

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
ÍNDICE DE IMAGENS.....	4
DICIONÁRIO DE ACRÓNIMOS.....	5
RESUMO E PALAVRAS CHAVE.....	6
ABSTRACT AND KEY WORDS.....	7
I. INTRODUÇÃO.....	8
II. MATERIAL E MÉTODOS.....	9
III. EPIDEMIOLOGIA.....	10
IV. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS.....	15
a) Características do estado urémico.....	16
1- Anemia.....	16
2- Alterações do metabolismo mineral.....	17
3- Hiperactividade simpática.....	17
4- Alterações vasculares.....	19
5- Alterações da tensão arterial.....	22
6- Aumento do volume circulante.....	24
7- Diabetes mellitus.....	25
b) Consequências da combinação de factores clínico-patológicos.....	27
1- Sobrecarga de pressão e volume.....	27
2- Isquémia miocárdica.....	28
3- Alterações estruturais cardíacas.....	29

c)	Influência da diálise.....	33
1-	Hipotensão intra-dialítica.....	33
d)	Complicações.....	37
1-	Arritmias.....	37
2-	Insuficiência cardíaca	38
3-	Enfarte agudo do miocárdio	40
4-	Morte súbita	40
V.	FACTORES DE RISCO E SUA TRADUÇÃO CLÍNICA.....	42
1-	Hipertensão.....	43
2-	Hipotensão.....	43
3-	Apneia do sono.....	44
4-	Anemia.....	44
5-	Alterações cardíacas.....	44
6-	Alterações vasculares.....	46
7-	Doença coronária isquêmica.....	47
8-	Hipoalbuminémia.....	48
9-	Malnutrição.....	48
10-	Alterações metabólicas.....	48
11-	Dislipidémia.....	49
12-	Anormal homeostasia do metabolismo cálcio-fosfato.....	49
13-	Inflamação crónica.....	49
14-	Concentrações de norepinefrina e NPY.....	50
VI.	COMPARAÇÃO HEMODIÁLISE-DIÁLISE PERITONEAL.....	51
VII.	AVALIAÇÃO DO RISCO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA.....	54
1-	Anemia.....	57
2-	Hiperactividade simpática.....	58

3- Controlo do metabolismo cálcio-fosfato.....	59
4- Controlo metabólico.....	60
5- Dislipidémia.....	60
6- Stress oxidativo.....	62
7- Homocisteinémia.....	63
8- Inflamação crónica.....	63
9- Anti-hipertensores.....	63
10- Alterações da técnica de diálise.....	67
11- Revascularização.....	69
12- Desfibrilhador intra-cardíaco.....	70
13- Outros.....	70
VIII. CONCLUSÃO.....	71
AGRADECIMENTOS.....	73
REFERÊNCIAS.....	74

ÍNDICE DE IMAGENS

Figura 1- Mortalidade por idade, sexo e raça, na população geral e na sob diálise (adaptado de Parfrey, 2000).....	10
Tabela 1- Prevalência de alterações estruturais, aquando do início da diálise, em 432 doentes que posteriormente sobreviveram pelo menos 6 meses (adaptado de Parfrey, 2000).....	11
Figura 2- Mecanismos que originam a hiperactividade simpática (adaptado de Vonend, Rump <i>et al.</i> 2008).....	19
Figura 3- relação entre a TA pré-diálise e ocorrência de eventos CV (Adaptado de Santos and Peixoto, 2005).....	24
Figura 4- Mecanismos envolvidos no desenvolvimento de DCI em doentes renais crónicos (adaptado de Parfrey 2000).....	28
Figura 5- Mecanismo do desenvolvimento da miocardiopatia urémica (adaptado de Parfrey 2000).....	32
Figura 6- Respostas fisiológicas à HD possivelmente envolvidas na patogénese da hipotensão intradialítica (adaptado de McIntyre 2009).....	33
Figura 7- Sobrevida com e sem IC no início do tratamento dialítico (adaptado de Parfrey 2000).....	39
Figura 8 – Sobrevivência na presença de alterações estruturais cardíacas (adaptado de Parfrey 2000).....	46
Figura 9 – Diferenças a nível de atordoamento miocárdico entre diálise standard e diálise com biofeedback (adaptado de Selby and McIntyre 2007).....	68

DICIONÁRIO DE ACRÓNIMOS

AG – ácidos gordos

AVC – acidente vascular cerebral

ARA – Antagonista dos receptores da angiotensina II

ARMP – anormalidade regional do movimento da parede

BNP – *brain natriuretic peptide*

CML – célula muscular lisa

DCI - doença coronária isquémica

DCV - doença cardiovascular

DIC- desfibrilhador intra-cardíaco

DM – diabetes mellitus

DP – diálise peritoneal

DRT – doença renal terminal

EAM – enfarte agudo do miocárdio

ECG – electrocardiograma

FSMID – fluxo sanguíneo miocárdico intra-dialítico

Hb – hemoglobina

HD – hemodiálise

HID – hipotensão intradialítica

HT – hipertensão arterial

HVE – hipertrofia ventricular esquerda

IC/ICC – insuficiência cardíaca congestiva

IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina

NYHA – New York Heart Association

PCR – proteína-c-reactiva

PET – *positron emission tomography*

PS – pressão sanguínea

PTH – hormona paratiroideia

SNC – sistema nervoso central

SNS – sistema nervoso simpático

TA – tensão arterial

TFG – taxa de filtração glomerular

TSR – terapia de substituição renal

USRDS – US renal data system

VAE – volume auricular esquerdo

VE – ventrículo esquerdo

VOP – velocidade da onda de pulso

RESUMO

As doenças cardiovasculares são a maior causa de morte da população sob terapia de substituição da função renal. Esta população tem, inclusive, um risco de desenvolver patologia deste aparelho até 20 vezes superior ao da população geral. Este risco aumentado inicia-se desde fases precoces da doença renal crónica e vai-se agravando ao longo do tempo, acompanhando a progressão da mesma.

Os mecanismos através do qual se gera este risco elevado são decorrentes das características do estado urémico como a anemia, o aumento do volume extracelular, a calcificação arterial, entre outras, que, com o decorrer do tempo, vão gerar alterações estruturais e metabólicas a nível do miocárdio e dos vasos sanguíneos. Estas alterações colocam o aparelho cardiocirculatório numa posição fragilizada para responder a situações de stress hemodinâmico, como sobrecarga de volume e pressão ou hipotensão provocada pelo tratamento dialítico, podendo ocorrer, nesta situação, eventos cardiovasculares potencialmente fatais.

Esta revisão pretende, não só explicar os mecanismos que levam ao elevado risco sob o qual se encontra esta população particular, mas também analisar os factores de risco mais comuns e a sua tradução na clínica. São ainda referenciadas as terapêuticas que já demonstraram poder condicionar alguma diminuição deste risco e influenciar positivamente a morbidade e a mortalidade destes pacientes.

PALAVRAS CHAVE: doença renal crónica, risco cardiovascular, hemodiálise, diálise peritoneal, atordoamento miocárdico, sobrecarga de pressão e volume, calcificação medial.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the greatest cause of death in patients undergoing dialysis. This population also has a 20 fold higher risk of having this type of pathology, in comparison with the general population. This increased risk initiates in the early stages of chronic renal disease and worsens as the renal impairment progresses.

The mechanisms through which this increased risk is generated are due to the characteristics of the uremic state such as anemia, excessive extracellular fluid, arterial calcification and others, that slowly generate structural and metabolic changes in the myocardium and vessels. These changes put the cardiocirculatory system in a fragile position to overcome situations of hemodynamic stress such as volume and pressure overload or hypotension generated by the dialytic treatment, making it possible for potentially fatal cardiovascular events to occur.

This review intends, not only to explain the mechanisms that influence the increased risk that this group of patients is under, but also to evaluate the known risk factors and the therapeutic options that have already shown to be capable of reducing this risk and positively influence the morbidity and mortality of these patients.

KEY WORDS: chronic renal disease, cardiovascular risk, hemodialysis, peritoneal dialysis, myocardial stunning, volume and pressure overload, medial calcification.

I. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crónica é uma condição que perturba a vida de milhares de pessoas em todo o mundo. Existem vários factores que podem condicionar o aparecimento desta patologia. À medida que esta doença progride, a diminuição da função renal vai agravando gradualmente até um nível em que deixa de ser suficiente para o equilíbrio metabólico e hidroelectrolítico do corpo, instalando-se o estado urémico com todas as suas características e consequências. Fruto dos avanços tecnológicos, estão à disposição técnicas de substituição da função renal que permitem realizar artificialmente parte dos processos fisiológicos que ocorrem no rim e assim prolongar a vida aos doentes em causa.

A utilização destas técnicas, contudo, não é inócua para os doentes. Os processos de diálise, condicionam um conjunto de variações rápidas de iões e de volume que, em associação com as alterações metabólicas e estruturais relacionadas com o estado urémico, colocam a população em diálise sob grande risco de morbilidade e mortalidade precoce. De todos os sistemas, aquele que é mais atingido e do qual mais vezes resulta a morte do doente é o aparelho cardiovascular. As complicações ligadas a este sistema são responsáveis por cerca de 50% da mortalidade anual na população em diálise. Aqui interferem não só os factores de risco para a população em geral, como aqueles relacionados com o estado urémico e outros respeitantes ao processo de diálise em si.

Assim, este Trabalho Final de Mestrado, pretende explicar os mecanismos que condicionam o elevado risco cardiovascular nesta população e avançar a melhor abordagem terapêutica no sentido de reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida deste grupo populacional.

II. MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos e artigos de revisão, publicados e referenciados na MedLine/PubMED desde 2005 a 2010, com introdução das palavras-chave *cardiovascular risk in dialysis*. Foram também utilizados outros artigos, prévios a essa data, que pareceram relevantes para esta revisão.

III. EPIDEMIOLOGIA

Todos os anos 10-20% dos pacientes sob diálise morrem (Heerspink, Ninomiya *et al.* 2009). Esta elevada taxa de mortalidade é condicionada por uma combinação extensa de factores, no entanto, a mortalidade anual por doença cardiovascular (DCV) toma particular relevo. A taxa de mortalidade por causas CV é também bastante maior na população em diálise do que na população geral, sendo, na primeira, responsável por 42-50% das mortes anuais, e causa de um terço das hospitalizações (Parfrey 2000) (Heerspink, Ninomiya *et al.* 2009). Nos EUA, por exemplo, a taxa de mortalidade anual por doença cardiovascular nos pacientes em hemodiálise (HD) é de 9,5%, 35 vezes maior que na população geral (Levey, Beto *et al.* 1998).

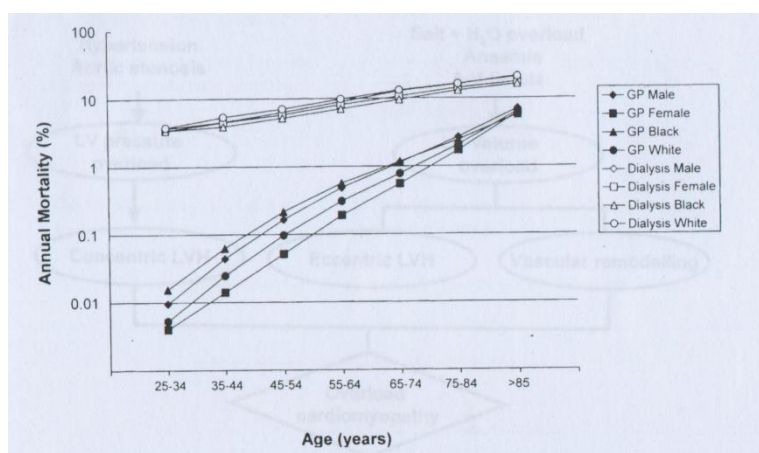


Fig1- Mortalidade por idade, sexo e raça, na população geral e na sob diálise (adaptado de Parfrey 2000)

A Doença renal crónica é considerada um dos maiores factores de risco para DCV, condicionando um risco até 20 vezes superior ao visível na população geral (Remppis and Ritz 2008).

A HD, por sua vez, é, segundo a USRDS, um factor de risco independente para insuficiência cardíaca, tanto “de novo” como recorrente. Isto assume uma gravidade

preocupante considerando que, em indivíduos dialisados, a mortalidade aos 2 anos, após diagnóstico de IC congestiva, é de 51% (McIntyre 2009).

Grande parte da mortalidade CV ocorre por morte súbita, que parece estar temporalmente relacionada com o procedimento de diálise (McIntyre 2009). Wanner, por sua vez, observou, no estudo 4D, que esta é também a principal causa de morte em diabéticos em diálise, tendo o estudo COMET observado que este facto se verificava mesmo para classes NYHA mais baixas (Remppis and Ritz 2008).

Como se sabe, grande parte do risco cardiovascular é gerado através de alterações estruturais a nível do coração, podendo a prevalência destas dar uma ideia da incidência do risco dentro da população sob terapia de substituição renal (TSR). Neste sentido, um estudo canadiano avaliou, através de ecocardiograma, as alterações estruturais cardíacas presentes, ao início da diálise. Usando apenas os dados de 432 doentes que sobreviveram pelo menos 6 meses sob tratamento (Parfrey, Foley *et al.* 1996), foram encontradas as seguintes alterações:

Hipertrofia concêntrica do VE	42%,
Hipertrofia excêntrica VE	23%
Dilatação isolada do VE	4%
Disfunção diastólica	16%
Ecocardiograma normal	APENAS 16%

Tabela 1- Prevalência de alterações estruturais cardíacas em 432 doentes, no início da diálise

(adaptado de Parfrey 2000)

Em França, foi realizado um outro estudo que, incidindo sobre pacientes em hemodiálise, determinou que a prevalência, ao início da diálise, de dilatação do VE seria na ordem de 38% e de disfunção sistólica seria cerca de 20%. Após 10 anos de hemodiálise, nos pacientes do mesmo grupo, a prevalência de hipertrofia do VE era já de 75% e 12% dos

doentes apresentavam fracção de ejeção reduzida (London 1992). Estes resultados são similares aos encontrados noutra estudo de seguimento que, ao fim de 2 anos de terapia, observou HVE em 74% dos pacientes (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000).

Por sua vez, em 55 pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua, normotensos e sob tratamento há 29 meses, foi observada uma alta prevalência de dilatação da aurícula esquerda e de hipertrofia do VE, sendo esta última principalmente devida a espessamento do septo. De realçar também, que a prevalência da hipertrofia do VE era baixa durante os primeiros 2-3 anos de tratamento, sendo muito maior naqueles tratados por mais de 5 anos (Parfrey 2000).

Os estudos atrás descritos demonstram que estas alterações estão presentes na DRC, mesmo antes de ser necessário tratamento dialítico e se agravam durante o decurso do tratamento.

Nos EUA, em 2000, a idade média de início de diálise foi 62,2 anos. A ausência de comorbilidades é, naturalmente, a excepção (Foley 2004). Dentro das habituais complicações cardiovasculares que surgem em doentes dialisados, são particularmente frequentes a IC (insuficiência cardíaca), o EAM (enfarte agudo do miocárdio), a DCI (doença coronária isquémica), o AVC (acidente vascular cerebral) e a doença arterial periférica (Guerin, Pannier *et al.* 2006).

A insuficiência cardíaca é o evento mais frequente nestes doentes, desenvolvendo-se em cerca de 25-50% dos doentes em hemodiálise (Selby and McIntyre 2007). Embora seja difícil perceber se estes doentes estão em verdadeira falência cardíaca ou apenas em sobrecarga de volume, qualquer uma destas condições reflecte uma curta esperança de vida (Harnett, Foley *et al.* 1995). As estimativas da USRDS sugerem que metade dos novos

dialisados terão, pelo menos, um episódio de insuficiência cardíaca nos primeiros 2 anos, uma taxa 3 vezes superior à da ocorrência de EAM (Foley 2004).

Nos registos dos EUA a prevalência de doença coronária isquémica, no início da diálise, era de 41% e de insuficiência cardíaca na ordem dos 40% (USRDS 1997).

Um estudo canadiano, multicêntrico e longitudinal, realizado em 11 centros, seguiu durante 2 anos, 822 pacientes a partir do início do tratamento de diálise, sendo 80% dos doentes, caucasianos e 29% diabéticos. Foi feita uma detalhada avaliação das comorbilidades, da qual resultaram taxas de prevalência de angina pectoris na ordem de 21%, de enfarte do miocárdio de 18%, de IC cerca de 35% e de doença vascular periférica 16% (Barrett, Parfrey *et al.* 1997).

O Canadian Hemodialysis Morbidity Study, de 1992, concluiu que existia uma probabilidade anual de enfarte do miocárdio ou angina a requerer hospitalização de 8%. Por sua vez a probabilidade anual de edema agudo do pulmão a requerer hospitalização seria de 10% (Churchill, Taylor *et al.* 1992). Outro estudo canadiano, que observou, durante 41 meses, doentes sem doença cardíaca isquémica no início da diálise, concluiu que a incidência de DCI “de novo” foi de 12%, o que significa uma incidência anual de 3,6% (Parfrey, Foley *et al.* 1996). No que diz respeito à IC, os resultados foram de 26 e 7,6%, respectivamente (Harnett, Foley *et al.* 1995).

No DMMS 2, estudo com 4024 doentes que iniciaram diálise nos EUA em 1996/97, mais de 50% tinham já doença CV instalada ou pré-existente. Além disso, num período de 2,2 anos, as taxas de eventos “de novo” foram: síndrome coronário agudo 10,2%, ICC 13,6%, EAM 2,2% e doença vascular periférica 14%. Também a mortalidade pós-EAM foi de 60%, enquanto na população geral era de 20% (Johnson, Craven *et al.* 2007).

Todos os estudos acima referidos atestam a elevada prevalência de alterações estruturais e eventos CV na população em diálise, assim como a sua reduzida sobrevida após a ocorrência dos mesmos.

IV. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

É fundamental compreender que as complicações cardiovasculares da doença renal crónica são mais comuns em doentes sob terapia de substituição renal, no entanto, estas estão já presentes em grande parte dos doentes em estádios mais precoces. Há dados que sugerem que mesmo a disfunção renal leve gera risco cardiovascular adicional. Estudos animais provaram que o estado urémico é vasculo e cardiotóxico (Foley 2004).

A alta prevalência de DCV no início da diálise demonstra que a fase pré-dialítica da doença renal crónica é um estado de alto risco cardiovascular. Isto pode dever-se à contribuição da diabetes mellitus e da hipertensão arterial na etiologia da doença renal terminal que, nos EUA, em 1996, foram a causa da DRT para 42 e 26% dos casos, respectivamente (USRDS 1998). Paralelamente, anomalias no metabolismo mineral e eritropoiese podem aparecer precocemente na evolução da DRC e, em combinação com a inflamação persistente, disfunção endotelial e stress oxidativo que caracterizam esta patologia, podem influenciar o risco cardiovascular (Fluck 2008).

A doença cardíaca sintomática resulta de problemas na estrutura e função do ventrículo esquerdo e na perfusão miocárdica, que se manifestam, respectivamente, através de edema pulmonar e angina/enfarte do miocárdio (Parfrey 2000). A doença subjacente progride através da acção combinada de vários mecanismos: HVE, formação de placas ateroscleróticas, diminuição da compliance arterial, disfunção endotelial e inflamação (Guerin, Pannier *et al.* 2006).

Dentro das habituais complicações cardiovasculares em doentes dialisados, a IC é a dominante em termos de frequência de eventos cardíacos. O conceito de insuficiência

cardíaca consiste na incapacidade cardíaca em manter uma circulação sanguínea suficiente para satisfazer as necessidades metabólicas do organismo. Este quadro clínico encontra-se também associado a disfunção endotelial, resistência à insulina, fraqueza músculo-esquelética, perturbações do sono e microinflamação, tudo isto com grande influência no prognóstico. A IC é, portanto, uma doença sistémica que envolve não só o miocárdio, mas activa uma cascata humoral e neuronal contra-regulada que envolve o metabolismo, a expressão de genes, o balanço autonómico e a microinflamação (Remppis and Ritz 2008).

A aterosclerose complicada não é, portanto, a principal causa de morte nos doentes em diálise, sendo-o a morte súbita e a insuficiência cardíaca (McIntyre 2010). Isto indica que falência cardíaca acelerada é mais característica da urémia que a aterosclerose avançada (Foley 2004). De realçar que o desenvolvimento ou agravamento da IC está particularmente associada a uma muito curta sobrevida (McIntyre 2010).

Nesta secção serão abordados individualmente os principais mecanismos envolvidos na exacerbação do risco CV e explicada a complicada interacção entre eles.

a) CARACTERÍSTICAS DO ESTADO URÉMICO :

1- ANEMIA

Ocorre uma diminuição significativa da hemoglobina quando a clearance de creatinina diminui abaixo de 70 ml/min em homens e 50 ml/min em mulheres. A prevalência da anemia aumenta de 1% com TFG a 60 ml/min para 33% com TFG a 15 ml/min, sendo ainda superior quando se atinge o estágio 5 da doença renal crónica (Astor, Muntner et al. 2002). A anemia provoca, como se sabe, um maior trabalho cardíaco de modo a aumentar o débito cardíaco e

evitar que a diminuição da hemoglobina condicione uma menor oxigenação. Este maior trabalho cardíaco poderá levar ao aumento da massa e/ou dilatação do ventrículo esquerdo, falência cardíaca e morte (Fluck 2008).

2- ALTERAÇÕES DO METABOLISMO MINERAL

Também a PTH, o cálcio e o fosfato podem ser anormais já numa fase precoce da DRC. Estas alterações no metabolismo mineral estão relacionadas com a calcificação e remodelação vascular, que são factores de risco cardiovasculares não tradicionais (Fluck 2008).

O hiperparatiroidismo gerado pelos baixos níveis de cálcio pode gerar graves perturbações da bioenergética miocárdica e levar a isquémia do mesmo (Massry and Smogorzewski 1994). O aumento da PTH foi também associado com dislipidémia e hipertrofia do VE, ao mesmo tempo que contribui para fibrose intersticial miocárdica. Esta, quando extensa pode ser responsável pela atenuação da resposta hipertrófica à sobrecarga de pressão e contribuir, assim, para o desenvolvimento de miocardiopatia dilatada e consequente IC (Parfrey 2000).

3- HIPERACTIVIDADE SIMPÁTICA:

A lesão progressiva dos rins leva à activação do sistema nervoso simpático através da inibição do óxido nítrico, seguido por aumento da angiotensina II, o que leva a hiperactividade deste sistema ao nível central. Não estão clarificados os sinais através dos quais o rim procede a esta activação mas a renalase pode estar envolvida em todo este processo. Esta aminoxidase FAD dependente, participa na degradação dos neurotransmissores

do SNS, norepinefrina, epinefrina e dopamina e a sua concentração sérica em doentes em HD é 100 vezes menor do que a concentração no plasma de uma pessoa saudável. Esta hiperactividade simpática foi observada em vários modelos experimentais de lesão renal, principalmente em nefrectomia sub-total. Também a nível dos rins lesados há maior actividade simpática aferente, que pode, em certos casos, ser corrigida por nefrectomia bilateral. Esta hiperactividade, baseada em altos níveis de norepinefrina, está associada a elevada mortalidade em HD (Santos and Peixoto 2005) (Vonend, Rump *et al.* 2008).

Na insuficiência renal crónica, observa-se um aumento da libertação de norepinefrina, independente do SNC, sugerindo disfunção pré-sináptica. Observou-se também, a nível do hipotálamo, um autotfeedback anormal quando em estado urémico, a adicionar à modulação da angiotensina II sobre a actividade simpática (Vonend, Rump *et al.* 2008). Estes dois sistemas activam-se reciprocamente a vários níveis, inclusivamente a nível central, no hipotálamo. Se este circuito de stress é cronicamente activado, vai ocorrer uma degradação morfológica e funcional de órgãos periféricos, resultando em comorbilidades sistémicas. De realçar que uma excessiva aferência simpática ao SNC é visível também em pacientes com função renal “apenas” moderadamente diminuída. Isto explica que num estágio precoce de insuficiência renal se comecem a ver padrões complexos de comorbilidades, em tudo semelhantes aos observados na doença renal terminal. É de realçar, também, o papel da diminuição do NO e do aumento do stress oxidativo que sensibilizam os órgãos para o dano gerado pela hiperactividade simpática (Remppis and Ritz 2008).

Há também provas científicas de menor responsividade dos receptores alfa e beta na falência renal. Em pacientes urémicos, os efeitos da activação simpática em órgãos-alvo são complicados por polineuropatia autossómica (deservação e hipersensibilidade focal às catecolaminas) e diminuição da concentração de NO (por inibição da NO-sintetase a nível do endotélio devido a acumulação de dimetil-L-arginina assimétrica) (Koomans, Blankestijn *et*

al. 2004). A maioria dos doentes renais crónicos têm a referida polineuropatia, subtil ou sintomática. Como o coração está sob o controlo do sistema nervoso autónomo, o consequente desequilíbrio gerado pelo exagerado fluxo simpático e pela diminuição do tónus vagal, tem impacto crítico na função cardíaca e na estabilidade eléctrica. Pacientes nesta situação podem ter isquémia silenciosa, aumento da prevalência da apneia do sono e, em especial, taquicardia ventricular devido a prolongamento do intervalo QTc (Remppis and Ritz 2008).

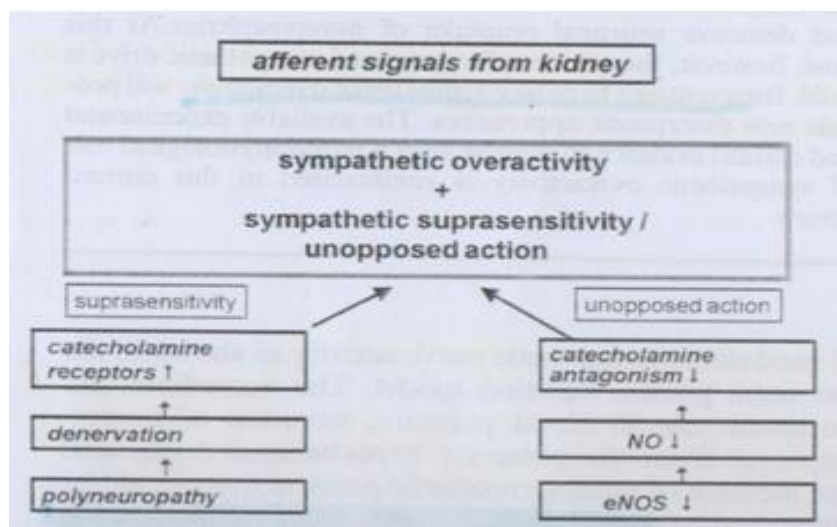


Fig 2- Mecanismos que originam a hiperactividade simpática (adaptado de Vonend, Rump *et al.* 2008)

4- ALTERAÇÕES VASCULARES

Muitos doentes têm já lesões vasculares significativas antes de iniciarem a diálise. Em muitos deles, principalmente idosos, pode ser mesmo a causa primária de falência renal (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000). Nos doentes renais terminais, a rigidez arterial está aumentada e é devida à aceleração do processo de envelhecimento arterial, nomeadamente dilatação e aumento da espessura da parede das artérias de grande calibre. Este aumento acelerado da rigidez das grandes artérias é visível em doentes renais terminais e em doentes com metabolismo da glicose alterado ou diabetes mellitus (DM) tipo II (Guerin, Pannier *et al.*

2006). No caso do estado urémico este agravamento parece estar relacionado com lesão crónica da parede dos vasos, factores pró-trombóticos, interações lipoproteicas, proliferação de músculo liso, aumento do stress oxidativo e hiperhomocisteinémia (Parfrey 2000). Estudos ecográficos mostraram muito maior prevalência de placas calcificadas em DRT do que em pacientes de controlo com a mesma idade (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000).

A calcificação arterial pode acontecer de duas formas:

A) Calcificação Intimal- que ocorre quando há depósito de minerais no contexto de placas ateroscleróticas, na íntima da parede arterial. É um processo associado à aterosclerose comum, encontrada na população geral e não relacionada com DRC.

B) Calcificação Medial (esclerose de Monckeberg ou calcinose medial)- caracterizada por deposição difusa de mineral na camada média da parede arterial. É comum ao envelhecimento na população em geral mas muito mais pronunciada em perturbações como Síndrome Metabólico, Diabetes Mellitus e DRC. Este tipo de calcificação influencia a morbilidade e mortalidade promovendo endurecimento arterial e perda progressiva das propriedades elásticas da mesma (Guerin, Pannier *et al.* 2006).

A remodelação arterial, visível em doentes no início da terapia renal de substituição, é similar nos doentes em hemodiálise e em diálise peritoneal, o que sugere que factores não-hemodinâmicos têm alguma influência na fisiopatologia das complicações vasculares.

Recentes estudos mostraram que a calcificação arterial é um processo regulado por constituintes do plasma, que devem manter os minerais solúveis e impedir a sua deposição nos tecidos. Dados apontam para que a ocorrência deste fenómeno se deva à expressão, nos tecidos arteriais, de proteínas habitualmente envolvidas no metabolismo do osso (osteopontina nomeadamente), reflectindo mudanças no fenótipo das células musculares lisas vasculares (Shanahan, Cary *et al.* 1999), que se transformam em células capazes de

calcificação. São formados nódulos semelhantes aos formados pelos osteoblastos, produzidas proteínas associadas e formadas vesículas da matriz. Um processo semelhante ocorre na calcificação da túnica média em diabéticos. A hiperfosfatémia e um produto cálcio x fósforo elevado foram associados ao desenvolvimento deste tipo de calcificação. Experiências in vitro, através de incubação de células musculares lisas (CMLs) em soro urémico e em soro normal, determinaram que o soro urémico induzia mais mineralização que soro normal, conseguindo o primeiro, apesar da baixa concentração de fósforo, aumentar a expressão de osteopontina. A adição de fósforo a este soro não gerou maior expressão da osteopontina, o que também aponta para que outros factores urémicos, que não a hiperfosfatémia, estejam envolvidos no desenvolvimento de calcificação vascular (Reslerova and Moe 2003). A transformação das células musculares lisas em células semelhantes a osteoblastos foi ainda associada, in-vitro, a lipoproteína de baixa densidade oxidada, PTH, vitamina D, função endotelial alterada (níveis plasmáticos de endotelina), tabaco e hiperomocisteinémia, esta última, com dados contraditórios (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000) (Reslerova and Moe 2003).

O aumento da rigidez arterial, gera impedância do fluxo aórtico (entidade que define a dificuldade de saída do fluxo do VE e depende das resistências periféricas, propriedades viscoelásticas da aorta e artérias centrais e forças de inércia representadas pela massa de sangue na aorta e VE) (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000) e, devido ao efeito directo sobre a amplitude da onda de pressão propulsiva e tempo da onda de reflexão, tem múltiplo impacto sobre a estrutura e função do ventrículo esquerdo. A rigidez aórtica é o maior determinante do aumento da pressão arterial sistólica e da pressão de pulso, e do conseqüente aumento do pós-carga do VE, contribuindo assim, para hipertrofia do ventrículo em causa, o aumento do consumo de oxigénio e para a diminuição do relaxamento ventricular (Nitta, Akiba *et al.* 2004). A baixa pressão diastólica, outra das conseqüências do enrijecimento arterial e tempo da onda de reflexão alterado, é responsável por menor pressão de perfusão coronária. Esta

perda de elasticidade das artérias, que ocorre antes da instalação da doença clínica, progride com a evolução da doença renal crónica (Guerin, Pannier *et al.* 2006). Este enrijecimento das grandes artérias é uma das características mais importantes do estado urémico e um forte indicador de mortalidade (Foley 2004).

Também a crónica sobrecarga de volume/fluxo cria condições para remodelação vascular, existindo estudos que apontam para uma relação entre diâmetros da aorta e carótida comum com a velocidade e volume de ejeção sistólica a partir do VE (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000).

A doença arterial emergiu como a principal causa de mortalidade CV em pacientes com DRC. A aterosclerose, caracterizada por placas ou lesões oclusivas é responsável por doença coronária e doença arterial periférica. As principais causas de morte, neste grupo, são a insuficiência cardíaca e a morte súbita e, provavelmente, resultam, pelo menos em parte, de aterosclerose, que condiciona hipertrofia ventricular esquerda (induzida por sobrecarga de pressão) e perfusão miocárdica anormal (Guerin, Pannier *et al.* 2006).

5- ALTERAÇÕES DA TENSÃO ARTERIAL

A natureza intermitente dos tratamentos de HD e as alargadas flutuações do volume extracelular durante e entre as sessões, dão um perfil único à TA destes doentes. Para abordar este assunto foram realizados vários estudos, de entre os quais um, em que a TA de 71 pacientes estáveis, em HD, foi monitorizada durante um período interdialítico de 44h. Daqui resultou a percepção de que a pressão arterial destes doentes sofria uma elevação significativa no período interdialítico, independentemente da altura do dia em que eram realizados os tratamentos (Santos, Mendes *et al.* 2003). Outro estudo, por sua vez, notou que as tendências da TA intradialíticas influenciam os níveis de TA interdialíticos (Mendes, Santos *et al.* 2003).

A prevalência de hipertensão em pacientes em diálise chega aos 90%. Num estudo sobre 2535 pacientes em HD, foi avaliada a prevalência de HT, definida como TA pré-dialítica $> 150/85$ ou uso regular de anti-hipertensores. Observou-se que 86% destes doentes tinha hipertensão, 70% dos quais descontrolada, e esta prevalência não era afectada quer pela raça quer pela idade (Agarwal, Nissenson *et al.* 2003). Segundo o relatório do “Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients” (CREED), após ajustes para massa e função ventricular, é observável uma proporcionalidade directa entre TA, pressão de pulso e eventos cardiovasculares (Zoccali 2003). Num período inicial, a HT resulta em HVE, doença coronária “de novo” e insuficiência cardíaca, no entanto, sem efeito directo na mortalidade. Contudo, após um período de pelo menos 5 anos, a HT readquire uma relação directa com eventos cardiovasculares e mortalidade (Mazzuchi, Carbonell *et al.* 2000).

Num estudo sobre 405 pacientes em HD que sobreviveram pelo menos dois anos, a mortalidade foi estratificada em precoce, no 3º e 4º anos, e tardia, após 5º ano. A relação encontrada entre a TA e a mortalidade precoce corresponde a epidemiologia reversa, com a forma gráfica de uma hipérbole (em U), sendo maior tanto para pressões elevadas como para baixas pressões. Por sua vez, a mortalidade tardia apenas tem relação com a tensão arterial elevada (Mazzuchi, Carbonell *et al.* 2000). A reforçar estes resultados estão os dados do DOPPS que indicam que a hipertensão é protectora para a mortalidade até 1 ano mas não a partir daí. Estes dados sugerem que a hipertensão pode necessitar de tempo para exercer os seus efeitos nocivos sobre a doença cardiovascular e a mortalidade destes doentes. Uma relação entre uma alta pressão de pulso (reflexo de endurecimento das grandes artérias) e mortalidade é também apreciável, sendo a primeira considerada um forte indicador para a ocorrência de eventos cardíacos fatais (Klassen, Lowrie *et al.* 2002).

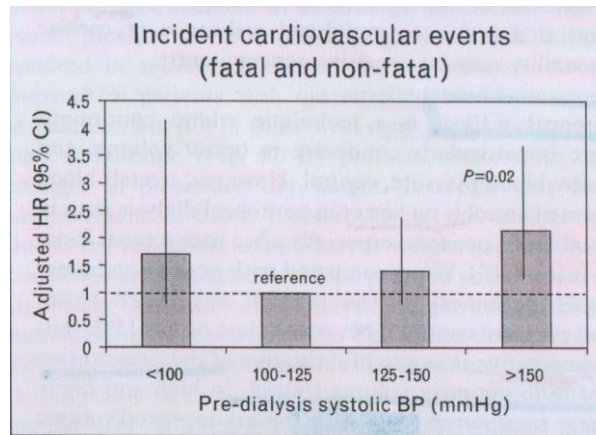


Fig 3- Relação entre a TA pré-diálise e ocorrência de eventos CV (Adaptado de Santos and Peixoto, 2005)

Outro estudo observou uma associação entre TA médias elevadas e HVE ecocardiográfica, DCI “de novo” e IC “de novo”. Neste estudo a insuficiência cardíaca precedia dois terços das mortes e a diminuição da TA era comum após a instalação de IC. Esta hipotensão relativa era um bom indicador de prognóstico que apontava para elevado risco de morte CV. Estes dados sugerem que a associação adversa da hipertensão com a mortalidade seja em parte mascarada pelas altas taxas de insuficiência cardíaca e pela hipotensão que se instala após esta e antes da morte (Foley 2004).

6- AUMENTO VOLUME CIRCULANTE

A expansão do volume extracelular tem um papel muito importante na patogênese da HT na hemodiálise. No entanto existem outros aspectos que influenciam a resistência periférica ou contractilidade cardíaca que também podem ter influência concomitante (Santos and Peixoto 2005).

Historicamente a concentração de sódio do dialisado tem vindo a ser gradualmente aumentada para prevenir sintomas relacionados com a HD, que se tornaram frequentes quando as sessões foram encurtadas e as taxas de filtração aumentadas. Este aumento da

concentração de sódio resultou em excessivo ganho de peso interdialítico e hipertensão. Paralelamente, os pacientes em HD mantêm os seus níveis de sódio plasmático em intervalos apertados ao longo de grandes períodos e parecem ter inclusivamente um nível osmolar individual (Lopot, Blaha *et al.* 1992). Assim, a prática comum de concentração de Na⁺ standard de 140 mEq/L do dialisado resulta na transferência desnecessária de sódio do dialisado para o plasma em muitos dos pacientes, com o correspondente aumento do volume extracelular (Santos and Peixoto 2005).

Levin *e al.* demonstraram, inclusivamente, que o ganho de peso interdialítico e a pressão sanguínea estão relacionadas com o gradiente de Na⁺ (Levin, Zhu *et al.* 2001). Num estudo, foi analisada a concentração de sódio pré-dialítica em 37 doentes, dos quais 27 tinham uma concentração inferior à concentração padrão de 140mEq/L. A concentração do dialisado foi igualada à concentração pré-diálise do plasma e resultando em significativas reduções do ganho de peso interdialítico, da sede interdialítica e de episódios de hipotensão. Em pacientes que apresentavam, à partida, TA descontrolada (> 150/85), verificou-se também uma redução significativa da TA pré-dialítica. Na diálise peritoneal estas tendências também são observáveis, embora aqui estejam mais relacionadas com aumento da remoção de sódio e água.

Além da evidente influência na sobrecarga de volume e maior débito cardíaco, o sódio aumenta também as resistências vasculares periféricas, através de aumento do cálcio intracelular e da acção do SN Simpático. (Santos and Peixoto 2005).

7- DIABETES MELLITUS

DM é a principal causa de doença renal terminal e sendo, também, uma doença do metabolismo da glucose e dos ácidos gordos, vai influenciar a flexibilidade do miocárdio. Em

condições normais, o miocárdio, perante a hipóxia, mudaria o substrato energético de ácidos gordos (AG) para glucose (de metabolismo aeróbio para anaeróbio). No entanto, no caso dos diabéticos, o miocárdio está adaptado ao estado hiperglicémico e hiperlipídico, havendo maior expressão de proteínas metabolizadoras de AG e maior dependência do metabolismo dos mesmos. Isto implica maior oxidação na mitocôndria e maior expressão de proteínas desacopladoras neste organelo, resultando numa menor produção de ATP por molécula de oxigénio. Portanto, na síndrome coronária aguda, o coração do paciente diabético, não tem a capacidade de se adaptar e mudar o tipo de combustível celular, o que confere uma muito menor tolerância à isquémia, reflectida pela elevação das troponinas. Embora em menor grau, este mecanismo está presente também no estado urémico na ausência de diabetes, pois este é só por si um estado de resistência à insulina. Assim, a captação de glucose dependente da insulina está reduzida, o que junto com a desproporção miócitos-capilares, gera um desequilíbrio entre necessidade e fornecimento de oxigénio em caso de stress hemodinâmico (Remppis and Ritz 2008).

Nos diabéticos, a doença coronária instalada aquando do início da diálise é mais intensa do que nos não-diabéticos (Valsania, Zarich *et al.* 1991). Também o índice de massa do VE é maior em hipertensos diabéticos do que em pacientes não diabéticos, com hipertensão equivalente (Grossman, Shemesh *et al.* 1992). Resultados idênticos foram encontrados em autópsias, no que diz respeito à extensão da fibrose miocárdica (van Hoeven and Factor 1990). Num estudo ecocardiográfico canadiano, doentes diabéticos tinham prevalências superiores de hipertrofia VE concêntrica (50% vs 38%), DCI sintomática (32% vs 18%) e falência cardíaca (48% vs 24%) em comparação com os doentes não diabéticos (Foley, Culleton *et al.* 1997).

B) CONSEQUÊNCIAS DA COMBINAÇÃO DE FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS

1- SOBRECARGA DE PRESSÃO E VOLUME

A cardiomiopatia do estado urémico resulta de sobrecarga de pressão e/ou volume do ventrículo esquerdo. A hipertensão e a estenose aórtica geram sobrecarga de pressão, que condiciona hipertrofia concêntrica do VE com hipertrofia dos miócitos e pequena variação do volume do ventrículo. Por sua lado, a sobrecarga de volume é atribuída ao excesso de água e sal, anemia e/ou fístula artério-venosa, condicionando assim uma hipertrofia excêntrica com aumento do comprimento dos miócitos e aumento do volume do ventrículo esquerdo (London, Guerin *et al.* 1996). Esta constante sobrecarga durante a diálise, é acompanhada de morte miocitária, fibrose miocárdica, diminuição da densidade capilar e perfusão coronária reduzida (London and Parfrey 1997). Morte miocitária adicional pode ser condicionada pela diminuição da perfusão de grandes e pequenos vasos coronários, hiperparatiroidismo, nutrição e outros factores associados à urémia. Isto condiciona dilatação do VE e adicional hipertrofia compensatória. Este conjunto de alterações pode manifestar-se por apenas disfunção diastólica devida à redução da compliance do VE ou progredir para disfunção sistólica, já com diminuída capacidade contráctil. Esta última situação ocorre normalmente em estádios mais tardios de miocardiopatia de sobrecarga, já com morte miocitária extensa e diminuída perfusão coronária, às quais se juntam potenciais efeitos anti-inotrópicos das toxinas urémicas. Assim sendo, a ocorrência de estenose das coronárias em simultâneo com a presença de miocardiopatia de sobrecarga severa, tende a ter resultados devastadores (Parfrey 2000).

As principais consequências da sobrecarga de pressão são o desenvolvimento de HVE e a alteração da pressão de perfusão coronária. Como a resistência periférica total não está,

normalmente, alterada em pacientes em diálise, as causas da sobrecarga são mudanças nas propriedades viscoelásticas e geométricas do sistema arterial (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000).

2- ISQUÉMIA MIOCÁRDICA

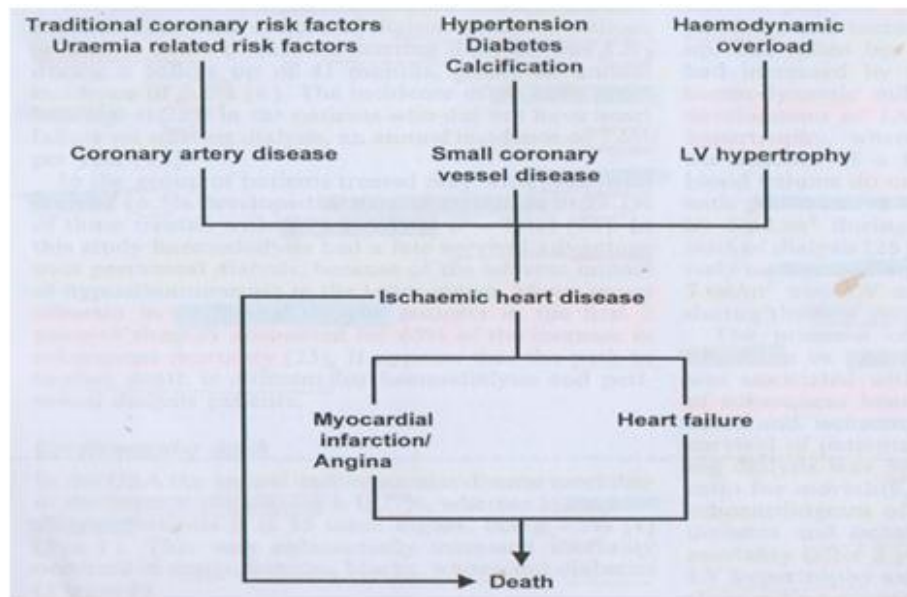


Fig 4- Mecanismos envolvidos no desenvolvimento de DCI em doentes renais crônicos (adaptado de Parfrey 2000)

Em 25-30% dos doentes em hemodiálise com sintomas isquêmicos, estes não são consequência esperada de aterosclerose, mas sim resultado da combinação de factores como miocardiopatia, doença dos pequenos vasos (causada por HT, DM e deposição de cálcio e fosfatos), densidade capilar reduzida e bioenergética miocitária anormal (London and Parfrey 1997). Outras causas dos sintomas isquêmicos poderão ser o espessamento fibroelástico da aorta e a reduzida compliance arterial associada a remodelação arterial não-aterosclerótica (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000).

Os pacientes em HD são particularmente sensíveis a isquémia miocárdica devido a vários mecanismos, entre os quais alterações dos pequenos vasos coronários, o ateroma coronário, uma vasoregulação deficiente e compliance arterial periférica diminuída (McIntyre

2010), que resultam em diminuição da reserva coronária. Isto pode ser devido a HVE (presente 75% dos pacientes em diálise), que está associada a desproporção capilares-miócitos e/ou a aumento da rigidez arterial periférica, e tem um efeito negativo a nível da perfusão miocárdica, diminuindo o limiar isquémico. Juntas, estas duas alterações major, condicionam uma acentuada propensão para fluxo sanguíneo miocárdico diminuído, particularmente subendocárdico. Pacientes em HD exibem, caracteristicamente, controlo da TA deficiente face às exigências da ultrafiltração. Isto deve-se a uma sensibilidade barorreflexa deficiente, o que resulta numa relação directa entre alterações do volume vascular e alterações do débito cardíaco, durante um tratamento dialítico. Esta deficiência barorreflexa deixa a performance cardíaca demasiado dependente do volume intravascular, em pacientes onde a perfusão tecidual está já demasiado dependente da pressão (McIntyre 2010).

3- ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS CARDÍACAS

A HVE está quase invariavelmente presente em pacientes em diálise, mais precisamente em 80%, estando igualmente distribuída por hipertrofia concêntrica e excêntrica. Nos modelos experimentais está presente, mesmo na ausência de estímulos hemodinâmicos (pré-carga ou pós-carga aumentadas), sugerindo um processo de remodelação inapropriada do coração. Hipertensão arterial, actividade neuro-hormonal, expansão de volume, anemia, stress oxidativo e hiperparatiroidismo secundário (estes dois últimos relacionados com a urémia) são, todos, factores importantes na génese de HVE. Esta hipertrofia agrava-se na DRT, devido ao aumento da pós-carga gerada pela perda das propriedades elásticas das artérias windkessel devidas ao dano estrutural e à calcificação da média arterial (Remppis and Ritz 2008).

A HVE é um mecanismo de adaptação ao aumento do trabalho cardíaco. O estiramento das fibras miocárdicas gera maior stress de tensão do VE, o que provoca maior libertação de neurotransmissores ou substâncias vasoactivas que se pensa favorecerem o crescimento miocitário. Esta hipertrofia começa por ser benéfica, mas com o decorrer do tempo acaba por se tornar prejudicial. Numa primeira fase de adaptação compensada, aumenta o número de sarcómeros, o que melhora a capacidade de trabalho, poupa energia e permite manter a função sistólica normal durante algum tempo, apesar da função diastólica estar alterada. Entretanto a sobrecarga cardíaca continua, e atinge-se uma fase “não-adaptativa”, em que os miócitos deixam de conseguir equilibrar gasto/produção de energia. Gera-se, assim, um deficit crónico de energia que origina a morte acelerada de miócitos, levando ao aumento da matriz extracelular e do colagénio, o que permite a manutenção da eficiência mecânica, contudo, à custa de deficiente enchimento diastólico (Katz 1990).

São 3 os factores hemodinâmicos envolvidos na hipertrofia cardíaca: volume de débito elevado e estado de alto débito hiperkinético (sobrecarga de volume), aumento da oposição à ejeção do VE (sobrecarga de pressão) e aumento da frequência cardíaca (Harnett, Kent *et al.* 1994).

A HVE tem um padrão específico de acordo com o factor desencadeante: A) sobrecarga de pressão – HT concêntrica, que gera adição paralela de sarcómeros, com aumento da espessura da parede e raio da câmara normal; B) sobrecarga de volume – HT excêntrica, sendo a adição dos sarcómeros primeiro em série e depois em paralelo, o que resulta em alargamento da câmara e aumento da espessura suficiente para compensar o aumento do raio (Grossman 1980). O tipo de HVE também pode ser influenciado pela idade, raça, diabetes, doenças sistémicas ou falência renal (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000).

A sobrecarga de volume e fluxo é caracterizada por aumento do volume de ejeção sistólica e débito cardíaco, associados ao aumento do volume VE no final da diástole (Harnett, Kent *et al.* 1994).

As dimensões internas do VE, o volume de ejeção sistólica e a pressão final diastólica estão directamente relacionados com o volume de sangue circulante. Existe também, uma relação directa entre mudanças no peso interdialítico e a massa do VE assim como com o volume de ejeção sistólica (London, Marchais *et al.* 1991). Uma progressiva e franca dilatação do VE é observada na fase “não-adaptativa” da HVE, seja qual for a causa, levando a diminuição da função sistólica com sinais de IC e/ou doença cardíaca isquémica (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000).

Observou-se que outros factores não hemodinâmicos influenciam estas alterações estruturais, como por exemplo a PTH, que tem um papel promotor da fibrinogénese cardíaca e activação de fibroblastos (Amann, Ritz *et al.* 1994), podendo esta fibrose justificar o desenvolvimento de hipertrofia inadequada com persistência de elevado stress sistólico (London, Fabiani *et al.* 1987). Por sua vez, Demuth associou o aumento de endotelina no plasma com HVE, sendo que, inclusivamente, o uso de antagonistas dos receptores da endotelina foi capaz de atenuar o desenvolvimento de hipertrofia miocárdica em ratos (Demuth, Blacher *et al.* 1998). Também a hipoalbuminémia, que pode reflectir um estado inflamatório, foi, por sua vez, associada ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca na dilatação progressiva do VE, à presença de placas ateromatosas e a função endotelial anormal (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000).

O volume auricular esquerdo (VAE) é também um indicador de risco CV nos doentes em HD. O aumento deste volume é condicionado por sobrecarga de volume vascular e disfunção sistólica progressiva. Foi estudada a relação entre VAE (indexado à altura) e

anomalias regionais do movimento da parede (ARMPs) do VE e concluiu-se que este está aumentado duas vezes em 60% dos pacientes que desenvolveram atordoamento miocárdico, estando o grau de aumento do VAE correlacionado com o nº de ARMPs do VE e com a idade cronológica. Isto aponta para que a anteriormente referida relação entre aumento do VAE e uma menor sobrevivência, seja mediada por uma maior propensão para lesão cardíaca isquémica induzida pela HD recorrente, com as sabidas consequências a nível da performance cardíaca (McIntyre 2010).

A remodelação hipertrófica implica, além de hipertrofia miocardiocitária, fibrose intersticial e doença de pequenos vasos, sendo que este conjunto de anormalidades vai condicionar compromisso da função sistólica contráctil e da diastólica, instabilidade eléctrica, anomalias metabólicas e diminuição da resistência à isquémia. Todos factores condicionam mau prognóstico (Remppis and Ritz 2008).

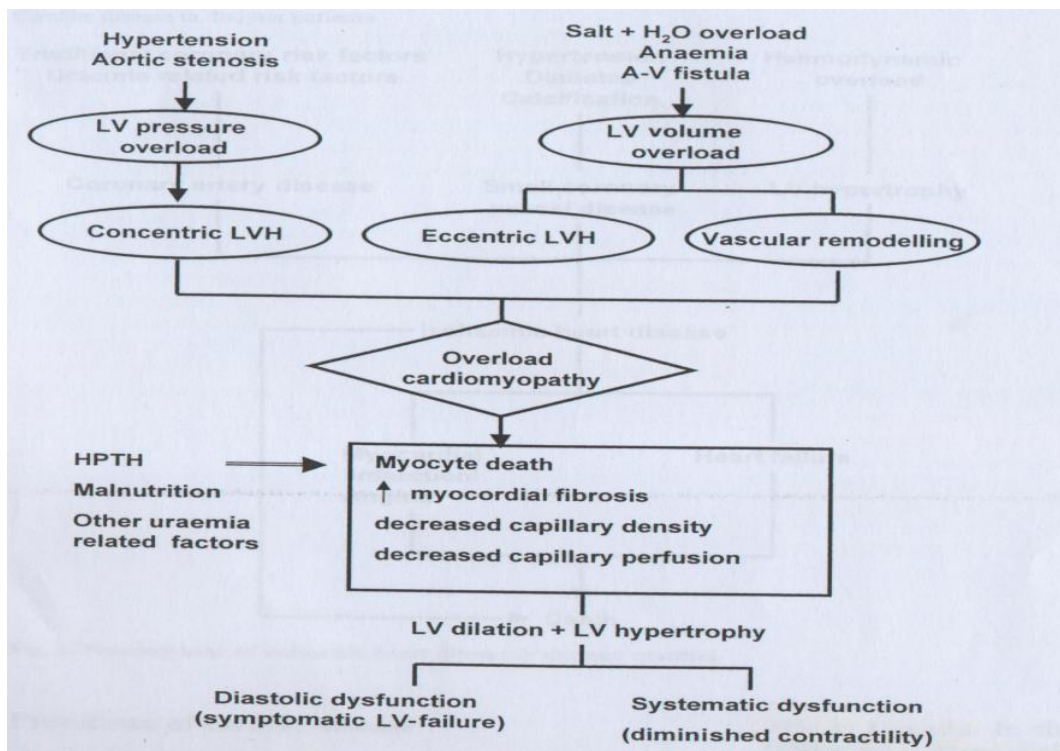


Fig 5- Mecanismo do desenvolvimento da miocardiopatia urémica (adaptado de Parfrey 2000)

C) INFLUÊNCIA DA DIÁLISE:

➤ HIPOTENSÃO INTRADIALÍTICA

Há muito que se suspeita que a HD possa provocar isquemia miocárdica, sendo que as primeiras evidências de depressão silenciosa do segmento ST datam de 1989 (Zuber, Steinmann et al. 1989). Tratamentos curtos e intermitentes de HD têm significativos efeitos hemodinâmicos e estima-se que 20-30% sejam complicados com hipotensão intradialítica (Bos, Bruin et al. 2000).

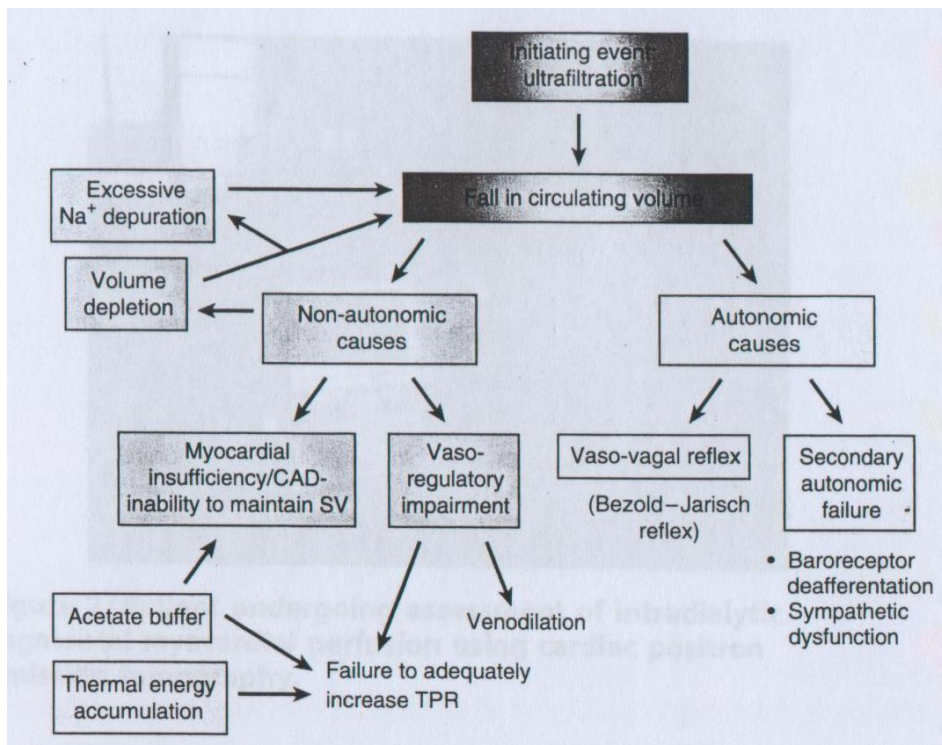


Fig 6- Respostas fisiológicas à HD possivelmente envolvidas na patogênese da hipotensão intra-dialítica

(adaptado de McIntyre 2009)

Vários estudos, integrando dados de ECG, imagiologia de perfusão e marcadores bioquímicos de lesão cardíaca, já demonstraram a ocorrência de depressão silenciosa do segmento ST durante a diálise, e determinaram a ocorrência deste fenômeno em 15-40% dos tratamentos (Selby and McIntyre 2007). Num destes estudos foi avaliada a perfusão

sanguínea do miocárdio através de PET com sestamibi, num grupo de 10 pacientes, sem doença coronária conhecida, dos quais 7 revelaram isquémia durante o tratamento dialítico, sendo que apenas 3 revelaram depressão do segmento ST. Estes dados sugerem que, inclusivamente, a avaliação através de ECG pode não revelar a totalidade de casos em que a isquémia ocorre (Singh, Langer *et al.* 1994).

A isquémia miocárdica transitória pode conduzir a atordoamento miocárdico, fenómeno que consiste numa disfunção do miocárdio induzida pela falta de oxigenação e que persiste durante algum tempo (estudos apontam para cerca de 30 minutos) após retoma da irrigação normal. Estudos mostraram que a severidade da disfunção é proporcional à intensidade da redução do afluxo de sangue e que episódios repetitivos de isquémia podem ser cumulativos, levando a disfunção prolongada do ventrículo esquerdo, hibernação miocárdica. Este pode ser um dos mecanismos causadores da insuficiência cardíaca (Braunwald and Kloner 1982), especialmente se a agressão isquémica se repete pelo menos 3 vezes por semana, como na HD standard. A reforçar estes dados está o facto de os transplantados terem menores índices de mortalidade cardiovascular do que os que permanecem em diálise. Também a função ventricular esquerda melhora após o transplante, sendo a melhoria tanto maior quanto menor for o tempo em que o doente esteve em diálise antes da cirurgia (Wali, Wang *et al.* 2005). Adicionalmente, a fibrose que caracteriza a cardiomiopatia do estado urémico, partilha características histológicas com áreas de miocárdio hibernante em pacientes não dialisados (Selby and McIntyre 2007).

Episódios repetitivos de isquémia levam a um espectro de doença que passa de atordoamento para hibernação miocárdica e acaba em remodelação e fibrose, com perda de função contráctil permanente (Barnes, Dutka *et al.* 2002). Há evidências de que o miocárdio hibernante é particularmente vulnerável a aumentos na necessidade ou diminuição do fornecimento de oxigénio, assim como ao stress hemodinâmico condicionado pela HD.

Assim, os episódios de isquemia recorrentes precipitados pela HD podem ter consequências negativas ainda mais extensas neste campo, com lesão miocárdica adicional e eventual inviabilidade do mesmo, com a conseqüente diminuição irreversível da função ventricular esquerda (Braunwald and Rutherford 1986).

A isquemia induzida pela diálise pode ser estudada ecocardiograficamente através de ARMPs do VE que cessam após o final do stress hemodinâmico da HD. O desenvolvimento de ARMPs precede os sintomas e as mudanças ecocardiográficas. Um estudo, usando a PET, avaliou o fluxo sanguíneo durante a diálise e concluiu que a HD condiciona, durante o pico de stress hemodinâmico, uma diminuição do fluxo sanguíneo do miocárdio consistente com episódios de isquemia. Foi também observado que as alterações regionais do movimento da parede do VE, induzidas pela HD, eram correspondentes às áreas onde se deu a diminuição do fluxo de sangue (McIntyre 2009).

Um estudo com 70 pacientes, avaliou o atordoamento miocárdico através de detecção ecocardiográfica de ARMPs, e observou que 60% dos pacientes desenvolviam este fenômeno. A redução intradialítica da pressão sanguínea e do volume de filtração, determinam independentemente, em análises de multivariáveis, a propensão para sofrer lesões cardíacas induzidas pela HD. Calculou-se que a remoção de 1L de fluido gere um risco 5 vezes maior de sofrer atordoamento miocárdico e que a remoção de 2L cause um aumento do risco na ordem das 26 vezes, consequência da maior taxa de filtração. A hemoconcentração também pode influenciar este aumento exponencial do risco, pois gera aumento do *shear stress* e diminuição da microperfusão, facilitando a isquemia miocárdica (Burton, Jefferies *et al.* 2009).

Um outro estudo, de follow-up ecocardiográfico durante 12 meses, com 70 doentes, para avaliar as lesões cardíacas induzidas pela HD, observou efeitos significativos sobre a

estrutura e função cardíaca e sobrevivência. Nos pacientes que, até um ano, não desenvolveram atordoamento miocárdico, 27/70, tinham apenas sofrido um evento cardíaco significativo e nenhuma alteração quer na fracção de encolhimento segmental quer na função VE, sendo a taxa de sobrevivência de 100%. Por sua vez, dos que sofreram atordoamento miocárdico, 43 em 70, 28% morreram e os que sobreviveram registaram diminuição da fracção de encurtamento nas zonas onde foram detectados os ARMPs, diminuição da função global do VE de 10% e aumento significativo dos níveis de troponinas. Observou-se também que a tensão arterial intradialítica dos pacientes que sofreram atordoamento miocárdico era bastante mais baixa do que naqueles em que este fenómeno não ocorreu e cuja tolerância à HD não mudou. Os únicos pacientes que sofreram significativa redução da sua pressão sanguínea durante HD após 12 meses, eram do grupo que desenvolveu reduções regionais fixas da função sistólica acima de 60%. Como a PS no final da diálise é principalmente devida ao débito cardíaco, é provável que a diminuição da TA sistólica se deva, pelo menos em parte, a função VE diminuída (Burton, Jefferies *et al.* 2009). Este follow-up continuou durante vários anos e verificou-se que aqueles que já tinham sofrido atordoamento no primeiro controlo tinham agora TA significativamente reduzida. Por sua vez, o outro grupo apresentava idêntica tolerabilidade hemodinâmica no início e final do estudo (McIntyre 2010).

As troponinas, em especial a T (mais sensível), estão frequentemente elevadas em doentes em diálise e os níveis elevados estão de facto associados a maior mortalidade. Esta elevação é mais alta em pacientes com tendência para episódios de hipotensão intradialítica (HID) do que em doentes estáveis. Hung *e al* demonstraram que os níveis de troponinas, medidos 44 horas após o tratamento, eram muito mais elevados após tratamentos complicados por episódios de HID do que após tratamentos em que os doentes permaneciam estáveis

(Hung, Hung *et al.* 2004). Isto constitui prova adicional de que ocorre lesão miocárdica durante tratamentos de diálise complicados por hipotensão.

Apesar da maior prevalência de doença coronária convencional nos DRT, vários estudos determinaram não haver nenhuma correlação entre o desenvolvimento de depressão ST intradialítica e a doença coronária provada angiograficamente (McIntyre 2009). Isto sugere que sejam outros mecanismos, que não a doença coronária isquémica, a predispor para hipoperfusão miocárdica. A reserva funcional coronária é dependente não só da permeabilidade dos grandes vasos coronários mas também do grau de doença microvascular. Neste sentido aponta também, o facto de haver um espectro próprio de doença microvascular nos doentes dialisados, talvez pela alta prevalência de diabetes, hipertensão ou calcificação vascular (Selby and McIntyre 2007).

Os doentes pediátricos em HD são um bom modelo para observar as perturbações cardiovasculares urémicas na ausência de factores de risco convencional, e avaliar o papel potencial da combinação de disfunção microcirculatória com o potencial isquémico de menor compliance arterial. Um estudo sobre 12 doentes estabilizados e em HD de manutenção, resultou em 11 dos 12 exibirem evidências de atordoamento miocárdico induzido por HD e alguma evidência bioquímica de lesão cardíaca (Hothi, Rees *et al.* 2009).

D) COMPLICAÇÕES:

1- ARRITMIAS

Num estudo, foram avaliados 40 doentes através de ecocardiograma seriado mais holter de 12 derivações a captar alterações do ECG pré-, intra-, e pós-dialíticas durante um

período de 48 horas. Observou-se uma associação do atordoamento miocárdico induzido por diálise com maior taxa de arritmias ventriculares intra e pós-dialíticas (McIntyre, Burton *et al.* 2008).

Estudos referem que arritmias potencialmente fatais induzidas pela diálise ocorrem em 0-17% dos tratamentos. Estas arritmias induzidas por diálise são o resultado da interação de vários factores, entre eles, patologia cardíaca subjacente, variações bruscas de electrólitos (em especial cálcio e potássio), isquémia subclínica e drogas pró-arritmogénicas (Selby and McIntyre 2007). A morfologia e a função ventricular esquerda anormais são os maiores determinantes de arritmias cardíacas neste grupo populacional (McIntyre 2009). Têm particular relevância, os miócitos cardíacos hipertrofiados - que têm alterações no ciclo do cálcio e na expressão de canais iónicos, o que interfere com as propriedades contrácteis do miocárdio e está também relacionado com atrasos na despolarização – e a fibrose miocitária que facilita mecanismos de reentrada e alteradas velocidades de condução e refractividade. Os dois em conjunto criam um ambiente propício à geração de taquicardia ventricular (Remppis and Ritz 2008), com todo o risco de morte súbita que isto acarreta.

2- INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O acumular de alterações a nível da morfologia cardíaca, juntamente com o aumento do miocárdio hibernante e zonas de fibrose acabam por se reflectir em inefectividade mecânica do coração que, agravada pela maior resistência ao débito gerada pela menor elasticidade da aorta, resulta na insuficiência do trabalho cardíaco para cumprir as necessidades do organismo. Como referido anteriormente, estimativas da USRDS sugerem que metade dos novos dialisados terão, pelo menos, um episódio de insuficiência cardíaca nos

primeiros 2 anos (Foley 2004), situação que acarreta, como se sabe, um prognóstico muito sombrio.

A presença de hipertrofia concêntrica do VE, dilatação do VE ou disfunção sistólica no início da diálise, foi associada a um risco 3 vezes maior de insuficiência cardíaca subsequente, independentemente da idade e da presença de diabetes ou doença cardíaca isquêmica (Parfrey, Foley *et al.* 1996). Num estudo com pacientes dialisados canadenses, os factores de risco para desenvolvimento de IC “de novo” incluíam também idade, anemia, HT e hipoalbuminémia, estes 3 últimos potencialmente reversíveis (Harnett, Foley *et al.* 1995).

A presença de IC no início da diálise estava associada a um aumento de 93% do risco de mortalidade, independentemente da idade e da presença de DM ou DCI (Parfrey 2000).

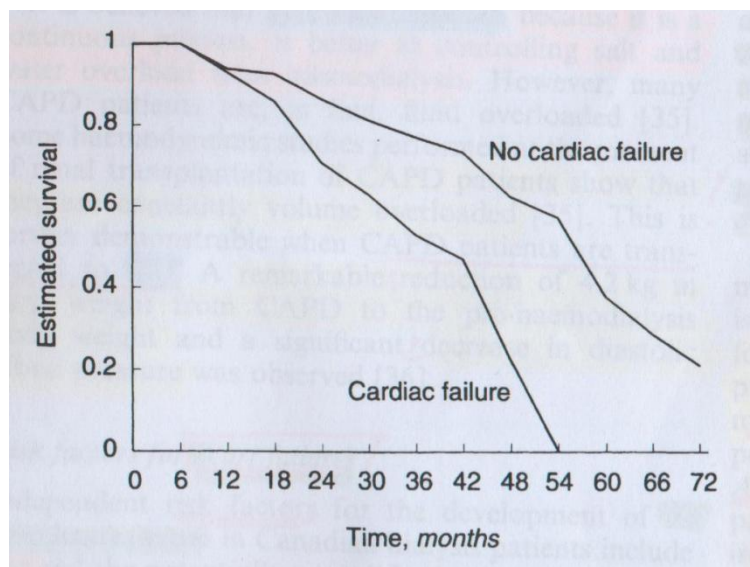


Fig 7– Sobrevida com e sem IC no início do tratamento dialítico (adaptado de Parfrey 2000)

A sobrevida média após o aparecimento de IC “de novo” no decurso de tratamentos dialíticos é de 18 meses (Harnett, Foley *et al.* 1995).

3- ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO

Pacientes em diálise, que sofrem EAM, têm alta mortalidade por causas cardíacas e pobre sobrevivência a longo prazo. Num estudo americano com 34189 pacientes em diálise há vários anos, a mortalidade global após EAM foi cerca de 59% durante o primeiro ano, 73% durante os primeiros 2 anos e 90% ao fim de 5 anos. Observou-se também que as taxas de mortalidade eram particularmente elevadas em pacientes idosos e pacientes diabéticos (Herzog, Ma et al. 1998).

Estes dados são compatíveis com a noção de que uma pobre perfusão coronária em pacientes com miocardiopatia de sobrecarga tem resultados catastróficos (Parfrey 2000).

4- MORTE SÚBITA

A morte súbita cardíaca é definida como uma morte natural devido a causas cardíacas, prenunciada pela súbita perda de consciência até uma hora após os sintomas agudos num indivíduo. Esta definição abrange também indivíduos com miocardiopatia subjacente, mas cujos momento e modo da morte foram inesperados. Nos EUA, 80% das MS são devidas a aterosclerose coronária e 10-15% de miocardiopatia (hipertrófica e dilatada, somadas). Em adolescentes e jovens adultos, as síndromes arrítmicas hereditárias são a causa mais comum.

Situações que geram instabilidade electrofisiológica colocam os doentes sob especial risco. Destas, são de realçar, no caso de pacientes em diálise, a isquémia transitória do coração previamente fibrosado ou hipertrófico, distúrbios hemodinâmicos ou hidroelectrolíticos, flutuações na actividade do SN autónomo e reperfusão do miocárdio isquémico.

As condições mais associadas à ocorrência de MS são, em ordem decrescente, a fração de ejeção reduzida associada a taquicardia ventricular pós-EAM, sobrevivência a uma paragem cardíaca, IC com fração de ejeção <35% e a ocorrência prévia de um evento coronário (in *Harrison Principles of Internal Medicine*).

A MS é a maior causa de mortalidade cardiovascular em dialisados. Isto ocorre particularmente no período de 12 horas após o início da diálise e no período pré-dialítico após 3 dias de intervalo (Bleyer, Hartman *et al.* 2006)

V. FACTORES DE RISCO E SUA TRADUÇÃO CLÍNICA

A doença renal crónica, só por si, é um marcador para risco vascular aumentado não só em doentes já em TSR (terapia de substituição renal) mas também em fases mais iniciais de compromisso renal. Na população geral, a diminuição de 5 ml/min/1,73 m² na TFG, está associada a um aumento de 26% no risco cardiovascular, risco esse que aumenta consideravelmente quando a TFG <45 ml/min/1,73 m² (Fluck 2008). De realçar que o risco relativo é maior em jovens e diminui com a idade (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000).

A presença de proteinúria está associada a um risco de doença cardiovascular e mortalidade duas vezes maior, em qualquer nível de TFG (Fluck 2008).

Não só os factores de risco tradicionais são mais prevalentes em doentes renais crónicos como existem factores relacionados com a doença renal crónica propriamente dita e que influenciam na patogénese de doença cardiovascular (Fluck 2008).

Os factores de risco cardiovascular tradicionais são a dislipidémia, a hipertensão, a diabetes mellitus, o tabaco, a menopausa, a inactividade física (Parfrey 2000), a idade, o sexo masculino (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000) e a obesidade (Johnson, Craven *et al.* 2007).

Os factores de risco característicos de urémia crónica são a sobrecarga hemodinâmica, a anemia, o stress oxidativo aumentado, a hipoalbuminémia, a inflamação e anormalidades nos iões divalentes (Parfrey 2000), as alterações do metabolismo do cálcio e do fosfato, a má nutrição, a activação de citocinas (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000) e a lipoproteinémia elevada (Johnson, Craven *et al.* 2007), os factores pró-trombóticos e a hiperhomocisteinémia (Parfrey 2000).

De todos estes factores associados a maior risco CV na população dialisada, serão analisados, individualmente, os mais importantes:

1- HIPERTENSÃO

A hipertensão está associada a hipertrofia do VE, dilatação do VE, insuficiência cardíaca e DCI. (Parfrey 2000)

Não há estudos randomizados suficientes e existem inclusivamente dados contraditórios, pelo que não é possível, efectivamente, inferir sobre a real influência da HT no prognóstico CV. O aumento da pressão de pulso aórtico (medido por doppler) é um melhor indicador da probabilidade de mortalidade em diálise (Johnson, Craven *et al.* 2007).

“*Non-dipping*” é a não existência da queda habitual da tensão arterial durante o sono e é comum em pacientes em hemodiálise. Está associado a piores prognósticos cardiovasculares na HT essencial, e, quando persistente, relaciona-se com uma maior dilatação do VE ao longo do tempo. De realçar que a TA elevada ou o “*non-dipping*”, no início da hemodiálise, é um forte indicador de mortalidade (Santos and Peixoto 2005).

2- HIPOTENSÃO

Estudos observacionais sugerem associação tempo-dependente entre níveis de pressão sanguínea e eventos cardiovasculares – TA baixa está associada a elevada mortalidade a curto prazo mas menor mortalidade a longo prazo (Heerspink, Ninomiya *et al.* 2009). Isto é devido ao facto de estar associada a doença cardíaca já em estados próximos da morte, quando a disfunção sistólica é já acentuada (Parfrey 2000).

3- APNEIA DO SONO

A apneia do sono é mais frequente em hipertensos (50%) do que na população geral, mas é ainda mais prevalente nos doentes em hemodiálise (73%). Esta patologia está associada a activação simpática, hipertensão e ritmo de TA diurno anormal (Santos and Peixoto 2005). Os episódios nocturnos de hipóxia que caracterizam a apneia do sono, condicionam uma elevação dramática da TA, devido a hiperactividade simpática aguda, mediada pelo seio carotídeo, em resposta à hipoxia. A frequência destes episódios é indicadora de probabilidade de eventos cardiovasculares em doentes sob HD (Vonend, Rump *et al.* 2008).

4- ANEMIA

A anemia é tida como indutora de dilatação do VE e de hipertrofia compensatória, além de ser factor de risco para IC “de novo” e morte precoce. Estudos sobre correcção parcial dos níveis de hemoglobina (Hb) mostraram melhoria mas não normalização da massa e volume do VE após tratamento (Foley, Parfrey *et al.* 1996).

Num estudo de follow-up, o aumento cardíaco progressivo, identificado ecocardiograficamente, foi associado a hemodiálise e a anemia, sendo que a cada 1g/dl de decréscimo nos valores de Hb iria corresponder um aumento da massa do VE de 10g/m² (Foley, Parfrey *et al.* 1998).

5- ALTERAÇÕES CARDÍACAS

Comparando doentes com e sem dilatação do VE, foi possível observar associações entre o grau de dilatação e a presença de DCI, anemia, HT ou hipoalbuminémia. É também

expectável que outras causas de sobrecarga de volume, como fístula venosa ou sobrecarga de sal e água, condicionem aumento do ventrículo esquerdo (Parfrey 2000).

A HVE é a alteração estrutural mais comum e um importante factor de risco para mortalidade (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000). O risco de morte súbita foi quantificado pelo Framingham Heart study em $1,45/50\text{g}/\text{m}^2$ de massa do VE (Remppis and Ritz 2008).

Também o elevado índice de massa do VE foi associado a morte precoce (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000).

Em doentes com volume cavitário do VE normal ($\leq 90\text{ml}/\text{m}^2$), a massa elevada do mesmo ($\geq 120\text{g}/\text{m}^2$) está independente e significativamente ligada a mortalidade tardia, sendo esse risco relativo 3,3 vezes maior, após ajuste para idade, DM e DCI (Foley, Parfrey *et al.* 1995).

Por sua vez, em doentes com dilatação do LV e função sistólica normal, um aumentado volume da cavidade ($>120\text{ml}/\text{m}^2$), foi independentemente relacionado com a mortalidade tardia, com um risco relativo de 17.1 após ajuste. A dilatação severa do VE foi, portanto, o mais forte indicador de mortalidade tardia (Foley, Parfrey *et al.* 1995).

A média de sobrevida de quem inicia diálise com disfunção sistólica é de 38 meses, 1,88 vezes menor do que a daqueles com ecocardiograma normal. Também a taxa de mortalidade tardia (mais de 2 anos após o início do tratamento) é maior, tanto para quem tem hipertrofia concêntrica do VE como dilatação do mesmo, comparando com os doentes com ecocardiograma normal (Parfrey, Foley *et al.* 1996).

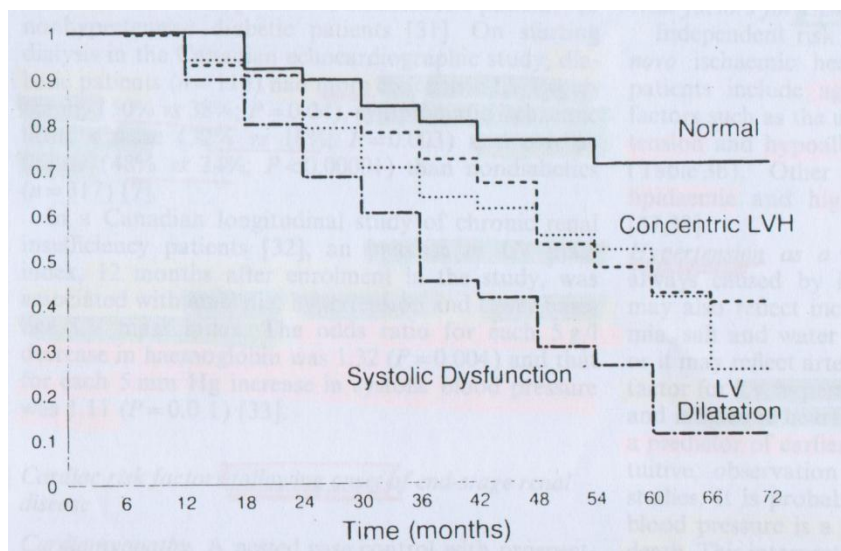


Fig 8 – Sobrevivência na presença de alterações estruturais cardíacas (adaptado de Parfrey 2000)

6- ALTERAÇÕES VASCULARES

A extensão da calcificação aórtica é preditiva da subsequente DCV e mortalidade, além do risco convencional, tanto na população geral como em doentes renais crónicos. Em pacientes com conhecida doença coronária, o índice de calcificação coronária é um forte indicador de futuros eventos cardiovasculares, independentemente do grau de obstrução luminal (Guerin, Pannier *et al.* 2006).

O aumento da rigidez arterial secundária a calcificação vascular detectada por ecografia foi associada com o aumento do risco de mortalidade cardiovascular e mortalidade por qualquer outra causa (Reslerova and Moe 2003).

Em doentes renais terminais, diabéticos, pacientes com HT e população geral, a velocidade de onda de pulso aórtico (VOP), dependente da distensibilidade aórtica, é um forte e independente indicador da mortalidade tanto cardiovascular como global. A VOP na aorta ou aortoilíacas é um dos mais importantes *surrogate markers* para risco cardiovascular. Em

contraste, o enrijecimento das artérias periféricas não tem qualquer valor prognóstico (Guerin, Pannier *et al.* 2006).

Blacher e al, através de um estudo das características dos pacientes em HD mostrou que os principais indicadores hemodinâmicos de mortalidade CV em geral, são o módulo elástico e dilatação das artérias, ou seja, a doença arterial generalizada (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000).

7- DOENÇA CORONÁRIA ISQUÊMICA

No caso do aparecimento de DCI, no Canadá, os factores de risco isolados foram mais uma vez a idade, a hipertensão, a hipoalbuminémia e ainda a miocardiopatia subjacente, a hiperlipidémia e lipoproteinémia elevada (Parfrey 2000).

Também a Diabetes Mellitus está associada a sintomatologia isquémica cardíaca. Após os devidos ajustes, diabéticos em diálise têm igual probabilidade de progressão de anomalias ecocardiográficas (hipertrofia, dilatação) e de desenvolverem IC “de novo”, mas têm maior risco de doença cardíaca isquémica e de mortalidade, tanto cardíaca como global, em comparação com a população não diabética em diálise (Foley, Culleton *et al.* 1997). Este aumento na mortalidade parece portanto ser mediado por doença isquémica e não por miocardiopatia.

A presença de DCI no início da diálise corresponde a um acréscimo de 48% na probabilidade de mortalidade (Parfrey, Foley *et al.* 1996).

8- HIPOALBUMINÉMIA

A relação entre a hipoalbuminémia e a mortalidade é particularmente forte, e pensa-se que, o efeito adverso do reduzido nível de albumina plasmática poderá ser mediado via doença cardíaca. Num estudo canadiano, a descida de 1g/dl na concentração de albumina no sangue estava associada na HD ao desenvolvimento de IC “de novo” ou recorrente, DCI “de novo” ou recorrente, aumento mortalidade global e cardíaca. Na DP, esta descida da albuminémia foi associada a aumento progressivo da dilatação do VE, a IC “de novo” e aumento na mortalidade global (Foley, Parfrey *et al.* 1996).

9- MALNUTRIÇÃO:

A malnutrição proteica é um forte e independente indicador de mortalidade CV e geral, em doentes dialisados, o que pode dever-se à associação entre esta e a inflamação (Johnson, Craven *et al.* 2007).

10- ALTERAÇÕES METABÓLICAS

A DRC é mais comum em doentes com síndrome metabólico e, paralelamente, também a síndrome metabólica é frequente em pacientes com DRC. Isto assume particular importância por ser um importante amplificador de risco, devido a activar o sistema neuro-hormonal (Chen, Muntner *et al.* 2004).

11- DISLIPIDÉMIA

A urémia crónica está associada a níveis de lipoproteínas elevados, que são potencialmente aterogénicos. Um estudo longitudinal mostrou que estes altos níveis de lipoproteínas são um factor de risco para futuros eventos cardíacos. Num estudo alemão, os pacientes diabéticos em diálise que acabaram por morrer devido a EAM, apresentavam níveis significativamente mais elevados de colesterol total, de colesterol LDL, relação LDL:HDL e apolipoproteína (Foley, Parfrey *et al.* 1996).

12- ANORMAL HOMEOSTASIA DO METABOLISMO CÁLCIO-FOSFATO

Um estudo observacional com 40538 doentes em HD, relacionou a maior probabilidade de morte com: concentração de fosfatos no soro > 5,0 mg/dl, concentrações de cálcio elevadas e hiperparatiroidismo moderado a severo. Observados colectivamente, o risco de morte nesta população com alterações do metabolismo mineral era de 17,5%, principalmente devido à alta prevalência de hiperfosfatémia, associada a elevadas taxas de hospitalizações por problemas cardiovasculares (Johnson, Craven *et al.* 2007).

13- INFLAMAÇÃO CRÓNICA:

A inflamação crónica, perceptível através da elevação da proteína-c-reativa, está presente em entre 30-50 % dos doentes, quer em pré-diálise quer em diálise peritoneal ou hemodiálise . Está associada a um risco 3-5 vezes superior de eventos coronários, morte CV e global, tanto na população em geral como nos pacientes em diálise (Johnson, Craven *et al.* 2007).

14- AS CONCENTRAÇÕES DE NOREPINEFRINA E NPY

Normalmente muito aumentadas na hiperactividade simpática, são potentes indicadores de curta sobrevivência nestes pacientes (Zoccali, Mallamaci *et al.* 2002) (Zoccali, Mallamaci *et al.* 2003).

VI. COMPARAÇÃO HEMODIÁLISE-DIÁLISE PERITONEAL

A diálise peritoneal, pela natureza contínua do tratamento, tem vantagens teóricas em relação à HD no que diz respeito à manutenção da função do aparelho CV, como por exemplo, a ausência de variações não fisiológicas de solutos e fluidos (Garcia-Lopez, Carrero *et al.* 2006) e inexistência de fístula artério-venosa (Cnossen, Kooman *et al.* 2006), devendo permitir assim melhor controlo sobre o volume sanguíneo e consequentemente sobre a TA. Contudo, o controlo geral da TA não é melhor do que na HD, especialmente quando a função renal nativa está totalmente perdida, sendo esse melhor controlo atingível apenas quando mantido o peso seco ideal. Assim sendo, é imprescindível o ajustamento atento das prescrições para otimizar o controlo de volume. A Icodextrina confere melhor controlo sobre volume, TA e massa do VE, sendo um factor importante ao manejo de pacientes em PD (Konings, Kooman *et al.* 2003).

Neste sentido muitos dos pacientes sob CAPD estão continuamente em sobrecarga de volume, sendo isto pertinentemente observável quando estes doentes passam para HD. Observa-se então, uma redução média do peso seco de 4,2 kg e uma redução significativa da pressão arterial diastólica (Maiorca, Cancarini *et al.* 1996). Um estudo recente concluiu que cerca de 40% dos pacientes em DP sofrem um ou mais episódios de congestão vascular durante um período de 3 anos. As razões para este facto são multifactoriais, nomeadamente o não cumprimento da restrição da ingestão de fluidos, a ultrafiltração insuficiente e pacientes com status de alto-transportador (Wang 2007).

O *milieu* hemodinâmico da HD favorece a dilatação do VE e a hipertrofia compensatória, o que não acontece na DP quando a volume constante, devido ausência de fístula ou anemia menos marcada. Num estudo foram observados 2 grupos, durante o

primeiro ano de diálise: o grupo DP, de 70 doentes, viu o volume da cavidade do seu VE diminuir em 5 ml/m², enquanto que no grupo sob HD o resultado foi um aumento no volume de 7 ml/m² e da massa em 36 g/m² (Foley, Parfrey *et al.* 1998).

Noutro estudo comparativo, no grupo de pacientes em diálise peritoneal, 16,5% desenvolveram insuficiência cardíaca “de novo”, em comparação com o grupo em hemodiálise onde a IC ocorreu em 28,1%. Contudo, este estudo demonstrou também que a hemodiálise tinha uma vantagem na sobrevivência a longo prazo em relação à DP, devido ao impacto adverso da hipoalbuminémia sobre esta última (Foley, Parfrey *et al.* 1998). A hipoalbuminémia é muito comum nestes doentes e pode ser devida a inflamação crónica, má-nutrição ou perda de albumina pelo dialisante (Prichard 2000). A presença de baixos níveis séricos de albumina durante os primeiros 2 anos de tratamento de diálise peritoneal corresponde a um aumento de 65% na taxa de mortalidade (Foley, Parfrey *et al.* 1998). Num outro estudo observou-se que a descida de 1g/dl na concentração de albumina estava associada, na HD, ao desenvolvimento de IC “de novo” ou recorrente, DCI “de novo” ou recorrente, aumento mortalidade cardíaca e global. Na DP, por sua vez, estava associada a aumento progressivo da dilatação do VE, a IC “de novo” e aumento na mortalidade global (Foley, Parfrey *et al.* 1996).

Os pacientes em DP estão sob risco maior também devido ao seu estado lipídico e à hiperinsulinémia (Prichard 2000). A dislipidémia também parece ter maior poder aterogénico nestes pacientes do que nos sob HD, devido a níveis mais elevados colesterol total e LDL, apolipoproteína B e triglicérideos, assim como níveis mais baixos de HDL (Garcia-Lopez, Carrero *et al.* 2006). Nos pacientes em diálise peritoneal, a prevalência de calcificação das artérias coronárias é de 60% (Wang 2007).

Carrero e al. observaram que durante o primeiro ano de tratamento, os níveis séricos de PCR reduziam nos doentes em HD mas não naqueles em DP. Embora a razão não seja completamente clara, pensa-se que esteja relacionada com a heparinização frequente nos primeiros, que diminui o estado pró-inflamatório. Por outro lado, factores associados com o próprio processo de DP podem também promover a inflamação, tais como peritonite, infecção do cateter percutâneo, sobrecarga de fluidos, exposição a toxinas presentes no dialisado e ainda o uso de soluções bioincompatíveis (Garcia-Lopez, Carrero *et al.* 2006).

A mortalidade anual por DCV em DP é 9,7%, similar à ocorrida em HD, 9,5% (Levey, Beto *et al.* 1998).

O risco relativo de morte por enfarte do miocárdio foi 30% mais alto em DP que em HD, entre 1987-89. A taxa de mortalidade por EAM foi, entre 1991-93, 31,5% em DP, e 24,8% em HD (Bloembergen, Port *et al.* 1995).

VII. AVALIAÇÃO DO RISCO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A prevenção da doença cardiovascular baseia-se no controlo de factores de risco reversíveis e também na avaliação individual (Guerin, Pannier *et al.* 2006). Esta avaliação inicial de risco em pacientes renais inclui avaliação por ECG e Ecocardiograma (Remppis and Ritz 2008), sendo que a ecocardiografia modo M é um bom teste diagnóstico para hipertrofia concêntrica do VE, dilatação do VE e disfunção sistólica. Podem também ser calculados os índices de massa e volume do VE; contudo o volume do VE flutua em doentes em hemodiálise pelo que a ecocardiografia deve ser realizada quando o paciente apresenta já o seu peso seco, preferivelmente no dia seguinte ao dia do tratamento (Parfrey 2000).

A doença coronária angiograficamente detectável varia entre 25% em jovens não diabéticos com DRT, e 85% em idosos com DRT e longa história de DM. O diagnóstico e tratamento precoce é importantíssimo (Lippert, Ritz *et al.* 1995), por exemplo, através de prova de esforço ou prova de stress com dobutamina e seguimento por EcoCG (mais específica e sensível, 75%) (Herzog, Marwick *et al.* 1999). O Gold standard para detecção de doença arterial coronária é a angiografia coronária mas é pouco usada na DRC devido à nefrotoxicidade do contraste (Remppis and Ritz 2008).

Cerca de 75% dos pacientes em HD com sintomas CV, sofrem de apneia do sono, comparando como uma prevalência geral em pacientes sob diálise de 21-47% (Oldenburg, Lamp *et al.* 2007). Uma vez que há um muito exagerado número de eventos CV em doentes sob hemodiálise com episódios de apneia nocturna, a polissonografia é mandatória em pacientes com ressonar agitado, sono pouco reconfortante, dores de cabeça matinais e sonolência diurna (Zoccali, Mallamaci *et al.* 2002).

Estudos recentes indicam que tanto a troponina T como o BNP têm poder diagnóstico e antevisão diagnóstica na DRC; a troponina T identifica o grupo de doentes renais terminais que apresenta fracas perspectivas de sobrevivência e aumento do risco cardíaco, apesar de assintomáticos (Sommerer, Beimler *et al.* 2007). O BNP, em diálise peritoneal crónica, é um marcador de disfunção do ventrículo esquerdo e de congestão cardiovascular, além de um indicador de maior probabilidade de morte por causa cardiovascular ou outra (Wang, Lam *et al.* 2007).

Também a detecção precoce de *surrogate markers*, características presentes antes do aparecimento clínico da patologia e que reflectem a presença da patofisiologia que leva à doença e o risco futuro de determinados eventos, pode ser fundamental para uma eficaz terapia de redução do risco. De realçar que para serem úteis têm que ser sensíveis, específicos e independentes, sendo normalmente ajustados para a idade e outros factores de risco comuns como sexo, idade, pressão sanguínea, dislipidémia, DM e tabaco (Guerin, Pannier *et al.* 2006). Os *surrogate markers* já descritos na DRT são a massa do VE, o espessamento da íntima e da média carotídea, a disfunção endotelial, a pressão sanguínea, o endurecimento arterial, a calcificação arterial, proteína-c-reativa elevada, hipoalbuminémia e dimetil-arginina assimétrica.

Após percepção do risco em que os pacientes se encontram, algo generalizado nestes doentes, é necessário e possível tomar atitudes terapêuticas no sentido de minorar esse risco e possibilitar uma melhor e maior sobrevida aos indivíduos em causa. É consensual que nenhuma abordagem monoterapêutica consegue reduzir suficientemente o risco cardiovascular em doentes renais terminais sob diálise. Assim, esta deve ser multifacetada, incluindo intervenções farmacológicas, metabólicas e físicas precoces, com o objectivo de suprimir o excessivo e tóxico impulso simpático e impedir a activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Remppis and Ritz 2008).

A intervenção multifactorial em clínicas multidisciplinares demonstrou já, por várias vezes, ser capaz de reduzir o risco CV em vários factores. O estudo STENO mostrou que os valores pretendidos eram atingidos em 15-70% dos doentes com DMII com microalbuminúria, dependendo do factor de risco. Era também visível uma redução do risco cardíaco em cerca de 20% (Gaede, Vedel *et al.* 1999). Outro estudo de intervenção sobre factores de risco observou uma diminuição da mortalidade em homens hipertensos de alto-risco (Agewall, Fagerberg *et al.* 2001). Por sua vez no estudo interventivo multifactorial LANDMARK, com 200 pacientes nos estádios 4 e 5 DRC, foi observada uma clara melhoria nos vários factores de risco, mas pouco ou nenhum reflexo a nível de mortalidade, a nível de eventos e necessidade de terapêutica a nível cardíaco. Estes dados sugerem que, no que a factores de risco diz respeito, a intervenção terá, provavelmente, de ser mais precoce, em estádios menos avançados da DRC (Isbel, Haluska *et al.* 2006).

A morte súbita e a IC são as principais causas de morte, daí que os tratamentos não se devem focar exclusivamente em eventos isquémicos miocárdicos, mas também, na mal definida miocardiopatia associada à falência renal, que é ainda complicada pela inflamação associada à urémia e por outras comorbilidades como diabetes, hipervolemia crónica e outras (Remppis and Ritz 2008). Contudo, tratar factores de risco tradicionais para doença vascular traz vantagens em doentes com DRC. A cessação de hábitos tabágicos, o exercício físico regular e a perda de peso deveriam ser aconselhados a todos os doentes renais crónicos. Controlo da tensão arterial deveria também ser prescrito, com o objectivo de reduzir a proteinúria (Fluck 2008).

Existem já diversas abordagens possíveis para aspectos particulares, entre elas:

1- ANEMIA:

Os estudos CHOIR e CREATE, estudos randomizados de larga escala, trouxeram, em 2006, novos dados a esta discussão. O CREATE mostrou que a completa e progressiva correcção da anemia não melhorava as consequências cardiovasculares, comparada com correcção parcial e mais tardia, e que a Hb mais alta estava associada a um maior risco de necessidade precoce de diálise (Drueke, Locatelli *et al.* 2006). Por sua vez o CHOIR demonstrou que, em comparação com níveis de Hb de 11,3 g/dl, um nível de 13,5 g/dl estava associado a risco aumentado para morte por qualquer causa, como o enfarte do miocárdio, o AVC e a hospitalização por falência cardíaca (Singh, Szczech *et al.* 2006). Os mecanismos responsáveis por este efeito adverso não estão claros mas poderão estar relacionados com tensão arterial elevada, aumento da viscosidade sanguínea, efeitos directos dos agentes estimulantes da eritropoiese e/ou com o stress oxidativo devido ao ferro intravenoso (Fishbane and Nissenson 2007).

Desde a publicação destes 2 estudos, as guidelines foram alteradas passando a estabelecer que o tratamento com agentes estimulantes da eritropoietina ocorra apenas quando há sintomas, e que o nível alvo de Hb se situe entre 10-12g/dl, devendo ser evitadas concentrações acima de 12g/dl (Fluck 2008).

No US Normal Hematocrit Trial, que comparava hematócritos de 30 e 42%, em 1233 hemodialisados com ICC ou DCI sintomática, não foi possível acabar o ensaio pois observou-se uma associação entre o hematócrito corrigido até valores normais e um maior risco do 1º evento CV ser fatal (Besarab, Bolton *et al.* 1998).

Por sua vez um estudo canadiano estudou os efeitos, a nível da estrutura do VE, da correcção total/parcial da anemia em doentes assintomáticos sob hemodiálise. Os seus resultados apontam para que esta correcção não consiga a regressão quer da hipertrofia quer da dilatação do VE, conseguindo, no entanto, a manutenção dos volumes do VE em pacientes que apresentavam ainda os valores normais (Murphy, Ichinose *et al.* 1996).

2- HIPERACTIVIDADE SIMPÁTICA

Existem várias opções para interferir com a hiperactividade simpática em pacientes com doença renal terminal, sendo contudo de realçar que todo este campo de intervenção está limitado por falta de grandes ensaios, aleatórios e bem controlados, em pacientes com DRT ou em diálise (Vonend, Rump *et al.* 2008).

A Renalase, é responsável pela degradação das catecolaminas e apresenta-se, no plasma dos doentes renais terminais, em concentração 100 vezes menor do que a normal, sendo, por esse motivo, um potencial novo alvo terapêutico (Santos and Peixoto 2005).

Foi também observado que, comparada com a diálise standard, a diálise mais frequente e mais curta, por exemplo 2 horas, 6 vezes/semana, atenuava a hiperactividade simpática, efeito reversível caso se voltasse à diálise standard. Estes resultados foram atribuídos a menor flutuação do volume de fluidos (Zilch, Vos *et al.* 2007).

Em ratos sujeitos a nefrectomia subtotal, a redução da actividade simpática através da administração de moxonidina, uma substância simpaticoplégica central, resulta em diminuição da albuminúria e de glomerulosclerose (Amann, Rump *et al.* 2000). Também os B-bloqueantes, administrados em doses sub-anti-hipertensivas, conseguiram resultados semelhantes, tanto isolados, como em associação com alfa-bloqueantes (Amann, Koch *et al.*

2001). De realçar que o metoprolol, um B-bloqueante, também em doses que não afectam a TA, consegue anular completamente uma das mais importantes alterações do estado urémico, a desproporção capilares-miócitos miocárdicos (Amann, Hofstetter *et al.* 2006). O benefício do tratamento simpaticolítico não pode ser atribuído exclusivamente à diminuição da libertação de norepinefrina, pois também é reduzida a libertação de ATP (que activa os receptores específicos P2Y e P2X, com papel importante na vasoconstrição renal, proliferação celular e apoptose) e NPY (que potencia a acção e outras substâncias vasoactivas) (Vonend, Rump *et al.* 2008).

No modelo de ablação renal em ratos, um IECA em associação com deservação simpática tem resultados superiores a um IECA isolado (Hamar, Kokeny *et al.* 2007). Assim, é necessária uma combinação de moxonidina e um IECA para controlar a TA e actividade nervosa aferente, em pacientes com doença renal crónica (Neumann, Ligtenberg *et al.* 2004).

Também o tratamento da apneia do sono contribui para diminuir a actividade do SNS, em pacientes que dela padecem (Vonend, Rump *et al.* 2008).

3- CONTROLO DO METABOLISMO CA-PO₄

Um ensaio randomizado comparando sevelâmero e outros ligantes de fosfato baseados no cálcio, em 200 hemodialisados, observou que o sevelâmero originava menores taxas de hipercalcémia, hipoparatiroidismo e menor ocorrência de doença coronária progressiva e calcificação aórtica. O estudo Dialysis Clinical Outcomes Revisited veio confirmar um menor risco de morte em pacientes medicados com sevelâmero por mais de 2 anos ou se fossem maiores de 65 anos (Chertow, Burke *et al.* 2002).

Também Cunningham analisou os dados de 4 ensaios randomizados duplamente cegos que comparavam Cinacalcet (um calcimimético) vs Placebo, em 1184 doentes no estágio 5 de DRC, com hiperparatiroidismo secundário não-controlado, e concluiu que a utilização deste fármaco resultava numa redução do risco relativo de hospitalização cardiovascular para 0,61 (Cunningham, Danese *et al.* 2005).

As guidelines apontam para níveis de fósforo sérico entre 1,13-1,78 mmol/L e 16,5-33 pmol/L para PTH (Johnson, Craven *et al.* 2007).

4- CONTROLO METABÓLICO

Controlo metabólico é muito importante e passa pela melhoria da resistência à insulina nestes doentes, que ocorre desde estados precoces da doença renal crónica e agrava com a progressão da perda da função renal. O padrão hormonal da urémia, com níveis elevados de hormona de crescimento, glucagon, PTH e glucocorticóides, influencia negativamente essa resistência. Dada a importância desta no que diz respeito a mortalidade cardiovascular, o diagnóstico e intervenção terapêutica são muito importantes (Remppis and Ritz 2008).

Apesar de ser factor de risco independente para DCI, ICC e morbidade geral, não existem quer ensaios randomizados, quer estudos observacionais sobre o controlo intensivo da glicemia e a sua relação com eventos CV (Johnson, Craven *et al.* 2007).

5- DISLIPIDÉMIA

O estudo alemão 4D, randomizado e duplamente cego, avaliou a acção de 20 mg/dia de atorvastatina vs placebo, em 1255 pacientes diabéticos em hemodiálise. Apesar da redução

dos níveis de LDL em 42% nos doentes sob atorvastatina, não houve reflexos significativos sobre a mortalidade ou ocorrência de eventos CV. Este facto foi atribuído à necessidade de uma intervenção mais precoce neste campo, devido à já avançada doença CV destes doentes (Wanner, Krane *et al.* 2005). Neste sentido, um ensaio da CARE, demonstrou que a administração de 20 mg/dia de Pravastatina diminuiu significativamente o risco de EAM, de morte por eventos coronários e de necessidade de revascularização coronária em 4491 doentes renais crónicos, com TFG= 30-59,9 ml/min/1,73m² (Tonelli, Isles *et al.* 2004).

Também neste campo, o ensaio AURORA, de 2009, veio expor dados semelhantes. Este estudo envolveu vários centros e 2776 doentes em hemodiálise há pelo menos 3 meses, com idades entre os 50 e os 80 anos. Aos doentes foram-lhes aleatoriamente administrados 10 mg/dia de rosuvastatina ou um placebo. Os resultados mostraram uma redução de 43% dos níveis de colesterol LDL no grupo de doentes a quem foi administrada a rosuvastatina. No entanto, deste facto não resultou qualquer alteração nas taxas de morte por causas CV, de EAM não-fatal e de AVC não fatal, sendo estas praticamente idênticas às encontradas no grupo a que foi dado o placebo (Fellstrom, Jardine *et al.* 2009).

Está em curso o ensaio SHARP, que pode trazer novas informações sobre este assunto. Este ensaio, com cerca de 9000 doentes, inclui tanto doentes em HD e PD como doentes que ainda não estão em terapia de substituição da função renal, além de abranger pacientes que nunca fizeram terapia com estatinas e outros que a fazem regularmente. Este prometedo ensaio avaliará a combinação sinvastatina-ezetimibe e trará, certamente, informação complementar acerca da influência do controlo da dislipidémia sobre o risco cardiovascular em pacientes renais crónicos, já em diálise ou ainda com função renal residual.

Apesar da hipertrigliceridémia ser ainda mais comum nos dialisados, não existem ensaios clínicos controlados, até à data, sobre a influência da sua redução na taxa de eventos

CV ou mortalidade. Contudo, uma análise de dados da VA-HIT, demonstrou que o uso de Gemfibrozil 1200 mg/dia, reduziu a incidência de morte por eventos coronários e de EAM não-fatal em 27%, benefício que não se estendeu necessariamente a doentes nos estádios 4 e 5 (Tonelli, Collins *et al.* 2004).

6- STRESS OXIDATIVO:

O balanço entre pró-oxidantes e antioxidantes está desviado para maior stress oxidativo na urémia. Existem resultados promissores no que diz respeito a influência positiva sobre o risco CV por parte das terapêuticas antioxidantes.

No ensaio SPACE, 196 doentes em diálise, entre 40-75 anos e com doença cardiovascular pré-existente, foram aleatoriamente distribuídos por 2 grupos, a um foram dadas 800 IU/dia de vitamina E e ao outro um placebo. Nos resultados do primeiro grupo, observou-se um menor risco de EAM e fatalidade ao primeiro episódio de EAM, de AVC isquêmico, de doença vascular periférica e de angina instável (Boaz, Smetana *et al.* 2000). Num outro ensaio, não se encontrou nenhuma vantagem ao nível de sobrevivência devida à vitamina E, em pacientes com DRC leve a moderada (Mann, Lonn *et al.* 2004).

Já a utilização de Acetilcisteína mostrou vantagens em relação a um placebo, num ensaio sobre 134 hemodialisados observados durante 14,5 meses. Neste estudo, foi observada uma redução significativa do risco (RR 0,60) de EAM fatal e não-fatal, de morte CV e de necessidade de angioplastia coronária ou bypass coronário, de AVC isquêmico e de doença vascular periférica com amputação ou necessidade de angioplastia (Tepel, van der Giet *et al.* 2003).

7- HOMOCISTEINÉMIA

Está quase sempre presente no estágio 5 da DRC, mas os dados da influência desta sobre o risco CV são contraditórios e pouco claros. A título de exemplo, o único ensaio randomizado existente sobre o assunto, envolveu 510 dialisados crônicos, que foram submetidos à toma de 1, 5 ou 15 mg/dia de ácido fólico. Foi observada uma redução dose-associada da homocisteinémia, mas as taxas de morte e hospitalização CV não registaram diferenças significativas (Johnson, Craven *et al.* 2007).

As terapias conhecidas para controle da homocisteinémia são: ácido fólico em dose elevada, Vitamina B12, Piridoxina e Acetilcisteína (Bostom and Culleton 1999).

8- INFLAMAÇÃO CRÓNICA

Existem várias terapias que reduzem a inflamação, medida através da PCR, mas o seu impacto na sobrevivência não está provado. Ficam alguns exemplos: estatinas, aspirina, IECAs, membranas biocompatíveis e dialisado extrapuro (Johnson, Craven *et al.* 2007).

9- ANTI-HIPERTENSORES

A Kidney Disease Outcome and Quality Initiative recomenda uma TA pré-dialítica inferior a 140/90 mm Hg. Este estudo concluiu que o benefício dos anti-hipertensores é similar, tanto em ensaios que seleccionavam os participantes com base na sua já elevada TA, como naqueles que não o faziam (Heerspink, Ninomiya *et al.* 2009).

No geral, o tratamento com anti-hipertensores está associado a menores risco de eventos cardiovasculares, de mortalidade cardiovascular (risco relativo de 0,8) e de

mortalidade global (0,71). Efeitos dentro desta ordem são consistentes tanto na ausência como na presença de hipertensão e outras co-morbilidades (Heerspink, Ninomiya *et al.* 2009).

Pensava-se que os anti-hipertensores poderiam favorecer a ocorrência de episódios de hipotensão intradialítica, que estão associados a aumento da mortalidade global, mas concluiu-se que esta redução da TA é muito bem tolerada. Fazem falta ensaios clínicos randomizados que avaliem diferentes intensidades desta redução e seus benefícios mas, enquanto estes não ocorrem, é recomendado que, mesmo assim, se proceda a terapêutica anti-hipertensora (Heerspink, Ninomiya *et al.* 2009).

É reconhecido que a toma de anti-hipertensores diminui o risco de morte em pacientes em diálise, contudo existem poucos estudos que digam respeito a classes específicas. Os IECAs e ARAs diminuem a hipertrofia do VE e atrasam a perda da função renal em pacientes em DP, podendo ter, inclusivamente, poder aditivo (Suzuki, Kanno *et al.* 2004). Num estudo, o uso de um IECA estava associado à redução de 81% do risco de morte por qualquer causa, algo que foi atribuído a uma melhor compliance arterial. Os antiadrenérgicos periféricos, por sua vez, também podem contribuir diminuindo os efeitos da actividade excessiva do SNS. Também os bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina, particularmente) foram ligados à redução da mortalidade em doença renal terminal. Os bloqueadores alfa de acção periférica e os vasodilatadores directos são usados em pacientes que não respondem a terapia de controlo de volume, concentração apropriada do dialisado (com baixo teor de sódio) ou combinação dos 3 grupos de fármacos anteriores. Os diuréticos não têm propriedades anti-hipertensoras na DRT, mas podem ser úteis a controlar o volume extracelular em doentes com função glomerular residual $> 5\text{ml/min}$ (Santos and Peixoto 2005).

Heerspink afirma que não há grandes diferenças de resultados entre as várias classes de anti-hipertensores. Contudo, sugere que os bloqueadores do sistema renina-angiotensina

(IECAs e ARAs), os beta bloqueantes e os bloqueadores dos canais de cálcio são os mais recomendados para o tratamento da hipertensão em pacientes em diálise, devendo, os alfa-bloqueantes e os agentes de acção central, ficar para 2º plano devido à ausência de ensaios randomizados. Tendo isto em conta, a escolha posterior do fármaco deve basear-se na tolerabilidade individual, efeitos secundários e outras variabilidades individuais. Extrapolando os dados deste estudo a toda a população sob diálise, que tem uma mortalidade na ordem dos 10%, calcula-se que o uso generalizado da terapia anti-hipertensora poderia prevenir a morte de dois dos dez doentes que perdem a vida a cada a ano, por cada 100 doentes em diálise (Heerspink, Ninomiya *et al.* 2009).

É reconhecido que a retenção de água e sódio tem papel fulcral na patogénese da HT na hemodiálise e, neste sentido, observações levaram à conclusão que HT poderia ser controlada através da correcção extrema do volume extracelular. Num estudo do grupo Tassin, que manteve os doentes em HD longa e lenta, 3 vezes por semana durante 8 horas, ao longo de vários anos, foi possível controlar (após alguns meses), sem medicamentos, a HT em 90% dos doentes. Estes óptimos resultados, foram atribuídos à obtenção do peso seco ideal (Charra, Calemard *et al.* 1996).

✦ IECAs / ARAs

O tratamento com inibidores do eixo renina-angiotensina-aldosterona, além de diminuírem a tensão arterial fornecem protecção cardiovascular. Isto é visível, por exemplo, no ensaio clínico LIFE, em que 9193 pacientes entre os 55 e os 80 anos, com hipertensão e HVE ecocardiográfica foram aleatoriamente medicados com losartan ou atenolol, sendo estudadas as taxas de mortalidade, EAM e AVC. O losartan condicionou menor frequência

destes eventos do que o atenolol, apesar da descida da TA arterial ser idêntica em ambos (Dahlof, Devereux *et al.* 2002).

Um pequeno estudo randomizado mostrou que o perindopril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina, induz regressão na hipertrofia do VE (London, Pannier *et al.* 1994).

✦ *B-BLOQUEANTES*

O Dialysis Morbidity and Mortality Study associou o uso de B-bloqueantes, desde o início do tratamento, a menor risco de mortalidade (Foley, Herzog *et al.* 2002).

O Carvedilol, um bloqueante alfa e beta combinado, é o único fármaco comprovadamente capaz de diminuir a mortalidade em pacientes com miocardiopatia dilatada em hemodiálise (Cice, Ferrara *et al.* 2003).

Há provas extensas no sentido de que o carvedilol é metabolicamente neutro e tem efeitos benéficos na perfusão renal. Destacam-se os estudos COPERNICUS e CAPRICORN em que foi documentada uma importante redução nos riscos mortalidade total, mortalidade cardiovascular e de insuficiência cardíaca fatal, decorrente do uso de carvedilol (Wali, Iyengar *et al.* 2006). Noutro estudo, desta vez retrospectivo, Foley associou o uso de beta-bloqueantes a um menor risco de morte e de instalação de insuficiência cardíaca “de novo” (Foley, Herzog *et al.* 2002). Ainda provas adicionais foram dadas por Cice, que examinou 114 doentes dialisados e com miocardiopatia dilatada, recebendo aleatoriamente carvedilol ou placebo. Desta observação resultaram uma taxa de mortalidade por evento cardiovascular de 67,9% com o placebo contra 29,3% com carvedilol, e uma taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca de 58,8% com placebo contra 34,4% nos doentes a tomar carvedilol (Cice, Ferrara *et al.* 2003). Apesar destes ensaios, para serem conclusivos, necessitarem do triplo dos doentes, os benefícios do carvedilol parecem ser consistentes (Foley 2004).

Os B-bloqueantes e IECAs foram, também, positivamente associados à sobrevivência em pacientes com DRT após paragem cardíaca. Como os B-bloqueantes de 3ª geração (carvedilol), não influenciam a resistência à insulina, não há qualquer razão para que os nefrologistas não usem esta terapêutica (Remppis and Ritz 2008).

10- ALTERAÇÕES DA TÉCNICA DE DIÁLISE:

Vários estudos tentaram, através de alterações na técnica de diálise, diminuir as situações de hipotensão intradialítica. Isto foi conseguido com diálise com “biofeedback” (técnica que responde a grandes variações de volume sanguíneo, diminuindo temporariamente a intensidade da ultrafiltração e aumentando a condutividade do dialisado) e diálise com o dialisado a 35°C. Em ambos os estudos, o método de análise utilizado foi uma avaliação dos ARMPs do VE, a manifestação do atordoamento miocárdio na ecocardiografia. Ambas as técnicas foram capazes de reduzir significativamente o número de ARMPs do VE, melhorando a tensão arterial média e reduzindo a hipotensão intradialítica (Selby and McIntyre 2007). Foi também observada uma melhoria da fracção de ejeção ventricular esquerda, com ambas as alterações da técnica. A avaliação por PET do fluxo sanguíneo miocárdico intradialítico (FSMID), durante a diálise com biofeedback, mostrou que este diminui a instabilidade apenas na última parte da HD e isto foi associado a melhor recuperação do FSMID posteriormente ao tratamento (McIntyre 2009).

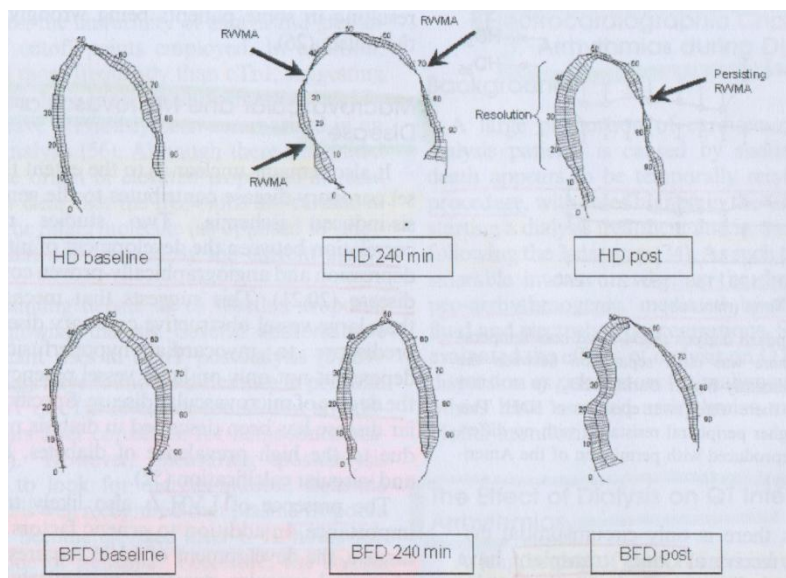


Fig 9 – Diferenças a nível de atordoamento miocárdico entre diálise standard e diálise com biofeedback

(adaptado de Selby and McIntyre 2007)

Relacionando atordoamento miocárdico com a temperatura, comparou-se a quantidade de ARMPs do VE em 12 pacientes sob diálise, usando dialisado à temperatura standard de 37°C, à temperatura isotérmica e à temperatura isotérmica-0,5°C. Deste estudo resultou que com o dialisado a temperaturas isotérmicas se conseguia um menor nº de ARMPs e TA média mais elevada durante o tratamento, em comparação com o dialisado a 37°C. Por sua vez, os tratamentos realizados com dialisado a temperatura isotérmica-0,5°C, mostrou efeitos adversos e não resultou em nenhum benefício hemodinâmico ou a nível de lesão cardíaca (Jefferies, Burton *et al.* 2008).

Também as prescrições de diálise mais intensivas (diálise nocturna diária e diálise curta diária) resultam em melhor controlo da HT que as prescrições convencionais. Isto advém de uma melhor regulação do volume extracelular e da remoção de moléculas pressoras de grande peso moleculares. Um estudo avaliou as consequências da mudança de diálise convencional para HD diária nocturna e concluiu que, tanto a clínica como a TA de 24 horas diminuíram significativamente, 1 ou 2 meses após a mudança. Esta queda da tensão deveu-se à diminuição da resistência periférica total, sem alterações do débito cardíaco. A

norepinefrina plasmática também diminuiu e houve uma melhoria da função endotelial (Chan, Harvey *et al.* 2003).

Para estudar a relação entre o volume de ultrafiltração e a lesão cardíaca induzida pela diálise, foram estudados os efeitos de tratamentos hemodialíticos mais longos e frequentes. Foram utilizados tratamentos 3 vezes/semana (standard) vs curtos 5-6 vezes/semana no centro vs curta 5-6 vezes/semana vs tratamentos noturnos em casa. De realçar que os volumes de ultrafiltração e as descidas intradialíticas na TA sistólica foram muito menores nos tratamentos caseiros. Observou-se que o atordoamento miocárdico foi uma constante no esquema de 3 vezes/semana e que a proporção de pacientes com ARMPs do VE induzidos pelos tratamentos diminuiu significativamente com o aumento da frequência da diálise (3xs > 5-6xs no centro > 5-6 xs em casa > noturna diária em casa). Foi também visível que a diálise mais frequente condicionava uma diminuição da PCR. Concluiu-se assim que a taxa de ultrafiltração está fortemente relacionada com o nº de ARMPs. Pela 1ª vez verificou-se que regimes mais frequentes de HD estão associados a menor atordoamento miocárdico (McIntyre 2010).

11- REVASCULARIZAÇÃO

Uma análise retrospectiva de estratégias de revascularização, realizada pela USRDS, e que analisou 15784 doentes sob diálise, observou uma maior sobrevivência decorrente de bypass coronário, em comparação com a angioplastia, com ou sem aplicação de stents. Apesar da angioplastia ter uma menor mortalidade intra-hospitalar, o bypass mostrou maior sobrevivência a longo prazo (Remppis and Ritz 2008).

12- DESFIBRILHADOR

Um paciente com DRT, HVE e taquicardia ventricular não mantida pode necessitar de desfibrilhador intracardíaco (DIC). Um estudo retrospectivo, realizado por Herzog, observou, em pacientes sob diálise hospitalizados por fibrilhação ou paragem cardíaca, que a implantação de um DIC até 30 dias após a admissão, estava associada a uma redução do risco de mortalidade na ordem dos 42% (Herzog, Li *et al.* 2005).

13- OUTROS

✦ *Aspirina*: o único ensaio controlado a respeito do uso de aspirina, observou uma redução do risco de EAM mas não de risco global de morte CV (Ruilope, Salvetti *et al.* 2001). Outros dois estudos atestam também uma diminuição da morte pós EAM em DRC (Johnson, Craven *et al.* 2007).

✦ *Endotelina*: o uso de antagonistas dos receptores da endotelina foram capazes de atenuar o desenvolvimento de hipertrofia miocárdica em ratos (Meeus, Kourilsky *et al.* 2000), podendo por isso vir a ser uma alternativa terapêutica no futuro.

VIII. CONCLUSÃO

O risco cardiovascular particularmente elevado nos pacientes em tratamento de dialítico é o resultado da intrincada interacção entre as características do estado urémico, que condicionam várias alterações estruturais ao nível do coração e dos vasos. O aparelho cardiocirculatório encontra-se, nestes doentes, numa posição debilitada para responder de forma adaptada a estímulos fortes como sobrecarga de fluidos e/ou hipotensão gerada pelo próprio processo de diálise.

É de consenso generalizado que este aumento relativo do risco se inicia nas fases mais precoces da DRC e se agrava progressivamente com o decorrer da doença, particularmente com o início da terapia de substituição renal. Têm particular relevância os episódios de hipotensão intradialítica e os fenómenos de atordoamento miocárdico por isquémia sub-clínica, que, sendo frequentes, acabam por condicionar ineficácia mecânica a nível do ventrículo esquerdo, podendo, com o decorrer do tempo e o acumular de lesões, ocorrer fenómenos como IC ou morte súbita.

Apesar da vantagem teórica da diálise peritoneal sobre a hemodiálise, devida à menor HVE e a menores variações do volume extracelular, o risco cardiovascular é considerado equivalente nestas duas técnicas.

Sendo 50% da mortalidade anual desta população causada por eventos CV, é importante abordar e tentar reduzir os factores de risco. Para isso é necessária uma abordagem multidisciplinar, precoce e adaptada ao doente. É também fulcral otimizar o processo de diálise, no que diz respeito a estabilidade hemodinâmica e electrolítica.

Existem já várias estratégias que mostraram efeitos positivos sobre o problema em causa, contudo, é de realçar que quase todas as terapias usadas nesta população resultam da extrapolação das usadas na população geral. Este facto deve-se à quase inexistência de estudos, sendo por isso necessários mais ensaios controlados dentro desta população em particular, para que o tratamento seja otimizado.

AGRADECIMENTOS

Deixo os meus sinceros agradecimentos ao Professor Doutor Rui Alves e à Professora Doutora Helena Sá, por todo o apoio que me foi dado durante a realização deste artigo de revisão, de modo a que o mesmo adquirisse todo o rigor científico indispensável e abordasse o respectivo tema de uma forma completa e adequada.

Gostaria também de expressar uma palavra de agradecimento aos Serviço de Documentação da Biblioteca dos Hospitais da Universidade de Coimbra, pelo fornecimento de todo o material bibliográfico e pela prontidão com que sempre atenderam às pesquisas por mim solicitadas.

REFERÊNCIAS

Agarwal, R., A. R. Nissenson, et al. (2003). "Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States." Am J Med **115**(4): 291-297.

Agewall, S., B. Fagerberg, et al. (2001). "Multiple risk intervention trial in high risk hypertensive men: comparison of ultrasound intima-media thickness and clinical outcome during 6 years of follow-up." J Intern Med **249**(4): 305-314.

Amann, K., J. Hofstetter, et al. (2006). "Nonhypotensive dose of beta-adrenergic blocker ameliorates capillary deficits in the hearts of rats with moderate renal failure." Virchows Arch **449**(2): 207-214.

Amann, K., A. Koch, et al. (2001). "Glomerulosclerosis and progression: effect of subantihypertensive doses of alpha and beta blockers." Kidney Int **60**(4): 1309-1323.

Amann, K., E. Ritz, et al. (1994). "A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia." J Am Soc Nephrol **4**(10): 1814-1819.

Amann, K., L. C. Rump, et al. (2000). "Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats." J Am Soc Nephrol **11**(8): 1469-1478.

Astor, B. C., P. Muntner, et al. (2002). "Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994)." Arch Intern Med **162**(12): 1401-1408.

Barnes, E., D. P. Dutka, et al. (2002). "Effect of repeated episodes of reversible myocardial ischemia on myocardial blood flow and function in humans." Am J Physiol Heart Circ Physiol **282**(5): H1603-1608.

Barrett, B. J., P. S. Parfrey, et al. (1997). "Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis." Am J Kidney Dis **29**(2): 214-222.

Besarab, A., W. K. Bolton, et al. (1998). "The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin." N Engl J Med **339**(9): 584-590.

Bleyer, A. J., J. Hartman, et al. (2006). "Characteristics of sudden death in hemodialysis patients." Kidney Int **69**(12): 2268-2273.

Bloembergen, W. E., F. K. Port, et al. (1995). "A comparison of cause of death between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis." J Am Soc Nephrol **6**(2): 184-191.

Boaz, M., S. Smetana, et al. (2000). "Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial." Lancet **356**(9237): 1213-1218.

Bos, W. J., S. Bruin, et al. (2000). "Cardiac and hemodynamic effects of hemodialysis and ultrafiltration." Am J Kidney Dis **35**(5): 819-826.

Bostom, A. G. and B. F. Culeton (1999). "Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease." J Am Soc Nephrol **10**(4): 891-900.

Braunwald, E. and R. A. Kloner (1982). "The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction." Circulation **66**(6): 1146-1149.

Braunwald, E. and J. D. Rutherford (1986). "Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium"." J Am Coll Cardiol **8**(6): 1467-1470.

Burton, J. O., H. J. Jefferies, et al. (2009). "Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes." Clin J Am Soc Nephrol **4**(5): 914-920.

Chan, C. T., P. J. Harvey, et al. (2003). "Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis." Hypertension **42**(5): 925-931.

Charra, B., M. Calemard, et al. (1996). "Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis." Am J Nephrol **16**(1): 35-44.

Chen, J., P. Muntner, et al. (2004). "The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults." Ann Intern Med **140**(3): 167-174.

Chertow, G. M., S. K. Burke, et al. (2002). "Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients." Kidney Int **62**(1): 245-252.

Churchill, D. N., D. W. Taylor, et al. (1992). "Canadian Hemodialysis Morbidity Study." Am J Kidney Dis **19**(3): 214-234.

Cice, G., L. Ferrara, et al. (2003). "Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial." J Am Coll Cardiol **41**(9): 1438-1444.

Crossen, N., J. P. Kooman, et al. (2006). "Peritoneal dialysis in patients with congestive heart failure." Nephrol Dial Transplant **21 Suppl 2**: ii63-66.

Cunningham, J., M. Danese, et al. (2005). "Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism." Kidney Int **68**(4): 1793-1800.

Dahlof, B., R. B. Devereux, et al. (2002). "Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol." Lancet **359**(9311): 995-1003.

Demuth, K., J. Blacher, et al. (1998). "Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease." Nephrol Dial Transplant **13**(2): 375-383.

Drueke, T. B., F. Locatelli, et al. (2006). "Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia." N Engl J Med **355**(20): 2071-2084.

Fellstrom, B. C., A. G. Jardine, et al. (2009). "Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis." N Engl J Med **360**(14): 1395-1407.

- Fishbane, S. and A. R. Nissenson (2007). "The new FDA label for erythropoietin treatment: how does it affect hemoglobin target?" Kidney Int **72**(7): 806-813.
- Fluck, R. (2008). "Controversies in chronic kidney disease, anaemia and cardiovascular disease." Br J Hosp Med (Lond) **69**(10): 580-586.
- Foley, R. N. (2004). "Cardiac disease in chronic uremia: can it explain the reverse epidemiology of hypertension and survival in dialysis patients?" Semin Dial **17**(4): 275-278.
- Foley, R. N., B. F. Culleton, et al. (1997). "Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease." Diabetologia **40**(11): 1307-1312.
- Foley, R. N., C. A. Herzog, et al. (2002). "Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRD Waves 3 and 4 Study." Kidney Int **62**(5): 1784-1790.
- Foley, R. N., P. S. Parfrey, et al. (1995). "The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy." J Am Soc Nephrol **5**(12): 2024-2031.
- Foley, R. N., P. S. Parfrey, et al. (1996). "Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease." J Am Soc Nephrol **7**(5): 728-736.
- Foley, R. N., P. S. Parfrey, et al. (1996). "The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease." Am J Kidney Dis **28**(1): 53-61.
- Foley, R. N., P. S. Parfrey, et al. (1998). "Mode of dialysis therapy and mortality in end-stage renal disease." J Am Soc Nephrol **9**(2): 267-276.
- Foley, R. N., P. S. Parfrey, et al. (1998). "Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients." Kidney Int **54**(5): 1720-1725.
- Gaede, P., P. Vedel, et al. (1999). "Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study." Lancet **353**(9153): 617-622.
- Garcia-Lopez, E., J. J. Carrero, et al. (2006). "Risk factors cardiovascular disease in patients undergoing peritoneal dialysis." Peritoneal Dialysis International **27**(supplement 2).
- Grossman, E., J. Shemesh, et al. (1992). "Left ventricular mass in diabetes-hypertension." Arch Intern Med **152**(5): 1001-1004.
- Grossman, W. (1980). "Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process?" Am J Med **69**(4): 576-584.
- Guerin, A. P., B. Pannier, et al. (2006). "Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders." Curr Opin Nephrol Hypertens **15**(2): 105-110.
- Hamar, P., G. Kokeny, et al. (2007). "The combination of ACE inhibition plus sympathetic denervation is superior to ACE inhibitor monotherapy in the rat renal ablation model." Nephron Exp Nephrol **105**(4): e124-136.

Harnett, J. D., R. N. Foley, et al. (1995). "Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors." Kidney Int **47**(3): 884-890.

Harnett, J. D., G. M. Kent, et al. (1994). "Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients." J Am Soc Nephrol **4**(7): 1486-1490.

Heerspink, H. J., T. Ninomiya, et al. (2009). "Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials." Lancet **373**(9668): 1009-1015.

Herzog, C. A., S. Li, et al. (2005). "Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators." Kidney Int **68**(2): 818-825.

Herzog, C. A., J. Z. Ma, et al. (1998). "Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis." N Engl J Med **339**(12): 799-805.

Herzog, C. A., T. H. Marwick, et al. (1999). "Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates." Am J Kidney Dis **33**(6): 1080-1090.

Hothi, D. K., L. Rees, et al. (2009). "Pediatric myocardial stunning underscores the cardiac toxicity of conventional hemodialysis treatments." Clin J Am Soc Nephrol **4**(4): 790-797.

Hung, S. Y., Y. M. Hung, et al. (2004). "Cardiac troponin I and creatine kinase isoenzyme MB in patients with intradialytic hypotension." Blood Purif **22**(4): 338-343.

Isbel, N. M., B. Haluska, et al. (2006). "Increased targeting of cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease does not improve atheroma burden or cardiovascular function." Am Heart J **151**(3): 745-753.

Jefferies, H. J., J. Burton, et al. (2008). "Isothermic haemodialysis improves intradialytic haemodynamics and abrogates myocardial stunning, without compromising patient tolerability." Clin J Am Soc Nephrol.

Johnson, D. W., A. M. Craven, et al. (2007). "Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review." Hemodial Int **11**(1): 1-14.

Katz, A. M. (1990). "Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure." N Engl J Med **322**(2): 100-110.

Klassen, P. S., E. G. Lowrie, et al. (2002). "Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis." JAMA **287**(12): 1548-1555.

Konings, C. J., J. P. Kooman, et al. (2003). "Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study." Kidney Int **63**(4): 1556-1563.

Koomans, H. A., P. J. Blankestijn, et al. (2004). "Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call." J Am Soc Nephrol **15**(3): 524-537.

Levey, A. S., J. A. Beto, et al. (1998). "Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease." Am J Kidney Dis **32**(5): 853-906.

- Levin, N. W., F. Zhu, et al. (2001). "Interdialytic weight gain and dry weight." Blood Purif **19**(2): 217-221.
- Lippert, J., E. Ritz, et al. (1995). "The rising tide of endstage renal failure from diabetic nephropathy type II--an epidemiological analysis." Nephrol Dial Transplant **10**(4): 462-467.
- London, G. F., F. (1992). "Left ventricular dysfunction in endstage renal disease: echocardiographic insights." Cardiac Dysfunction in Chronic Uremia, Parfrey.: 17-128.
- London, G. M., F. Fabiani, et al. (1987). "Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy." Kidney Int **31**(4): 973-980.
- London, G. M., A. P. Guerin, et al. (1996). "Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease." Kidney Int **50**(2): 600-608.
- London, G. M., S. J. Marchais, et al. (1991). "Cardiovascular function in hemodialysis patients." Adv Nephrol Necker Hosp **20**: 249-273.
- London, G. M., B. Pannier, et al. (1994). "Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade." Circulation **90**(6): 2786-2796.
- London, G. M. and P. S. Parfrey (1997). "Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis." Adv Ren Replace Ther **4**(3): 194-211.
- Lopot, F., J. Blaha, et al. (1992). "An equation for calculating postdialysis plasma sodium." Int J Artif Organs **15**(6): 354-357.
- Maiorca, R., G. C. Cancarini, et al. (1996). "CAPD viability: a long-term comparison with hemodialysis." Perit Dial Int **16**(3): 276-287.
- Mann, J. F., E. M. Lonn, et al. (2004). "Effects of vitamin E on cardiovascular outcomes in people with mild-to-moderate renal insufficiency: results of the HOPE study." Kidney Int **65**(4): 1375-1380.
- Massry, S. G. and M. Smogorzewski (1994). "Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia." Semin Nephrol **14**(3): 219-231.
- Mazzuchi, N., E. Carbonell, et al. (2000). "Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival." Kidney Int **58**(5): 2147-2154.
- McIntyre, C. W. (2009). "Effects of hemodialysis on cardiac function." Kidney Int **76**(4): 371-375.
- McIntyre, C. W. (2010). "Haemodialysis-induced myocardial stunning in chronic kidney disease - a new aspect of cardiovascular disease." Blood Purif **29**(2): 105-110.
- McIntyre, C. W., J. O. Burton, et al. (2008). "Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow." Clin J Am Soc Nephrol **3**(1): 19-26.
- Meeus, F., O. Kourilsky, et al. (2000). "Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients." Kidney Int Suppl **76**: S140-147.

Mendes, R. B., S. F. Santos, et al. (2003). "The use of peridialysis blood pressure and intradialytic blood pressure changes in the prediction of interdialytic blood pressure in haemodialysis patients." Blood Press Monit **8**(6): 243-248.

Murphy, J. M., C. Ichinose, et al. (1996). "Utility of the Pediatric Symptom Checklist as a psychosocial screen to meet the federal Early and Periodic Screening, Diagnosis, and Treatment (EPSDT) standards: a pilot study." J Pediatr **129**(6): 864-869.

Neumann, J., G. Ligtenberg, et al. (2004). "Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure." J Am Soc Nephrol **15**(11): 2902-2907.

Nitta, K., T. Akiba, et al. (2004). "Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients." Hypertens Res **27**(1): 47-52.

Oldenburg, O., B. Lamp, et al. (2007). "Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients." Eur J Heart Fail **9**(3): 251-257.

Parfrey, P. S. (2000). "Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management." Nephrol Dial Transplant **15 Suppl 5**: 58-68.

Parfrey, P. S., R. N. Foley, et al. (1996). "Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia." Kidney Int **49**(5): 1428-1434.

Parfrey, P. S., R. N. Foley, et al. (1996). "Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia." Nephrol Dial Transplant **11**(7): 1277-1285.

Prichard, S. (2000). "Major and minor risk factors for cardiovascular disease in peritoneal dialysis." Perit Dial Int **20 Suppl 2**: S154-159.

Rempis, A. and E. Ritz (2008). "Cardiac problems in the dialysis patient: beyond coronary disease." Semin Dial **21**(4): 319-325.

Reslerova, M. and S. M. Moe (2003). "Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences." Am J Kidney Dis **41**(3 Suppl 1): S96-99.

Ruilope, L. M., A. Salvetti, et al. (2001). "Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study." J Am Soc Nephrol **12**(2): 218-225.

Santos, S. F., R. B. Mendes, et al. (2003). "Profile of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients." Am J Nephrol **23**(2): 96-105.

Santos, S. F. and A. J. Peixoto (2005). "Hypertension in dialysis." Curr Opin Nephrol Hypertens **14**(2): 111-118.

Selby, N. M. and C. W. McIntyre (2007). "The acute cardiac effects of dialysis." Semin Dial **20**(3): 220-228.

Shanahan, C. M., N. R. Cary, et al. (1999). "Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification." Circulation **100**(21): 2168-2176.

Singh, A. K., L. Szczech, et al. (2006). "Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease." N Engl J Med **355**(20): 2085-2098.

Singh, N., A. Langer, et al. (1994). "Myocardial alterations during hemodialysis: insights from new noninvasive technology." Am J Nephrol **14**(3): 173-181.

Sommerer, C., J. Beimler, et al. (2007). "Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients." Eur J Clin Invest **37**(5): 350-356.

Suzuki, H., Y. Kanno, et al. (2004). "Comparison of the effects of angiotensin receptor antagonist, angiotensin converting enzyme inhibitor, and their combination on regression of left ventricular hypertrophy of diabetes type 2 patients on recent onset hemodialysis therapy." Ther Apher Dial **8**(4): 320-327.

Tepel, M., M. van der Giet, et al. (2003). "The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial." Circulation **107**(7): 992-995.

Tonelli, M., D. Collins, et al. (2004). "Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency." Kidney Int **66**(3): 1123-1130.

Tonelli, M., C. Isles, et al. (2004). "Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease." Circulation **110**(12): 1557-1563.

USRDS (1997). "The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study: Wave 2. United States Renal Data System." Am J Kidney Dis **30**(2 Suppl 1): S67-85.

USRDS (1998). "Excerpts from the United States Renal Data System 1998 Annual Data Report." Am J Kidney Dis **32**(2 Suppl 1): S1-162.

Valsania, P., S. W. Zarich, et al. (1991). "Severity of coronary artery disease in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus." Am Heart J **122**(3 Pt 1): 695-700.

van Hoesven, K. H. and S. M. Factor (1990). "A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease." Circulation **82**(3): 848-855.

Vonend, O., L. C. Rump, et al. (2008). "Sympathetic overactivity--the Cinderella of cardiovascular risk factors in dialysis patients." Semin Dial **21**(4): 326-330.

Wali, R. K., M. Iyengar, et al. (2006). "Efficacy of carvedilol in treatment of heart failure in chronic kidney disease." Am Soc Nephrol(17).

Wali, R. K., G. S. Wang, et al. (2005). "Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease." J Am Coll Cardiol **45**(7): 1051-1060.

Wang, A. Y. (2007). "Cardiovascular risk factors in peritoneal dialysis patients revisited." Perit Dial Int **27** Suppl 2: S223-227.

Wang, A. Y., C. W. Lam, et al. (2007). "N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients." J Am Soc Nephrol **18**(1): 321-330.

Wanner, C., V. Krane, et al. (2005). "Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis." N Engl J Med **353**(3): 238-248.

Zilch, O., P. F. Vos, et al. (2007). "Sympathetic hyperactivity in haemodialysis patients is reduced by short daily haemodialysis." J Hypertens **25**(6): 1285-1289.

Zoccali, C. (2003). "Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease." Nephrol Dial Transplant **18**(2): 249-252.

Zoccali, C., F. Mallamaci, et al. (2002). "Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease." Circulation **105**(11): 1354-1359.

Zoccali, C., F. Mallamaci, et al. (2002). "Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients." J Am Soc Nephrol **13**(3): 729-733.

Zoccali, C., F. Mallamaci, et al. (2003). "Prospective study of neuropeptide y as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease." J Am Soc Nephrol **14**(10): 2611-2617.

Zuber, M., E. Steinmann, et al. (1989). "Incidence of arrhythmias and myocardial ischaemia during haemodialysis and haemofiltration." Nephrol Dial Transplant **4**(7): 632-634.

