hipertensão resistente, doenças vasculares periféricas e recusa em fornecer o seu consentimento por escrito. As variáveis demográficas, incluindo história de doença coronária, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral foram registradas.

ANÁLISE LABORATORIAL

Os parâmetros bioquímicos e hematológicos séricos foram medidos a partir do sangue venoso antes da sessão de HD do meio de semana. Os níveis séricos de colesterol, triglicérides, ureia, ácido úrico, fosfato sérico (P), cálcio sérico (Ca), fosfatase alcalina (AP) e β 2-microglobulina foram determinados utilizando-se técnicas laboratoriais de rotina. O PTH sérico (RR: 10-65 pg/ml) foi medido utilizando-se um ensaio de quimioluminescência (DPC;

Medlab, San Antonio, TX, EUA). A vitamina D - 25 (OH) (RR: 30-100 ng/dl) foi medida utilizando-se um radioimunoensaio (DiaSorin, Stillwater, MN, EUA). O fator sérico de crescimento terminal-C 23 de fibroblastos (FGF23) foi medido utilizando-se o método ELISA (cterm FGF23, RR = 55 \pm 50 RU/ml; Immotopics, CA, USA).

O hiperparatiroidismo secundário grave (HPTS) foi definido como um PTH \geq 500 pg/ml, confirmado por, pelo menos, duas medições com um intervalo de 3 meses ou história de paratireoidectomia anterior (PTX). A duração do HPTS grave foi calculada a partir do dia de PTH \geq 500 pg/ml até o dia da PTX ou final do estudo.

ECOCARDIOGRAFIA

Como parte do atendimento clínico de rotina na unidade de HD, o ecocardiograma transtorácico é realizado anualmente em todos os pacientes. As variáveis obtidas a partir dessa avaliação anual de rotina foram: fração de ejeção do ventrículo (FE), índice de massa ventricular esquerda (IMVE), espessura da parede posterior e septo.

MEDIDAS HEMODINÂMICAS DA ARTÉRIA BRAQUIAL

VASODILATAÇÃO DEPENDENTE E INDEPENDENTE DO ENDOTÉLIO

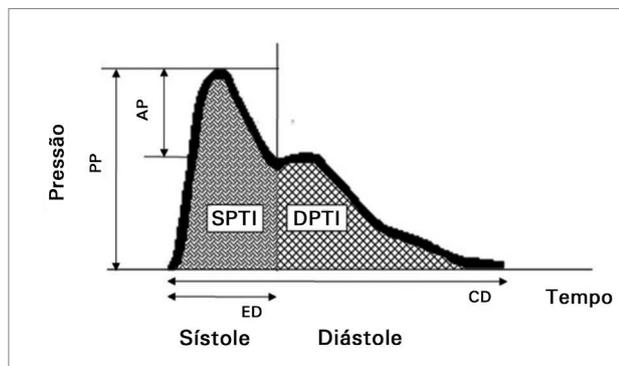
No braço oposto ao da fístula arteriovenosa para diálise, a dilatação fluxo-mediada (DFM) - que avalia a vasodilatação endotélio-dependente - e a resposta do músculo liso vascular a vasodilatadores à base de trinitrato, ou dilatação dependente de nitrato (DDN), foram avaliadas após um período de intervalo interdialítico de dois dias em todos os pacientes. A artéria braquial foi abordada acima da fossa antecubital. O diâmetro da artéria foi avaliado por meio de ultrassom (Sequoia Echocardiography System, versão 6.0, Acuson, Siemens, CA, EUA) equipado com um transdutor linear de multifrequência (7-12 MHz) e acoplado a um computador especificamente programado para registrar e analisar este tipo de informação.

ANÁLISE DA ONDA DE PULSO (AOP)

A análise da onda de pulso foi realizada por meio do sistema Sphygmocor (AtCor Medical, New South Wales, Austrália). Este programa fornece os seguintes índices, como mostrado na Figura 1:

i- índice de aumento, ajustado para uma frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto (AIX @ 75): a onda de pressão de pulso (PP) é composta da onda contínua (da sístole ventricular esquerda), acrescida da onda refletida (do leito vascular periférico). Pressão de

Figura 1. Índices cardiovasculares obtidos a partir da análise da onda de pulso.



aumento (AP) é a quantidade de aumento na pressão aórtica, secundário a esta reflexão. AIX @ 75 é um índice do aumento na PP (AP/PP), a uma frequência cardíaca normal de 75 batimentos por minuto.

ii- índice de duração de ejeção - (EDI). Refere-se à percentagem de duração do tempo da sístole em relação à duração do ciclo cardíaco total (ED/CD).

iii- razão da viabilidade subendocárdica (Índice Buckberg ou SEVR). Como mostrado na Figura 1, a onda central de pulso aórtica permite estimar a área sob a curva de ambas as fases sistólica e diastólica do ciclo cardíaco, ou índice de tempo sistólico (SPTI) e diastólico (DPTI). Como suprimento de e demanda por oxigênio do miocárdio que ocorrem durante a diástole e a sístole, respectivamente, a relação DPTI/SPTI reflete a propensão à isquemia do tecido subendocárdico.

O estudo foi aprovado pelos Conselhos de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo (# 235,350) e todos os indivíduos forneceram consentimento por escrito antes da participação.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média DP ou mediana (percentis 25,75) de acordo com a distribuição normal ou anormal, respectivamente. Os dados categóricos são apresentados como N e porcentagem. A comparação entre pacientes com e sem HPTS grave foi realizada pelo teste *t* de amostras independentes, Kruskal-Wallis, Pearson Chi Square ou teste exato de Fisher quando apropriado. As relações multivariadas entre a SERV e as variáveis independentes por regressão linear incremental, apresentaram $p < 0,05$ para entrar e $p > 0,1$ para sair.

As variáveis colineares foram excluídas do modelo de regressão múltipla. Como estávamos limitados por causa do pequeno tamanho da amostra, um baixo número de eventos por variável pode deixar nosso estudo propenso a exageros. Por esta razão, nós identificamos fatores

de risco altamente correlacionados e, posteriormente, modelamos o melhor subconjunto de variáveis em uma análise multivariada de forma incremental. As análises estatísticas foram realizadas com o sistema SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e com o GraphPad Prism 6 (CA, EUA). Um valor bilateral de p inferior a 0,05 foi considerado significativo.

RESULTADOS

Nós avaliamos consecutivamente 27 pacientes entre fevereiro a agosto de 2014, cujas características estão apresentadas na Tabela 1. Em geral, os pacientes eram relativamente mais jovens do que a população global em DRT, descrita. Todos os pacientes estavam recebendo as doses recomendadas de diálise, como verificado por-pool único Kt/V. A maioria dos pacientes (78%) apresentou índice de massa ventricular esquerda (IMVE) acima da faixa da normalidade, considerando $> 88 \text{ g/m}^2$ para mulheres e $> 102 \text{ g/m}^2$ para homens.⁶ Devido a dificuldades técnicas na realização da avaliação da onda de pulso (AOP), apenas 21 pacientes foram submetidos a essa avaliação vascular específica.

A população foi subdividida de acordo com a presença de HPTS grave. Como esperado, os pacientes com HPTS grave tinham mais tempo de diálise e tiveram menor percentual de fístula arteriovenosa. O SEVR foi menor e o EDI foi maior em pacientes com HPTS grave, indicando maior risco de isquemia e sístole mecânica prolongada, respectivamente. Nenhum outro parâmetro bioquímico, demográfico e o ecocardiograma foi diferente entre os dois grupos, exceto para os níveis de PTH. Nove (43%) pacientes foram submetidos a PTX devido à má resposta ao tratamento clínico disponível.

A FMD foi negativamente correlacionada com a Fração de Ejeção ($r = -0,526$, $p = 0,017$), espessura do septo ($r = -0,770$, $p = 0,001$), espessura de parede posterior ($r = -0,720$, $p = 0,002$), IMVE ($r = -0,507$, $p = 0,045$), e os níveis de cálcio sérico ($r = -0,590$, $p = 0,027$). Não houve correlação entre o NDD e qualquer das variáveis testadas.

A SEVR foi correlacionada à pressão sanguínea diastólica ($r = 0,435$, $p = 0,049$) e à vitamina D 25-OH sérica ($r = 0,479$, $p = 0,028$), e uma tendência marginal significativa com a idade ($p = 0,090$) e o colesterol sérico ($p = 0,068$). Pela análise incremental multivariada para avaliar fatores que contribuíram para diminuir os índices SEVR, gênero feminino, nível mais baixo de vitamina D-25, e maior tempo de duração da HPTS grave, foram independentemente associados a SEVR e, juntos, explicaram 54,5% de

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDÁRIO (HPTS) GRAVE

Variável	Todo o grupo n = 27	Sem HPTS grave n = 11	Com HPTS grave n = 16	p
Idade, anos	47 ± 13	45 ± 11	50 ± 16	0,354
Masculino n (%)	12 (44)	4 (36)	8 (50)	0,484
Diálise convencional, meses	95 (21.181)	21 (13. 85)	157 (73. 189)	0,009
História de DCV, %	14	18	6	0,332
% Fístula arteriovenosa	15 (55)	7 (73)	8 (50)	0,027
PA sistólica, mmHg	116 ± 20	123 ± 21	110 ± 17	0,096
PA diastólica, mmHg	74 ± 10	76 ± 8	72 ± 11	0,325
Uso de iECA/BRA, %	18,5	27,3	12,5	0,332
Uso Beta bloqueador, %	22,2	36,3	12,5	0,143
Fração de ejeção, %	65,1 ± 6,7	64,1 ± 7,9	65,9 ± 6,0	0,558
Espessura do septo, cm	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,286
PP, espessura, cm	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,435
IMVE, g/m ²	120,4 ± 38,5	120,3 ± 31,6	120,5 ± 44,4	0,991
Hemoglobina, g/dl	11,8 ± 1,1	11,6 ± 1,0	11,9 ± 1,2	0,552
25 Vitamina D, ng/ml	28,3 ± 15,8	30,9 ± 15,6	25,8 ± 16,3	0,455
Uréia, mg/dl	152,3 ± 29,2	154,2 ± 25,7	150,9 ± 32,1	0,783
Ácido úrico, mg/dl	7,6 ± 1,3	7,1 ± 1,4	8,0 ± 1,2	0,111
β ₂ microglobulina, µg/ml	29,7 ± 12,2	25,9 ± 13,6	33,4 ± 9,9	0,157
Colesterol, mg/dl	160 ± 43	149 ± 37	167 ± 46	0,276
Triglicérides, mg/dl	168 ± 102	138 ± 87	190 ± 110	0,202
Uso de estatina, %	44,4	54,5	37,5	0,381
Cálcio sérico, mg/dl	9,0 ± 0,8	8,8 ± 0,5	9,2 ± 1,0	0,296
Fosfato Sérico, mg/dl	5,4 ± 1,4	5,1 ± 1,6	5,6 ± 1,3	0,393
FA, U/l	82 (52.116)	97 (60. 126)	78 (52. 93)	0,121
PTH, pg/ml	190 (42. 449)	349 (190. 450)	85 (21. 402)	0,050
FGF23, pg/ml	3809 (1911. 14445)	1706 (499. 5327)	4932 (3150. 17519)	0,069
DMF	4,5 ± 5,0	6,1 ± 6,3	3,3 ± 3,6	0,169
DDN	14,1 ± 8,4	15,2 ± 8,4	13,4 ± 8,6	0,598
RVSE, %	145,9 ± 24,8	162,0 ± 21,6	131,3 ± 17,8	0,002
ALI@75	23,2 ± 13,2	25,7 ± 12,7	21,2 ± 13,9	0,466
IDE, segundos	38,0 ± 4,5	35,0 ± 3,5	40,7 ± 3,5	0,001
Kt/V padrão	2,4 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,5 ± 0,4	0,567

DCV: doença cardiovascular; PA: pressão arterial; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores de angiotensina; PP: parede posterior; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; FA: fosfatase alcalina; PTH: paratormônio; FGF23: fator de crescimento de fibroblastos 23; DMF: Dilatação Mediada por Fluxo; DDN: Dilatação Dependente de Nitrato; RVSE: razão de viabilidade subendocárdica; ALI@75: índice de aumento ajustado para frequência cardíaca; IDE: índice de duração da ejeção. Valores expressos como média ± DP ou mediana (25, 75) como apropriado. Valores de P são para comparação entre com e sem hiperparatireoidismo secundário.

sua variabilidade (Tabela 2). A inclusão da presença de uma fístula arteriovenosa no modelo não alterou os resultados anteriores.

A fim de melhor avaliar fatores associados à pior SEVR, a população foi subdividida de acordo com a SEVR acima ou abaixo da mediana (141%), como mostrado na Tabela 3. No que diz respeito a marcadores do metabolismo mineral, (Ca, P, Vitamina D - 25 (OH), AP, PTH e FGF23), não foram

encontradas diferenças entre os grupos. A proporção de pacientes que tomaram sevelamer foi de 50% em ambos os grupos. Nesta coorte, muitos pacientes apresentavam hiperparatireoidismo secundário grave (HPTS) sem resposta ao tratamento clínico disponível, e PTX foi necessária em 9 deles, o que correspondeu a 43% da coorte. Sete destes 9 pacientes estavam em SEVR ≤ 141% *vs.* 2 pacientes do outro grupo (*p* = 0,004).

TABELA 2 ANÁLISE INCREMENTAL DE REGRESSÃO MÚLTIPLA ENTRE A RAZÃO DE VIABILIDADE SUBENDOCÁRDICA E VARIÁVEIS INDEPENDENTES

Variável	Coefficiente Beta	Coefficiente de correlação parcial	p
Tempo de duração do HPTS grave	-0,613	-0,688	0,001
Gênero	0,436	0,563	0,012
25 Vitamina-D	0,322	0,456	0,050

Modelo total: r: 0,783, r² ajustado: 0,545, p: 0,001. Outras variáveis do modelo: idade, colesterol, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica.

TABELA 3 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUANDO A RAZÃO DE VIABILIDADE SUBENDOCÁRDICA ESTÁ ACIMA OU ABAIXO DA MEDIANA (141%)

Variável	Todas n = 21	RVSE ≤ 141% n = 11	RVSE > 141% n = 10	p
Idade, anos	45,9 ± 14,3	42 ± 10	50 ± 17	0,261
% homens	44,4	36,4	50	0,670
Diálise convencional, meses	95 (21,181)	168 (51, 191)	41 (18, 156)	0,118
% fistula arteriovenosa	85,7	100	70	0,050
PA sistólica, mmHg	115 ± 21	110 ± 19	121 ± 23	0,256
PA diastólica, mmHg	73 ± 10	71 ± 9	76 ± 9	0,183
Fração de ejeção, %	65,2 ± 7,1	65,0 ± 4,6	65,3 ± 9,3	0,920
Espessura do septo, cm	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,547
Espessura PP, cm	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,879
IMVE, g/m ²	114,8 ± 26,8	103,9 ± 23,7	129,3 ± 25,3	0,077
Hemoglobina, g/dl	12,0 ± 1,1	11,9 ± 1,3	12,0 ± 0,9	0,928
25 vitamina D, ng/ml	27,8 ± 16,5	23,9 ± 17,7	32,0 ± 14,7	0,272
Ureia, mg/dl	160,1 ± 26,2	165,4 ± 27,9	154,3 ± 24,2	0,346
Ácido úrico, mg/dl	7,6 ± 1,4	8,0 ± 1,1	7,1 ± 1,6	0,154
β2 microglobulina, µg/ml	30,4 ± 11,8	32,2 ± 12,2	28,6 ± 11,8	0,511
Colesterol, mg/dl	157 ± 43	180 ± 43	132 ± 27	0,008
Triglicérides, mg/dl	156 ± 105	191 ± 113	118 ± 85	0,113
Cálcio sérico, mg/dl	9,1 ± 0,8	9,3 ± 1,0	8,9 ± 0,5	0,236
Fosfato sérico, mg/dl	5,7 ± 1,4	5,7 ± 1,2	5,6 ± 1,6	0,784
FA, U/l	88 (55.121)	83 (49. 122)	92 (59. 122)	0,456
PTH, pg/ml	262 (57. 449)	128 (18. 450)	341 (179. 443)	0,249
FGF23, pg/ml	4409 (1970. 17300)	4494 (2057. 17191)	3218 (1532. 18226)	0,632
DMF	4,6 ± 5,0	3,7 ± 2,8	5,4 ± 6,5	0,478
DDN	15,0 ± 9,0	15,4 ± 8,2	14,6 ± 10,3	0,853
RVSE, %	145,9 ± 24,8	126,4 ± 10,7	167,4 ± 16,2	0,0001
ALI@75	26 (18, 30)	26 (18, 29)	26 (17, 36)	0,896

PA: pressão arterial; PP: parede posterior; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; FA: fosfatase alcalina; PTH: paratormônio; FGF23: fator de crescimento de fibroblastos 23; DMF: Dilatação Mediada por Fluxo; DDN: Dilatação Dependente de Nitrato; RVSE: razão de viabilidade subendocárdica; ALI@75: índice de aumento ajustado para frequência cardíaca.

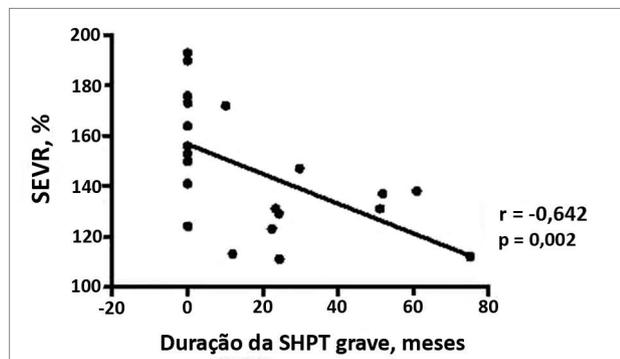
Já que é pouco provável que a PTX em si possa explicar este achado, uma vez que não promove impacto negativo sobre a função cardíaca, investigamos se o tempo que cada paciente passa com hiperparatiroidismo grave foi a causa subjacente para a pior perfusão miocárdica. Para esse fim, a posteriori, identificamos o primeiro dia

no qual o paciente apresentou PTH sérico acima de 500 pg/mL, até ao dia da PTX ou o dia do final do estudo.

Este período foi maior nos pacientes com SEVR ≤ 141% do que naqueles com SEVR > 141% [24 (12, 52) vs. 0 (0,2,2) meses, respectivamente; p = 0,004]. A Figura 2 mostra uma relação inversa entre a SEVR

e a duração do HPTS grave ($r = -0,642$, $p = 0,002$). O HPTS grave ($PTH > 500$ pg/ml) foi encontrado em todos, exceto um paciente com SEVR inferior à mediana, e em apenas 2 pacientes com SEVR acima da mediana. Em mais detalhes, em relação a estes dois pacientes, um já foi submetido a PTX e seus níveis de PTH estão em 304pg/ml, e o outro está atualmente em tratamento clínico para HPTS (calcitriol), com níveis de PTH de 890 pg/ml.

Figura 2. Correlação entre a razão de viabilidade subendocárdica (SEVR) e a duração do hiperparatiroidismo grave.



DISCUSSÃO

Este estudo sugere que a longa duração de níveis elevados de PTH está relacionada a alterações nos índices vasculares não-invasivos avaliados pela análise da onda de pulso, levando a um maior risco de isquemia subendocárdica, que não pode ser revertida por PTX. Além disso, nós demonstramos que o gênero feminino e pacientes com baixos níveis de vitamina D-25 também estão sujeitos a um maior risco cardiovascular, avaliado pela SEVR.

Os pacientes com DRC-DMO, especialmente aqueles com HPTS, têm um risco relativo anormalmente elevado de morte por doenças cardiovasculares, devido a uma variedade de razões: calcificação valvular e das paredes arteriais,^{7,8} promoção da progressão da aterosclerose mais rapidamente, incluindo doença⁹ coronariana e indução da hipertrofia do miocárdio.¹⁰ A DRC-DMO pode piorar a anemia, ao prejudicar a resposta da medula óssea à agentes estimulantes da eritropoietina.¹¹ Em conjunto, esses achados, associados a uma doença de base urêmica, aumentam a propensão para eventos isquêmicos cerebrais e cardíacos. Ganesh e colaboradores descobriram que os níveis de $PTH > 495$ pg/ml estão associados a um aumento de 25% na taxa de eventos CV fatais.¹²

Poucos estudos têm abordado a avaliação do índice SEVR em pacientes com insuficiência renal terminal. Di Micco e colaboradores mostraram que

a redução deste índice poderia prever mortalidade nessa população;¹³ também, a criação de uma fístula arteriovenosa reduz agudamente o SEVR.^{14,15} Na presente coorte, o baixo SEVR foi associado a menores níveis de vitamina D - 25 (OH), e níveis mais elevados de colesterol - fatores estes já associados a um maior risco CV.

Tal achado ressalta a importância de hipovitaminose D em pacientes em HD, uma vez que tal deficiência já foi descrita como um preditor de desfechos CV piores em pacientes com doença da artéria coronária¹⁶ na população em geral e também entre os pacientes em HD.¹⁷ Outro fator interessante consiste no maior risco de isquemia subendocárdica em pacientes do gênero feminino: que poderia refletir a maior susceptibilidade à HPTS, em comparação com a suas contrapartidas masculinas,¹⁸ ou a perda da proteção hormonal devido à menopausa prematura, comumente observada em pacientes hemodialíticos.¹⁹ Em nossos dados, houve uma menor porcentagem de fístulas arteriovenosas entre os pacientes com HPTS grave. No entanto, o impacto de uma fístula arteriovenosa em nossas constatações é diferente daquela do estudo anterior, uma vez que é um marcador de tempo mais prolongado em hemodiálise, em vez de impacto agudo sobre a SEVR.

Pacientes com HPTS grave apresentaram um índice de duração de ejeção maior do que aqueles sem HPTS grave. Tal resultado indica um intervalo sistólico mais prolongado ao longo do tempo diastólico durante o ciclo cardíaco, e isto está relacionado a um fornecimento reduzido de sangue ao tecido subendocárdico. Esta alteração adversa na duração dos componentes do ciclo cardíaco e presumida redução na perfusão coronariana causa um desequilíbrio na relação entre oferta/demanda cardíaca, o que foi verificado pela redução da SEVR nestes pacientes, refletindo maior risco CV.

Nossos dados mostraram que a menor SEVR foi muito provavelmente associada à maior duração do HPTS grave, refletindo o maior risco CV resultante desta condição clínica. Mesmo que o PTX traga os níveis de PTH para mais próximo da faixa normal e reduza a mortalidade nesses pacientes,^{20,21} isso possivelmente aumentaria a sobrevivência se realizado mais precocemente no curso do HPTS.⁹

Portanto, a questão que permanece é por que os pacientes já submetidos a PTX persistiriam sob alto risco de isquemia subendocárdica. Existem algumas possibilidades que podem explicar tal achado: em

primeiro lugar, nossos pacientes costumam esperar mais tempo entre a indicação de PTX até a cirurgia ser feita, resultando em danos permanentes ao sistema cardiovascular; em segundo lugar, o PTH já foi identificado como um mediador central da remodelação cardíaca patológica, promovendo a sobrecarga de cálcio intracelular e, por fim, levando as células do miocárdio à apoptose. A inflamação, que sucede tal processo, poderia induzir fibrose miocárdica.¹⁰

CONCLUSÕES

Embora limitado pelo desenho do estudo observacional e pequeno tamanho da amostra, demonstramos, pela primeira vez, que uma maior duração de HPTS grave em pacientes em hemodiálise, está associada a uma prejudicada perfusão subendocárdica. Se esta desvantagem é causada pelo aumento de diálise ou relacionado ao HPTS em si, ainda permanece incerto.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todo o pessoal de enfermagem que contribuiu para este estudo.

Declaração de conflitos de interesse: declaramos não haver potenciais conflitos de interesse em relação ao estudo, sua autoria e publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Gentile G, Trillini M. Chronic kidney disease and risk of mortality, cardiovascular events or end-stage renal disease in older patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:1213-6. PMID: 23190060 DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/erc.12.124>
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2>
- Shoji T. Serum lipids and prevention of atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:257-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-013-0871-z>
- Inaba M. Importance of abnormal bone metabolism in the acceleration of atherosclerosis in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 2015;185:15-21.
- Tsiachris D, Tsioufis C, Syrseloudis D, Roussos D, Tatsis I, Dimitriadis K, et al. Subendocardial viability ratio as an index of impaired coronary flow reserve in hypertensives without significant coronary artery stenoses. *J Hum Hypertens* 2012;26:64-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2010.127>
- 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 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005>
- Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002;61:638-47. PMID: 11849407 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00170.x>
- 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. PMID: 17410101 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002241>
- Liu H, Yan L, Ma GS, Zhang LP, Gao M, Wang YL, et al. Association of chronic kidney disease and coronary artery disease in 1,010 consecutive patients undergoing coronary angiography. *J Nephrol* 2012;25:219-24.
- Custódio MR, Koike MK, Neves KR, dos Reis LM, Gracioli FG, Neves CL, et al. Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: impact on cardiovascular system. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1437-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr447>
- Conzo G, Perna A, Della Pietra C, Esposito D, Nunziata A, Palazzo A, et al. Role of parathyroidectomy on anemia control and erythropoiesis-stimulating agent need in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. A retrospective study in 30 hemodialysis patients. *Ann Ital Chir* 2013;84:25-31. PMID: 23047642
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
- 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000350582>
- De Blasio A, Sirico M, Di Micco L, Di Iorio B. Hemodialysis improves the subendocardial viability ratio. *G Ital Nefrol* 2013;30. pii: gin/30.6.11.
- Ramos C, Hendgen-Cotta UB, Sobierajski J, Adamczyk S, Hetzel GR, Kleophas W, et al. Macrophage migration inhibitory factor is associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol* 2013;168:5249-56. PMID: 23978362 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.021>
- Tuñón J, Cristóbal C, Tarín N, Aceña Á, González-Casas ML, Huelmos A, et al. Coexistence of low vitamin D and high fibroblast growth factor-23 plasma levels predicts an adverse outcome in patients with coronary artery disease. *PLoS One* 2014;9:e95402.
- Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X, et al. Impact of hypovitaminosis D and alfacalcidol therapy on survival of hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c204-10. PMID: 21178377 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000321507>
- Chuang CH, Wang JJ, Weng SF, Chung KM, Chen YP, Huang CC, et al. Epidemiology and mortality among dialysis patients with parathyroidectomy: Taiwan National Cohort Study. *J Nephrol* 2013;26:1143-50.
- Guglielmi KE. Women and ESRD: modalities, survival, unique considerations. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:411-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2013.05.003>
- Goldenstein PT, Elias RM, Pires de Freitas do Carmo L, Coelho FO, Magalhães LP, Antunes GL, et al. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study. *PLoS One* 2013;8:e68870. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068870>
- Sharma J, Raggi P, Kutner N, Bailey J, Zhang R, Huang Y, et al. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2012;214:400-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.046>