

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA
DOUTORADO

**FATORES DE RISCO PARA MORTE EM PACIENTES DIABÉTICOS E
NÃO DIABÉTICOS EM TRATAMENTO HEMODIALÍTICO**

LÉRIDA MARIA ARAÚJO ZASLAVSKY

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Porto Alegre, julho de 2002.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, exemplo de mestre, pela convivência estimulante e prazerosa de tantos anos, pela orientação, entusiasmo, dedicação e apoio durante a realização deste trabalho.

Aos colegas Guilherme Diehl, Daiane Caletti, Lúcia Takimi e Lísia Von Diemen, pela cooperação na seleção de pacientes e na coleta de dados.

Ao Prof. Dr. Mário Wagner, pela brilhante orientação na parte epidemiológica e estatística.

Ao meu marido Jacó e aos meus amados filhos, Laura e Henrique, pelo carinho, pela compreensão e tolerância pelas horas dedicadas a este trabalho, e pelo entusiasmo por esta conquista.

Aos meus pais, pelo afeto, estímulo e apoio sempre presentes.

Às minhas famílias Araújo e Zaslavsky, pelo apoio constante.

Aos pacientes e seus familiares, pela imensa disponibilidade e colaboração.

SUMÁRIO

ABSTRACT.....	4
SINOPSE.....	6
INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	8
DELINEAMENTO EXPERIMENTAL, PACIENTES E MÉTODOS.....	26
RESULTADOS.....	35
DISCUSSÃO.....	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
APÊNDICES.....	77

ABSTRACT

The mortality rate of diabetic patients on hemodialysis is higher than in comparable non-diabetic patients. Cardiovascular diseases are the most common causes of death in these patients. Diabetes is associated with a higher prevalence of hypertension, cardiovascular disease and cardiac failure, and these associations result in significant morbidity and mortality. Traditionally, mortality has been associated to coronary artery disease, since it is often present in diabetic patients at the time renal replacement therapy is initiated. Nevertheless, cardiovascular mortality is not only related to myocardial ischaemia, but also to a high incidence of heart failure and sudden death. The aim of this study was to evaluate the role of cardiovascular disease on mortality of diabetic patients starting hemodialysis, taking into account other factors that could affect survival.

This was a 4.25-year prospective study of a cohort of 40 diabetic and 28 non-diabetic patients starting hemodialysis in 5 dialysis centers of the metropolitan area of Porto Alegre, Brazil, between August, 1996 to June, 1999.

The baseline evaluation was conducted from the 2nd to the 3rd month of hemodialysis and the total follow-up time was 51 months. Information about the causes of death was obtained from medical records, assistant nephrologist, death certificates and patients' relatives.

The protocol of the study included: a questionnaire with demographic characteristics, history of diabetes and its complications, history of hypertension and cerebral vascular accident; physical examination, including measurement of nutritional parameters, and fundoscopy; and laboratory evaluation of nutritional and hormonal parameters, metabolic control of diabetes and lipid profile. The effectiveness of dialysis was evaluated by urea reduction rate.

Cardiovascular status was assessed through World Health Organization questionnaire, rest electrocardiogram analyzed according to Minnesota Code, myocardial scintigraphy with Technetium-99-sestamibi at rest and after dipyridamole and M-mode, two-dimensional and Doppler echocardiogram. On the basis of the findings of the transmitral flow Doppler echocardiography, patients were prospectively categorized as having normal, deficit of relaxation, pseudo-normal or restrictive pattern.

Regarding statistical analysis, in the comparison of descriptive data, Student's t test was used for analysis of continuous variables, and either the chi-square test (χ^2) or Fisher's exact test were used for categorical variables. The Kaplan-Meier method was used for analysis of survival. The Cox's proportional hazards model with Wald's statistics was used to evaluate the effect of independent predictors on patients' survival. Significance was established at 5%.

At the end of the study period, patients with diabetes presented an overall mortality rate [19/40 (47.5%)] higher than patients without diabetes [2/28 (7.1%), $P=0.0013$, log rank test). According to Cox's proportional-hazards model, the patterns pseudo-normal or restrictive of diastolic dysfunction (HR:3.2; 95%CI 1.2-8.8; $P=0.02$) and the presence of diabetes (HR:4.7; 95%CI:1.03-21.4; $P=0.04$) were associated with mortality.

We concluded that left ventricular diastolic dysfunction was the main predictor of mortality in this cohort of diabetic patients starting dialysis. Intensive treatment of cardiovascular risk factors before starting and during dialysis might reduce the mortality rate of diabetic patients.

SINOPSE

A mortalidade dos pacientes diabéticos, quando iniciam tratamento hemodialítico, ainda é muito elevada, significativamente maior do que a dos pacientes não diabéticos. As doenças cardíacas são a principal causa de morte nestes pacientes. O diabetes, por si só, está associado a uma alta prevalência de hipertensão, doença cardiovascular e insuficiência cardíaca, resultando em morbimortalidade significativas. Tradicionalmente, a mortalidade tem sido associada à cardiopatia isquêmica. A mortalidade cardiovascular, entretanto, não está relacionada apenas à isquemia, mas também à insuficiência cardíaca e à morte súbita.

O objetivo deste estudo foi analisar o papel da doença cardiovascular como fator prognóstico para a morte de pacientes diabéticos e não diabéticos, que iniciam hemodiálise, levando em consideração outros fatores.

Este foi um estudo prospectivo de uma coorte de 40 pacientes diabéticos e 28 não diabéticos, que iniciaram programa de hemodiálise, de agosto de 1996 a junho de 1999, em 5 hospitais de Porto Alegre, Brasil. O tempo total de acompanhamento foi de 4,25 anos.

A avaliação inicial, realizada entre o 2^o e o 3^o mês de hemodiálise, incluiu: um questionário com características demográficas, história do diabetes e suas complicações, história de hipertensão e acidente vascular cerebral; o exame físico incluindo avaliação nutricional e exame oftalmológico; e avaliação laboratorial com medidas de parâmetros nutricionais, bioquímicos, hormonais, perfil lipídico, e controle metabólico do diabetes, além da avaliação da adequação da diálise.

Para a avaliação cardiovascular foram utilizados: questionário Rose, ECG em repouso, cintilografia em repouso e sob dipiridamol, e ecocardiograma bidimensional e com Doppler. A mortalidade foi analisada ao final dos 51 meses, e as causas de morte, definidas pelos registros médicos, atestados de óbito ou informações do médico assistente ou familiar.

Na análise estatística, foram empregados o teste t de Student, o qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher. Para a análise da sobrevivência, o método de Kaplan-Meier foi utilizado, e, para identificar os principais fatores associados à mortalidade, construiu-se um modelo de regressão múltipla de Cox. O nível de significância adotado foi de 5%.

Ao final do estudo, os pacientes diabéticos tiveram um índice de mortalidade significativamente mais elevado do que os pacientes sem diabetes (47,5% vs. 7,1%; $P=0,0013$, log rank test). Na análise de Cox, o padrão pseudonormal ou restritivo de disfunção diastólica esteve associado a um risco de 3,2 (IC 95%:1,2-8,8; $P=0,02$), e a presença de diabetes, a um risco de 4,7 (IC 95%:1,03-21,4; $P=0,04$) para a morte.

Concluiu-se que a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo foi o principal preditor de mortalidade nesta coorte de pacientes que estão iniciando tratamento hemodialítico.

INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO

A mortalidade de pacientes em diálise é muito mais elevada do que a da população em geral. Nos Estados Unidos, ultrapassa os 20% ao ano (1, 2). Esta alta mortalidade pode ser explicada, em parte, pela associação freqüente com comorbidades já presentes no início da hemodiálise, especialmente, diabetes, doença cardiovascular, hipertensão e dislipidemia. Mais de 50% das mortes nestes pacientes devem-se a causas cardiovasculares (1- 3). Outros fatores, no entanto, também podem contribuir para aumentar a mortalidade dos pacientes urêmicos ingressando em programa de hemodiálise.

Anemia e Estado Nutricional

Muitos estudos epidemiológicos têm demonstrado correlação entre parâmetros de estado nutricional e morbi-mortalidade, em pacientes em hemodiálise. Em geral, estes parâmetros incluem medidas séricas de albumina, creatinina, uréia, índices hematológicos (hemoglobina ou hematócrito), e medidas antropométricas, que refletem o estado nutricional ou a ingestão de nutrientes.

A anemia é muito comum em pacientes com insuficiência renal crônica, e, por si só, é um fator de risco para morbidade e hospitalização (4, 5). Estudos recentes também indicam que a anemia está associada, de forma independente à mortalidade (4, 5), embora outros trabalhos (6) não tenham observado esta associação. A presença de anemia tem sido considerada um indicador de má saúde e de uma diálise inadequada. A anemia crônica leva à vasodilatação, dilatação cardíaca e aumento do débito cardíaco. Em pacientes com insuficiência renal crônica, está associada com anormalidades da função ventricular (7) e hipertrofia de

ventrículo esquerdo. O aumento do ventrículo esquerdo, por sua vez, está presente em aproximadamente 80% dos pacientes com insuficiência renal crônica e prediz o desenvolvimento de doença isquêmica, insuficiência cardíaca e morte (8). Nos pacientes em hemodiálise, a anemia tem sido associada, de forma independente, com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Isto ocorre mesmo em pacientes sem insuficiência cardíaca antes do início da diálise.

Foley et al. (4) estudaram o impacto da anemia sobre a doença cardíaca, do ponto de vista clínico e ecocardiográfico, em uma coorte de 432 pacientes com insuficiência renal crônica (261 em hemodiálise e 171 em diálise peritoneal). Observaram que a diminuição da hemoglobina esteve associada, de forma independente, à presença de dilatação de ventrículo esquerdo, ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca *de novo*, à recorrência desta, e também à mortalidade. Estas associações foram significativas mesmo após ajuste para a idade, a presença de diabetes ou cardiopatia isquêmica, níveis pressóricos e a albumina sérica,

Lowrie et al. (9), no entanto, estudando as variáveis associadas à sobrevida de 16 404 pacientes em hemodiálise e 1 522 pacientes em diálise peritoneal, observaram que a redução do hematócrito esteve associada a um risco significativo de morte, quando analisado com outras variáveis em um modelo de Cox. Apenas a idade, a albumina, a creatinina e o ânion gap responderam por 75% do valor preditivo final para morte. Também no estudo de Culp et al. (6), o hematócrito não foi um fator de risco independente para a morte, quando analisado como co-variável tempo-dependente. Estes estudos, entretanto, analisaram apenas as variáveis bioquímicas (laboratoriais) e a mortalidade, sem levar em consideração a avaliação da doença cardíaca inicial ou o seu desenvolvimento.

A correção da anemia com eritropoietina resulta em melhora da qualidade de vida e da capacidade física e cognitiva (10, 11), mas não há um consenso sobre que nível de hematócrito seria o desejável. Besarab et al. (12), não recomendam a normalização do hematócrito para pacientes com insuficiência cardíaca ou doença isquêmica evidentes, devido ao aumento da mortalidade destes pacientes. Já outros autores a recomendam para pacientes com menos de 65 anos de idade e sem comorbidades significativas (11).

Inúmeros estudos sobre o estado nutricional de pacientes em diálise crônica indicam que eles freqüentemente sofrem de má nutrição. Aproximadamente 30% destes pacientes tem um grau entre leve a moderado e de 6 a 8%, um grau importante de má nutrição, evidenciada pelo peso corporal, prega cutânea (indicador da gordura corporal), diâmetro muscular do braço (indicador da massa muscular somática) e medidas de proteínas séricas, como a albumina, a pré-albumina, e a transferrina.

Vários fatores são causas potenciais da má nutrição nestes pacientes:

- ingestão inadequada de nutrientes devido à anorexia, resultante das toxinas urêmicas, do efeito debilitante da insuficiência renal e suas doenças subjacentes (diabetes, lúpus, etc), do impacto de doenças agudas intercorrentes e de alterações emocionais como a depressão;
- doenças que se superpõem e causam hipercatabolismo;
- perda de nutrientes pelo processo de diálise, já que ocorre perda de 4 a 12 gramas de aminoácidos livres e de 2 a 3 gramas de aminoácidos ligados durante a hemodiálise (13).

A concentração sérica de albumina reflete o conteúdo protéico visceral, e a creatinina sérica, a massa muscular do indivíduo. Pacientes urêmicos em geral estão com depleção protéico-calórica, devido às restrições da dieta, à uremia e à doença renal. Além disso, os pacientes diabéticos freqüentemente apresentam proteinúria nefrótica, antes de iniciar diálise. Iseki et al. (14) estudaram o significado das variáveis bioquímicas iniciais na sobrevivência de uma população que começou diálise crônica no Japão de 1971 a 1990. Ao final de 1993, 43,2% dos pacientes haviam morrido. Na análise ajustada para sexo, idade, ano de início da diálise, presença de diabetes e variáveis laboratoriais, a presença de hipoalbuminemia foi um importante fator preditivo de morte.

Outros estudos também confirmaram a importância dos níveis séricos de albumina (6, 9). No estudo de Culp et al. (6), níveis séricos baixos de albumina e creatinina - consideradas como variáveis tempo-dependentes - estiveram significativamente associados à morte, confirmando a importância da manutenção do

conteúdo protéico visceral e somático, ao longo da terapia de substituição renal. Kopple et al. (15) avaliaram retrospectivamente a sobrevida em um ano de quase 13.000 pacientes em hemodiálise e a sua possível associação com características clínicas (altura, peso, raça, presença de diabetes) e laboratoriais (albumina, creatinina, colesterol e índice de redução de uréia). A idade, a albumina e a creatinina séricas, e a relação peso/altura foram as variáveis mais fortemente associadas à mortalidade. A relação entre mortalidade e peso/altura abaixo do percentil 50 permaneceu altamente significativa, mesmo após ajuste para as características clínicas e laboratoriais.

Há poucos dados na literatura comparando o estado nutricional de pacientes com e sem diabetes em hemodiálise. Owen et al. (16), estudando uma população de aproximadamente 13 500 pacientes diabéticos, observaram que estes tinham níveis séricos de albumina significativamente menores do que os não diabéticos. Isto poderia explicar, em parte, o excesso de mortalidade destes indivíduos. Biesenbach et al. (17) avaliaram o índice de massa corporal, a albumina, as proteínas séricas totais, o colesterol e o ganho de peso interdialítico em 14 pacientes com DM tipo 2 e 16 pacientes sem diabetes em hemodiálise há pelo menos 18 meses. Apesar do maior índice de massa corporal, os pacientes diabéticos tinham níveis séricos de albumina mais baixos do que os pacientes sem diabetes, embora não houvesse diferença quanto aos demais parâmetros do estado nutricional.

Alguns estudos demonstraram que a pré-albumina apresenta uma correlação mais forte com outros marcadores do estado nutricional do que a albumina (18). O maior valor preditivo de risco da pré-albumina, provavelmente, é devido à sua meia-vida mais curta. Isto resulta em alterações mais rápidas em sua concentração, em resposta à subnutrição ou ao catabolismo aumentado (19). No estudo de Goldwasser et al. (18), os pacientes diabéticos tinham valores de pré-albumina mais baixos do que os pacientes sem diabetes. Estes autores observaram que os valores mais baixos de pré-albumina, creatinina e apolipoproteína-B foram preditores independentes de morte, nesta população de 125 pacientes acompanhados por 14 meses em tratamento hemodialítico .

Os métodos para controlar o estado nutricional dos pacientes em hemodiálise não são de fácil manejo. Até há alguns anos, os níveis baixos de albumina eram considerados como marcadores de mau prognóstico, mas pouco acessíveis à intervenção. Estratégias para prevenir a subnutrição antes do início da diálise devem ser estimuladas, bem como precisam ser executadas medidas terapêuticas para corrigi-la, pelo menos em parte.

Adequação da diálise

A constelação clínica de sinais e sintomas da insuficiência renal crônica terminal é conhecida como “síndrome urêmica”, resultante de desarranjos de múltiplos órgãos. O termo “azotemia” refere-se à retenção de produtos nitrogenados de degradação, que ocorre à medida em que a insuficiência renal progride. Já o termo “uremia” diz respeito aos estágios finais da insuficiência renal, quando os desarranjos de vários órgãos e sistemas tornam-se clinicamente manifestos. Uma variedade de metabólitos de proteínas e aminoácidos têm sido considerados possíveis toxinas urêmicas. A uremia resulta do acúmulo de tais metabólitos e da progressiva falência dos processos endocrinológicos, metabólicos e catabólicos do rim. Não há, no entanto, certeza quanto às substâncias responsáveis pela síndrome urêmica. A avaliação da remoção de solutos durante o processo de hemodiálise é focada na cinética da uréia. Esta é produzida pelo fígado via amônia, a partir do nitrogênio dos aminoácidos, e é a principal via de eliminação do organismo dos produtos nitrogenados da degradação. O modelo matemático conhecido como “cinética da uréia” permite computar o índice de produção e de remoção da uréia. A extensão da remoção da uréia fornece a medida da adequação da diálise, enquanto a quantidade da uréia gerada (produzida) nos dá uma estimativa da ingestão diária de proteína.

A maior parte dos estudos publicados sobre a adequação de diálise tem utilizado o Kt/V como índice de medida da remoção da uréia. Atualmente, emprega-se uma fórmula de segunda geração, proposta por Daugirdas (20).

A adequação da diálise também pode ser avaliada através do índice de redução de uréia (IRR). Este índice é uma medida mais simples que, embora não leve em consideração a geração de uréia, já está validado e tem sido bastante utilizado (21). O IRR representa o percentual de redução da uréia que se obtém na sessão de hemodiálise. É calculado conforme a equação: $IRR = 100 \times (1 - [\text{uréia pós}/\text{uréia pré- hemodiálise}])$.

A melhor qualidade da diálise, refletida por uma maior redução da uréia durante a sessão de hemodiálise (ou diálise peritoneal), resulta em redução da uremia e de suas conseqüências, permitindo alimentação mais adequada e melhora na qualidade de vida do paciente.

A avaliação da terapia hemodialítica como fator de risco foi demonstrada pela primeira vez na análise do Estudo Cooperativo Nacional de Diálise (22). Este estudo demonstrou uma redução significativa do número de hospitalizações e de morte em pacientes diabéticos, quando o Kt/V foi $> 1,0$. A avaliação do IRR em diferentes populações de pacientes em hemodiálise, demonstrou um aumento de risco de morte associado a menores doses de diálise (23). Owen et al. (16) também observaram maior risco de morte associado a um IRR $< 60\%$ e que pacientes com diabetes tinham IRR significativamente menores do que pacientes sem DM. Collins et al. (24), revisando os dados de aproximadamente 1 700 pacientes (700 com diabetes e 1 000 sem diabetes) do Programa Regional de Doença Renal concluíram que o tratamento dialítico que mantivesse o Kt/V entre 1,2 e 1,4 seria ótimo para pacientes sem diabetes. Para os pacientes diabéticos, contudo, o Kt/V deveria ser igual ou maior do que 1,4.

Assim, nos últimos anos, desde a publicação do Estudo Cooperativo Nacional de Diálise, a maioria dos estudos de pacientes em hemodiálise tem considerado o grau de adequação da diálise como um dos potenciais fatores associados ao prognóstico destes indivíduos. Da mesma forma, na última década, tal avaliação de adequação foi incorporada à prática, e, recentemente, tornada obrigatória por portaria do Ministério da Saúde.

Dislipidemia

O papel da dislipidemia, como fator de risco de mortalidade para os pacientes diabéticos com insuficiência renal, ainda não está bem definido. Poucos pacientes recebem tratamento hipolipemiante. O assunto é complexo, já que pacientes urêmicos, em geral, estão predispostos à aterosclerose, devido às alterações de lipídios e lipoproteínas próprias da uremia. Por um lado, níveis plasmáticos de lipídios elevados podem ser um marcador de condição pró-aterogênica, mas, por outro, podem ser um indicador de nutrição adequada e/ou ausência de microinflamação. Usualmente, os níveis séricos de triglicerídios estão aumentados e o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) está diminuído, enquanto o colesterol total se mantém relativamente estável. A atividade da lipoproteína lipase está reduzida na fase pré-diálise e melhora com a introdução da diálise, mas a atividade da lipase hepática dos triglicerídios está diminuída na uremia e permanece assim durante a hemodiálise.

Koniger et al. (25) examinaram a influência da hipertrigliceridemia sobre o metabolismo das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), em pacientes em hemodiálise - diabéticos e não diabéticos - e indivíduos normais. Observaram um aumento dos triglicerídios nas partículas de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e de LDL, e um acúmulo de subfrações de LDL densas, pequenas e aterogênicas, que continham níveis elevados de produtos da peroxidação de lipídios. Estes achados foram particularmente mais marcados nos pacientes diabéticos. Alterações na composição, tamanho e configuração das partículas LDL de pacientes em hemodiálise resultam em menor degradação pelo receptor, e maior captação destas partículas pelas células fagocitóticas.

D'Elia et al. (26) observaram que níveis mais elevados de triglicerídios ($>$ ou $=$ 175) e de LDL-colesterol ($>$ ou $=$ 75), ainda que dentro dos limites da faixa de referência, estavam associados a menor sobrevivência. Neste estudo, os níveis de LDL-colesterol mais elevados identificaram um grupo de pacientes com maior prevalência de diabetes, doença cerebrovascular e coronariana.

Estudando os lipídios séricos de 196 pacientes com DM tipo1 e 129 pacientes com DM tipo2 em tratamento hemodialítico, em 28 centros alemães, Tschöpe et al. (27) observaram que os níveis séricos de colesterol, triglicerídios, LDL-colesterol e apoproteína B foram significativamente mais elevados, quando comparados com indivíduos saudáveis ou com pacientes não diabéticos em hemodiálise. Estes achados estão em concordância com os de Sakurai et al. (28). Aproximadamente a metade dos pacientes do estudo de Tschöpe et al. (27) morreu ao longo dos 45 meses de acompanhamento, 61% por doença cardiovascular. Os autores concluíram que níveis mais elevados de colesterol total e de LDL-colesterol são um importante preditor de morte cardíaca nos pacientes diabéticos em hemodiálise.

Com relação às apoproteínas, pacientes urêmicos apresentam redução da apo-lipoproteína A-1 e A-2 e da atividade da LCAT (lecitina colesterol acil-transferase). Além disto, pacientes diabéticos também apresentam aumento da apo-lipoproteína-B e, particularmente, da relação apo-B/ apo-A1, resultando em maior exposição destes a fatores aterogênicos. Isto poderia explicar, em parte, a maior gravidade deste processo nos pacientes diabéticos em hemodiálise (28).

Há várias razões que suportam a noção de que a Lipoproteína(a) - Lp(a) - é aterogênica. Ela está presente nas placas ateroscleróticas. Liga-se às paredes dos vasos até mais do que a LDL e pode se ligar aos macrófagos, estimulando sua transformação em células espumosas. Os níveis de Lp(a), no entanto, são um traço hereditário. Sendo a Lp(a) geneticamente determinada, não está claro porque estes níveis estão elevados em pacientes em hemodiálise, conforme o observado por diversos autores. Talvez a insuficiência renal resulte em alteração de seu catabolismo. No estudo de Cressman et al. (29), os elevados níveis de Lp(a) não se correlacionaram com a presença de aterosclerose, embora estivessem significativamente associados a morbi-mortalidade cardiovascular aos 48 meses de seguimento. Pode-se ressaltar, ainda, o estudo de Goldwasser et al. (18), em que os níveis de Lp(a) também não se correlacionaram com a mortalidade, embora tenham se correlacionado com trombose e estenose do acesso vascular. Este achado também foi descrito por Cheung et al. (30).

Hipertrofia ventricular

A hipertrofia de ventrículo esquerdo detectada pelo eletrocardiograma ou pelo ecocardiograma confere um aumento de mortalidade para pacientes em geral, assim como para pacientes com hipertensão, independente de outros fatores de risco cardiovascular (31, 32). A hipertrofia ventricular esquerda é multifatorial, podendo ser induzida por estímulos genéticos, hormonais e hemodinâmicos. Fatores genéticos determinam a capacidade do paciente em desenvolver, quantitativa e qualitativamente, a musculatura do miocárdio frente a um determinado estado hormonal e hemodinâmico. Esta capacidade difere entre raças, sexos e indivíduos. O papel do sistema da renina-angiotensina já tem sido bem estudado em pacientes com hipertensão (33). A hiperatividade do sistema nervoso simpático é um achado consistente nos pacientes em diálise (34) e o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina reduzem a massa ventricular esquerda nestes pacientes (35). Pacientes em diálise também apresentam níveis mais elevados de hormônio da paratireóide, devido à tendência a hipocalcemia. Estudos têm implicado este hormônio na gênese da hipertrofia ventricular (36).

Com relação à geometria do ventrículo esquerdo, pode-se encontrar três situações além da normalidade: a) hipertrofia concêntrica exacerbada (aumento da massa do ventrículo e aumento da relação massa/volume), geralmente secundária à sobrecarga de pressão (hipertensão, estenose ou rigidez da aorta); b) hipertrofia excêntrica (aumento da massa com relação massa/volume normal), representando uma resposta fisiológica e proporcional à sobrecarga de volume; e c) dilatação do ventrículo com hipertrofia insuficiente ou inadequada (relação massa/volume diminuída)⁸⁷.

Em geral, pacientes em terapia de substituição renal apresentam hipertrofia ventricular esquerda. Esta já está presente em 75% a 90% dos pacientes no início da hemodiálise (37, 38, 39, 40). Isto constitui um fator de risco para a doença isquêmica (41), insuficiência cardíaca congestiva (39) e mortalidade (38, 39, 42, 43). Na uremia crônica, a sobrecarga de pressão para o ventrículo esquerdo resulta em hipertrofia concêntrica e a sobrecarga de volume têm como consequência dilatação

do ventrículo e hipertrofia excêntrica compensatória. A etiologia da hipertrofia é, no entanto, multifatorial. Embora a hipertensão sistólica seja um fator independente para a hipertrofia de ventrículo esquerdo em pacientes em geral, nos pacientes em diálise, esta correlação é fraca. Em alguns casos, parece até mesmo inexistente. Huting et al. (44) observaram que pacientes normotensos também apresentaram aumento progressivo da espessura da parede do ventrículo esquerdo. No estudo de Dahan et al. (40), a hipertrofia de ventrículo esquerdo não se correlacionou com a pressão sistólica, mas sim com a contratilidade miocárdica e com a pré-carga.

Com relação à evolução da hipertrofia ventricular esquerda durante a diálise, Foley et al. (45) verificaram aumento do espessamento da parede posterior e do índice de massa do ventrículo esquerdo, durante o tratamento dialítico. Este aumento ocorreu principalmente no primeiro ano de tratamento e foi associado à presença de anemia e à hemodiálise, em comparação com diálise peritoneal. O aumento após o primeiro ano não se correlacionou com o grau de anemia, a pressão arterial, o nível sérico de albumina e o tipo de diálise. Desses mesmos autores (46), é também interessante um estudo posterior, com o objetivo de determinar o impacto prognóstico das alterações seriadas ao ecocardiograma. Eles relataram redução do índice de massa e do índice de volume, e aumento do encurtamento fracional do ventrículo esquerdo (encurtamento do ventrículo esquerdo durante a sístole), em aproximadamente 48% dos pacientes. Estes achados estiveram associados a uma menor probabilidade de desenvolver insuficiência cardíaca, de forma independente da idade, presença de diabetes, doença isquêmica e parâmetros ecocardiográficos basais.

O tratamento anti-hipertensivo e o uso de eritropoietina foram utilizados por London et al. (37) para reduzir os níveis pressóricos e a anemia, em pacientes em diálise. Os autores observaram redução da hipertrofia ventricular esquerda, que, por sua vez, esteve associada à maior sobrevivência. A razão de risco para a morte por causa cardiovascular foi de 0,72 para cada 10% de redução na massa do ventrículo esquerdo.

A maioria dos estudos em pacientes em terapia de substituição renal não comparou pacientes com e sem diabetes, mas alguns autores observaram que a

hipertrofia de ventrículo esquerdo é maior nos pacientes com diabetes do que nos pacientes sem diabetes (39, 43).

Pacientes diabéticos em geral têm maior predisposição para desenvolver hipertrofia ventricular. Níveis mais elevados de glicemia e hiperinsulinemia têm um importante papel na estimulação do crescimento das células endoteliais e musculares dos vasos. Além disto, a atividade do sistema nervoso simpático e a do sistema renina-angiotensina também estão aumentadas e contribuem para a hipertrofia (34).

Hipertensão

A hipertensão arterial, ou, mais precisamente, a hipertensão arterial sistólica é particularmente freqüente em pacientes em tratamento hemodialítico. A hipertensão arterial está correlacionada com a hipertrofia de ventrículo esquerdo, e esta, por sua vez, com a mortalidade. A importância da hipertensão está associada ao seu potencial dano ao coração, particularmente isquêmico, em pacientes urêmicos. A relação entre hipertensão e mortalidade cardiovascular, no entanto, ainda é bastante confusa. Diferentes estudos indicaram associações positivas e negativas (47). Devem ser consideradas, contudo, as diferenças destes estudos quanto ao delineamento empregado - estudos transversais ou longitudinais, prospectivos ou retrospectivos, e o número de pacientes. Charra et al. (48) observaram um aumento da mortalidade, e quase que exclusivamente por causa cardiovascular, em pacientes cuja pressão arterial média na diálise era acima de 99 mmHg, em comparação com pacientes cuja pressão média era menor do que este valor. Estes resultados estão em acordo com os de Fernandez et al. (49), nos quais está relatado que a pressão arterial média pré-diálise maior do que 115 mm Hg esteve associada com um risco duas vezes maior de insucesso no tratamento, definido como morte ou hospitalização. Neste estudo, entretanto, a análise da mortalidade em separado não foi realizada.

Tomita et al. (50) examinaram o papel da hipertensão sistólica no prognóstico de 195 pacientes em hemodiálise. Os pacientes que sobreviveram mais de três anos

tenham menor pressão sistólica, tanto início da hemodiálise, quanto na fase de manutenção. Na análise da evolução dos níveis pressóricos com a diálise, a obtenção e a manutenção de níveis pressóricos normais também resultou em aumento da sobrevida, em comparação com a persistência da hipertensão.

Outros estudos, no entanto, observaram resultados contrários. Salem et al. (51) constataram que a hipertensão não teve efeito adverso na sobrevida analisada em dois anos de uma população de 649 pacientes em hemodiálise. Este estudo levou em consideração outros fatores (idade, raça, albumina sérica e presença de diabetes) que afetam a sobrevida, além da pressão arterial. Entre os pacientes hipertensos (72%), 81,5% estavam recebendo tratamento anti-hipertensivo. Isto pode ter influenciado o resultado. Iseki et al. (52) verificaram que, quanto menor a pressão diastólica, maior a mortalidade em um grupo de 1 243 pacientes em hemodiálise.

Talvez isto se deva à forma como a pressão arterial é aferida, na maioria dos estudos. Usualmente, a medida é feita pré-diálise, e medidas casuais não estão muito correlacionadas com a pressão arterial média ambulatorial. E também, a aparente paradoxal ausência de relação entre pressão arterial e morte cardíaca pode ser decorrente de uma possível relação bimodal, de modo que níveis muito altos ou muito baixos confirmam um risco cardíaco aumentado. É possível que níveis normais ou altos de pressão sejam mais provavelmente encontrados em pacientes mais bem nutridos e saudáveis, enquanto a hipotensão seja mais provavelmente expressão de uma disfunção miocárdica.

Cardiopatía Isquêmica

O papel da cardiopatía isquêmica, como fator de risco para morte em pacientes em hemodiálise, é controverso.

Parfrey et al. (42) não observaram diferença significativa na mortalidade, quando pacientes com cardiopatía isquêmica sintomática foram comparados com pacientes sem cardiopatía sintomática ou entre pacientes com e sem doença arterial

coronariana. Neste estudo, no entanto, a presença de cardiopatia isquêmica foi avaliada apenas pela presença ou não de sintomas e a doença arterial coronariana assintomática não foi avaliada. A presença de cardiopatia isquêmica sintomática foi um fator preditivo de insuficiência cardíaca. Esta, por sua vez, esteve associada a um significativo aumento da mortalidade.

Em um estudo de coorte prospectivo, Foley et al. (38) também relataram que a doença arterial coronariana e a angina não apresentaram impacto sobre a mortalidade, embora estivessem associadas a um pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, no início da diálise. Neste estudo, a doença coronariana foi definida clinicamente como história de infarto do miocárdio, *by-pass* coronariano ou angioplastia.

Estudando os fatores de risco para cardiopatia isquêmica e sua evolução na mesma coorte, Parfrey et al. (41), observaram que 22% destes pacientes apresentavam cardiopatia isquêmica (infarto do miocárdio ou angina pectoris) e que estes evoluíram para insuficiência cardíaca, em um tempo significativamente menor do que os pacientes sem cardiopatia isquêmica (24 meses vs. 55 meses). A isquemia predispõe à morte celular e, conseqüentemente, pode levar à dilatação de ventrículo esquerdo e eventualmente à disfunção sistólica. Neste estudo, a doença isquêmica no início da hemodiálise esteve associada à presença de disfunção sistólica no início e após um ano de hemodiálise. A sobrevida dos pacientes com cardiopatia isquêmica também foi menor (44 vs. 56 meses; $P < 0,001$), e o impacto da presença de cardiopatia isquêmica foi independente da idade e da presença de diabetes. Quando a presença de insuficiência cardíaca congestiva foi incluída em um modelo de Cox, no entanto, a cardiopatia isquêmica deixou de ser significativa. Portanto, seu efeito foi mediado pela insuficiência cardíaca.

Por outro lado, outros estudos observaram que a doença vascular é um forte fator preditivo de mortalidade em pacientes com insuficiência renal crônica (37, 43, 53). Joki et al. (54) realizaram angiografia coronariana em pacientes diabéticos em hemodiálise e concluíram que a presença de doença arterial coronariana, no início da hemodiálise, foi um importante fator de risco para a morte precoce. A diferença entre estes estudos pode estar relacionada ao fato de que, no estudo de Parfrey et al. (41), os pacientes já estavam em hemodiálise há seis meses ou mais, e o

impacto da doença coronariana na mortalidade, observado por Joki et al. (54), ocorreu nos primeiros 6 meses de diálise.

Disfunção ventricular

O estudo de Framingham (55) iniciou em 1949 com o objetivo de explorar a epidemiologia da doença cardiovascular em uma população geral de 5 209 homens e mulheres, com idades de 30 a 62 anos. Desde este trabalho, observou-se que os indivíduos diabéticos apresentavam maior incidência de insuficiência cardíaca congestiva, independente da doença coronariana ou da hipertensão. O conhecimento da patogênese da insuficiência cardíaca nestes indivíduos, no entanto, ainda é limitado.

Na coorte de pacientes em diálise estudada por Foley et al. (38), a presença de diabetes e de disfunção sistólica foram fatores preditivos independentes de morte. Sinais clínicos de disfunção cardíaca foram freqüentemente observados, e a avaliação ecocardiográfica detectou uma prevalência ainda maior de anormalidades: 15% de disfunção sistólica, 32% de dilatação de ventrículo esquerdo e 17% de hipertrofia de ventrículo esquerdo. Parfrey et al. (41), em outro estudo, observaram que apenas 1/3 dos pacientes com insuficiência cardíaca no início da diálise tinham disfunção sistólica. O restante provavelmente desenvolveu insuficiência cardíaca por miocardiopatia e/ ou disfunção diastólica, mas esta não foi avaliada.

A disfunção diastólica é um achado freqüente em muitos estudos da função cardíaca, em pacientes diabéticos, tanto do tipo 1 quanto do tipo 2, mesmo sem sintomas ou sinais de doença cardíaca (56-59). Talvez a disfunção diastólica represente um estágio inicial da cardiomiopatia. Raev et al. (56) avaliaram a função sistólica e diastólica de pacientes com DM tipo 1, sem cardiopatia clínica, e os compararam com indivíduos normais. Observaram que os pacientes diabéticos apresentaram mais freqüentemente alterações da função ventricular, e que a disfunção diastólica foi mais precoce e duas vezes mais comum do que a disfunção sistólica.

A disfunção diastólica inicial caracteriza-se pelo relaxamento diastólico deficiente. Após esta fase, ocorre uma outra chamada de pseudonormal, na qual o padrão de enchimento ventricular analisado pelo fluxo transmitral parece normal, às custas do aumento da pressão de enchimento atrial⁷⁶. Este padrão de enchimento é sempre patológico, mas pode não ser distinguível do padrão normal pelas medidas ecográficas convencionais (60), já que alterações da pressão atrial esquerda podem mascarar o relaxamento deficiente do ventrículo esquerdo. Alguns autores têm utilizado manobras que permitem avaliar melhor este padrão pseudonormal. É o caso da manobra de Valsalva ou o teste de exercício isométrico com força manual sustentada (*hand-grip*). A manobra de Valsalva reduz agudamente o retorno venoso e, conseqüentemente, a pressão do átrio esquerdo. Trata-se de um método simples e de fácil aplicação. Dumesnil et al. (61) utilizaram esta manobra na avaliação do fluxo transmitral, em 28 pacientes sem evidência de doença coronariana e 94 pacientes com doença coronariana ou hipertensão. Observaram que a prevalência de disfunção diastólica foi de 31% no repouso e 66% após a realização da manobra de Valsalva. A classificação correta dos pacientes, com relação à disfunção diastólica, foi de 47% no repouso e 73% com a manobra. Concluíram que a utilização desta manobra aumenta significativamente a sensibilidade da ecocardiografia para o diagnóstico da disfunção diastólica. Poirier et al. (62) avaliaram a função diastólica, em pacientes com DM tipo 2, através do ecocardiograma com Doppler, e incluíram a manobra de Valsalva e o fluxo venoso pulmonar. Com estas medidas, observaram que a disfunção diastólica foi muito mais comum nestes pacientes sem doença cardíaca clinicamente detectável do que previamente descrito. O teste da força manual sustentada resulta em aumento agudo da pós-carga e foi utilizado por Tarumi et al. (59) para avaliar a função ventricular, em pacientes diabéticos tipo 2. Estes autores constataram que pacientes com função diastólica normal em repouso apresentaram alterações com o exercício isométrico, o que permitiu identificar anormalidades subjacentes nestes indivíduos.

A fase mais avançada da disfunção diastólica é o padrão restritivo, que se caracteriza por velocidade da onda E (enchimento precoce do ventrículo esquerdo) > 1,2 m/s, velocidade da onda A (enchimento tardio do ventrículo esquerdo pela contração atrial) < 0,4 m/s, relação E/A > 2,2 e tempo de desaceleração da onda E <

150 ms. Esta fase está associada a um risco significativo de mortalidade para o indivíduo. Bella et al. (63) relataram que o risco relativo de morte cardiovascular foi de 11,5, quando a relação E/A era maior do que 1,5. Xie et al. (64) analisaram os padrões de fluxo transmitral e a mortalidade cardíaca, em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva e fração de ejeção < 40%. A mortalidade dos pacientes que apresentavam disfunção diastólica restritiva foi significativamente maior do que a dos que não apresentavam este padrão: 19% vs. 5%, em um ano, e 51% vs. 5%, em dois anos. O risco relativo de morte cardíaca foi estimado em 4,1 vezes em um ano, e 8,6 vezes em dois anos no grupo restritivo, quando comparado com o não restritivo. Em pacientes diabéticos, no entanto, o valor prognóstico da disfunção diastólica ainda não está estabelecido.

Os fatores associados à disfunção ventricular foram analisados por diversos autores. Hiramatsu et al. (58) avaliaram o enchimento ventricular esquerdo, em 246 pacientes com DM 2 e concluíram que a disfunção diastólica está presente nestes pacientes sem complicações crônicas graves. Observaram também que os pacientes com retinopatia tinham alterações mais importantes do que os sem retinopatia. Os autores verificaram, ainda, que a melhora do controle glicêmico resultou em redução das anormalidades ecocardiográficas, apenas nos pacientes sem retinopatia. Já Di Bonito et al. (65), avaliando 16 pacientes com DM tipo 2 com duração menor do que quatro anos e com pressão arterial normal, observaram que a disfunção diastólica já está presente nestes pacientes e não está associada a complicações microvasculares clinicamente detectáveis.

Pinotti et al., em estudo controlado realizado neste serviço (dados ainda não publicados), constataram que pacientes diabéticos tipo 1, normoalbuminúricos e normotensos, acompanhados por uma média de cinco anos, apresentaram disfunção diastólica, caracterizada por um aumento do tempo de desaceleração da onda E. Este trabalho também apontou que valores aumentados de excreção urinária de albumina, mas ainda dentro da normalidade, estiveram associados a esta alteração. Os autores concluíram que a disfunção diastólica parece ser uma manifestação precoce do envolvimento cardíaco na evolução do DM tipo 1.

A disfunção diastólica combina alterações de relaxamento com anormalidades da complacência. Estas anormalidades ocorrem em um estágio mais tardio e podem ser definidas como uma incapacidade do ventrículo esquerdo em encher, sem um aumento anormal de pressão na câmara. Devido a esta complacência reduzida, um pequeno aumento da pré-carga pode induzir um rápido aumento na pressão do ventrículo esquerdo, levando à congestão e ao edema pulmonar. Por outro lado, uma pequena diminuição na pressão de enchimento pode reduzir o volume de ejeção sistólico e o débito cardíaco. Estas anormalidades predisõem os pacientes à instabilidade hemodinâmica e à hipotensão. Os mecanismos da disfunção diastólica, nos pacientes diabéticos, e sua evolução clínica ainda não estão esclarecidos. Muitos fatores influenciam a função ventricular e os padrões de fluxo transmitral, incluindo a pré-carga, a pós-carga, a frequência cardíaca, a massa ventricular, alterações metabólicas e/ou hormonais, e provavelmente alterações microangiopáticas e da inervação do miocárdio.

A disfunção ventricular esquerda é a anormalidade funcional mais prevalente em pacientes urêmicos: 50 a 60% dos pacientes, independente da forma de tratamento - hemodiálise, diálise peritoneal ou mesmo transplante renal a apresentam (66, 67). Anormalidades do enchimento ventricular esquerdo, entretanto, têm sido descritas em poucos estudos, em relação a pacientes em hemodiálise (68,69). Josephs et al. (68) observaram redução significativa da relação E/A, em pacientes com menos de 40 anos de idade, mas não em pacientes mais velhos. Em um estudo sobre a influência do processo de diálise sobre o enchimento ventricular esquerdo, foi verificada redução na velocidade e extensão do enchimento ventricular precoce (fase de enchimento rápido – onda E), sem aumento compensatório da fase de enchimento tardio dependente da contração atrial (onda A) (69).

A mortalidade dos pacientes em hemodiálise está associada a vários fatores, entre eles a presença de co-morbidades, particularmente o diabetes. A maioria das mortes se deve a causas cardiovasculares, mas estas causas não estão ainda bem esclarecidas.

2. HIPÓTESE

Considerando-se que os pacientes diabéticos têm um aumento da mortalidade quando ingressam em programa de substituição renal, que apresentam um maior grau de disfunção diastólica, e que a hemodiálise e suas conseqüências hemodinâmicas (episódios mais freqüentes e severos de hipotensão) poderiam resultar em maior estresse cardíaco, é válido supor que a disfunção diastólica seja um fator de prognóstico de mortalidade. Isto pode ser particularmente importante, já que, em muitos casos, a causa da morte não pode ser claramente definida.

3. OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi avaliar fatores prognósticos de mortalidade em pacientes com diabetes em tratamento hemodialítico.

Especificamente, analisou-se:

- 1- o índice de mortalidade dos pacientes com e sem diabetes;
- 2- as causas de mortalidade ;
- 3- a função miocárdica e a presença de cardiopatia isquêmica, como fatores de prognóstico para mortalidade, levando-se em conta outros possíveis fatores associados (nutricionais, metabólicos e adequação da diálise).

DELINEAMENTO EXPERIMENTAL, PACIENTES E MÉTODOS

1. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Estudo de coorte controlado de pacientes diabéticos e não diabéticos, em programa de hemodiálise.

O desfecho foi morte e o tempo total de acompanhamento foi de 51 meses (mediana:26 meses).

2. PACIENTES

Foram estudados pacientes com e sem diabetes, que iniciaram tratamento hemodialítico em cinco Hospitais de Porto Alegre, no período de agosto de 1996 a junho de 1999, e foram acompanhados até outubro de 2000.

Foram enviadas cartas, informando as características e objetivos do estudo, e solicitando permissão para a realização do mesmo, às chefias dos serviços de hemodiálise. Os hospitais incluídos no estudo foram: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Santa Casa de Misericórdia, Hospital Divina Providência, Hospital Ernesto Dornelles e Hospital Petrópolis. Estes hospitais foram escolhidos pela proximidade, pelo número de pacientes em hemodiálise, e por vínculos dos profissionais com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, local do Serviço de Pós-Graduação em Endocrinologia e dos serviços de Patologia Clínica, Cardiologia e Medicina Nuclear onde seriam realizadas as avaliações.

Em cada serviço de hemodiálise, foram feitos levantamentos dos pacientes, que estavam iniciando ou que tinham iniciado o tratamento hemodialítico há, no máximo, 3 meses. Após contato pessoal com os pacientes, onde eram explicados

detalhadamente os objetivos, procedimentos e riscos do estudo, estes recebiam o termo de consentimento, para analisarem juntamente com seus familiares. Mediante autorização por escrito, eram marcados os exames no Hospital de Clínicas.

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de insuficiência renal crônica; mais de 1 mês e menos de 3 meses do início da hemodiálise; idade entre 40 e 75 anos; ausência de doença maligna ou outra doença grave, que pudesse comprometer a sobrevida em 5 anos.

No total, foram estudados 68 pacientes. Foram incluídos 40 pacientes com diagnósticos de diabetes segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (70): 38 com diabetes tipo 2 e dois com diabetes tipo 1. Os pacientes com diabetes foram consecutivamente selecionados. O grupo controle foi constituído por 28 pacientes sem diabetes. Após a inclusão de um paciente com diabetes, o próximo paciente sem diabetes que iniciasse a hemodiálise era convidado a participar do estudo.

Alguns pacientes foram excluídos por terem sido transferidos para diálise peritoneal (um paciente com e dois sem diabetes); por terem sido submetidos a transplante renal previamente (dois pacientes sem diabetes); por terem sido transferidos para outros centros de diálise fora de Porto Alegre (dois diabéticos e 7 não diabéticos); ou por terem se recusado a participar do estudo (4 diabéticos e 9 não diabéticos).

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3. AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES

O protocolo do estudo incluía um questionário com características demográficas, história do diabetes e possíveis complicações crônicas; história de hipertensão e doença cerebrovascular, história de tabagismo (passado ou atual); questionário Cage para avaliação de alcoolismo, história familiar de diabetes, nefropatia, doença cardíaca ou cerebrovascular (Anexo 1).

O exame físico incluía, além da avaliação usual, medidas antropométricas, medidas de pressão arterial e frequência cardíaca, avaliação de parâmetros nutricionais com a medida da circunferência muscular do braço (Índice de Frisancho) (71), e, para os pacientes com diabetes, exame de fundo de olho sob midríase realizado por um oftalmologista.

4. AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS PACIENTES

A coleta de sangue para a avaliação laboratorial era realizada pelo pesquisador no dia em que o paciente vinha para a realização dos exames cardiológicos, após jejum de 12 horas.

4.1 Avaliação do estado nutricional: hemograma completo (automação em hematologia, Pentra 120, ABX Diagnostics), medida sérica de proteínas totais (método biureto colorimétrico, kit System Multi-Test- SMT, Diagnóstica Merck, equipamento Mega Bayer; valor de referência (VR):6,0-8,0 g/dl) e albumina (método verde de cromocresol colorimétrico, kit SMT, Mega Bayer; VR:3,5-5,0 g/dl), transferrina (método turbidimétrico, kit Daty-Behring, VR:230-430 mg/dl), e creatinina (método de Jaffé, kit SMT, Mega Bayer; VR:0,5-1,2 mg/dl).

4.2 Avaliação hormonal: dosagens de T₄ total (tiroxina; VR:4,5-12,5 µg/dl), TSH (tireotrofina; VR:0,4-4,0 µg/ml), e PTH (hormônio da paratireóide; VR:8-74 pg/ml) por método de quimioluminescência, kit DPC, equipamento Immulite 2000; renina (atividade da renina plasmática; VR:0,51-2,64 mg/ml/h) e aldosterona (VR:29,4-

161,5 pg/ml) pelo método de radioimunoensaio, kit Maia, BioChem Immunosystems; medidas séricas de cálcio (método o-cresolftaleína colorimétrico, kit SMT, Mega Bayer; VR:9,0-10,8 mg/dl), fósforo (método UV fosfomolibdato, kit SMT, Mega Bayer; VR:2,7-4,5 mg/dl), cloreto (método colorimétrico com tiocianato de Hg, kit LabTest SMT, Mega Bayer; VR:95-105 mEq/l), fosfatase alcalina (método cinético colorimétrico(p-nitrofenolfosfato-DGKC), kit SMT, Mega Bayer; VR:50-250 U/l), sódio (VR:137-145 mEq/l) e potássio (VR:3,6-5,2 mEq/l) por método potenciométrico indireto (ISE), Mega Bayer), para detecção de hipoaldosteronismo e hiperparatireoidismo.

4.3 Avaliação do grau de controle metabólico do diabetes: glicose (método glico-DH, kit SMT, Mega Bayer; VR:60-110 mg/dl), hemoglobina glicosilada (método cromatografia catiônica de alta resolução, equipamento HPLC Hitachi L-9100; VR:3,1-4,3%), frutossamina (método de redução NBT, kit LabTest, equipamento Cobas Mira Plus; VR:1,85-2,88 mmol/l).

4.4 Avaliação do perfil lipídico: colesterol total (método CHOD-PAP, kit SMT, Mega Bayer; VR: até 200 mg/dl) ,HDL-colesterol (método direto por inibição seletiva, kit LabTest, SMT, Mega Bayer; VR: 45-70 mg/dl) e triglicerídios (método GOD-PAP, kit SMT, Mega Bayer; VR:40-160 mg/dl).

4.5 Avaliação do grau da adequação da diálise: medidas de uréia (método UV GHID, kit SMT, Mega Bayer; VR:15-40 mg/dl) antes e imediatamente após a hemodiálise para cálculo do índice de redução da uréia (IRU). O IRU é calculado como: $1 - \frac{\text{uréia sérica pós-diálise}}{\text{uréia sérica pré-diálise}}$, expresso como um percentual (20).

5. AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR

A avaliação cardiovascular era realizada no dia intermediário às sessões de hemodiálise.

5.1 Questionário da Organização Mundial de Saúde (OMS) para avaliação de doença cardiovascular (72) (Anexo 2).

5.2 Eletrocardiograma em repouso, codificado segundo os critérios do Código de Minnesota (72) como: sinais de *provável infarto agudo do miocárdio*, códigos 1.1-2 (presença de onda Q) ou 7.1 (bloqueio completo de ramo esquerdo) e/ou *possível isquemia*, códigos 1.3 (onda Q pequena), 4.1-4 (anormalidades no segmento ST), 5.1-3 (anormalidades da onda T) (Anexo 3).

5.3 Cintilografia miocárdica com Technetium-99-sestamibi em repouso e após dipiridamol (16).

A cintilografia miocárdica foi realizada em gama-câmara spect General Electric Starcan 4000i, associada a sistema de aquisição Workstation, utilizando-se Metoxi-isobutil-isonitrila marcada com Tecnécio 99m (^{99m}Tc -MIBI). Devido à elevada frequência de co-morbidades em pacientes com diabetes, especialmente em tratamento hemodialítico, optou-se pelo emprego do dipiridamol ao invés de exercício físico para obter-se o estresse miocárdico.

Técnica: O dipiridamol foi infundido via venosa (0,67 mg/kg) por 4 minutos, e 3 minutos após foi realizada a injeção de 30 mCi de ^{99m}Tc MIBI. Os dados foram obtidos 1 hora após a infusão. As imagens foram obtidas em estudo tomográfico. O exame em condições de repouso era realizado 3 dias após o exame com o dipiridamol (73).

O teste foi considerado positivo para cardiopatia isquêmica se as imagens exibissem defeitos de captação do radioisótopo pelo músculo cardíaco. Este defeito, quando ocorrido apenas sob o efeito do dipiridamol, foi considerado como isquemia miocárdica. A presença de “hipoperfusão fixa” (tanto ao estímulo com o dipiridamol quanto como no repouso) foi considerada como devido a infarto do miocárdio prévio e/ou isquemia grave – necrose. O médico nuclearista que analisou as imagens não tinha conhecimento dos dados clínicos ou do ECG de repouso.

5.4 Ecocardiograma modo M, bi-dimensional e Doppler, utilizando um equipamento Hewlett Packard Ultrasound System Sonos 1000 e um transdutor eletrônico de 2,0-MHz para o Doppler e 2,5 MHz para o bi-dimensional. Todos os exames foram realizados por um cardiologista cego para o status do paciente – diabético ou não. As imagens foram obtidas em decúbito lateral esquerdo a 45° , com medidas calculadas pela média de 3-5 ciclos. As medidas pelo modo M foram obtidas a partir da visão do eixo longo paraesternal com o feixe direcionado imediatamente abaixo do bordo da válvula mitral, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (74).

O encurtamento fracional e a fração de ejeção, calculados com base na fórmula de Teichholz (75), foram derivados das dimensões diastólica e sistólica finais e foram utilizados como índices de função sistólico do ventrículo esquerdo (76). A velocidade de fluxo transmitral foi medida a partir da aproximação apical das 4 câmaras, com o amostra de volume localizado no bordo dos folhetos da válvula mitral. As seguintes medidas foram obtidas: pico de velocidade do enchimento diastólico precoce (onda E); pico de velocidade do enchimento diastólico tardio (onda A) e tempo de desaceleração do enchimento rápido. A razão entre as ondas de enchimento rápido e de enchimento tardio foi calculada pela divisão da onda E pela onda A (onda E/onda A). O tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo, isto é, tempo entre o fechamento da válvula aórtica e a abertura da válvula mitral, foi obtido por Doppler contínuo, com o feixe colocado entre a válvula mitral e o fluxo de saída ventricular. O coeficiente de variação das variáveis ecocardiográficas para medidas repetidas, em nosso laboratório, varia de 1 a 6,5%. O fluxo pulmonar foi medido a partir da aproximação apical das 4 câmaras, com a

amostra de volume colocada 1,0 cm para dentro da veia pulmonar direita. Há 4 componentes distintos no registro do fluxo venoso pulmonar pelo Doppler: o primeiro e segundo componentes positivos são os sistólicos (s), seguidos por um componente positivo diastólico (d), e por último, após a onda p do ECG, é registrada a onda A reversa (fluxo reverso ou negativo) (76).

A presença de disfunção sistólica foi definida como fração de ejeção $\leq 40\%$ e/ou encurtamento fracional $\leq 25\%$. A presença de hipertrofia ventricular esquerda foi definida como índice de massa ventrículo esquerdo (massa do ventrículo esquerdo por área de superfície corporal) maior de 134 g/m^2 nos homens e maior de 110 g/m^2 nas mulheres (77).

Tendo por base as medidas obtidas na avaliação do fluxo transmitral pelo Doppler, os pacientes foram classificados, com relação à função diastólica segundo os critérios da Sociedade Americana de Ecocardiografia (74), como tendo padrão normal, deficiência de relaxamento, padrão pseudonormal ou padrão restritivo de enchimento ventricular. Os critérios para classificação da função diastólica estão apresentados na Tabela 1 (78).

A presença de hipertensão arterial foi definida como pressão sistólica > 140 mm Hg e/ou pressão diastólica > 90 mm Hg. A presença de possível ou provável isquemia pelo Questionário da OMS ou no ECG ou na cintilografia miocárdica, definiu o diagnóstico de cardiopatia isquêmica. A retinopatia foi definida como não-proliferativa, proliferativa ou cegueira.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na comparação dos dados dos dois grupos de pacientes, diabéticos e não diabéticos, e não sobreviventes e sobreviventes, o teste t de Student foi usado quando as variáveis eram contínuas e tinham distribuição normal; para variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher. Para variáveis sem distribuição normal, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para a análise da sobrevida, o método de Kaplan-Meier foi utilizado. Com o objetivo de identificar os principais fatores associados à mortalidade, construiu-se um modelo de regressão múltipla de Cox (método de Wald), e com morte, como variável dependente. As variáveis significativamente diferentes ($\leq 0,10$) entre os pacientes não sobreviventes e sobreviventes, na análise univariada, foram incluídas no modelo. O nível de significância adotado foi de 5%.

Tabela 1 - Parâmetros ecocardiográficos na avaliação da função diastólica e sua classificação.

	Normal	Relaxamento Deficiente	Pseudo- normal	Restritivo
Velocidade da onda E (cm/s)	70-120	<70	70-120	>120
Velocidade da onda A (cm/s)	40-70	>70	40-70	<40
Relação E/A	1,1 - 1,5	<1,0	1,0-1,5	>1,5
Tempo de desaceleração da onda E (ms)	160-240	>240	160-240	<160
Tempo de relaxamento isovolumétrico (ms)	76±13	>90	76±13	<60

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS NO INÍCIO DO ESTUDO

As características clínicas, nutricionais, laboratoriais dos pacientes diabéticos e não diabéticos, no início do tratamento hemodialítico, estão descritas nas tabelas 2, 3 e 4.

Na Tabela 2, estão apresentadas as características clínicas e nutricionais dos pacientes. Não houve diferença entre os dois grupos quanto à idade, tempo de acompanhamento e proporção de sexos. Quanto aos parâmetros de avaliação do estado nutricional, também não foram observadas diferenças entre pacientes com e sem diabetes, exceto pela creatinina sérica, que foi menor nos pacientes diabéticos.

Na Tabela 3, estão as características bioquímicas, hematológicas e adequação da diálise dos pacientes. Apenas o sódio e o cloreto séricos foram menores nos pacientes diabéticos do que nos não diabéticos. Não houve diferença entre os grupos quanto ao grau de anemia, o perfil lipídico e a adequação da diálise avaliada pelo índice de redução da uréia.

As características hormonais dos pacientes diabéticos e não diabéticos estão apresentadas na Tabela 4. Não foram observadas diferenças com relação aos níveis de atividade da renina plasmática e aldosterona, assim como nos níveis de hormônio da paratireóide, cálcio e fósforo entre os dois grupos. Quando os pacientes diabéticos e não diabéticos foram classificados quanto à presença de hipoaldosteronismo (níveis de aldosterona e renina abaixo dos valores de referência), não se observou diferença entre os dois grupos (10/38 vs. 10/27, respectivamente; $P=0,42$). Praticamente, todos os pacientes estavam em uso de diuréticos, não havendo diferença entre os grupos ($P=0,80$). Com relação aos níveis de tireotrofina (TSH), 4 pacientes apresentaram valores elevados. Destes, dois pacientes tinham diabetes, sendo que um deles tinha diagnóstico prévio e vinha em tratamento com levotiroxina. Outros dois pacientes sem diabetes apresentaram

níveis marcadamente elevados de TSH, e iniciaram tratamento, após o diagnóstico do hipotireoidismo. Todos os pacientes com TSH > 10 mUI/l foram excluídos das análises estatísticas de parâmetros que poderiam ser afetados pela presença de hipotireoidismo (Índice de Frisancho, hematócrito, hemoglobina, perfil lipídico e parâmetros ecocardiográficos).

2. CARACTERÍSTICAS CARDIOVASCULARES DOS PACIENTES DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS E PREVALÊNCIA DE COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES

As características cardiovasculares dos pacientes diabéticos e não diabéticos, e a prevalência de complicações crônicas do diabetes estão apresentadas na Tabela 5.

A pressão arterial sistólica dos pacientes com diabetes foi significativamente mais elevada do que a dos pacientes sem diabetes (161 ± 31 vs. 144 ± 23 mm Hg, respectivamente; $P=0,017$). A prevalência de hipertensão, entretanto, não foi diferente entre os grupos ($P=0,56$).

Pacientes diabéticos e não diabéticos não diferiram quanto à prevalência de cardiopatia isquêmica definida pela presença de qualquer critério, como também por cada critério isoladamente (questionário da OMS, ECG de repouso, cintilografia). Entre os pacientes diabéticos, o diagnóstico de cardiopatia isquêmica foi estabelecido pelo questionário cardiovascular da OMS em 23% (8/35, 4 com possível infarto), 66% (26/39, 5 com possível infarto) pelo ECG em repouso; e, apenas 21% (8/39) (um com necrose e 6 com isquemia), pela cintilografia miocárdica. A prevalência de amputação foi significativamente maior nos pacientes diabéticos (6/40) do que nos pacientes sem diabetes (0/28; $P=0,04$).

Com relação à retinopatia diabética, 33 pacientes realizaram a avaliação oftalmológica: dois (6%) não tinham retinopatia, 8 (24%) tinham retinopatia não-

proliferativa, 14 (42%) tinham retinopatia proliferativa e 9 (27%) pacientes já apresentavam cegueira.

3. CARACTERÍSTICAS DO ECOCARDIOGRAMA DOS PACIENTES DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS

As medidas cardíacas pelo ecocardiograma modo M dos pacientes com e sem diabetes estão descritas na Tabela 6.

Em relação à avaliação ecocardiográfica, todos os pacientes apresentaram alguma anormalidade no ecocardiograma.

Não houve diferença quanto ao índice de massa do ventrículo esquerdo (VE) entre os dois grupos de pacientes. A proporção de pacientes com hipertrofia de ventrículo esquerdo, no entanto, foi maior no grupo de pacientes diabéticos (24/32 (75%) vs. 9/23 (39%); $P=0,012$). O encurtamento fracional e a fração de ejeção foram menores nos pacientes diabéticos do que nos não diabéticos, embora estas variáveis não tenham atingido significância estatística (31% vs. 37%; $P=0,054$; e 58% vs. 66%, $P=0,061$, respectivamente). Quando foram excluídos os pacientes com evidência de infarto do miocárdio prévio (no ECG ou na cintilografia miocárdica), no entanto, a fração de ejeção dos pacientes diabéticos não foi estatisticamente diferente da dos pacientes não diabéticos ($P=0,41$). Apenas 15,5% dos pacientes (9/58) - 6 pacientes diabéticos e três não diabéticos - tinham disfunção sistólica. Não se observou diferença quanto à prevalência de disfunção sistólica entre os pacientes diabéticos e não diabéticos [18% (6/33) vs. 12% (3/25), respectivamente; $P=0,72$].

Os parâmetros relativos à função diastólica - fluxo transmitral e fluxo venoso pulmonar - dos pacientes com e sem diabetes estão apresentados na Tabela 7. Não foram observadas diferenças entre os dois grupos.

Na Tabela 8 estão apresentados os pacientes diabéticos e não diabéticos, classificados pelo padrão de disfunção diastólica.

Tabela 2 - Características clínicas e nutricionais dos pacientes diabéticos e não diabéticos, no início do tratamento hemodialítico.

	Pacientes diabéticos	Pacientes não diabéticos	P
N	40	28	
Sexo (H/M)	22/18	18/10	0,47
Idade (anos)	59 [53 - 62,8]	53,5 [48,8 - 62,8]	0,25
Tempo de seguimento (meses)	24 [16,3 - 34,5]	27 [22 - 31,8]	0,27
IMC (kg/m²)	24,2 [21,3 - 23,8]	24,1 [22,5 - 28,4]	0,46
Índice de Frisancho (cm)	24,7 [21,2 - 26,6]	25,2 [23,6 - 27,6]	0,21
Creatinina (mg/dl)	4,95 [3,85 - 6,68]	5,65 [4,7 - 8,15]	0,038
Albumina (g/dl)	4,3 [4,0 - 4,6]	4,4 [4,1 - 4,6]	0,61
Proteínas totais (g/dl)	7,5 ± 0,7 (6,4 - 9,0)	7,5 ± 0,8 (6,2 - 10,0)	0,83
Transferrina (mg/dl)	215,0 ± 61,6 (113 - 387)	221,3 ± 74,3 (120 - 420)	0,71

Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão ou mediana [Percentil 25 – Percentil 75]. Entre parênteses está o intervalo de variação.

Para a análise do IMC e Índice de Frisancho, só foram incluídos os pacientes com TSH < 10 mU/ml (38 pacientes diabéticos e 26 não diabéticos).

Tabela 3 - Características bioquímicas, hematológicas e adequação da diálise dos pacientes diabéticos e não diabéticos, no início do tratamento hemodialítico.

	Pacientes diabéticos	Pacientes não diabéticos	P
Sódio (mEq/l)	136 ± 4,0 (127 – 143)	139,4 ± 2,8 (131 – 145)	0,002
Potássio (mEq/l)	4,9 ± 0,9 (2,9 – 6,6)	5,0 ± 0,7 (3,6 – 6,1)	0,81
Cloreto (mEq/l)	94,5 ± 4,2 (88 – 102)	97,3 ± 5,4 (90 – 113)	0,02
CO₂ (mEq/l)	24,9 ± 3,8 (18,2 – 32,7)	25,5 ± 3,2 (19 – 31,4)	0,48
Fosfatase alcalina (U/l)	222,5 [163,5 – 316]	201,5 [171,3 – 353]	0,73
Hematócrito (%)	26 [22 – 31]	26 [25,0 – 32,1]	0,49
Hemoglobina (g/dl)	8,5 [7,1 – 10,0]	8,5 [7,8 – 10,9]	0,62
Colesterol (mg/dl)	224,6 ± 58,9 (141 – 366)	201,3 ± 51,8 (114 – 355)	0,11
HDL-colesterol (mg/dl)	39 [32,8 – 58,3]	43 [32 – 46]	0,61
Triglicerídios (mg/dl)	158 [112 – 211,3]	137,5 [97 – 207,3]	0,27
Índice de redução da uréia	0,39 [0,34 – 0,44]	0,37 [0,35 – 0,50]	0,94

Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão ou mediana [Percentil25 – Percentil75]. Entre parênteses está o intervalo de variação.

Para a análise de hematócrito, hemoglobina, colesterol, HDL-colesterol e triglicerídios só foram incluídos os pacientes com TSH < 10 mU/ml (38 pacientes diabéticos e 26 não diabéticos).

Tabela 4 - Características hormonais dos pacientes diabéticos e não diabéticos, no início do tratamento hemodialítico.

	Pacientes diabéticos	Pacientes não diabéticos	P
Aldosterona (ng/dl)	12,1 [5,8 – 30,7]	13,6 [7,5 – 29,4]	0,56
Renina (ng/ml/h)	2,01 [0,64 – 5,07]	1,23 [0,56 – 8,70]	0,66
Paratormônio (pg/ml)	83,1 [49,7 – 253]	110,5 [38,1 – 384,5]	1,00
Cálcio (mg/dl)	9,6 ± 0,6 (8,4 – 11,0)	9,5 ± 1,0 (7,7 – 11,8)	0,42
Fósforo (mg/dl)	5,1 ± 1,4 (2,5 – 8,2)	5,6 ± 1,7 (1,6 – 10,2)	0,21

Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão ou mediana [Percentil25 – Percentil75]. Entre parênteses está o intervalo de variação.

Tabela 5 - Características cardiovasculares dos pacientes diabéticos e não diabéticos, e prevalência de complicações crônicas do diabetes.

	Pacientes diabéticos	Pacientes não diabéticos	P
Frequência cardíaca (bpm)	82 ± 12 (63 – 110)	78 ± 10 (58 – 94)	0,15
Pressão sistólica (mm Hg)	161 ± 31 (100 – 250)	144 ± 23 (100 – 194)	0,017
Pressão diastólica (mm Hg)	82 ± 13 (50 – 110)	86 ± 16 (51 – 115)	0,31
Hipertensão arterial sistêmica (S/N) (%)	32/8 (80%)	20/8 (71%)	0,56
Cardiopatía isquêmica (S/N) (%)	29/11 (73%)	17/11 (61%)	0,43
Sintomas (Rose)	8/27 (23%)	5/22 (19%)	0,86
ECG	26/13 (66%)	17/11 (61%)	0,94
cintilografia	8/31 (21%)	2/25 (8%)	0,42
Amputação (S/N)	6/34 (15%)	0/28 (0%)	0,04
Retinopatía (S/N)			
ausente	2	-	-
não proliferativa	8	-	-
proliferativa	14	-	-
cegueira	9	-	-

Tabela 6 - Parâmetros do ecocardiograma modo-M dos pacientes diabéticos e não diabéticos, com TSH<10 mU/l, no início do tratamento hemodialítico.

	Pacientes diabéticos	Pacientes não diabéticos	P
Átrio esquerdo (mm)	41,3 ± 5,3 (27,7 – 50,3)	43,1 ± 10 (30 – 70)	0,39
Ventrículo esquerdo sistólico (mm)	35,3 [29,7 – 40,6]	33,2 [28,5 – 37,2]	0,16
Ventrículo esquerdo diastólico (mm)	51,6 ± 6,2 (37,6 – 62,4)	51,0 ± 6,6 (39,6 – 67,2)	0,70
Septo (mm)	12,2 ± 2,0 (8,6 – 16,7)	11,7 ± 2,3 (8,6 – 17,6)	0,38
Parede posterior (mm)	11,6 ± 1,3 (9,7 – 14,9)	11,5 ± 2,2 (8,1 – 16,1)	0,85
Massa VE/ASC (g/m²)	148,9 ± 36,8 (82,9 – 238,2)	131,4 ± 59,6 (56,3 – 336,2)	0,18
Encurtamento fracional (%)	31 [25,8 – 35,9]	36,6 [30,5 – 39,1]	0,054
Fração de ejeção (%)	58,1 [50,3 – 65,8]	66,2 [57,3 – 69,5]	0,06

Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão ou mediana [Percentil25 – Percentil75]. Entre parênteses está o intervalo de variação. massa/ASC=massa do VE/área de superfície corporal.

Tabela 7 - Parâmetros do fluxo transmitral e fluxo venoso pulmonar pelo ecocardiograma com Doppler dos pacientes diabéticos e não diabéticos, com TSH < 10 mU/l, no início do tratamento hemodialítico.

	Pacientes diabéticos	Pacientes não diabéticos	P
E (cm/s)	97,0 ± 31,4 (52 – 181,7)	82,8 ± 30,9 (25,3 – 172,8)	0,10
A (cm/s)	94,2 [79,3 – 109]	100,5 [90,3 – 112,3]	0,40
Relação E/A	0,94 [0,7 – 1,23]	0,75 [0,6 – 1,0]	1,00
TD (ms)	247,5 [190,4 – 305,1]	258,2 [240,6 – 310,4]	0,16
TRIV (ms)	99,4 ± 25,0 (48 – 160)	102,0 ± 26,0 (66 – 175)	0,71
PVs (cm/s)	58,5 [52,7 – 72,9]	65,6 [55,7 – 77,6]	0,31
PVd (cm/s)	48,9 [38,8 – 66,2]	46,9 [35,2 – 54,6]	0,29
AR (cm/s)	37,9 [32,3 – 41,2]	34,1 [31,8 – 39,3]	0,52

Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão ou mediana [Percentil25 – Percentil75]. Entre parênteses está o intervalo de variação. E=pico de velocidade de fluxo na diástole precoce; A=pico de velocidade na contração atrial; TD=tempo de desaceleração da onda E; TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico do VE; PVs= pico de velocidade do fluxo pulmonar sistólico; PVd= pico de velocidade do fluxo pulmonar diastólico; AR= pico de velocidade do fluxo reverso na contração atrial.

Tabela 8 – Pacientes diabéticos e não diabéticos classificados pela função diastólica.

	Normal	Relaxamento Deficiente	Pseudo- normal	Restritivo
Diabéticos (35)	0	26	5	4
Não diabéticos (24)	0	22	2	0

4. ANÁLISE DA MORTALIDADE

4.1 *Pacientes diabéticos e não diabéticos*

As curvas de sobrevida de Kaplan-Meyer dos pacientes diabéticos e não diabéticos estão representadas na Figura 1. A mortalidade dos pacientes diabéticos foi significativamente maior: 19 pacientes diabéticos e dois pacientes não diabéticos morreram durante o período de seguimento (log rank test, $P=0,0013$). A sobrevida média dos pacientes diabéticos foi de 41 meses. Analisando as causas de morte, 7/19 (37%) dos pacientes diabéticos morreram por causa cardíaca (4 por infarto agudo do miocárdio e 3 por insuficiência cardíaca congestiva), e um dos pacientes não diabéticos morreu por insuficiência cardíaca congestiva. Dois pacientes diabéticos apresentaram hipotensão grave logo após a sessão de hemodiálise e morreram. A segunda causa mais comum de morte nos pacientes com diabetes foi acidente vascular hemorrágico (4/19 pacientes) (Tabela 9).

4.2 *Pacientes não sobreviventes e sobreviventes*

As características dos pacientes não sobreviventes e sobreviventes, no início do tratamento hemodialítico, estão apresentadas nas tabelas 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16.

Na Tabela 10, estão as características clínicas e nutricionais dos pacientes. Não foram observadas diferenças quanto à idade, proporção de sexos, Índice de Frisancho, albumina, proteínas totais e transferrina entre os dois grupos. O índice de massa corporal (IMC) e a creatinina tenderam a ser menores no grupo de pacientes não sobreviventes, mas não atingiram significância estatística (23,2 vs. 24,7 kg/m²; $P=0,06$ e 4,3 vs. 5,6 mg/dl; $P=0,051$, respectivamente).

Exceto pelo sódio sérico, que foi menor no grupo de pacientes não sobreviventes, não houve diferenças com relação às variáveis hematológicas, perfil lipídico e adequação da diálise entre os grupos (Tabela 11). Também, quanto à

avaliação hormonal de renina, aldosterona e hormônio da paratireóide, os dois grupos de pacientes foram semelhantes (Tabela 12).

Na Tabela 13, estão as características cardiovasculares e a prevalência de co-morbidades dos pacientes não sobreviventes e sobreviventes. A pressão sistólica foi significativamente mais elevada nos pacientes não sobreviventes (163 vs. 143 mm Hg; $P=0,034$). A proporção de pacientes com hipertensão foi semelhante entre os grupos [17/21 (81%) vs. 35/47 (74%), respectivamente; $P=0,76$], assim como a proporção de pacientes com cardiopatia isquêmica [17/21 (81%) vs. 29/47 (62%), respectivamente; $P=0,16$]. A avaliação através do questionário da OMS, do ECG ou da cintilografia, não demonstrou diferença entre os grupos.

Os parâmetros do ecocardiograma modo M dos pacientes não sobreviventes e sobreviventes estão apresentados na Tabela 14. O índice de massa do ventrículo esquerdo, assim como a prevalência de hipertrofia ventricular esquerda, não foi diferente entre os dois grupos [70% (12/17) vs. 55% (21/38); $P=0,38$].

Em relação aos parâmetros de função sistólica, o encurtamento fracional (31% vs. 35%) e a fração de ejeção (58% vs. 65%) foram significativamente mais baixos no grupo de pacientes não sobreviventes ($P=0,037$ e $P=0,044$, respectivamente). A proporção de pacientes com disfunção sistólica, no entanto, não foi diferente entre os grupos [24% (4/17) vs. 12% (5/41); $P=0,43$].

Na avaliação da função diastólica pela análise do fluxo transmitral e do fluxo venoso pulmonar (Tabela 15), os pacientes não sobreviventes apresentaram o pico de velocidade da onda E maior do que os pacientes sobreviventes ($105,4 \pm 34,7$ vs. $85,0 \pm 28,6$ cm/s; $P=0,025$). Em função desta observação, procurou-se classificar os pacientes, de acordo com a função diastólica, em: relaxamento deficiente, padrão pseudonormal ou padrão restritivo. Devido ao pequeno número de pacientes com padrão restritivo, optou-se por agrupá-los junto com os pacientes com padrão pseudonormal. Desta forma, obteve-se dois grupos: pacientes com padrão pseudonormal ou restritivo e, pacientes com relaxamento deficiente. Na Tabela 16, estão apresentados os pacientes não sobreviventes e sobreviventes, classificados pelo padrão de disfunção diastólica.

Figura 1 - CURVAS DE SOBREVIDA DOS PACIENTES DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS

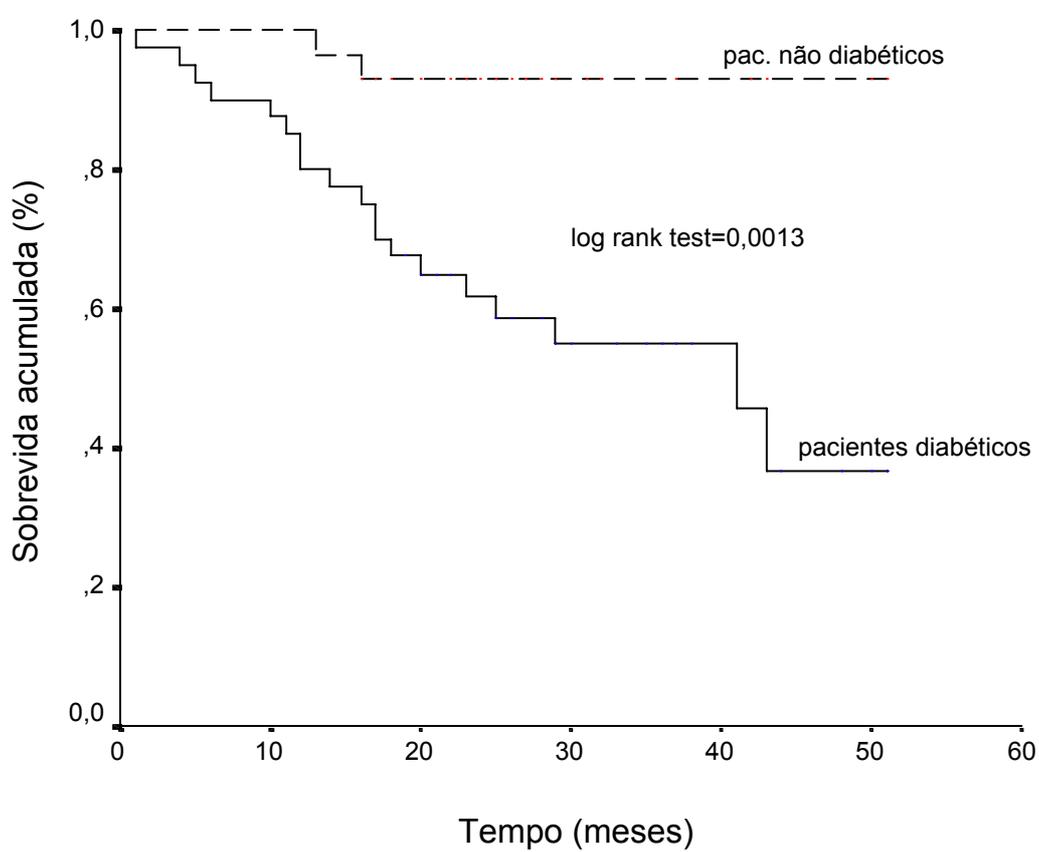


Tabela 9 - Causas de morte dos pacientes diabéticos e não diabéticos.

	Pacientes diabéticos	Pacientes não diabéticos
Infarto agudo do miocárdio	4	0
AVC isquêmico	1	0
AVC hemorrágico	4	0
Insuficiência cardíaca congestiva	3	1
Morte súbita (choque)	2	0
Sepsis	2	0
Outras *	3	1

* embolia, hidrocefalia, falência de múltiplos órgãos

Tabela 10 - Características clínicas e nutricionais basais dos pacientes não sobreviventes e sobreviventes, no início do tratamento hemodialítico.

	Pacientes não sobreviventes	Pacientes sobreviventes	P
N	21	47	
Sexo (H/M)	12/9	28/19	1,00
Idade (anos)	58 ± 8 (40 – 69)	56 ± 9 (40 – 74)	0,33
Tempo (meses)	24,3 [21,1 – 26,2]	28 [23 – 37]	0,000
IMC (kg/m²)	23,2 [20,9 – 29,9]	24,7 [23,0 – 27,7]	0,06
Índice de Frisancho	24,4 ± 4,3 (18,0 – 36,1)	25,2 ± 4,0 (18,5 – 36,1)	0,52
Creatinina (mg/dl)	4,3 [3,9 – 6,7]	5,6 [4,6 – 7,0]	0,051
Albumina (g/dl)	4,2 ± 0,5 (3,1 – 5,0)	4,3 ± 0,4 (2,9 – 5,3)	0,19
Proteínas totais (g/dl)	7,4 ± 0,6 (6,4 – 9,0)	7,5 ± 0,8 (6,2 – 10,0)	0,54
Transferrina (mg/dl)	216 [158 – 264,5]	198 [178 – 257]	0,78

Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão ou mediana [Percentil 25 – Percentil 75]. Entre parênteses está o intervalo de variação.

Para a análise do IMC e IFRI, só foram incluídos os pacientes com TSH < 10 mU/l.

Tabela 11 - Características bioquímicas, hematológicas e qualidade de diálise dos pacientes não sobreviventes e sobreviventes, no início do tratamento hemodialítico.

	Pacientes não sobreviventes	Pacientes sobreviventes	P
Sódio (mEq/l)	136,2 ± 4,1 (127 – 143)	138,6 ± 3,4 (127 – 145)	0,01
Potássio (mEq/l)	4,9 ± 1,1 (2,9 – 6,6)	5,0 ± 0,7 (3,6 – 6,6)	0,67
Cloreto (mEq/l)	95,4 ± 4,7 (88 – 102)	95,8 ± 5,0 (88 – 113)	0,73
CO₂ (mEq/l)	24,6 ± 3,6 (18,2 – 32,4)	25,4 ± 3,5 (18,3 – 32,7)	0,41
Fosfatase alcalina (U/l)	247 [185 – 286]	201 [165 – 353]	0,39
Hematócrito (%)	25,5 [20,5 – 32,1]	26,5 [25 – 31]	0,18
Hemoglobina (g/dl)	8,1 [6,2 – 10,8]	8,7 [7,9 – 10,2]	0,26
Colesterol (mg/dl)	223 [157,8 – 263,5]	207,5 [174 – 243,8]	0,99
HDL-colesterol (mg/dl)	39,5 [36 – 57,8]	41 [32 – 58,5]	0,89
Triglicerídios (mg/dl)	156 [103,3 – 177,8]	150 [105 – 224,5]	0,71
Índice de redução da uréia	0,37 [0,32 – 0,44]	0,39 [0,35 – 0,47]	0,22

Os dados estão expressos em média \pm desvio-padrão ou mediana [Percentil25 – Percentil75]. Entre parênteses está o intervalo de variação.
Para a análise de hematócrito, hemoglobina, colesterol, HDL-colesterol e triglicerídios só foram incluídos os pacientes com TSH < 10 mU/l.

Tabela 12 - Características hormonais dos pacientes não sobreviventes e sobreviventes, no início do tratamento hemodialítico.

	Pacientes não sobreviventes	Pacientes sobreviventes	P
Aldosterona (ng/dl)	14,55 [6,28 – 19,95]	11,3 [6,7 – 33,1]	0,60
Renina (ng/ml/h)	1,79 [0,69 – 6,09]	1,67 [0,53 – 6,06]	0,84
Paratormônio (pg/ml)	81,9 [42,3 – 293,5]	100,7 [49 – 388,5]	0,67
Cálcio (mg/dl)	9,2 [9,1 – 10,1]	9,6 [9,2 – 10,0]	0,49
Fósforo (mg/dl)	5,2 ± 1,4 (2,5 – 8,2)	5,3 ± 1,6 (1,6 – 10,2)	0,83

Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão ou mediana [Percentil25 – Percentil75]. Entre parênteses está o intervalo de variação.

Tabela 13 - Características cardiovasculares e prevalência de co-morbidades dos pacientes não sobreviventes e sobreviventes, no início do tratamento hemodialítico.

	Pacientes não sobreviventes	Pacientes sobreviventes	P
Frequência cardíaca (bpm)	84 ± 13 (58 – 105)	79 ± 10 (62 – 110)	0,09
Pressão sistólica (mm Hg)	163 [141 – 190]	143 [130 – 170]	0,03
Pressão diastólica (mm Hg)	80 [78 – 89]	84 [70 – 97]	0,69
Hipertensão (S/N)	17/4 (81%)	35/12 (74%)	0,76
Presença de diabetes (S/N)	19/2 (90%)	21/26 (55%)	0,000
Cardiopatia isquêmica (S/N) (%)	17/4 (81%)	29/18 (62%)	0,16
Sintomas (Rose)	2/13 (13%)	11/36 (23%)	0,49
ECG	15/6 (71%)	28/18 (61%)	0,58
Cintilografia	5/16 (24%)	5/40 (11%)	0,27

Tabela 14 - Parâmetros do ecocardiograma modo-M dos pacientes não sobreviventes e sobreviventes, com TSH < 10 mU/l, no início do tratamento hemodialítico.

	Pacientes não sobreviventes	Pacientes sobreviventes	P
Átrio esquerdo (mm)	42,5 ± 4,6 (34,8 – 50,3)	41,9 ± 8,7 (27,2 – 70)	0,79
VES (mm)	37,1 ± 7,7 (23,4 – 51,9)	34,2 ± 7,2 (23,8 – 59,6)	0,17
VED (mm)	52,0 ± 6,2 (37,6 – 62,4)	51,1 ± 6,5 (39 – 67,2)	0,64
Septo (mm)	11,8 ± 2,2 (8,6 – 16,7)	12,0 ± 2,1 (8,6 – 17,6)	0,73
Parede posterior (mm)	11,6 ± 1,5 (9,7 – 14,9)	11,5 ± 1,8 (8,1 – 16,1)	0,77
Massa VE/ASC (g/m²)	149,8 ± 38,8 (82,9 – 238,2)	137,9 ± 51,6 (56,4 – 336,2)	0,40
Encurtamento fracional (%)	31 [25,5 – 33,9]	35 [28 – 39,1]	0,037
Fração de ejeção (%)	58,1 [49,6 – 62,9]	64,5 [53,5 – 69,7]	0,044

Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão ou mediana [Percentil25 – Percentil75]. VES=diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VED= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; Massa/ASC=massa do VE/área de superfície corporal.

Tabela 15 - Parâmetros do fluxo transmitral e fluxo venoso pulmonar pelo ecocardiograma com Doppler dos pacientes não sobreviventes e sobreviventes com TSH < 10 mU/l.

	Pacientes não sobreviventes	Pacientes sobreviventes	P
E (cm/s)	105,4 ± 34,7 (52 – 181,7)	85,0 ± 28,6 (25,3 – 172,8)	0,025
A (cm/s)	99,6 ± 25,5 (51,6 – 152,5)	100,0 ± 28,5 (54 – 203)	0,96
E/A	1,15 ± 0,6 (0,48 – 2,4)	0,86 ± 0,25 (0,37 – 1,35)	0,08
TD (ms)	234,4 ± 90,4 (101,3 – 419)	272,7 ± 71,5 (91,7 – 458,3)	0,099
TRIV (ms)	106,3 [79,5 – 114,4]	96,8 [84,7 – 116,6]	0,99
PVs (cm/s)	58,4 [50,9 – 79,7]	63,6 [55,4 – 73,6]	0,58
PVd (cm/s)	52,1 [37,4 – 69,2]	46,9 [38,6 – 60,5]	0,31
AR (cm/s)	37,9 [31,7 – 40,8]	36,2 [32,5 – 39,7]	0,78

Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão ou mediana [Percentil25 – Percentil75]. Entre parênteses está o intervalo de variação.

E=pico de velocidade de fluxo na diástole precoce; A=pico de velocidade na contração atrial; TD=tempo de desaceleração da onda E; TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico do VE; PVs= pico de velocidade do fluxo pulmonar sistólico; PVd= pico de velocidade do fluxo pulmonar diastólico; AR= pico de velocidade do fluxo reverso na contração atrial.

Tabela 16 – Pacientes não sobreviventes e sobreviventes classificados pela função diastólica.

	Normal	Relaxamento Deficiente	Pseudo- normal	Restritivo
Não sobreviventes (17)	0	10	4	3
Sobreviventes (42)	0	38	3	1

4.2.1 Pacientes com padrão pseudonormal ou restritivo e pacientes com relaxamento deficiente

A Figura 2 apresenta as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier dos pacientes separados pelo padrão de disfunção diastólica: pseudonormal ou restritivo (n=16) e deficiência de relaxamento (n=39). A mortalidade dos pacientes com padrão pseudonormal ou restritivo de função diastólica foi significativamente mais elevada do que a dos pacientes com relaxamento deficiente (64% (7/11) vs. 21% (9/44); log rank test=0,0016).

Observou-se que a proporção de pacientes diabéticos foi maior no grupo com padrão pseudonormal ou restritivo do que no grupo com relaxamento deficiente, embora esta diferença não tenha atingido significância estatística [82% (9/11) vs. 52% (23/44), respectivamente; P=0,097]. Na Figura 3, está representada a proporção de pacientes diabéticos nos grupos com padrão pseudonormal ou restritivo e relaxamento deficiente. Apenas pacientes diabéticos apresentaram o padrão restritivo de enchimento ventricular.

Não foram observadas diferenças quanto à idade, proporção de sexos, e níveis pressóricos entre o grupo com padrão pseudonormal ou restritivo e o grupo com relaxamento deficiente. Os pacientes com padrão pseudonormal ou restritivo também não apresentaram maior prevalência de hipertensão (P=0,71), cardiopatia isquêmica (P=0,47), ou presença de IAM prévio (5 dos 6 pacientes com infarto prévio tinham padrão de deficiência de relaxamento; P=1,00). A hipertrofia de ventrículo esquerdo esteve significativamente associada a este padrão de disfunção diastólica (P=0,04). Com relação à função sistólica, a fração de ejeção e o encurtamento fracional destes pacientes foram significativamente menores (P=0,001, cada). A proporção de pacientes com disfunção sistólica, no entanto, não foi diferente entre os grupos (P=0,07).

4.2.2 Fatores prognósticos de mortalidade

Na análise univariada, observou-se que as seguintes variáveis: IMC, creatinina, sódio, encurtamento fracional, fração de ejeção, pressão arterial sistólica, presença de diabetes e disfunção diastólica eram significativamente diferentes entre os pacientes não sobreviventes e sobreviventes. Para identificar os principais fatores associados à mortalidade, construiu-se um modelo de regressão múltipla de Cox, com morte, como variável dependente. Como variáveis independentes, foram escolhidas: presença de diabetes, disfunção diastólica (padrão pseudonormal ou restritivo), e quartil superior da pressão arterial sistólica, por terem apresentado um nível de significância mais evidente e pela sua relevância clínica. A fração de ejeção baixa não foi incluída no modelo, como variável independente, porque estava associada ao padrão pseudonormal ou restritivo de disfunção diastólica. Em uma análise adicional, considerando-se a importância clínica da hipertrofia de ventrículo esquerdo, incluiu-se o índice de massa do ventrículo esquerdo no modelo de Cox. Esta variável, no entanto, não foi significativa e a disfunção diastólica persistiu significativamente associada à morte. Observou-se que apenas a disfunção diastólica – padrão pseudonormal ou restritivo - e o diabetes permaneceram significativamente associados à morte. A presença deste grau de disfunção diastólica esteve associada a uma razão de risco para morte de 3,2 (IC 95%: 1,2-8,8; P=0,02) e a presença do diabetes, com uma razão de risco de 4,7 (IC 95%: 1,03-21,4; P=0,04).

Em outra análise complementar, utilizando-se apenas a morte de causa cardiovascular como desfecho, a presença de disfunção diastólica - padrão pseudonormal ou restritivo -, permaneceu associada à mortalidade, e a presença de diabetes apresentou um p de 0,07.

Figura 2 - CURVAS DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM PADRÃO DE RELAXAMENTO DEFICIENTE E COM PADRÃO PSEUDONORMAL OU RESTRITIVO DE ENCHIMENTO VENTRICULAR.

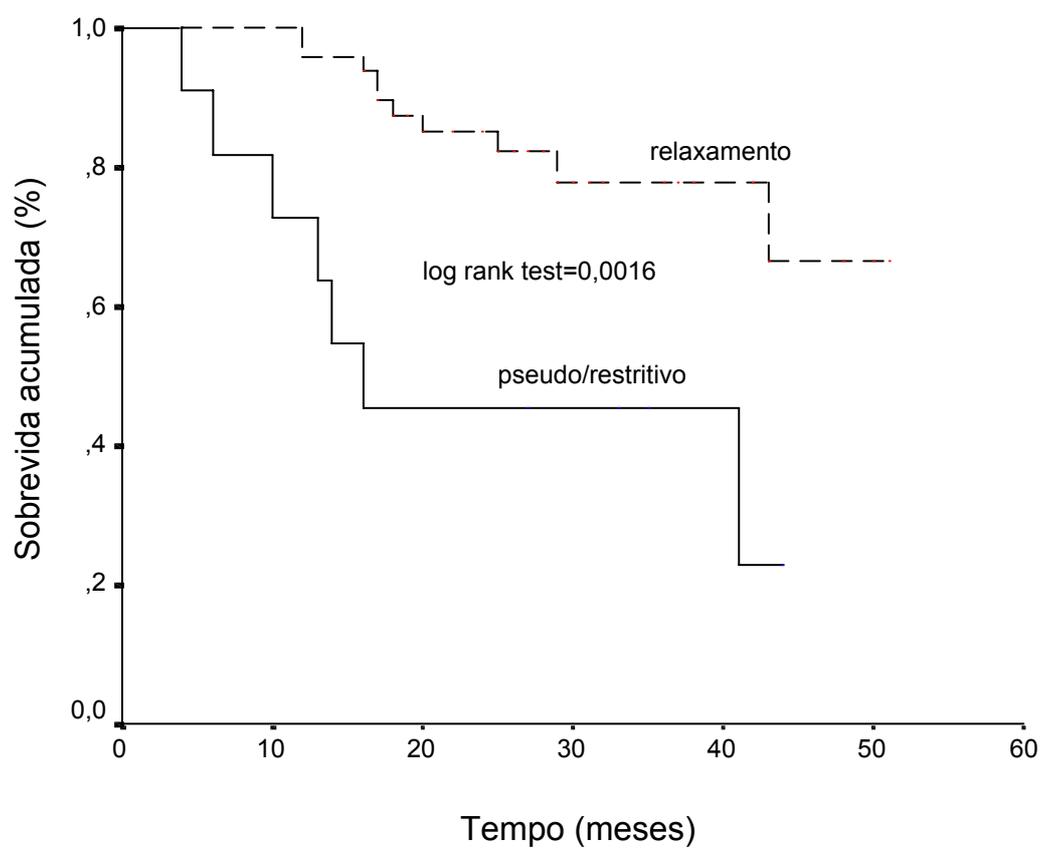
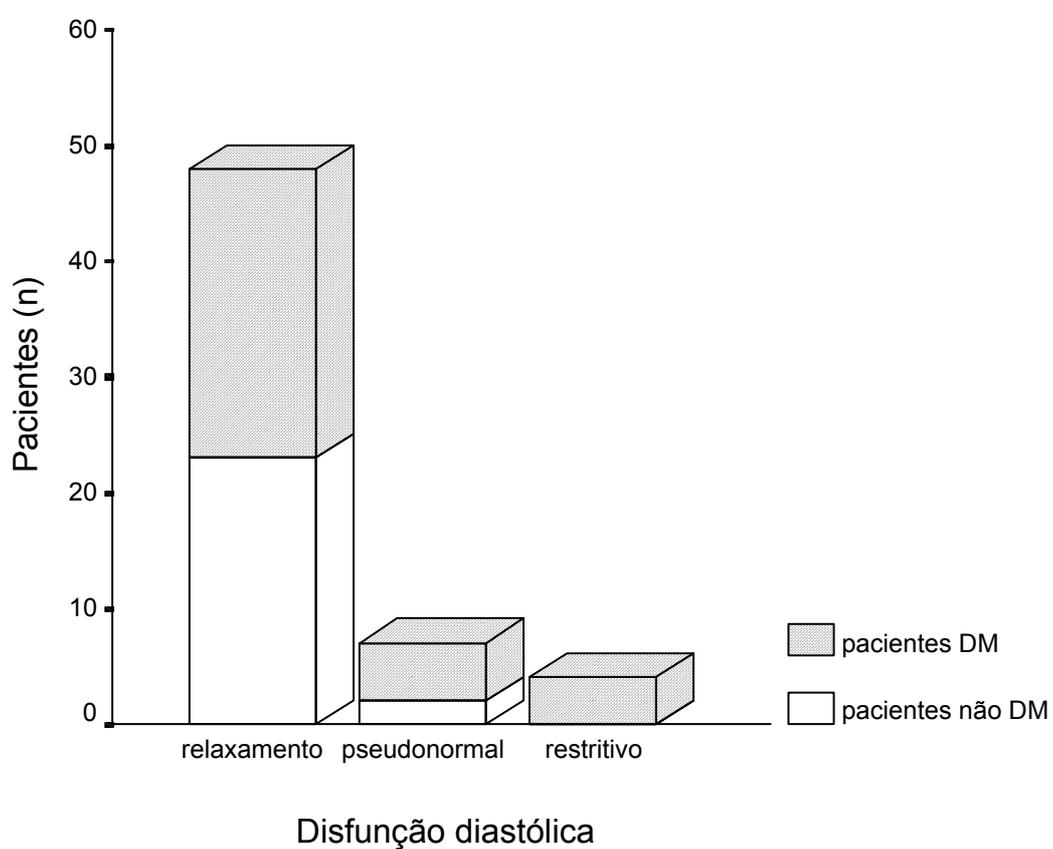


Figura 3 – NÚMERO DE PACIENTES DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS, AGRUPADOS DE ACORDO COM A FUNÇÃO DIASTÓLICA EM: RELAXAMENTO DEFICIENTE, PADRÃO PSEUDONORMAL E PADRÃO RESTRITIVO.



MODELO DE REGRESSÃO DE COX

Variável	HR	IC95%	P
Disfunção diastólica	3,2	1,2 – 21,4	0,02
Diabetes	4,7	1,03 – 8,8	0,04
Pressão sistólica (P75)	0,8	0,3 - 2,5	0,76

DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se que a disfunção diastólica de moderada a grave (padrão pseudonormal ou restritivo), e a presença de diabetes foram os mais importantes preditores de mortalidade nos pacientes em hemodiálise. Observou-se, também, que estes padrões de disfunção diastólica foram mais freqüentes nos pacientes diabéticos.

Embora o papel preditivo da disfunção diastólica em pacientes diabéticos ainda não esteja estabelecido, a presença de padrão restritivo aumenta a mortalidade de 4 a 8 vezes em pacientes não diabéticos (63, 64). Estes dados estão de acordo com a associação deste padrão de disfunção diastólica com a mortalidade, observada neste estudo.

Poucos estudos avaliaram a função ventricular de pacientes diabéticos que iniciam programa de substituição renal (43, 79, 80). De nosso conhecimento, apenas um estudo analisou a função diastólica destes pacientes (80). Hatada et al. (80) avaliaram 12 pacientes diabéticos e 12 não diabéticos, em início de hemodiálise, através de angiografia coronariana e ecocardiografia. A pressão diastólica final do ventrículo esquerdo foi maior nos pacientes diabéticos, evidenciando um maior grau de disfunção diastólica nestes indivíduos. Este achado foi associado à redução de diâmetro e à maior calcificação das artérias coronárias.

A disfunção diastólica tem sido descrita, com freqüência, em pacientes sem diabetes, em tratamento hemodialítico (68, 69, 81-85). Josephs et al. (68) observaram redução significativa da velocidade de enchimento ventricular precoce em relação à velocidade de enchimento tardio, dependente da contração atrial (relação E/A), em pacientes com menos de 40 anos de idade, mas não em pacientes mais velhos. Em outro estudo (69), as alterações do enchimento ventricular esquerdo foram avaliadas em 16 pacientes, antes e após a sessão de hemodiálise. Os autores verificaram um prolongamento significativo do tempo de relaxamento isovolumétrico, assim como uma redução do enchimento rápido do ventrículo esquerdo, após a hemodiálise, sem aumento compensatório do enchimento

dependente da contração atrial. Relataram, também, uma correlação inversa entre a frequência dos episódios de hipotensão, durante a hemodiálise, e a duração do enchimento precoce do VE.

A disfunção diastólica usualmente se estabelece antes da disfunção sistólica, e as anormalidades decorrentes predispoem os pacientes à instabilidade hemodinâmica e à hipotensão (69, 82, 83). Pacientes diabéticos, quando na fase de insuficiência renal terminal, apresentam também outras complicações crônicas associadas, como a retinopatia proliferativa e a neuropatia autonômica. A presença de neuropatia autonômica, pela ausência de reflexos compensatórios às variações de volume e pressão, também predispoe estes indivíduos à hipotensão. É conhecido o fato de que os pacientes diabéticos apresentam, com maior frequência, episódios de hipotensão durante a hemodiálise. Pacientes com diabetes tipo 2, que apresentam mais de dois episódios de hipotensão (pressão sistólica menor do que 80 mm Hg) por semana, durante a hemodiálise, têm maior risco de morte súbita (47).

Os mecanismos da disfunção diastólica e sua evolução, especialmente em pacientes diabéticos, não são completamente conhecidos. Vários fatores influenciam a função ventricular e o fluxo venoso transmitral: a pré-carga (volume circulante), a pós-carga (hipertensão), a frequência cardíaca, a massa ventricular, parâmetros metabólicos e hormonais, e, ainda, as características da inervação e da microcirculação do miocárdio (86). Além destes, é possível que a presença de uma cardiomiopatia subjacente seja um fator importante na disfunção ventricular. Alguns estudos experimentais em animais e de autópsias em pacientes diabéticos e urêmicos já demonstraram anormalidades da microcirculação e a presença de fibrose intersticial intramiocárdica (87-90). As anormalidades da microcirculação foram caracterizadas pela redução da densidade de capilares e espessamento das paredes arteriolares, estando este associado à hiperplasia da musculatura lisa. A menor densidade de capilares resulta em aumento da distância de difusão do O₂, e pode induzir à isquemia. Nos pacientes diabéticos, em função da hiperglicemia crônica e das alterações endoteliais e hemodinâmicas próprias do diabetes, estes processos são mais exacerbados. É provável que o grau mais grave de disfunção diastólica em nossos pacientes diabéticos explique a maior mortalidade destes, já que a presença de cardiopatia isquêmica não foi diferente entre os pacientes

diabéticos e não diabéticos e entre os pacientes não sobreviventes e sobreviventes. Além disto, aproximadamente a metade dos pacientes morreu por causa cardíaca não isquêmica, e dois pacientes diabéticos faleceram durante hipotensão grave, logo imediatamente após a sessão de hemodiálise. Acreditamos, no entanto, que a presença de disfunção diastólica – padrão pseudonormal ou restritivo – seja um fator que predisponha à mortalidade geral, pela redução da capacidade miocárdica em responder às situações de maior instabilidade hemodinâmica.

Em nosso estudo, a fração de ejeção e o encurtamento fracional nos pacientes diabéticos em comparação com os não diabéticos, assim como nos pacientes não sobreviventes em comparação com os sobreviventes, foram menores, caracterizando uma pior função sistólica tanto na presença do diabetes como na presença da disfunção diastólica mais grave. Apenas 15,5% (9/58) do total de pacientes, no entanto, apresentaram disfunção sistólica. Não se observou diferença na proporção de disfunção sistólica entre os pacientes diabéticos e não diabéticos, assim como, entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes. No modelo de Cox, no entanto, esta variável não foi incluída, porque, estava associada à presença de disfunção diastólica. No estudo de corte de Foley et al. (38), a presença de diabetes e a disfunção sistólica foram fatores independentes associados à mortalidade, mas estes autores não avaliaram a função diastólica. Foley et al. (43), observaram que os pacientes diabéticos apresentaram maior prevalência de insuficiência cardíaca, no início da diálise, e também, maior progressão das alterações ecocardiográficas em relação aos pacientes sem diabetes. No estudo de Kubo et al. (79), a função ventricular sistólica de pacientes diabéticos e não diabéticos foi avaliada pelas medidas da fração de ejeção e do encurtamento fracional do ventrículo esquerdo. Na fase inicial da hemodiálise, não houve diferença entre os pacientes. Os pacientes com diabetes, entretanto, apresentaram piora da função sistólica ao longo do tratamento, quando comparados com os sem diabetes.

Os pacientes diabéticos, em nosso estudo, apresentaram uma maior prevalência de hipertrofia de ventrículo esquerdo e de hipertensão arterial sistólica. Estas duas variáveis, contudo, não foram correlacionadas. Outros autores também observaram que a hipertrofia ventricular é mais prevalente em pacientes diabéticos do que em pacientes não diabéticos (39, 43, 91). A maioria dos estudos em

pacientes em hemodiálise, entretanto, não comparou pacientes com e sem diabetes. Os pacientes diabéticos estão mais predispostos a desenvolverem hipertrofia ventricular. Os níveis mais elevados de glicemia e a presença de hiperinsulinemia (92) exercem um importante papel na estimulação do crescimento das células endoteliais e musculares lisas, e na exacerbação da produção de radicais livres. Além disto, a atividade do sistema nervoso simpático e do sistema da renina-aldosterona também está aumentada, contribuindo para a hipertrofia. Em nosso estudo, não se observou associação entre a hipertrofia ventricular esquerda e a mortalidade, o que está em desacordo com alguns relatos da literatura (31, 32, 38, 39, 42, 43).

A presença de cardiopatia isquêmica, em nossa amostra, foi avaliada através do questionário cardiovascular da OMS, do ECG em repouso e da cintilografia miocárdica com dipiridamol. Apenas 8 de 39 pacientes diabéticos (21%) apresentaram alteração na cintilografia – um, com necrose, e 7, com isquemia -, embora anormalidades no ECG em repouso, compatíveis com isquemia ou necrose, tenham sido observadas em 26 de 38 pacientes (66%). Alterações no ECG, resultantes da hipertensão ou de defeitos de condução, nos pacientes com insuficiência renal crônica, podem resultar em alterações que não correspondem de fato à presença de cardiopatia isquêmica (93). Dos quatro pacientes diabéticos que morreram por infarto agudo do miocárdio, todos tinham provável isquemia ou necrose no ECG, mas apenas dois tinham cintilografia com isquemia ou necrose. A metade destes pacientes, portanto, tinha cintilografia normal. No estudo de Morrow et al. (94), a sensibilidade da história ou do ECG para a detecção de infarto prévio foi bastante baixa (57%), e não foi diferente da cintilografia com Tálzio e exercício. Outros estudos (95, 96), contudo, concluíram que a cintilografia com Tálzio e sob estresse farmacológico com dipiridamol, quando positiva, foi um preditor significativo de futuro evento cardiovascular, constituindo-se em um instrumento útil para a identificação de pacientes com risco aumentado para estes eventos.

Em nosso estudo, analisou-se a associação entre isquemia miocárdica e disfunção diastólica, excluindo os pacientes com necrose no ECG ou na cintilografia miocárdica. Não se observou associação significativa entre estas variáveis. Não se observou, também, diferença na prevalência de cardiopatia isquêmica entre

pacientes diabéticos e não diabéticos, ou entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes. Isto está em concordância com as observações de Parfrey et al. (42) e Foley et al. (38). Estes autores também não observaram diferença na mortalidade em pacientes em diálise, quando compararam pacientes com e sem cardiopatia isquêmica sintomática, ou, com e sem doença arterial coronariana. Outros estudos, entretanto, apontaram que a doença macrovascular é um importante fator preditivo de mortalidade, em pacientes com insuficiência renal crônica (43, 53). Joki et al. (54) realizaram angiografia coronariana, em pacientes diabéticos em hemodiálise, e concluíram que a presença de doença arterial coronariana, no início da diálise, foi um fator de risco significativo para a morte precoce. Estes estudos, entretanto, diferem no tempo em que a avaliação da cardiopatia foi realizada. É possível que o impacto desta, na mortalidade, seja maior nos primeiros 6 meses de diálise.

Em geral, pacientes em hemodiálise apresentam uma agregação de fatores de risco. Fleishmann et al. (97) observaram que, embora a prevalência de fatores de risco convencionais tenha sido maior em pacientes em hemodiálise, a hipertensão, a obesidade e a dislipidemia não se correlacionaram com a mortalidade. Anormalidades do metabolismo lipídico têm sido exaustivamente descritas, em pacientes em terapia de substituição renal. Apesar da já estabelecida importância da dislipidemia, como fator de risco, para a doença cardiovascular e para a mortalidade na população geral, em hemodiálise, os dados são conflitantes. Em nosso estudo, não observamos diferenças nos níveis de lipídios séricos, entre pacientes diabéticos e não diabéticos, ou entre sobreviventes e não sobreviventes.

O impacto da hipertensão na sobrevida de pacientes em hemodiálise, também é controverso. Alguns estudos têm demonstrado que a pressão arterial média mais elevada está associada com melhor sobrevida (97), enquanto outros, não observaram impacto da hipertensão sobre a mortalidade (51, 98), ou ainda, observaram resultados opostos (50). Em nosso estudo, a pressão arterial sistólica foi mais elevada nos pacientes não sobreviventes. Quando incluída no modelo de Cox, com o diabetes e a disfunção diastólica, no entanto, deixou de ser significativa. É possível que a pressão arterial normal ou elevada seja mais provavelmente encontrada em pacientes com melhor estado nutricional, enquanto que a hipotensão seja uma expressão de função miocárdica deficiente.

Em nosso estudo, os parâmetros nutricionais e da adequação da diálise foram semelhantes entre pacientes com e sem diabetes, e entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes. Biesenbach et al (17) compararam o estado nutricional e a dose de diálise entre pacientes com diabetes tipo 2 e pacientes sem diabetes, em tratamento hemodialítico. Os níveis de albumina sérica dos pacientes diabéticos foram mais baixos, mas não foram associados à má nutrição ou à mortalidade. Este estudo, entretanto, incluiu apenas 30 pacientes. A observação destes autores e as nossas estão em desacordo com as de outros estudos, como os de Iseki et al (14), Culp et al (6), e Kopple et al (15), nos quais o nível de albumina sérica esteve fortemente associado à mortalidade. Talvez, esta associação não tenha sido observada por nós e por Biesenbach et al. (17), devido ao número de pacientes estudados.

Anormalidades ecocardiográficas têm sido reconhecidas como importantes preditores de mortalidade, especialmente de causa cardíaca, em pacientes em tratamento dialítico. Estas, entretanto, já estão presentes no início da terapia de substituição renal. Os mecanismos patogénéticos que predispõem à hipertrofia ventricular, insuficiência cardíaca e isquemia já estão ativados, antes da diálise. Quando esta inicia, outros fatores de risco, potencialmente reversíveis, como a hipoalbuminemia, a dislipidemia, a anemia, a adequação da diálise e outros, se sobrepõem. Daí, a importância de se reconhecer e corrigir as alterações e/ou seus fatores de risco, mais precocemente, na fase pré-diálise.

Diretrizes para a prevenção da doença cardíaca têm repetidamente definido os pacientes com diabetes como um grupo de alto risco para a doença cardíaca. Para estes pacientes, portanto, as medidas preventivas deveriam ser intensificadas e iniciadas mais precocemente do que para os pacientes sem diabetes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US Renal Data System: USRDS 1998 Annual Report. Bethesda, MD, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998
2. Foley RN, Parfrey OS, Sarnk MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(Suppl):S16-S23.
3. Bruno RM, Gross JL: Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis. A 3.6-year follow-up study. *Journal of Diabetes and its Complications* 2000;14:266-71.
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
5. Parfrey PS, Harnett JD. Clinical aspects of cardiomyopathy in dialysis patients. *Blood Purif* 1994; 12:267-76.
6. Culp K, Flanigan M, Lowrie EG, Lew N, Zimmerman B. Modeling mortality risk in hemodialysis patients using laboratory values as time-dependent covariates. *Am J Kidney Dis* 1996;28:741-6.
7. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, Whalley GA, Sharpe DN. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994;24:768-76.
8. Parfrey PS, Folley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277-85.
9. Lowrie EG, Huang WH, Lew NL. Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients: a preliminary comparison. *Am J Kidney Dis* 1995;26:220-8.
10. Beusterien KM, Nissenson AR, Port FK, Kelly M, Steinwald B, Ware JE Jr. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well being in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:763-73.

11. Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, Jofre R, Valderrabano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:335-42.
12. Besarab A, Bolton K, Browne J, Egrie J, Nissenson A, Okamoto D, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and Epoietin. *N Engl J Med* 1998;339:584-90.
13. Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;24:1002-9.
14. Iseki K, Uehara H, Nishime K, Tokuyama K, Yoshihara K, Kinjo K, et al. Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28:541-8.
15. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;56:1136-48.
16. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993;329:1001-6.
17. Biesenbach G, Debska-Slizien A, Zazgornik J. Nutritional status in type 2 diabetic patients requiring hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:655-8.
18. Goldwasser P, Michel M-A, Collier J, Mittman N, Fein PA, Gusik S-A, et al. Prealbumin and lipoprotein (a) in hemodialysis: relationships with patient and vascular access survival. *Am J Kidney Dis* 1993;22:215-25.
19. Ingenbleek Y, De Visscher M, DeNayer P. Measurement of prealbumin as index of protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1972;2:106-8.
20. Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Nephrol* 1993;4:1205-13.
21. Daugirdas JT, Van Stone JC: Physiologic principles and urea kinetic modeling, in "Handbook of Dialysis", edited by Daugirdas JT, Blake PG and Ing TS, Philadelphia, USA, Williams & Wilkins, 2001, pp. 15-45
22. Gotch F, Sargent J. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985;28:526-34.

23. Hakim RM, Depner TA, Parker TF. Adequacy of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992;20:107-23.
24. Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P. Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1994;23:272-82.
25. Koniger M, Quaschnig T, Wanner C, Schollmeyer P, Kramer-Guth A. Abnormalities in lipoprotein metabolism in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1999;71:S248-50.
26. D'Elia JA, Weinrauch LA, Gleason RE, DeSilva RA, Nesto RW. Preliminary screening of the relationship of serum lipids to survival of chronic dialysis patients. *Ren Fail* 1993;15:203-9.
27. Tschöpe W, Koch M, Thomas B, Ritz E. Serum lipids predict cardiac death in diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1993;64:354-8.
28. Sakurai T, Oka T, Hasegawa H, Igaki N, Miki S, Goto T. Comparison of lipids, apoproteins and associated enzyme activities between diabetic and non-diabetic end-stage renal disease. *Nephron* 1992;61:409-19.
29. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, et al. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992;86:476-82.
30. Cheung AK, Wu LL, Kablitz C, Leyboldt JK. Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22:271-6.
31. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: Prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969;71:89-105.
32. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Study. *N Engl J Med* 1990;232:1561-6.
33. Devereux RB, Pickering TG, Cody RJ, Laragh JH. Relation of renin angiotensin system activity to left ventricular hypertrophy and function in experimental and human hypertension. *J Clin Hypertens* 1987;3:87-103.

34. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CMT, Consentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912-8.
35. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994;90:2786-96.
36. London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, et al. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1987;32:900-7.
37. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: Follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2759-67.
38. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
39. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A, et al. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990;55:144-50.
40. Dahan M, Siohan P, Viron B, Michel C, Paillole C, Gourgon R, et al. Relationship between left ventricular hypertrophy, myocardial contractility, and local conditions in haemodialysis patients: an echocardiographic study. *Am J Kidney Dis* 1997;30:780-5.
41. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996;49:1428-34.
42. Parfrey PS, Griffiths SM, Harnett JD, Taylor R, King A, Hand J, et al. Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, hypertrophic hyperkinetic disease, and ischemic heart disease in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1990;10:213-21.
43. Foley RN, Culeton BF, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, et al. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 1997;40:1307-12.
44. Huting J, Kramer W, Schutterle G, Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 1988;49:284-90.

45. Foley RN, Parfrey OS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:1720-5.
46. Foley RN, Parfrey OS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:912-6.
47. Ritz E, Koch M. Hypertension as risk factor for renal patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21:113-8.
48. Charra B, Calzavara E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992;41:1286-92.
49. Fernandez J, Carbonell M, Mazzuchi N, Petruccioli D. Simultaneous analysis of morbidity and mortality factors in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1992;41:1029-34.
50. Tomita J, Kimura G, Inoue T, Inenaga T, Sanai T, Kawano Y, et al. Role of systolic blood pressure in determining prognosis of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25:405-12.
51. Salem M. Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transpl* 1999;14:125-8.
52. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, Nishime K, Uehara H, Shiohira Y, et al. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;51:1212-7.
53. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-9.
54. Joki N, Hase H, Ishikawa H, Fukuzawa C, Nakamura R, Imamura Y, et al. Coronary artery disease as a definitive risk factor of short-term outcome after starting hemodialysis in diabetic renal failure patients. *Clin Nephrol* 2001;55:109-14.
55. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.
56. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17:633-9.

57. Takenaka K, Sakamoto T, Amno K, Oku J, Fujinami K, Murakami T, et al. Left ventricular filling determined by Doppler echocardiography in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1988;61:1140-3.
58. Hiramatsu K, Ohara N, Shigematsu S, Aizawa T, Ishihara F, Niwa A, et al. Left ventricular abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus and improvement by a short-term glycemetic control. *Am J Cardiol* 1992;70:1185-9.
59. Tarumi N, Iwasaka T, Takahashi N, Sugiura T, Morita Y, Sumimoto T, et al. Left ventricular diastolic filling properties in diabetic patients during isometric exercise. *Cardiology* 1993;83:316-23.
60. Gustafsson I, Hildebrandt P. Early failure of the diabetic heart. *Diabetes Care* 2001;24:3-4.
61. Dumesnil JG, Gaudreault G, Honos GN, Kingma JG. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic abnormalities by doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or hypertension. *Am J Cardiol* 1991;68:515-9.
62. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil J. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:5-10.
63. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Prognostic significance of abnormal peak early to late diastolic filling ratio in middle-aged to elderly adult American Indians: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35 Suppl A:293A.
64. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:132-9.
65. Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, Sibilio G, Sabatini D, Quattrin S, et al. Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med* 1996;13:321-4.
66. Wizemann V, Blank S, Kramer W. Diastolic dysfunction of the left ventricle in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 1994;106:106-9.
67. Himelman RB, Landzberg JS, Simonson JS, Amend W, Bouchard A, Merz R, et al. Cardiac consequences of renal transplantation: changes in left ventricular morphology and function. *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 915-23.

68. Josephs W, Odenthal HJ, Lenga P, Wiechmann HW. Doppler echocardiography description of diastolic function disorder in terminal renal failure- new characterization of uremic cardiomyopathy. *Z Kardiol* 1990;79:482-8.
69. Rozich JD, Smith B, Thomas JD, Zile MR, Kaiser J, Mann DL. Dialysis-induced alterations in left ventricular filling: mechanisms and clinical significance. *Am J Kidney Dis* 1991;3:277-85.
70. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999
71. Frisancho RA: Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. Ann Arbor, The University of Michigan Press, 1990
72. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ: In Cardiovascular Survey Methods. Washington DC, WHO, 1982, p. 123-129 (WHO Monograph Series, Second Edition)
73. Leppo JA. Dipyridamole myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1994;35:730-5.
74. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian Consensus Recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:736-60.
75. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-13.
76. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB and Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:246-70.
77. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gotlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
78. Evaluation of left ventricular function. In: The echocardiographic pocket reference. Terry Reynolds, BS, RDCS, School of Cardiac Ultrasound, Arizona Heart Institute Foundation, Phoenix, Arizona, 1993, p. 101-7.

79. Kubo M, Murakami E, Matsuzaki K, Murai M, Kazatani Y, Nanahoshi M, et al. Differences in cardiac function changes between diabetic and non-diabetic hemodialysis patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1994;36: 921-7.
80. Hatada K, Sugiura T, Nakamura S, Kamihata H, Fujimoto T, Baden M, et al. Coronary artery diameter and left ventricular function in patients on maintenance hemodialysis treatment: comparison between diabetic and non-diabetic patients. *Nephron* 1998;80: 269-73.
81. Takeda K, Nakamoto M, Baba M, Tanaka T, Yasunaga C, Nishihara G, et al. Echocardiographic evaluation in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis compared with hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1998;49: 308-12.
82. Ruffmann K, Mandelbaum A, Bommer J, Schidli M, Ritz E. Doppler echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplan* 1990;5:426-31.
83. Kooman JP, Leunissen KM. Cardiovascular aspects in renal disease. *Curr-Opin-Nephro-Hypertens* 1993;2:791-7.
84. Caires G, Drumond A, Silva G, Araujo JJ, Cardoso A, Teixeira A, et al. Diastolic dysfunction in patients with chronic kidney failure on a hemodialysis program. *Rev Port Cardiol* 1998;17: 597-607.
85. Cavarra M, Lo Giudice P, Statella P, Liuzzo G, Circo A: [Changes in left ventricular function in hemodialyzed patients. Role of Doppler echocardiography] *Minerva-Cardioangiol* 1993;41: 343-7.
86. Kunz K, Dimitrov Y, Muller S, Chantrel F, Hannedouche T. Uraemic cardiomyopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 4):39-43.
87. Hardin NJ. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 1996;7:99-108.
88. Ansari A, Kaupke CJ, Vaziri ND, Miller R, Barbari A. Cardiac pathology in patients with end-stage renal disease maintained on hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1993;16: 31-6.
89. Amann K, Neuss R, Ritz E, Irzyniec T, Wiest G, Mall G. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertension* 1995;8:409-17.
90. Tsuji T, Mazushige K, Noma T, Murakami K, Ohmori K, Miyatake A, et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function and decreases collagen

accumulation in prediabetic stage of a type II diabetic rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38: 868-74.

91. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2117-24.

92. Lind L, Anderson PE, Andren B, Hanni A, Lithell HO. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *J Hypertens* 1995; 13:433-8.

93. Rostand SG, Brunzell JD. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:1053-62.

94. Morrow CE, Schwartz JS, Sutherland DER, Simmons RL, Fergusos RM, Kjellstrand CM, et al. Predictive value of stress testing for coronary and cardiovascular events in uremic diabetic patients before renal transplantation. *Am J Surg* 1983;146: 331-5.

95. Derfler K, Kletter K, Balcke P, Heinz G, Dudczak R. Predictive value of thallium-201-dipyridamole myocardial stress scintigraphy in chronic hemodialysis patients and transplant recipients. *Clin Nephrol* 1991;36: 192-202.

96. Brown KA, Rimmer J, Haisch C. Noninvasive cardiac risk stratification of diabetic and nondiabetic uremic renal allograft candidates using dipyridamole-thallium-201 imaging and radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 1989;64: 1017-21.

97. Fleishmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Are conventional cardiovascular risk factors predictive of two-year mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 2001;56:221-30.

98. Salem MM, Bower J. Hypertension in the hemodialysis population: any relation to one-year survival? *Am J Kidney Dis* 1996;28:737-40.

APÊNDICES

Anexo 1

PROTOCOLO DE PESQUISA

Fatores prognósticos de morbi-mortalidade cardiovascular em pacientes diabéticos e não-diabéticos com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico

IDENTIFICAÇÃO

Nome:.....

Familiar responsável:..... Telefone:.....

Endereço:

Rua:.....Bairro:.....Cidade:.....

Estado:..... CEP:.....

Idade:..... anos Data de nascimento:...../...../19.....

Sexo: (masc) (fem) Raça: (branco) (preto) (pardo) (outro:.....)

TRATAMENTO DIALÍTICO

Centro de diálise:.....

.Data de início da diálise:...../...../19.....

Hospital de origem:.....

Médico responsável:.....

Tipo de DM (I) (II) (não sabe informar) (controle)

Data do diagnóstico de DM:/19.....

Idade do paciente no diagnóstico do DM:.....anos

TRATAMENTO

	Tipo	Dose	Quando iniciou
INSULINA			
HIPOGLICEMIANTE			

DIETA			
OUTRO			

COMPLICAÇÕES DO DM

- () retinopatia.....
.....
- () neuropatia autonômica.....
.....
- () neuropatia periférica.....
.....
- () amputação de membros.....
.....

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A- HIPERTENSÃO:

- Há quanto tempo:.....
- Tratamento:.....
.....

B- AVC:

- número de episódios:.....
- há quanto tempo:.....
- seqüelas;.....
.....

TABAGISMO

1- Nunca fumou

2- Sr(a) já fumou? (sim) (não)

Se "sim" : quantos cigarros por dia?.....
Com que idade iniciou a fumar?.....
Há quanto tempo parou de fumar?.....

3- O Sr (a) fuma? (sim) (não)

Se "sim" : quantos cigarros por dia?.....
Qual o tipo? (charuto) (palheiro) (cigarro)

1							
2							
3							

CASO PROBLEMA DE CORAÇÃO POSITIVO:

Considerar CI se paciente referir infarto, angina, morte súbita, dor no peito ou relato médico/exames de isquemia miocárdica.

CASO PROBLEMA DE RINS

Considerar Nefropatia se paciente referir diálise, perda de função renal, insuficiência renal relato médico ou exames laboratoriais.

EXAME FÍSICO

Peso seco:.....(kg)

Peso pré-diálise:.....(Kg)

Peso pós-diálise:.....(Kg)

Altura.....

IMC:.....

Perímetro braquial:..... cm

Prega cutânea 1:.....

Prega cutânea 2:.....

Prega cutânea 3:.....

FO: 1- NORM

2- NÃO-PRO

3-PRE

4-PRO (oftalmo..... ou clínico.....)

Comentários:

Anexo 2**QUESTIONÁRIO CARDIOVASCULAR DA OMS****Angina**

1. Já teve qualquer tipo de dor ou desconforto no peito ?

S (1) N (2)

(se a resposta for **não**, ir direto para o item 10)

2. Tem dor quando sobe escada, lomba ou caminha rápido ?

S (1) N (2)

nunca se apressa ou sobe degraus (3)

3. Tem dor quando caminha no plano ?

S (1) N (2)

4. O que você faz se tem a dor caminhando ?

(1) pára ou diminui a marcha

(2) continua igual

5. Se você permanecer imóvel, o que acontece ? A dor alivia ?

S (1) N (2)

6. Quanto tempo leva ?

dez minutos ou menos (1)

mais de dez minutos (2)

7. Pode mostrar onde é a dor ?

(1) acima ou meio do esterno

(2) região baixa do esterno

(3) tórax anterior esquerdo

(4) braço esquerdo

(5) outro

8. Você sente mais alguma coisa ?

S (1)

.....
N (2)

Possível IAM

9. Você já teve dor severa no peito por mais de meia a uma hora ?

S (1) N (2)

Claudicação intermitente

10. Você tem dor nas pernas quando caminha ?

S (1) N (2)

(se a resposta for **não**, não prosseguir)

11. A dor nas pernas começa quando você está parado ou sentado ?

S (1) N (2)

12. Em que parte da perna você sente dor ?

(1) inclui panturrilha

(2) não inclui

13. Tem dor quando sobe lomba, escada ou caminha rápido ?

S (1) N (2)

nunca sobe lomba ou caminha rápido (3)

14. Tem dor quando caminha no plano ?

S (1) N (2)

15. A dor desaparece quando caminha ?

S (1) N (2)

16. O que você faz quando tem dor caminhando ?

(1) pára ou diminui a marcha

(2) continua

17. O que acontece se você pára de caminhar ?

(1) alivia

(2) não alivia

18. Em quanto tempo ?

(1) menos de dez minutos

(2) mais de dez minutos

INTERPRETAÇÃO:

ANGINA PECTORIS : individuos que respondem a todas perguntas como segue:

1. sim

2. ou 3. Sim

4. pára ou diminui

5. alivia

6. 10 minutos ou menos

7. esterno (superior, inferior ou médio) **OU** tórax anterior **E** braço esquerdo

POSSÍVEL INFARTO: indivíduos que respondem como segue:

9. sim (1)

CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE: indivíduos que respondem a todas perguntas como segue:

3. sim

10. sim

11. não

12. inclui a panturrilha

13. ou 14. sim

15. não

16. pára ou diminui

17. alivia

18. 10 minutos ou menos

Interpretação Questionário Rose: 1. ausência de cardiopatia isquêmica

2. angina pectoris

3. possível infarto

4. claudicação intermitente

Anexo 3

CÓDIGO MINNESOTA: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA PELA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

"PADRÕES Q e QS"	especificar código
PAREDE ANTERO-LATERAL (derivações DI, aVL, V ₆) :	□□□□
PAREDE POSTERIOR (INFERIOR) derivações DII, DIII, aVF:	□□□□
PAREDE ANTERIOR (derivações V ₁ , V ₂ , V ₃ , V ₄ E V ₅):	□□□□
"ONDA T"	
SÍTIO ANTERO-LATERAL (derivações DI, aVL e V ₆) :	□□□□
PAREDE INFERIOR (derivações DII, DIII e aVF):	□□□□

Interpretação :

1. normal
2. provável infarto agudo do miocárdio
3. e/ou possível isquemia

Anexo 4

TERMO DE CONSENTIMENTO

O projeto de pesquisa intitulado **“Fatores prognósticos de mortalidade cardiovascular em pacientes diabéticos e não diabéticos com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico”** será desenvolvido dentro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O diabetes melito é uma doença muito prevalente na população em geral e tem como complicação relativamente frequente a nefropatia. Nos Estados Unidos esta é a causa mais frequente de insuficiência renal crônica que necessita tratamento dialítico.

Os pacientes com insuficiência renal crônica e entre estes, em especial, os pacientes diabéticos apresentam uma excessiva morbidade e mortalidade por doença cardiovascular. A identificação dos indivíduos com maior risco e dos fatores associados a este risco aumentado é de grande importância para que se possa buscar recursos profiláticos e terapêuticos com o objetivo de alcançar uma melhor qualidade de vida e uma maior sobrevivência.

O objetivo da presente pesquisa é estudar fatores vasculares e metabólicos em indivíduos diabéticos e indivíduos sem diabetes com insuficiência renal crônica no momento em que é iniciado o tratamento dialítico e observar a evolução destes indivíduos ao longo de 1 ano.

Será realizada uma avaliação clínica e uma avaliação laboratorial (exames de sangue e urina usualmente utilizados para o controle do diabetes e da uremia). Além disto, será realizada uma avaliação cardiológica completa com realização de eletrocardiograma de repouso, eletrocardiograma de 24 horas ambulatorial, Rx de tórax, cintilografia miocárdica e ecocardiografia. Para estas avaliações é necessário obter informações e dados contidos no prontuário médico, realizar punção venosa e utilizar material radioativo. A quantidade de radiação a que o paciente será exposto é menor do que a radiação que uma pessoa se expõe ao fazer exames radiológicos comuns.

Eu,.....fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações

específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, dos desconfortos ou riscos previstos tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que novas informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações.

O profissional Dr./Dra.....certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Fui informado que caso existam danos à minha saúde causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que, caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Assinatura do paciente.....

Assinatura do investigador.....