

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA
Mestrado e Doutorado

**Hiperparatireoidismo Secundário e Hipertrofia Ventricular
em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica Terminal
Mantidos em Hemodiálise**

Dissertação de Mestrado

Autor(a): Roseli Beatriz Randon

Porto Alegre
2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA
Mestrado e Doutorado

**Hiperparatireoidismo Secundário e Hipertrofia Ventricular
em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica Terminal
Mantidos em Hemodiálise**

Roseli Beatriz Randon

Dissertação de Mestrado apresentada como
Requisito para obtenção de título de Mestre
em Ciências Médicas: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro

Co-Orientador: Prof. Dr. Luis Eduardo Rohde

Porto Alegre
2002.

(Ficha catalográfica)

***Dedico esta tese de Mestrado
aos Mestres, aqueles que nos ensinam a aprender
aos Alunos, aqueles que nos motivam a ensinar
aos Pacientes, aqueles que nos permitem mostrar
o que aprendemos e ensinamos.***

Ao Sergio e à Laura,
o meu amor incondicional
e meu profundo agradecimento pela
compreensão da minha ausência
nos momentos dedicados ao trabalho.

Aos meus pais, irmãos e sobrinhos –
“que me fazem sentir que nunca estou
sozinha por mais que pense estar“.

AGRADECIMENTO ESPECIAL:

Ao Prof. Dr. Roberto C. Manfro, pela boa acolhida, pelo exemplo de pesquisador dedicado e incansável, pelas extremas competência e boa vontade demonstradas no decorrer do estudo.

Ao Prof. Dr. Luis Eduardo Rohde, pela orientação cardiológica, pelas sugestões, seriedade e dedicação no acompanhamento deste estudo.

AGRADECIMENTOS:

- Ao PPGCM – Nefrologia, UFRGS pela acolhida.
- Ao GPPG – UFRGS pelo suporte técnico e financeiro para a execução do projeto, em especial à Vânia Naomi Hirakata pela dedicação e paciência na orientação estatística.
- Aos residentes Dra. Liriane Comerlato pela ajuda com a coleta de dados e junto com Dr. André Silva Gomes na avaliação clínica dos pacientes no momento da Ecocardiografia.
- Aos médicos das clínicas de hemodiálise (Centro de Diálise e Transplante, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Divina Providência, Hospital Ernesto Dorneles), que permitiram acesso aos pacientes.
- Às enfermeiras das 4 clínicas de hemodiálise pela inestimável colaboração na coleta de dados e material para os exames laboratoriais dos pacientes.
- Às secretárias e funcionários das clínicas de Hemodiálise pela ajuda na coleta e armazenamento de sangue dos pacientes.
- À assistente social Sílvia Englert, pela colaboração na coleta de dados e marcação das ecocardiografias dos pacientes.
- Às funcionárias do serviço de Ecocardiografia do HCPA, pela gentil acolhida aos pacientes.
- Ao laboratório de bioquímica e radioimunoensaio do HCPA, em especial à Dra. Joiza Lins de Camargo pela gentileza e empenho na realização das dosagens da “fração óssea da fosfatase alcalina”.

- À unidade de coletas do Laboratório do HCPA, em especial ao funcionário Marco Aurélio Angst Barboza, pela gentil colaboração nos resultados de exames.
- A Prof. Dra. Vanda Jorgetti, pela amizade e acolhida do projeto inicial, pelo grande incentivo e admirável exemplo como pesquisadora.
- Ao Prof. Dr. Tilman Drüeke, Hospital Necker – Paris, pelo exemplo de amor pelo trabalho, pela dedicação e empenho em ajudar à todos, e especialmente pelas importantes sugestões e envio de literatura para a elaboração do projeto inicial deste trabalho.
- Aos professores Clotilde D. Garcia, Dr. Jefferson Piva e Dr. Décio Martins Costa Júnior, o primeiro incentivo à Nefrologia e carreira acadêmica.
- A cada paciente e alguns de seus familiares que possibilitaram a realização desta pesquisa.

SUMÁRIO

| | |
|--|-------------|
| LISTA DE ABREVIATURAS | <i>xiii</i> |
| LISTA DE FIGURAS | <i>xiv</i> |
| LISTA DE QUADROS | <i>xv</i> |
| LISTA DE TABELAS | <i>xvi</i> |
| RESUMO | <i>xvii</i> |
| SUMMARY | <i>xix</i> |
| | |
| 1. INTRODUÇÃO | 01 |
| 1.1. Aspectos epidemiológicos | 01 |
| 1.2. As complicações da Insuficiência Renal Crônica | 03 |
| 1.3. O Hiperparatireoidismo secundário na Insuficiência Renal Crônica. | 04 |
| 1.4 Doença Cardíaca no Paciente Urêmico. | 09 |
| 1.5. Hiperparatireoidismo e miocardiopatia. | 12 |
| 2. OBJETIVOS | 14 |
| 3. PACIENTES E MÉTODOS | 15 |
| 3.1. Seleção de pacientes | 15 |
| 3.1.1. Critérios de inclusão | 15 |
| 3.1.2. Critérios de exclusão | 16 |
| 3.2. Fatores em estudo | 17 |
| 3.2.1. Da história clínica | 17 |
| 3.2.2. Do exame físico | 17 |
| 3.2.3. Da ecocardiografia | 18 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.4. De exames laboratoriais | 18 |
| 3.2.5. Da Hemodiálise | 18 |
| 3.3. Métodos e procedimentos | 18 |
| 3.3.1. Ecocardiografias | 18 |
| 3.3.2. O procedimento dialítico | 21 |
| 3.3.3. Mensuração da Pressão Arterial | 22 |
| 3.3.4. Dados Clínico | 23 |
| 3.3.5. Exames Laboratoriais | 23 |
| 3.4. Análises estatísticas | 25 |
| 3.5. Consentimentos | 26 |
| 4. RESULTADOS | 27 |
| 4.1. Seleção dos pacientes para o estudo | 27 |
| 4.2. Caracterização da amostra | 28 |
| 4.2.1. Etiologia da IRC | 28 |
| 4.2.2. Características Gerais da amostra estudada | |
| dados demográficos e antropométricos | 29 |
| 4.3. Descrição da amostra nos grupos estudados | 30 |
| 4.3.1. Características gerais nos 3 diferentes Grupos | 30 |
| 4.3.2. Características laboratoriais | 31 |
| 4.3.3. Características ecocardiográficas | 34 |
| 4.4. Correlações entre o iPTH e as demais variáveis | 36 |
| 4.4.1. Correlação entre o iPTH e as variáveis clínicas | 36 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4.2. Correlação entre o iPTH e as características laboratoriais nos diferentes grupos | 37 |
| 4.4.3. Correlações entre o iPTH e as características ecocardiográficas nos grupos estudados | 39 |
| 4.5. Correlações entre o IMVE e as demais variáveis | 41 |
| 4.5.1. Associação do IMVE com as características clínicas | 41 |
| 4.5.2. Correlações entre o IMVE e as características laboratoriais nos diferentes grupos | 42 |
| 4.5.3. Avaliações do IMVE cotejado ao uso de medicamentos e Hipertensão Arterial Sistêmica, no Grupo TOTAL, Grupo I e II somados e Grupo III | 43 |
| 4.6. Análises Multivariadas | 47 |
| 4.6.1. Análise Multivariada utilizando o IMVE relacionado ao iPTH e idade | 47 |
| 4.6.2. Análise Multivariada utilizando o IMVE como a variável dependente e iPTH ajustados à hemoglobina, pressão arterial sistólica, idade e índice de massa corporal, como as variáveis independentes | 48 |
| 5. DISCUSSÃO | 50 |
| 5.1. Ação do PTH sobre a célula miocárdica. Estudos experimentais | 50 |
| 5.2. Alterações Cardíacas no Hiperparatireoidismo Primário | 56 |
| 5.3. Hiperparatireoidismo Secundário na Insuficiência Renal Crônica | 60 |
| 5.4. O Paratormônio e o desenvolvimento de Hipertrofia Ventricular Esquerda | 65 |

| | |
|--|-----------|
| 5.5. Outros Fatores Relacionados ao Desenvolvimento de Hipertrofia | |
| Ventricular Esquerda na Insuficiência Renal Crônica Terminal | 70 |
| 5.6. Correlação do iPTH com as variáveis bioquímicas | 73 |
| 5.7. Considerações Finais | 74 |
| 6. CONCLUSÕES | 76 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 77 |
| 8. ANEXOS | 93 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------|--|
| DP | Diálise peritoneal |
| FA | Fosfatase alcalina total |
| FA óssea | Fração óssea da fosfatase alcalina |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| HD | Hemodiálise |
| Hb | Hemoglobina |
| HPT | Hiperparatireoidismo |
| HPTP | Hiperparatireoidismo primário |
| HPTS | Hiperparatireoidismo secundário |
| HVE | Hipertrofia do ventrículo esquerdo |
| IMC | Índice de massa corporal |
| IMVE | Índice de massa do ventrículo esquerdo |
| iPTH | Paratormônio - molécula intacta |
| IR | Insuficiência renal |
| IRC | Insuficiência renal crônica |
| IRCT | Insuficiência renal crônica terminal |
| MVE | Massa do ventrículo esquerdo |
| OR | Osteodistrofia renal |
| PA | Pressão arterial |
| PTH | Paratormônio |
| RHuEPO | Eritropoetina recombinante humana |
| Tx Renal | Transplante renal |
| URR | Taxa de redução da uréia |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário na IRC | 06 |
| Figura 2. Distribuição dos níveis de iPTH nos diferentes grupos | 34 |
| Figura 3. Correlação entre iPTH e IMVE. | 40 |
| Figura 4. Demonstração esquemática da seqüência de eventos que levam à elevação no $[Ca^{2+}]_i$ dos miócitos cardíacos. | 52 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Manifestações clínicas e laboratoriais das síndrome urêmica | 04 |
| Quadro 2. Principais trabalhos que avaliaram as repercussões do Hiperparatireoidismo secundário em pacientes urêmicos Terminais | 68 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Número de dosagens de iPTH dos pacientes | 15 |
| Tabela 2. Estabelecimento dos grupos em estudo de acordo com as médias de PTH | 16 |
| Tabela 3. Pacientes avaliados e selecionados para o estudo de acordo com o centro participante | 27 |
| Tabela 4. Etiologia da IRC na amostra estudada | 29 |
| Tabela 5. Dados Demográficos e antropométricos | 30 |
| Tabela 6. Características demográficas e antropométricas nos 3 grupos | 31 |
| Tabela 7. Características laboratoriais nos 3 Grupos | 32 |
| Tabela 8. Características ecocardiográficas nos 3 grupos | 35 |
| Tabela 9. Correlações entre o iPTH e variáveis clínicas | 37 |
| Tabela 10. Correlações entre o iPTH e variáveis laboratoriais | 38 |
| Tabela 11. Coeficientes de correlação ente o iPTH e variáveis Eco- cardiográficas | 39 |
| Tabela 12. Coeficientes de Correlação entre o IMVE e variáveis clínicas | 41 |
| Tabela 13. Coeficientes de correlação entre o IMVE e variáveis labora- toriais | 42 |
| Tabela 14. IMVE cotejado ao uso de medicamentos (análogos da vitami- na D ₃ , eritropoietina), transplante renal e hipertensão arterial sistêmica | 44 |
| Tabela 15. Avaliação do IMVE relacionado ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica, por grupo de drogas anti-hipertensivas | 46 |
| Tabela 16. Regressão Linear Múltipla. IMVE ajustado ao iPTH e idade | 48 |
| Tabela 17. Regressão Linear Múltipla. IMVE ajustado ao iPTH, hemoglobina, pressão arterial sistólica | 49 |

RESUMO

Justificativa: Embora pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) desenvolvam, freqüentemente, anormalidades estruturais cardíacas, em particular a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), nem todos os mecanismos envolvidos neste processo estão adequadamente estudados.

Objetivo: Avaliar a associação entre o paratormônio (PTH) e a massa ventricular esquerda (MVE) em indivíduos urêmicos terminais.

Métodos: Pacientes estáveis em hemodiálise crônica foram avaliados por ecocardiografia bidimensional e tiveram seus níveis de PTH medidos por radioimunoensaio (iPTH - molécula intacta). Foram excluídos pacientes hipertensos não controlados, diabéticos e os com mais de 65 anos. Os pacientes foram estratificados de acordo com os níveis de iPTH em níveis baixos (≤ 100 pg/ml), níveis intermediários (101 à 280 pg/ml) e níveis elevados (≥ 281 pg/ml).

Resultados: Quarenta e um pacientes em hemodiálise, com tempo de tratamento hemodialítico de 3-186 meses foram avaliados. A média de idade foi de 45 anos (18 a 61) e houve predomínio de homens (63%). Foi identificada uma associação estatisticamente significativa e positiva entre o índice de MVE (IMVE) e o iPTH ($r=0,34$; $P=0,03$) em toda a amostra. Na análise de subgrupos não se constatou associação estatisticamente significativa nos grupos com iPTH baixo e intermediário, no entanto, no grupo com iPTH elevado observou-se maior correlação com o aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) ($r=0,62$; $p=0,003$). O IMVE esteve inversamente associado a hemoglobina ($r=-0,34$; $p=0,031$). Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o IMVE e idade, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol, triglicérides, produto cálcio-fósforo, albumina, tempo ou adequação da diálise. Na análise multivariada, após o ajuste para idade, níveis de hemoglobina,

índice de massa corporal e pressão arterial o único preditor independente do aumento do IMVE foi o nível de iPTH.

Conclusões: Em pacientes em hemodiálise crônica o iPTH é um preditor do aumento da MVE. O hiperparatireoidismo secundário pode contribuir para a elevada morbidade cardiovascular observada em pacientes com insuficiência renal crônica terminal.

SUMMARY

Background: Although end-stage renal failure patients frequently develop structural cardiac abnormalities, particularly left ventricular hypertrophy (LVH), the mechanisms involved in these processes are not completely uncovered.

Objective: To evaluate the association between parathyroid hormone (iPTH) levels and left ventricular mass (LVM) in patients with end-stage chronic renal failure.

Methods: Stable uremic patients in chronic hemodialysis were evaluated by two-dimensional echocardiography and serum was analyzed for iPTH (immunoradiometric assay). Patients over 65 years old, with systemic hypertension or diabetes were excluded. Patients were stratified according to serum iPTH into low levels (≤ 100 pg/ml), intermediate levels (101 à 280 pg/ml) and high levels (≥ 281 pg/ml).

Results: Forty one patients were evaluated predominantly males (61%) and in hemodialysis (45 years old [18 to 61]), from 3 to 186 months. We identified a positive and statistically significant association between LVH index and iPTH ($r=0.34$; $p=0.03$) in the whole sample. In subgroup analyses, we did not observed significant associations in the low and intermediate iPTH groups; nevertheless, iPTH and left ventricular mass index showed a greater correlation in patients with higher iPTH levels ($r=0.62$; $p=0.003$). Left ventricular mass index was also inversely associated with hemoglobin ($r=-0.34$; $p=0.031$). We did not identify any statistically significant associations between LVH index and age, body mass index, systolic and diastolic arterial pressure, cholesterol and triglycerides, alkaline phosphatase, calcium-phosphorus product, albumin, dialysis duration or adequacy. In multivariate analysis, after adjustment for age, hemoglobin, body mass index and arterial pressure, the only independent predictor of LVM index was iPTH level.

Conclusions: In chronic hemodialysis patients, iPTH is an independent predictor of LVH increase. Secondary hyperparathyroidism may contribute to the elevated cardiovascular morbidity associated with end-stage renal failure.

1. INTRODUÇÃO

Desde seu início, a substituição da função renal através da diálise é sem dúvida um dos maiores avanços no progresso da medicina moderna. Entretanto, o processo de manter a vida nestes indivíduos acometidos de uma doença antes considerada terminal, ainda não está livre de problemas. Na verdade, com a disponibilidade muito difundida das facilidades e suporte técnico do processo dialítico, alguns dados indicam que os resultados atingidos em termos de mortalidade e morbidade ainda estão aquém do esperado (EXCERPTS FROM USRDS,1996). Nos últimos anos, inúmeras instituições têm trabalhado para buscar novos caminhos que possibilitem maior expectativa de vida para todos os pacientes com IRC (insuficiência renal crônica) terminal, especialmente através da identificação de medidas que melhorem o tratamento, assim reduzindo a morbidade e mortalidade relacionadas à diálise. As áreas inicialmente selecionadas neste sentido foram a adequação da hemodiálise e diálise peritoneal, acesso vascular e controle da anemia (NKF-DOQI, 1997). Da mesma forma vem sendo muito enfatizada a necessidade de cuidados especiais ainda na fase que precede a doença renal crônica terminal (EKNOYAN e colaboradores, 1998). Isto é devido a que, uma vez iniciado o processo que leva a progressão para a insuficiência renal crônica, desenvolvem-se mecanismos compensatórios, como, por exemplo, o aumento dos níveis séricos do PTH secundariamente à hiperfosfatemia e à hipocalcemia, que cobram o seu preço, resultando em importantes conseqüências no organismo. Estas se acumulam e exercem seus efeitos deletérios na medida em que ocorre a perda progressiva da função renal (ISMAIL e colaboradores, 1998). Neste sentido, medidas preventivas podem,

potencialmente, implicar em grande benefício, principalmente nas conseqüências cardiovasculares, que são atualmente a maior causa de mortalidade dos pacientes em diálise e na fase pós-transplante renal (NKF-DOQI, 1997; EKNOYAN e colaboradores, 1998).

1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O relatório anual de 1997 do Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos (USRDS) documentou recentemente um aumento nas taxas de mortalidade dos pacientes em diálise, existindo evidências de que este aumento esteja relacionado à maior morbidade cardiovascular (RAUE e colaboradores, 1998). Um levantamento de causas de mortalidade em pacientes em tratamento dialítico, feito pelo USRDS no período de 3 anos (1994, 1995 e 1996), demonstrou que as causas cardíacas (parada cardíaca, infarto agudo do miocárdio e outras causas cardíacas) responderam por quase 50% das causas de morte de pacientes em diálise nos EUA, nos três grupos etários estudados, quais sejam: (a) pacientes de 20 a 44 anos; (b) pacientes de 45 a 64 anos; e (c) pacientes acima de 65 anos (USRDS, 1998). Adicionalmente, tem sido demonstrado que um grande número de pacientes que iniciam tratamento dialítico já apresentam alterações cardíacas. FOLEY e colaboradores (1995) demonstraram que entre os pacientes que iniciavam tratamento dialítico, somente 15,5% estavam livres de alterações ecocardiográficas, tais como dilatação ou hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) e disfunção diastólica.

O USRDS propõe uma classificação das doenças cardíacas como causa de morte em pacientes em diálise crônica, em 3 categorias: infarto do

miocárdio, pericardite e outras causas, com uma taxa de mortalidade de 19,9%, 1% e 42,4% por 1000 pacientes/ano, respectivamente, para dados apurados no período de 1988-1990. A categoria de “outras causas” inclui insuficiência cardíaca congestiva, risco aumentado para aterogênese e doença isquêmica aguda e crônica, arritmias, valvulopatias e cardiomiopatias. Para todos os pacientes em diálise e com idades entre 45 e 65 anos, a taxa de mortalidade cardiovascular foi 3,5 vezes maior que na população normal, na mesma faixa etária (USRDS, 1993; MASSRY AND SMOGORZEWSKI, 1996).

1.2. AS COMPLICAÇÕES DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

A insuficiência renal crônica (IRC) é um estado fisiopatológico caracterizado pela perda progressiva e irreversível da função renal de depuração, ou seja, da filtração glomerular. Nos estágios iniciais deste processo ela pode ser arbitrariamente qualificada como leve, mas com a progressão da doença e a diminuição adicional da função renal ela passa ao grau moderado e por fim atinge o estágio terminal, ou grave. Geralmente é nesta última etapa que as manifestações clínicas, provocadas pelas anormalidades fisiológicas e bioquímicas, se manifestam e caracterizam a “síndrome urêmica”. Tal síndrome resulta do desarranjo de vários órgãos e sistemas, que levam à insuficiência progressiva nos processos catabólico, metabólico e endocrinológico, resultando no acúmulo de metabólitos, ao que denominou-se uremia. A frequência das principais complicações da uremia pode variar em diferentes indivíduos e estão resumidas no Quadro 1.

Quadro 1. Manifestações clínicas e laboratoriais da síndrome urêmica.

| Órgão ou sistema | Manifestações clínico-laboratoriais: |
|--|---|
| 1- Anormalidades Cardiovasculares | Miocardiopatia, pericardite, doença coronariana isquêmica, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose acelerada; |
| 2- Osteodistrofia renal | Deficiência de vitamina D, osteoporose, osteoesclerose, hiperparatireoidismo secundário com osteíte fibrosa, osteomalácia; |
| 3- Desordens eletrolíticas e ácido-básicas | Alterações do potássio, sódio, magnésio, tendência à hipocalcemia, hiperfosforemia e acidose metabólica |
| 4- Anormalidades Hematológicas | Anemia, disfunções dos leucócitos, distúrbios da coagulação, sangramentos; |
| 5- Desordens Gastrointestinais | Anorexia, vômitos, doença péptica, sangramentos gastrointestinais, distúrbios da motilidade, estomatite, esofagite, pancreatite, ascite, hepatite; |
| 6- Sistema Nervoso central e periférico | Encefalopatia urêmica, encefalopatia da diálise, neuropatia periférica, disfunção autonômica e de nervos cranianos, alterações psíquicas; |
| 7- Desordens endócrino-Metabólicas | Intolerância à glicose pela resistência periférica à insulina, dislipidemias, distúrbios do metabolismo dos aminoácidos, proteínas e hormônios tireoideos, oligoespermia, amenorréia; |
| 8- Desordens respiratórias | Pleurite urêmica, calcificações pulmonares, hipóxia associada à hemodiálise |
| 9- Outras | Prurido, alopecia, calcificações de tecidos, hiperuricemia, miopatia proximal, diminuição da imunidade celular e humoral |

Adaptado de: BENNET and PLUM, 1996 e THOMÉ e colaboradores, 1999.

1.3. O HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Fisiologicamente o paratormônio (PTH), calcitonina e $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) agem em conjunto na regulação da homeostase do cálcio, que é

também fortemente influenciada pelos níveis séricos de fósforo. O PTH exerce o papel central nesta homeostase, com sua rápida secreção induzida pela hipocalcemia, no sentido de normalizar o cálcio sérico. O PTH mobiliza o cálcio ósseo, aumenta a reabsorção do cálcio no túbulo distal renal e aumenta a transcrição e síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no túbulo contornado proximal. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ age aumentando a absorção de cálcio no intestino auxiliando o PTH na manutenção do cálcio no líquido extracelular, agindo também nas células das paratireóides reduzindo a transcrição gênica do PTH. O resultado é a subsequente diminuição da síntese e secreção do PTH, completando assim o “feedback” endócrino negativo (SILVER e colaboradores, 1994).

A vitamina D precisa passar por um segundo processo de hidroxilação nas células do túbulo proximal dos néfrons, para se transformar no metabólito ativo, o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ou calcitriol. Existem locais extra-renais de transformação da vitamina D em metabólito ativo, porém isto ocorre em quantidades insuficientes (decídua ou epiderme, células esplênicas, sistema hematopoiético monócitos periféricos, macrófagos peritoniais, macrófagos alveolares pulmonares) (DUSSO e colaboradores, 1994) Além de seus efeitos relatados acima, o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ age também no remodelamento ósseo. (DUSSO e colaboradores, 1994 e BOUILLON e colaboradores, 1995).

Na IRC, na medida em que ocorre a perda progressiva de néfrons, ocorre também diminuição na síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e diminuição da excreção renal de fósforo pela conseqüente perda da função renal de depuração. A hiperfosfatemia, além do seu efeito direto sobre o cálcio plasmático levando à hipocalcemia, também age diretamente sobre as glândulas da paratireóide, possivelmente por um mecanismo pós-

transcricional (KILAV e colaboradores, 1995; HERNANDEZ e colaboradores, 1996) como ocorre com o cálcio (SILVER e colaboradores, 2000), causando aumento da síntese e secreção do PTH (SLATOPOLSKY e colaboradores, 1999). O fósforo sérico persistentemente elevado, acompanhado da diminuição dos níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, e a conseqüente queda da calcemia formam as principais anormalidades metabólicas na IRC, envolvidas na gênese do hiperparatireoidismo secundário. (SILVER e colaboradores, 2000).

Os principais fatores envolvidos na gênese do hiperparatireoidismo secundário da IRC estão sumarizados na Figura 1 abaixo.

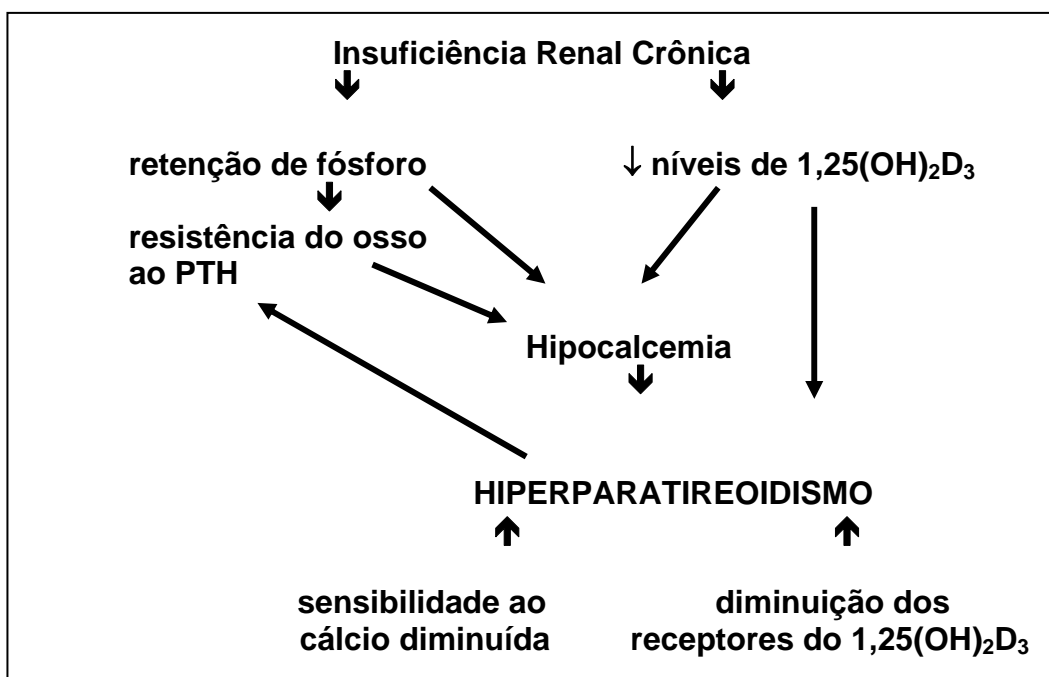


Figura 1. Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário na IRC.
Adaptado de SLATOPOLSKY e colaboradores, 1999.

A IRC está freqüentemente associada a desordens ósseas. Estas desordens incluem: (a) doença de alto remodelamento, ou osteíte fibrosa, a qual é diretamente relacionada ao hiperparatireoidismo secundário; (b) a

doença óssea de baixo remodelamento ou osteomalácia, relacionada principalmente à deposição de alumínio na borda de mineralização óssea; (c) outras condições menos freqüentes que incluem a osteopatia adinâmica, osteoporose e amiloidose de depósito de beta2-microglobulina. (COBURN e colaboradores, 1991).

O hiperparatireoidismo secundário é uma complicação muito freqüente na IRC e o maior fator implicado na patogênese da osteodistrofia renal. No indivíduo normal, pequenas variações no cálcio extracelular levam a grandes mudanças na secreção do PTH, já na IRC, pelas alterações metabólicas presentes, tem sido observado uma insensibilidade da glândula paratireóide às alterações da calcemia. A hipocalcemia provoca aumento momentâneo da secreção de PTH, mas também aumento que persiste por horas ou dias na transcrição do RNA mensageiro do PTH, proliferação das células da paratireóide, o que pode levar à hipertrofia das células desta glândula e assim à maior síntese de PTH com o decorrer do tempo e persistência do quadro de insuficiência renal. (UREÑA e colaboradores, 1999).

A degradação ou formação da matriz óssea pode ser avaliada, de maneira não invasiva, pela determinação dos níveis circulantes de fatores ou substâncias envolvidas nos processos de modelação e remodelamento ósseo (DELMAS, 1993). Atualmente existem diversos marcadores sensíveis e específicos (WITHOUT W,1996), embora nem todos disponíveis em nosso meio. Os principais marcadores são: (a) os marcadores da formação óssea: fosfatase alcalina total (FA), fração óssea da fosfatase alcalina (FA óssea), osteocalcina, colágeno tipo I-peptídeo C terminal e osteonectina e (b) os

marcadores da reabsorção óssea: fosfatase ácida tartarato resistente, piridinolina e deoxi-piridinolina, hidroxiprolina e hidroxilisina.

Estudos de histomorfometria óssea, de material obtido através de biópsia óssea em pacientes em hemodiálise (HD) mostraram uma correlação significativa com a fração óssea da fosfatase alcalina e iPTH, melhor do que a obtida com a fosfatase alcalina total ou com a osteocalcina (JARAVA e colaboradores, 1996). Assim, a maior parte das observações feitas por vários grupos, levam a conclusão de que a fração óssea da fosfatase alcalina é o marcador mais sensível e específico na avaliação do remodelamento ósseo em pacientes urêmicos em hemodiálise (UREÑA e colaboradores, 1999), especialmente na investigação de hiperparatireoidismo (HPT) secundário e osteomalácia (JARAVA e colaboradores, 1996; ROSALKI e colaboradores, 1998; MONTALBAN e colaboradores, 1999). Portanto, o uso de FA óssea, associado ao iPTH e FA, pode ser adequado no auxílio da discriminação do padrão histológico do osso, sendo de grande valor no diagnóstico não-invasivo da osteodistrofia renal (COEN e colaboradores, 1998; UREÑA e colaboradores, 1996).

Já está bem estabelecida a existência de associação entre PTH e histomorfometria óssea em pacientes com IRC (LONDON e colaboradores, 1987; QUARLES e colaboradores, 1992). Nestes pacientes, ocorre resistência do osso à ação do PTH, o que leva à um aumento das concentrações do PTH necessárias para manter o remodelamento ósseo normal (FEINFELD e colaboradores, 1988). Tem sido descrito que os níveis de PTH circulante associados à histologia óssea normal, em pacientes urêmicos, é em torno de 1,5 a 3,5 vezes maior, em relação aos valores de indivíduos euparatiroides e

com função renal normal (QUARLES e colaboradores, 1992; CUNNINGHAN e colaboradores, 1999; WANG e colaboradores, 1995). Anormalidades na histologia óssea, indicativas de hiperparatireoidismo severo, ocorrem somente a partir de níveis de PTH três vezes acima do valor normal (QUARLES e colaboradores, 1992). Embora tenha sido indicado, nos pacientes renais crônicos, a manutenção destes níveis elevados de PTH para um adequado remodelamento ósseo, há poucos estudos referentes aos efeitos não ósseos que decorrem deste aumento crônico do paratormônio, como por exemplo, as conseqüências sobre as células miocárdicas (FEINFELD e colaboradores, 1988; QUARLES e colaboradores, 1992).

1.4. DOENÇA CARDÍACA NO PACIENTE URÊMICO

A IRC está associada com numerosas modificações na função e estrutura cardíaca. Estas alterações estão provavelmente implicadas na alta prevalência de morbidade e mortalidade de doença cardiovascular nestes pacientes (PARFREY e colaboradores, 1991). As alterações cardíacas mais freqüentemente observadas nos pacientes com IRC terminal são a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), doença arterial coronariana, valvulopatias e pericardite (ROSTAND e colaboradores, 1999).

A miopatia cardíaca se manifesta pela HVE, que pode ser concêntrica, ou seja, com paredes espessadas e volume normal da cavidade, ou excêntrica, significando paredes espessadas com aumento de volume da cavidade. A hipertrofia concêntrica ocorre em resposta à sobrecarga de pressão e resulta em espessamento dos miócitos, enquanto que a hipertrofia excêntrica se desenvolve em resposta à sobrecarga de volume, resultando em maior

dilatação e aumento do comprimento do miócito. Nos pacientes urêmicos muitos fatores podem causar sobrecarga de pressão, entre eles, hipertensão arterial sistêmica, estenose aórtica resultante da calcificação da válvula aórtica, além da sobrecarga de volume imposta pela anemia, congestão hidrosalina e ainda a desnutrição (MASSRY e colaboradores, 1996).

Em indivíduos com função renal normal, a avaliação da massa ventricular esquerda pode ser feita pela ecocardiografia. Estudos controlados para a presença de fatores co-intervenientes tais como idade, sexo, pressões arteriais sistólica e diastólica, tabagismo, colesterol total e HDL-colesterol, mostraram que o aumento da massa do VE, foi preditor de risco de eventos cardiovasculares, doença cardíaca coronariana, e morte cardiovascular (LEVY e colaboradores, 1989; KOREN e colaboradores, 1991). LEVY e colaboradores (1990) concluem que a estimativa da massa ventricular pela ecocardiografia oferece informação prognóstica adicional àquela determinada pela avaliação dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, sendo, portanto, o aumento da massa do VE preditivo de alta incidência de doença cardiovascular.

A doença cardíaca isquêmica também é muito freqüente em pacientes urêmicos. Os fatores predisponentes incluem idade, hipertensão, hiperlipidemia, intolerância a carboidratos, tabagismo e HVE. Deve ser enfatizado porém, que grande parte dos pacientes em hemodiálise apresentam doença isquêmica sem evidência de doença coronariana significativa, tais pacientes usualmente apresentam HVE (FOLEY e colaboradores, 1997).

A HVE tem sido demonstrada, através da ecocardiografia, em vários estudos em pacientes urêmicos. Vários fatores, entre os quais anemia, HAS, e HD crônica, a predispõe (HARNETT e colaboradores, 1994). Estes fatores têm

efeitos sinérgicos independentes, possivelmente aditivos, na morbidade e mortalidade cardíaca (FOLEY e colaboradores, 1997). Os efeitos da idade sobre o coração incluem um aumento no volume dos miócitos individuais levando à hipertrofia, perda no número absoluto de miócitos, fibrose e calcificações (WEI e colaboradores, 1992). A hipertensão arterial sistêmica predispõe à hipertrofia de VE inicialmente concêntrica, pela sobrecarga de pressão. Por outro lado, a anemia crônica, sobrecarga de volume, fístula arteriovenosa de "shunt" elevado estão associados à dilatação do ventrículo esquerdo (LONDON e colaboradores, 1987; PARFREY e colaboradores, 1996). Além disto, diabete mérito, doença cardíaca isquêmica, hipoalbuminemia e hiperparatireoidismo também predispõe à cardiomiopatia, não só em pacientes urêmicos como também em indivíduos com função renal normal (GALDEISI e colaboradores, 1991).

London e colaboradores (1993) observaram que o mais típico achado no ecocardiograma de pacientes urêmicos sem história de patologia cardíaca ou outras condições associadas à patologia cardiovascular, é o aumento das cavidades cardíacas principalmente às custas de moderado aumento de ventrículo esquerdo. Estes autores denominaram esta condição de "hipertrofia cardíaca inadequada". Esse desarranjo é mais freqüentemente encontrado em pacientes urêmicos com HPT secundário. Harnett e colaboradores (1988), também relataram que o HPT secundário pode ser um importante fator de risco para HVE. Desta forma idade mais avançada e a presença de HAS, anemia, tratamento dialítico crônico e HPT secundário estão entre os principais fatores de risco para HVE nestes pacientes.

1.5. HIPERPARATIREOIDISMO E MIOCARDIOPATIA

Apesar da etiologia múltipla das alterações funcionais e estruturais do miocárdio na insuficiência renal crônica, sugere-se que distúrbios do metabolismo do cálcio e fósforo têm um papel importante no estabelecimento da doença cardiovascular. Tais distúrbios incluem as alterações nos níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, aumento dos níveis circulantes de PTH, modificações na síntese local e metabolismo sistêmico da proteína relacionada ao PTH ("PTH-related protein" - PTHrP), produção reduzida de metabólitos da vitamina D, responsividade tecidual alterada à esses hormônios calciotróficos, redução da expressão de receptores cálcio-sensíveis e administração de doses farmacológicas de suplementos de cálcio e derivados da vitamina D (ROSTAND e colaboradores, 1999).

A HVE por sua vez, é caracterizada não somente por aumento da massa de fibra miocárdica, mas também por fibrose intersticial do tecido cardíaco, sendo esta última um achado proeminente em pacientes urêmicos, e de maneira mais marcada do que nos indivíduos com diabetes mellitus ou com hipertensão essencial, com massas ventriculares esquerdas semelhantes (MALL e colaboradores, 1990). Os fatores responsáveis pela fibrose na IRC terminal não são conhecidos havendo várias hipóteses. Entre elas, experimentos de Amann e colaboradores (1994) demonstraram que o PTH é um fator permissivo na fibrose intersticial miocárdica nos pacientes com IRC.

A extensão da fibrose intramiocárdica na IRC associada ao PTH elevado pode ser responsável pela atenuação da resposta hipertrófica à sobrecarga de pressão e pode contribuir para o desenvolvimento de cardiopatia dilatada e

insuficiência cardíaca nos indivíduos com hiperparatireoidismo secundário (LONDON e colaboradores, 1987).

Por fim, o PTH tem sido considerado uma importante cardiotoxina na uremia. Diferentes estudos sustentam a noção de que níveis séricos elevados de PTH em pacientes urêmicos exercem efeitos deletérios no metabolismo e função do miocárdio (MASSRY e SMOGORZENSKI, 1996). Os mecanismos pelos quais as alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo e o HPT secundário levam a HVE e fibrose miocárdica, estão apresentados na discussão.

Portanto, conforme relatado acima, há evidências de que o hiperparatireoidismo, primário ou secundário, está associado à hipertrofia do ventrículo esquerdo. Porém, ainda é desconhecido a partir de que níveis de PTH passa a ocorrer comprometimento cardíaco, especialmente em pacientes com IRC terminal.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

2.1.1. Avaliar, através do exame ecocardiográfico, a correlação entre o PTH e a MVE em pacientes urêmicos terminais estáveis em tratamento hemodialítico crônico.

2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

2.2.1. Avaliar a influência dos fatores intervenientes, como idade, níveis de pressão arterial, anemia, tempo de tratamento hemodialítico, desnutrição, hipocalcemia e hipoalbuminemia, na hipertrofia ventricular esquerda e parâmetros de função miocárdica nestes pacientes.

2.2.2. Avaliar a associação do PTH intacto com a fosfatase alcalina e sua fração óssea com os achados ecocardiográficos.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. SELEÇÃO DE PACIENTES

Foi realizado um estudo transversal, observacional, não controlado, incluindo pacientes portadores de IRCT em terapia de substituição da função renal com HD. O recrutamento e avaliação de pacientes para o estudo compreenderam o período de março de 1999 a março de 2000.

Os pacientes deste estudo foram recrutados entre 275 pacientes em tratamento dialítico, de quatro diferentes unidades de hemodiálise da cidade de Porto Alegre. Respeitados os critérios de inclusão e exclusão (vide adiante), os pacientes foram selecionados para o estudo de acordo com a média de suas últimas dosagens de PTH, conforme tabela 1.

Tabela 1. Número de dosagens de iPTH dos pacientes

| Número de dosagens | Número de pacientes |
|--------------------|---------------------|
| 1 | 3 |
| 2 | 3 |
| 3 | 22 |
| 4 | 13 |
| Total | 41 |

3.1.1. Critérios de inclusão

- (a) Idade mínima de 18 anos, máxima de 65 anos;
- (b) Insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico crônico por um período mínimo de três meses;

(c) Médias dos níveis séricos de PTH (duas a quatro últimas dosagens, cobrindo um período de aproximadamente 18 a 24 meses) de forma a obterem-se três grupos de pacientes, relatados na Tabela 2 a seguir. Em três pacientes, com início recente do tratamento dialítico, apenas uma dosagem de PTH foi utilizada, conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 2. Estabelecimento dos grupos em estudo de acordo com as médias de PTH.

| Grupo | IPTH |
|-------|-----------------|
| GI | < 100 pg/ml |
| GII | 100 a 280 pg/ml |
| GIII | > 280 pg/ml |

Planejou-se a inclusão de 40 pacientes, sendo 10 pacientes no grupo I, 10 no grupo II e 20 no grupo III.

3.1.2. Critérios de exclusão

Após a seleção pelos critérios de inclusão, todos os pacientes em tratamento nas unidades que forneceram pacientes para o estudo foram avaliados quanto a presença dos critérios de exclusão, listados abaixo.

- Diabetes Mérito;
- Cardiopatia Isquêmica;
- Miocardiopatias, primárias ou secundárias, conhecidas;
- Lúpus Eritematoso Sistêmico;
- Presença de valvulopatia;
- Presença de pericardite;
- HAS severa ou mal controlada (PAS > 160; PAD > 100mmHg);
- Presença de anemia severa (hematócrito < 20%);

- Idade > 65 anos;
- Pacientes severamente desnutridos (IMC < 15 kg/m²);
- Alcoolismo, com comprometimento da função hepática;
- Pacientes paratireoidectomizados

3.2. FATORES EM ESTUDO

Conforme protocolo (Anexo I) os fatores em estudo foram:

3.2.1. Da história clínica

Foram avaliados idade, diagnóstico principal e secundário(s) da IRCT, tempo de doença, tempo em HD, história de hipertensão, medicamentos prescritos (quelantes do fósforo, cálcio, ferro, vitaminas do complexo B, análogos da vitamina D, eritropoietina, anti-hipertensivos, classe de anti-hipertensivos utilizados, outros), transplante prévio, outros procedimentos prévios significativos, tabagismo, alcoolismo, e drogadição.

3.2.2. Do exame físico

Os aspectos considerados importantes no exame físico foram: cor, sexo, peso, altura, estado nutricional, índice de massa corporal (IMC), exame clínico de aparelho cardiovascular, medidas da pressão arterial (PA) antes e após o procedimento dialítico e nos momentos que antecediam a realização da Ecocardiografia.

3.2.3. Da ecocardiografia

Avaliada conforme o protocolo ecocardiográfico, nos métodos e procedimentos (item 3.3.1), adiante.

3.2.4. De exames laboratoriais

Foram incluídos para análise, hormônio paratireoideo (PTH), fosfatase alcalina total (FA), fração óssea ou termo-lábil da fosfatase alcalina (FA óssea), cálcio total (Ca), fósforo (P), produto cálcio X fósforo (Prod Ca/P), uréia, creatinina, provas de função hepática (ALT, AST), albumina, colesterol total, triglicerídeos, hematócrito, hemoglobina, ferro sérico, alumínio sérico.

3.2.5. Da Hemodiálise

Avaliação da adequação da diálise (Kt/V, URR), ganho de peso interdialítico, pressão arterial antes e após a sessão de diálise foram os fatores estudados, referentes à HD.

3.3. MÉTODOS E PROCEDIMENTOS

3.3.1. Ecocardiografias

Os exames ecocardiográficos foram efetuados com o paciente no seu “peso seco” estimado, ou até no máximo 3% acima deste. Por “peso seco” entende-se o peso no qual todo ou a maior parte do excesso de líquido corporal foi removido por diálise (Daugirdas e colaboradores, 2001).

Cada paciente foi avaliado na posição supina e em decúbito lateral esquerdo. Os exames foram executados por um único cardiologista. Todos os exames ecocardiográficos foram executados na Unidade de Métodos Não-Invasivos do Serviço de Cardiologia do HCPA.

As medidas ecocardiográficas foram feitas através de um estudo ecocardiográfico uni e bidimensional com Doppler colorido. Foi utilizado um equipamento ATL HDI 5000 (Bothel, WA, Estados Unidos), equipado com um transdutor de banda larga, que permite a emissão de múltiplas freqüências de ultra-som (2 à 4,5 MHz). Para cada variável ecocardiográfica em estudo, foram obtidas estimativas a partir da média de três ou mais ciclos cardíacos representativos.

Todas medidas ecocardiográficas foram feitas de acordo com as normas da Sociedade Americana de Ecocardiografia (Schiller, 1991), mensurando-se o limite ecogênico inicial de cada segmento ("*trailing edge*") até o limite ecogênico final ("*leading edge*"). A dimensão interna do ventrículo esquerdo no final da diástole foi avaliada no início do complexo QRS, e a dimensão ao final da sístole foi medida no ponto inferior do movimento septal (quando o septo interventricular estava mais afastado da parede anterior do tórax). Ambas medidas foram feitas posicionando-se o feixe ecográfico através do ventrículo esquerdo, ligeiramente caudal a extremidade da válvula mitral. A espessura do septo ventricular e parede posterior foi medida neste mesmo segmento. Além das medidas primárias, várias descrições do tamanho e função do ventrículo esquerdo foram registradas. Estimativas dos volumes do ventrículo esquerdo ao final da diástole e sístole foram realizadas, sendo a

fração de ejeção calculada usando a fórmula de Theicolz. A percentagem de encurtamento fracional também foi calculada.

Protocolo do exame ecocardiográfico

| ECOCARDIGRAFIA DOS PACIENTES EM HD | | | | |
|------------------------------------|-------|----|----|-------|
| PACIENTE Nº: | Nome: | | | |
| Segmentos | M1 | M2 | M3 | Média |
| DIMENSÕES: | | | | |
| Aorta (cm) | | | | |
| Átrio E(cm) | | | | |
| DDVD (cm) | | | | |
| DDVE (cm) | | | | |
| DSVE (cm) | | | | |
| ES (cm) | | | | |
| PP (cm) | | | | |
| | | | | |
| FUNÇÃO SISTÓLICA: | | | | |
| Fração de Ejeção (%) | | | | |
| Encurtamento Fracional (%) | | | | |
| | | | | |
| FUNÇÃO DIASTÓLICA | | | | |
| Onda E (cm/s) | | | | |
| Onda A (cm/s) | | | | |
| Relação E/A | | | | |
| TD (ms) | | | | |
| Onda S (cm/s) | | | | |
| Onda D (cm/s) | | | | |
| Relação S/D | | | | |
| Reverso A (cm/s) | | | | |
| TRIV (ms) | | | | |
| | | | | |
| MASSA VENTRICULAR: | | | | |
| MVE (g) | | | | |
| IMVE (g/m ²) | | | | |
| SV2/RV5 (do ECG) | | | | |

DDVD: diâmetro diastólico do ventrículo direito; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; ES: espessura septal; PP:parede posterior; TD: tempo de desaceleração; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; MVE: massa ventricular esquerda; IMVE: índice de massa VE; SV2/ RV5: soma da voltagem das ondas S em V2 e R em V5 do eletrocardiograma.

As fórmulas utilizadas para calcular a massa ventricular esquerda (MVE) e o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) foram:

$$\mathbf{MVE = 1.04 [(DDVE + ES + PP)^3 - (DDVE)^3]}$$

onde DDVE = dimensão do VE no final da diástole;

ES = espessamento do septo interventricular;

PP = espessamento da parede posterior do VE

$$\mathbf{IMVE: MVE / SC}$$

onde MVE = massa ventricular e SC = superfície corporal

Os valores normais do IMVE em indivíduos adultos é de 92 +- 16 g/m². Considera-se HVE o IMVE acima de 100 g/m² para as mulheres e 131 g/m² para os homens (Levy e colaboradores, 1987).

3.3.2. O procedimento dialítico

Todos os pacientes vinham cronicamente sendo dialisados através de fístulas artério-venosas consideradas adequadas pelas equipes de atendimento. A maior parte dos pacientes é dialisada em equipamentos de proporção com controle volumétrico de ultrafiltração. Todos os pacientes são dialisados contra soluções padronizadas, comercialmente disponíveis, de hemodiálise contendo glicose e com tampão bicarbonato, com fluxo sanguíneo entre 300 e 350 ml/minuto, fluxo de dialisado de 500 ml/minuto. O tempo de diálise variou entre 4 horas e 4 ½ horas. Os dialisadores empregados foram de polisulfona ou acetato de celulose com superfícies variando entre 1,3 e 2,1 m²

definidos de acordo com a superfície corporal do paciente. As prescrições da diálise são individualizadas objetivando-se obter um KT/V mínimo de 1,2 e manter-se os pacientes próximos ao seu “peso seco”.

3.3.3. Mensuração da Pressão Arterial

As medidas de pressão arterial (PA) realizadas antes e após o procedimento dialítico foram obtidas em aparelhos eletrônicos (Colin – Pressmate, Baxter Service, acoplado à máquina de Hemodiálise, também da Baxter), ou utilizando-se esfigmomanômetros de mercúrio, ou aneróides, devidamente calibrados. As medidas manuais foram feitas por pessoal de enfermagem devidamente treinado. Considerou-se como sendo a PA sistólica a que corresponde ao primeiro som de *Korotkov* e a PA diastólica correspondendo ao desaparecimento dos sons de *Korotkov* (JNC VI /1997). Foram calculadas as médias das pressões arteriais sistólica e diastólica aleatoriamente escolhidas entre as medidas dos 6 meses que antecederam a Ecocardiografia (PAS e PAD - 6M). Para tal, o critério utilizado foi a escolha de três medidas pré e pós HD, a cada mês, da seguinte forma: 1ª sessão de HD da 1ª semana, 2ª sessão da 2ª semana e 3ª sessão da 3ª semana, num total de 18 medidas de PA pré e pós-HD para cada paciente. Registrou-se também a PA verificada pelo cardiologista antes de iniciar o exame ecocardiográfico, medida com aparelho aneróide calibrado, utilizando-se o mesmo critério descrito acima (PAS-Eco e PAD-Eco).

3.3.4. Dados Clínicos

Em relação aos dados antropométricos, a idade foi calculada pela data de nascimento, o peso em quilogramas, a altura em centímetros aferidos pelo pessoal de enfermagem. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da fórmula:

$$\text{IMC: peso / altura}^2 \text{ (Kg/m}^2\text{)}$$

O tempo de hemodiálise até a ecocardiografia, foi calculado em meses, a partir dos registros iniciais no momento da entrada nos serviços de HD, incluindo o tempo prévio em outra unidade, caso tenham trocado de local de tratamento. Nos pacientes com transplante prévio, exceto nos casos de perda imediata do enxerto, não foi incluído o tempo em HD antes do transplante, mas somente do período em HD desde a perda do enxerto.

3.3.5. Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais foram colhidos juntamente com a rotina mensal dos pacientes, ou seja, pré-diálise do meio da semana. PTH, fosfatase alcalina, colesterol, triglicerídeos e albumina eram dosados na rotina semestral, eventualmente trimestral, na maioria dos pacientes. Os demais exames eram mensais ou trimestrais. Os exames foram realizados nos laboratórios de Bioquímica, Hematologia e Radioimunoensaio do HCPA. Em 3 pacientes fornecidos para o estudo pelo quarto centro de diálise os exames bioquímicos foram realizados no laboratório do hospital sede do centro.

As dosagens do PTH foram feitas por radioimunoensaio para o paratormônio-molécula intacta, através do kit “Immulite Intact PTH”, Diagnosis

Products Corporation – USA. Calculou-se então a média das 3 a 4 últimas dosagens, refletindo, na maioria dos pacientes, os últimos 18 a 24 meses. Foi avaliado também o valor do PTH obtido na dosagem mais próxima a da realização da ecocardiografia. Os resultados são expressos em pg/ml e os valores normais de referência variam entre 12 e 72 pg/ml.

Os demais exames bioquímicos ou hematológicos, que incluíram uréia (pré e pós-diálise), creatinina, potássio, reserva alcalina, fosfatase alcalina total, cálcio, fósforo, colesterol total, triglicerídeos, albumina, hematócrito e hemoglobina foram executados por técnicas laboratoriais padronizadas. Para os exames listados acima foi considerada a média dos valores obtidos nas últimas 8 dosagens mensais. Apenas a FA óssea foi realizada em uma única dosagem, no mesmo laboratório que os demais exames, através do método de inativação térmica da enzima, como descrito por MOSS e WHITBY (1975).

Os parâmetros de adequação da diálise, Kt/V e URR, foram calculados a partir das uréias pré e pós-diálise e da ultrafiltração obtida naquela sessão em particular. Para ambos utilizou-se a média dos últimos 12 meses de diálise para as avaliações e correlações descritas adiante. As fórmulas usadas para o cálculo dos respectivos parâmetros estão abaixo (DAUGIRDAS JT/1993).

$$URR = \frac{\text{Uréia pós-HD} - \text{Uréia pré HD}}{\text{Uréia pré HD}}$$

$$KT/V = -\ln(R - 0,03) + (4 - 3,5 \times R) \times UF/W$$

R: relação pré / pós diálise da uréia

UF: volume removido no ultrafiltrado

W: peso pós-dialítico

3.4. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A análise descritiva das variáveis foi feita utilizando-se percentuais para sexo, cor, uso de medicação, presença de hipertensão prévia (variáveis qualitativas). As demais variáveis (quantitativas) foram apresentadas com média e desvio padrão.

Foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson para comparar as distribuições das variáveis qualitativas em relação aos grupos de iPTH e o teste Exato de Fisher quando necessário.

Para comparar as variáveis da Ecocardiografia e clínico-laboratoriais entre os diferentes grupo de iPTH, foram utilizadas análises de variâncias. As comparações múltiplas foram realizadas pelo teste de Tukey.

A associação entre iPTH e o IMVE e as demais variáveis foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson.

A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar a relação entre iPTH e o IMVE controlando para diversos conjuntos de variáveis que influenciavam na variação deste (IMVE).

O nível de significância estatística selecionado foi de 0,05 ($P < 0,05$).

Os testes estatísticos foram realizados por meio do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 8.0.

3.5. CONSENTIMENTOS

O presente estudo foi aprovado nos seus aspectos éticos e metodológicos pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Todos os pacientes foram previamente informados sobre o estudo, seus objetivos, potenciais riscos e benefícios e concordaram em participar assinando o termo de consentimento (Anexo II).

4. RESULTADOS

4.1. Seleção dos pacientes para o estudo

Todos os pacientes em HD crônica nos centros participantes do presente estudo foram avaliados e submetidos aos critérios de inclusão e de exclusão. O número total de pacientes avaliados, assim como os examinados com ecocardiografia e os selecionados para o estudo estão demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3. Pacientes avaliados e selecionados para o estudo de acordo com o centro participante

| | Número de pacientes | n° de pacientes examinados | n° de pacientes selecionados |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| Centro 1 | 47 | 10 | 10 |
| Centro 2 | 123 | 22 | 20 |
| Centro 3 | 42 | 8 | 8 |
| Centro 4 | 63 | 6 | 3 |
| Total | 275 | 46 | 41 |

Entre os 46 pacientes inicialmente selecionados e avaliados com Ecocardiografia, 5 foram excluídos: 2 por apresentarem níveis de pressão arterial acima dos tolerados no protocolo de estudos, 1 com seqüela de febre

reumática observada no exame ecocardiográfico, 1 com alterações cardíacas sugestivas de Infarto do miocárdio prévio, 1 no qual a reavaliação do índice de massa corporal resultou em índice inferior ao limite de aceitação do presente estudo.

4.2. Caracterização da amostra

O grupo final consistiu em 41 pacientes, 26 homens e 15 mulheres, cujas idades variaram de 18 à 61 anos, e que estavam em tratamento dialítico por 3 a 186 meses. Apenas uma paciente realizava 2 sessões de diálise por semana, enquanto que os outros 40 pacientes estavam em regime de diálise de 3 vezes por semana.

4.2.1. Etiologia da IRC

Em relação à etiologia da IRC, houve uma predominância de casos cuja doença primária era desconhecida e de pacientes cujo diagnóstico primário foi o de nefropatia hipertensiva. As freqüências relativas de cada etiologia estão demonstradas na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4. Etiologia da IRC na amostra estudada

| Doença de base | N | % |
|-----------------------------|-----------|------------|
| Desconhecida | 10 | 24,4 |
| Nefroesclerose Hipertensiva | 10 | 24,4 |
| Doença Renal Policística | 8 | 19,5 |
| Uropatia Obstrutiva | 4 | 9,8 |
| GESF | 3 | 7,3 |
| GN Rapidamente Progressiva | 2 | 4,9 |
| Outros* | 4 | 9,8 |
| TOTAL | 41 | 100 |

GESF: glomeruloesclerose segmentar e focal; GN: Glomerulonefrite.

*Outros: 1 com Síndrome de Alport, 1 com pielonefrite crônica, 1 com rins em ferradura, 1 com nefropatia do HIV.

4.2.2. Características Gerais da amostra estudada: dados demográficos e antropométricos

As características demográficas e antropométricas dos pacientes estão representadas na Tabela 5, a seguir.

Tabela 5. Dados Demográficos e Antropométricos.

| Parâmetro (N= 41) | <u>Média ± DP</u> | Mínimo | Máximo |
|------------------------------|--------------------------|---------------|---------------|
| IDADE (anos)* | 44,9 ± 11 | 18 | 61 |
| PESO (Kg)* | 65,8 ± 16,8 | 38,0 | 114,0 |
| ALTURA (cm)* | 166 ± 11 | 147 | 193 |
| ÍMC (Kg/m ²)* | 23,65 ± 4,05 | 16,21 | 34,44 |
| Tempo de HD pré-ECO (meses)* | 58 ± 42 | 3 | 186 |
| PAS na ECO (mmHg)* | 140 ± 26 | 98 | 208 |
| PAD na ECO (mmHg)* | 84 ± 12 | 62 | 112 |
| PAS - 6 m (mmHg)* | 138,42 ± 16,90 | 100 | 174,4 |
| PAD - 6 m (mmHg)* | 81,12 ± 10,19 | 59,2 | 103,3 |
| Sexo M /F (%)** | 26(63)/15(37) | | |
| Cor B/NB (%)** | 26(63)/15(37) | | |

ÍMC: índice de massa corporal; tempo de HD pré-eco: Tempo de hemodiálise até a ecocardiografia; PAS e PAD na ECO: Pressão arterial sistólica e diastólica imediatamente antes da ecocardiografia; PAS e PAD - 6 m: pressão arterial sistólica e diastólica – média de 6 meses. *: dados expressos em média ± desvio padrão; **: freqüências relativas e porcentagens.

As características acima demonstradas refletem os critérios de inclusão e exclusão no estudo, apresentados na sessão Material e Métodos.

4.3. Descrição da amostra nos grupos estudados

4.3.1. Características gerais nos 3 diferentes Grupos

As características demográficas e antropométricas dos pacientes nos diferentes grupos estão expressas na Tabela 6. Mais dados clínico-laboratoriais

do grupo total e nos diferentes grupos podem ser vistos nos anexos III à VI.

Tabela 6. Características demográficas e antropométricas nos 3 grupos

| Variáveis: | Total n=41 | G I n= 10 | G II n=10 | G III n=21 | P# |
|--------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------|
| IDADE (anos) | 45 ± 11 | 48 ± 13 | 48 ± 10 | 42 ± 11 | 0,2414 |
| Sexo M /F* (%) | 26(63)/15(37) | 7/3 | 7/3 | 12/9 | 0,6942 |
| Cor B/NB** (%) | 25(61)/16(39) | 7/3 | 8/2 | 10/11 | 0,1793 |
| PAS (mmHg) | 138 ± 17 | 137 ± 16 | 149 ± 16 | 134 ± 16 | 0,0831 |
| PAD (mmHg) | 81 ± 10 | 80 ± 10 | 86 ± 11 | 80 ± 10 | 0,2216 |
| T. HD-Eco (meses) | 58 ± 42 | 58 ± 44 | 55 ± 36 | 59 ± 45 | 0,9677 |
| IMC (kg/m ²) | 23,6 ± 4,1 | 23,2 ± 4,5 | 25,5 ± 3,9 | 23,0 ± 3,8 | 0,2708 |

Dados apresentados como média e desvio padrão ou número e percentagem.

#: Anova, comparando GI, GII e GIII

*: masculino/feminino; **: branca/não-branca.

Os 3 grupos não diferiram quanto às características descritas acima, ou seja, não houve diferenças estatisticamente significativas nas médias de idade, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, tempo de HD até realização da ecocardiografia e índice de massa corporal. Da mesma forma não se observou diferenças estatisticamente significativas nas distribuições por cor e sexo.

4.3.2. Características laboratoriais

Na tabela 7 estão demonstradas as características laboratoriais da amostra.

Tabela 7. Características laboratoriais nos 3 Grupos.

| Variáveis | Total n=41 | G I n= 10 | G II n=10 | G III n=21 | P^a |
|------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| IPTH (pg/ml) | 381 ± 412 | 28 ± 23 | 148 ± 54 | 661 ± 408 | <0,0001 |
| F.Alcalina (U/l) | 332 ± 275 | 163 ± 84 | 317 ± 428 | 420 ± 206 | 0,046* |
| FA óssea (U/l) | 286 ± 226 | 166 ± 122 | 247 ± 285 | 361 ± 211 | 0,061 |
| Cálcio (mg/dl) | 9,1 ± 1,2 | 9,6 ± 0,8 | 9,6 ± 1,4 | 8,7 ± 1,0 | 0,040* |
| Fósforo (mg/dl) | 5,8 ± 1,6 | 4,8 ± 1,7 | 6,6 ± 1,6 | 5,8 ± 1,3 | 0,038** |
| Pr. Ca x P | 53 ± 17 | 48 ± 18 | 63 ± 20 | 50 ± 14 | 0,077 |
| Albumina (g/dl) | 4,0 ± 0,3 | 3,8 ± 0,4 | 4,1 ± 0,3 | 4,0 ± 0,3 | 0,043* |
| Colesterol (mg/dl) | 166 ± 41 | 156 ± 30 | 190 ± 56 | 160 ± 33 | 0,095 |
| Triglicerídeos (mg/dl) | 183 ± 117 | 147 ± 47 | 305 ± 175 | 144 ± 54 | 0,003*** |
| Alumínio (µg/l) | 2,7 ± 1,7 | 3,2 ± 1,8 | 3,2 ± 2,6 | 2,2 ± 0,9 | 0,233 |
| Kt/V | 1,3 ± ,3 | 1,4 ± 0,3 | 1,2 ± 0,2 | 1,2 ± 0,2 | 0,186 |
| URR (%) | 64,5 ± 7,8 | 68,6 ± 9,9 | 60,9 ± 7,3 | 64,6 ± 6,7 | 0,125 |
| Hemoglobina(g/dl) | 9,7 ± 1,6 | 9,6 ± 2,0 | 9,6 ± 1,5 | 9,8 ± 1,4 | 0,895 |
| Hematócrito (%) | 30 ± 5 | 29 ± 5 | 29 ± 5 | 30 ± 4,3 | 0,774 |
| Ferro (mcg%) | 63 ± 20 | 66 ± 26 | 67 ± 20 | 62 ± 17 | 0,747 |

^a: Anova, seguido de teste de Tukey.

*: entre GI e GIII ; **: entre GI e GII;***: entre GI e GII e GII e GIII. PTH: hormônio paratireoideo; F.Alcalina: fosfatase alcalina total; FA óssea: fração óssea da fosfatase alcalina; Pr.Ca x P: produto cálcio x fósforo; Kt/V: depuração fracionada da uréia em relação ao seu volume de distribuição e URR: taxa de redução da uréia;

Em relação às variáveis laboratoriais apresentadas na Tabela 7 acima se observou o que se segue:

- a) Conforme esperado, houve diferença significativa entre a média dos níveis de iPTH ($p < 0,0001$). Houve maior variação nos níveis de iPTH no GIII, de

281 à 2001pg/m. Podemos observar melhor a distribuição dos níveis de PTH nos diferentes grupos na figura 2, abaixo.

- b) Houve diferença significativa entre os grupos na análise da fosfatase alcalina ($p < 0,05$), com níveis menores no GI e maiores no GIII, acompanhando a variação do iPTH nos diferentes grupos. O mesmo padrão de variação ocorreu com a fração óssea da fosfatase alcalina, acompanhando a FA, porém, apesar das diferenças serem evidentes, elas não atingiram nível de significância estatística entre os três grupos.
- c) Algumas variáveis, como o cálcio, fósforo, albumina e triglicerídeos, mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A média de cálcio foi menor no GIII; a média do fósforo foi menor no GI. O fósforo, produto cálcio X fósforo, triglicerídeos, colesterol, albumina, mostram valores mais elevados no grupo II. As demais variáveis laboratoriais não diferiram entre os 3 grupos.

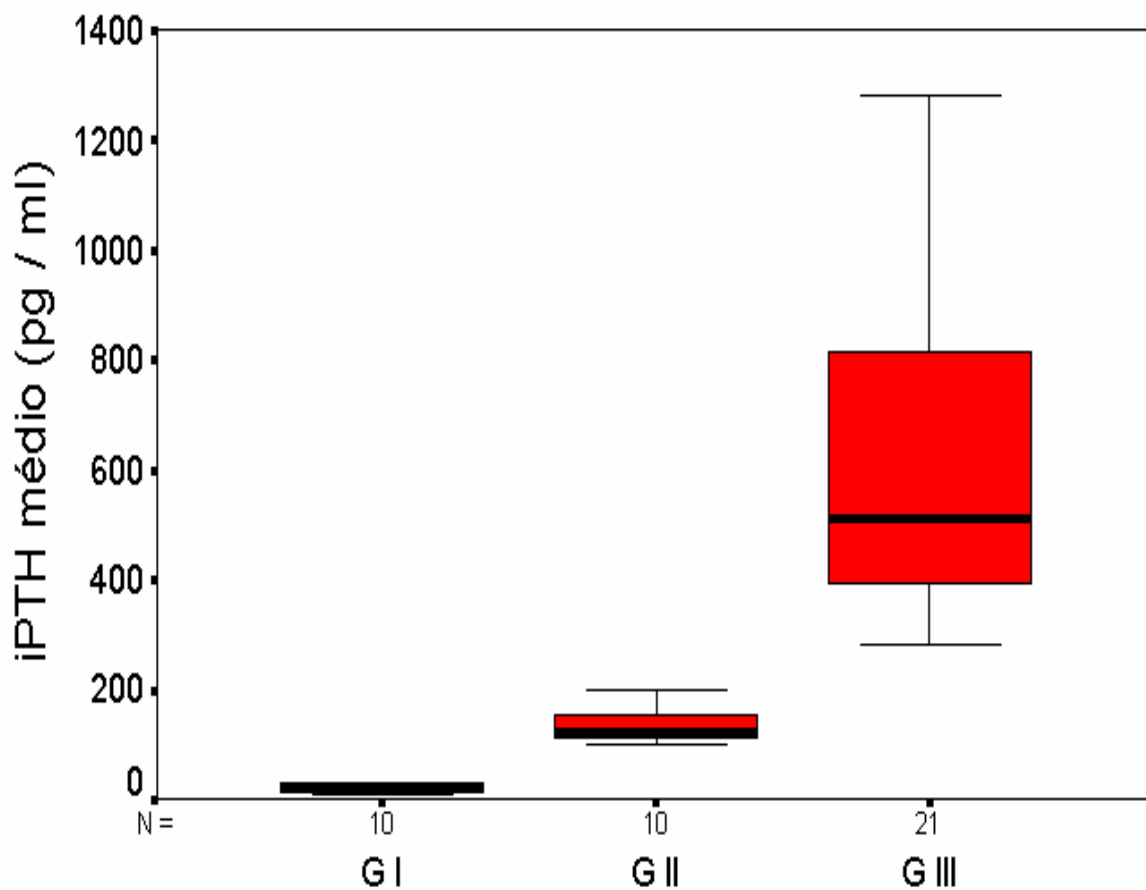


Figura 2: Distribuição dos níveis de iPTH nos diferentes grupos

4.3.3. Características ecocardiográficas

As variáveis ecocardiográficas podem ser vistas na tabela 8, a seguir:

Tabela 8. Características ecocardiográficas nos 3 grupos.

| Variáveis | G. Total N=41 | G I N=10 | G II N=10 | G III N=21 | P* |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|-----------|
| DIMENSÕES | | | | | |
| ES (cm) | 1,2 ± 0,2 | 1,3 ± 0,3 | 1,2 ± 0,2 | 1,2 ± 0,2 | 0,346 |
| DDVE (cm) | 4,8 ± 0,7 | 4,7 ± 0,8 | 5,2 ± 0,5 | 4,7 ± 0,8 | 0,266 |
| PP (cm) | 1,0 ± 0,2 | 1,0 ± 0,1 | 1,1 ± 0,1 | 1,0 ± 0,2 | 0,764 |
| DSVE (cm) | 3,0 ± 0,6 | 3,0 ± 0,8 | 3,2 ± 0,5 | 2,9 ± 0,5 | 0,500 |
| FUNÇÃO SISTÓLICA: | | | | | |
| Massa VE (g) | 204 ± 68 | 194 ± 50 | 231 ± 45 | 196 ± 81 | 0,370 |
| IMVE (g/m ²) | 119 ± 41 | 117 ± 39 | 124 ± 29 | 118 ± 48 | 0,909 |
| FE (%) | 68 ± 9 | 68 ± 10 | 68 ± 7 | 68 ± 10 | 0,995 |
| FUNÇÃO DIASTÓLICA: | | | | | |
| Onda E (cm) | 80 ± 31 | 79 ± 22 | 66 ± 18 | 87 ± 38 | 0,230 |
| T.Desac. (ms) | 0,2 ± 0,1 | 0,2 ± 0,1 | 0,3 ± 0,1 | 0,2 ± 0,1 | 0,477 |
| Onda A (cm) | 80,6 ± 21,4 | 80,3 ± 26,1 | 77,4 ± 18,9 | 82,2 ± 21,3 | 0,849 |
| Onda S (cm) | 59,1 ± 14,9 | 61,4 ± 20,7 | 58,1 ± 13,7 | 58,6 ± 13,2 | 0,873 |
| Onda D (cm) | 51,0 ± 15,3 | 42,8 ± 11,2 | 48,6 ± 7,9 | 55,7 ± 18,0 | 0,086 |
| Rev. A (cm) | 31,2 ± 8,7 | 26,3 ± 6,1 | 34,5 ± 12,7 | 31,8 ± 6,6 | 0,113 |
| TRIV (ms) | 174 ± 196 | 298 ± 318 | 130 ± | 150 ± 176 | 0,169 |
| Onda E/A | 1,0 ± 0,4 | 1,1 ± 0,4 | 0,9 ± 0,3 | 1,1 ± 0,4 | 0,382 |
| Onda S/D | 1,2 ± 0,4 | 1,5 ± 0,4 | 1,3 ± 0,5 | 1,2 ± 0,4 | 0,210 |
| SV2 / RV5 (ECG) | 30,5 ± 10,9 | 29,0 ± 13,6 | 27,3 ± 9,1 | 32,7 ± 10,3 | 0,438 |

Obs. Valores expressos como média ± desvio padrão

* Anova, comparando G I, G II e G III

ES: espessura septal; DDVE: diâmetro diastólico do VE; DSVE: diâmetro sistólico; PP: parede posterior; IMVE: índice de massa do Ventrículo Esquerdo; FE: fração de ejeção; T. desac.: tempo de desaceleração; Rev.A: reRevso da onda A; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; cm: centímetros; ms: milésimos de segundo; SV2/RV5: dados do ECG.

Na avaliação das variáveis ecocardiográficas demonstradas na Tabela 8 acima, não se observou nenhuma diferença com significância estatística na comparação das médias dos 3 grupos de pacientes estudados. Na sessão de anexos incluiu-se uma tabela demonstrando a avaliação completa de todos os dados ecocardiográficos disponíveis neste estudo (Anexos VII à X).

4.4. Correlações entre o iPTH e as demais variáveis

As Tabelas 9, 10 e 11 exibem a análise da correlação entre o iPTH e as variáveis estudadas no Grupo Total e nos 3 diferentes grupos estudados. As correlações foram estudadas através do coeficiente de correlação de Pearson.

4.4.1. Correlação entre o iPTH e as variáveis clínicas

As correlações do iPTH com as variáveis clínicas estão demonstradas na Tabela 9.

Tabela 9 Correlações entre o iPTH e as variáveis clínicas.

| Variáveis | Grupo TOTAL | | Grupo I | | Grupo II | | Grupo III | |
|--------------------------|-------------|--------------|---------|-------|----------|-------|-------------|--------------|
| | n = 41 | | n = 10 | | n = 10 | | n = 21 | |
| | r | P | r | P | r | P | r | P |
| Idade (anos) | -0,20 | 0,216 | -0,25 | 0,479 | 0,26 | 0,472 | -0,03 | 0,907 |
| IMC (Kg/m ²) | -0,16 | 0,319 | 0,18 | 0,624 | 0,17 | 0,964 | -0,14 | 0,533 |
| PAS (mmHg) | -0,17 | 0,290 | 0,16 | 0,659 | -0,06 | 0,861 | -0,04 | 0,855 |
| PAD (mmHg) | -0,09 | 0,569 | 0,13 | 0,712 | 0,21 | 0,564 | -0,02 | 0,936 |
| T.HD – ECO | 0,36 | 0,021 | -0,06 | 0,874 | 0,14 | 0,691 | 0,63 | 0,002 |

IMC: índice de massa corporal; PAS: Pressão arterial sistólica (média de 6 meses); PAD: pressão arterial diastólica (média de 6 meses); T.HD-ECO: tempo de hemodiálise até a ecocardiografia. r = coeficiente de correlação de Pearson.

Conforme demonstrado na Tabela 9, não houve correlação do iPTH com as variáveis clínicas como idade, IMC, PAS, PAD, porém ocorreu correlação significativa entre o iPTH e o tempo de hemodiálise até o exame ecocardiográfico, no grupo total ($P < 0,05$), e com maior significância no GIII ($P < 0,005$).

4.4.2. Correlação entre o iPTH e as características laboratoriais nos diferentes grupos

A correlação do iPTH com as variáveis laboratoriais estão demonstradas na Tabela 10.

Tabela 10. Correlações entre o iPTH e as variáveis laboratoriais.

| Variáveis | Grupo TOTAL | | Grupo I | | Grupo II | | Grupo III | |
|------------------------|-------------|------------------|---------|-------|----------|-------|-------------|------------------|
| | n = 41 | | n = 10 | | n = 10 | | N = 21 | |
| | R | P | r | P | r | P | R | P |
| F.Alcalina (U/l)* | 0,49 | 0,001 | -0,03 | 0,937 | 0,11 | 0,758 | 0,63 | 0,002 |
| Última FA (U/l)** | 0,55 | <0,001 | -0,20 | 0,585 | 0,08 | 0,825 | 0,72 | <0,001 |
| FA óssea (U/l) | 0,58 | <0,001 | -0,16 | 0,659 | 0,07 | 0,847 | 0,69 | 0,001 |
| Hemoglobina(g/dl) | -0,08 | 0,638 | -0,09 | 0,797 | 0,18 | 0,610 | -0,30 | 0,194 |
| Hematócrito (%) | -0,03 | 0,830 | -0,10 | 0,774 | 0,17 | 0,614 | -0,26 | 0,254 |
| Triglicérides. (mg/dl) | -0,30 | 0,055 | -0,27 | 0,449 | -0,21 | 0,555 | -0,40 | 0,074 |
| Colesterol (mg/dl) | -0,17 | 0,291 | 0,21 | 0,565 | -0,46 | 0,181 | -0,17 | 0,461 |
| Albumina (g/dl) | 0,04 | 0,829 | -0,12 | 0,744 | 0,40 | 0,247 | -0,17 | 0,457 |
| Produto Ca X P | 0,04 | 0,804 | 0,11 | 0,762 | -0,29 | 0,408 | 0,29 | 0,203 |
| Kt/V | -0,02 | 0,896 | -0,30 | 0,406 | 0,07 | 0,847 | 0,11 | 0,646 |

*:Média de várias dosagens; **: dosagem realizada junto à FA óssea.

iPTH: paratormônio (média de 2 à 4 dosagens); F.A. óssea: fração óssea (termolábil) da fosfatase alcalina; Triglic: triglicérides; P CaX P: produto cálcio X fósforo; Kt/V: depuração fracionada da uréia em relação ao seu volume

Na análise das correlações do iPTH com as variáveis laboratoriais demonstradas na Tabela 10 acima, observaram-se correlações significativas entre o iPTH e a fosfatase alcalina (média da FA e a última FA) e entre o iPTH e a fração óssea da FA, no grupo total e no grupo GIII ($P < 0,005$). Não foram observadas correlações com significância estatística nestas análises entre os grupos I e II.

4.4.3. Correlações entre o iPTH e as características ecocardiográficas nos grupos estudados

A correlação do iPTH com as características ecocardiográficas estão demonstradas na Tabela 11.

Tabela 11. Coeficientes de correlação ente o iPTH e as variáveis ecocardiográficas.

| | Grupo TOTAL | | Grupo I | | Grupo II | | Grupo III | |
|-----------|-------------|------------------|---------|-------|----------|-------|-------------|--------------|
| | n = 41 | | n = 10 | | n = 10 | | n = 21 | |
| | R | P | r | P | r | P | r | P |
| F. Ejeção | 0,26 | 0,099 | 0,61 | 0,084 | -0,53 | 0,118 | 0,51 | 0,019 |
| Í M VE | 0,34 | 0,031 | -0,30 | 0,398 | -0,17 | 0,643 | 0,62 | 0,003 |
| Onda E | 0,44 | 0,004 | 0,09 | 0,808 | -0,11 | 0,760 | 0,48 | 0,027 |
| Onda A | 0,17 | 0,286 | 0,37 | 0,321 | 0,16 | 0,964 | 0,23 | 0,318 |
| Rel. E/A | 0,23 | 0,148 | 0,004 | 0,993 | -0,20 | 0,573 | 0,26 | 0,254n |
| Onda S | -0,14 | 0,403 | 0,87 | 0,003 | 0,59 | 0,072 | -0,30 | 0,190 |
| Onda D | 0,53 | <0,001 | 0,56 | 0,117 | -0,45 | 0,193 | 0,50 | 0,022 |
| Rev. A | 0,08 | 0,624 | 0,26 | 0,491 | 0,56 | 0,092 | -0,07 | 0,764 |
| TRIV | -0,26 | 0,132 | -0,55 | 0,205 | -0,20 | 0,609 | -0,27 | 0,267 |
| SV2/RV2 | 0,25 | 0,141 | -0,15 | 0,697 | -0,14 | 0,713 | 0,24 | 0,330 |

Dados apresentados como r = coeficiente de correlação de Pearson.

F. Ejeção: fração de ejeção; Rel. E/A : relação velocidade ondas E e A; Rev. A: reverso da onda A; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico;

Em relação às variáveis ecocardiográficas avaliadas no protocolo, foi observada correlação significativa entre o iPTH e o índice de massa do VE (IMVE) no grupo total de pacientes ($P < 0,05$) e principalmente no GIII ($P < 0,005$), conforme ilustrado na figura 3.

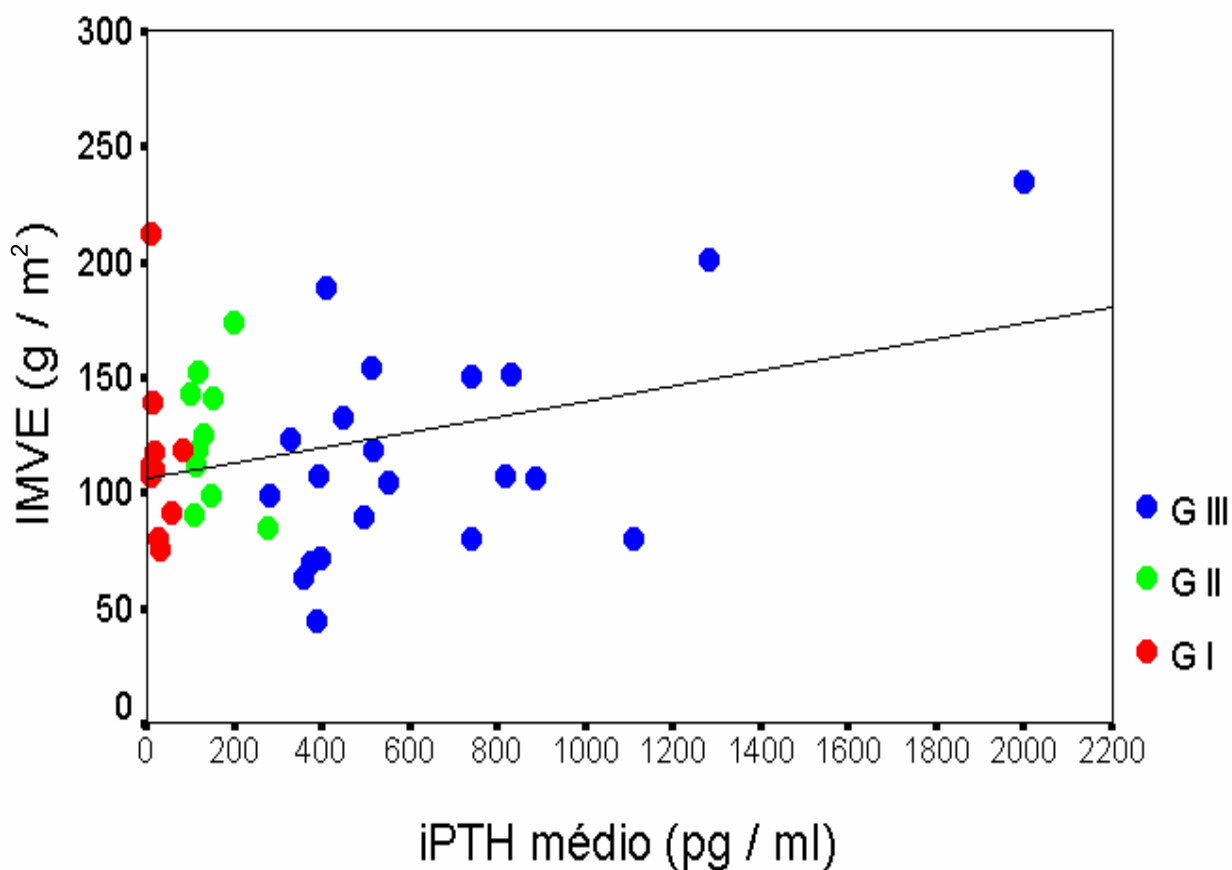


Figura 3. Correlação entre iPTH e IMVE

Também a onda E na avaliação do fluxo transmitral e onda D na avaliação dos fluxos em veias pulmonares mostraram correlação com o iPTH no grupo total de pacientes e no GIII ($P < 0,005$ e $P < 0,04$, respectivamente). As demais correlações não alcançaram significância estatística.

4.5. Correlações entre o IMVE e as demais variáveis

Nas Tabelas 12, 13 e 14 estão demonstradas as análises da correlação do IMVE com as demais variáveis em estudo nos diferentes grupos.

4.5.1. Associação do IMVE com as características clínicas:

Na Tabela 12 estão demonstradas as correlações do IMVE com as variáveis clínicas e antropométricas.

Tabela 12. Coeficientes de Correlação entre o IMVE e as variáveis clínicas

| Variáveis | Grupo TOTAL | | Grupo I | | Grupo II | | Grupo III | |
|--------------------------|-------------|-------|---------|-------|----------|-------|-----------|-------|
| | n = 41 | | n = 10 | | n = 10 | | n = 21 | |
| | r | P | R | P | r | P | r | P |
| Idade (anos) | 0,07 | 0,653 | 0,20 | 0,570 | -0,32 | 0,365 | 0,11 | 0,644 |
| IMC (Kg/m ²) | -0,25 | 0,119 | -0,29 | 0,422 | -0,62 | 0,055 | 0,19 | 0,416 |
| PAS (mmHg) | 0,02 | 0,895 | -0,65 | 0,042 | 0,32 | 0,371 | 0,15 | 0,519 |
| PAD (mmHg) | 0,07 | 0,665 | -0,75 | 0,012 | 0,47 | 0,174 | 0,21 | 0,353 |
| T.HD-Eco(meses) | -0,10 | 0,555 | -0,59 | 0,073 | -0,22 | 0,549 | 0,11 | 0,646 |

Dados apresentados como r = coeficiente de correlação de Pearson.
 IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; IMC: índice de massa corporal; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; T.HD-ECO: tempo de hemodiálise até a Ecocardiografia

A análise da Tabela 12 demonstra que nenhuma das variáveis antropométricas ou clínicas nela demonstradas se correlacionou significativamente com o IMVE.

4.5.2. Correlações entre o IMVE e as características laboratoriais nos diferentes grupos

Na Tabela 13 estão demonstradas as correlações do IMVE com as características laboratoriais estudadas.

Tabela 13. Coeficientes de correlação entre o IMVE e as variáveis laboratoriais.

| Variáveis | Grupo TOTAL | | Grupo I | | Grupo II | | Grupo III | |
|--------------------|--------------|--------------|---------|-------|----------|-------|-------------|--------------|
| | n = 41 | | N = 10 | | n = 10 | | n = 21 | |
| | r | P | R | P | r | P | r | P |
| IPTH (pg/ml) | 0,34 | 0,031 | -0,30 | 0,398 | -0,17 | 0,643 | 0,62 | 0,003 |
| F.Alcalina (U/l) | 0,27 | 0,082 | 0,02 | 0,968 | 0,39 | 0,271 | 0,40 | 0,073 |
| Última FA (U/l) | 0,27 | 0,093 | 0,34 | 0,343 | 0,53 | 0,114 | 0,22 | 0,336 |
| FA óssea (U/l) | 0,20 | 0,205 | 0,23 | 0,520 | 0,52 | 0,127 | 0,14 | 0,555 |
| Hemoglobina (g/dl) | -0,34 | 0,031 | -0,40 | 0,248 | -0,57 | 0,084 | -0,26 | 0,256 |
| Hematócrito (%) | -0,33 | 0,033 | -0,40 | 0,251 | -0,58 | 0,077 | -0,25 | 0,272 |
| Triglicer. (mg/dl) | 0,10 | 0,527 | 0,13 | 0,720 | 0,33 | 0,351 | -0,10 | 0,656 |
| Colesterol (mg/dl) | 0,07 | 0,678 | -0,09 | 0,797 | 0,30 | 0,395 | -0,02 | 0,923 |
| Albumina (g/dl) | -0,12 | 0,443 | -0,51 | 0,130 | -0,34 | 0,338 | 0,04 | 0,830 |
| P. Ca X P | -0,19 | 0,225 | -0,42 | 0,226 | -0,72 | 0,019 | 0,002 | 0,994 |
| Kt/V | -0,20 | 0,697 | 0,33 | 0,351 | 0,20 | 0,587 | -0,07 | 0,756 |

Dados apresentados como r = coeficiente de correlação de Pearson.

iPTH: paratormônio; F Alcalina: Fosfatase alcalina; FA óssea: fração óssea (termolábil) da fosfatase alcalina; P Ca X P: produto cálcio X fósforo; Kt/V: depuração fracionada da uréia em relação ao seu volume de distribuição (medida de adequação da diálise)

Entre as variáveis laboratoriais, além da correlação do IMVE com o iPTH mencionada anteriormente, também observou-se correlação negativa dos níveis de hemoglobina e hematócrito com o IMVE, sendo estas observadas somente no grupo total de pacientes ($P < 0,05$ para ambas as comparações). Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre IMVE e FA total ou FA óssea, apesar de haver uma tendência nesta correlação no grupo total e grupo III ($P=0,082$ e $P= 0,073$ respectivamente).

4.5.3. Avaliações do IMVE cotejado ao uso de medicamentos e Hipertensão Arterial Sistêmica, no Grupo TOTAL, Grupo I e II somados e Grupo III

As correlações entre o IMVE e o uso de medicamentos análogos da vitamina D₃ e eritropoietina, assim como a presença de transplante renal prévio e história de HAS prévia estão demonstradas na Tabela 14, a seguir. Para esta análise combinaram-se os pacientes dos grupos I e II que foram então comparados aos pacientes do GIII.

Tabela 14. IMVE cotejado ao uso de medicamentos - análogos da vitamina D₃ e eritropoietina - transplante renal e hipertensão arterial sistêmica prévios.

| Variáveis | Grupo Total N = 41 | | | Grupo I + II N = 20 | | | Grupo III N = 21 | | |
|-----------------|-----------------------|------------------|-------|------------------------|------------------|-------|---------------------|------------------|-------|
| | n | média do IMVE | P* | n | Média do IMVE | P* | n | média do IMVE | P* |
| Vitamina D | | | | | | | | | |
| Sim | 7 | 121 | 0,878 | 1 | 112 | 0,811 | 6 | 123 | 0,781 |
| Não | 34 | 120 | | 19 | 121 | | 15 | 116 | |
| Eritropoietina | | | | | | | | | |
| Sim | 21 | 129 | 0,130 | 10 | 129 | 0,246 | 11 | 128 | 0,321 |
| Não | 20 | 109 | | 10 | 111 | | 10 | 107 | |
| Tx Renal prévio | | | | | | | | | |
| Sim | 6 | 141 | 0,158 | 3 | 148 | 0,121 | 3 | 134 | 0,540 |
| Não | 35 | 115 | | 17 | 115 | | 18 | 115 | |
| HAS prévia | | | | | | | | | |
| Sim | 33 | 121 | 0,524 | 16 | 124 | 0,387 | 17 | 119 | 0,870 |
| Não | 8 | 111 | | 4 | 107 | | 4 | 114 | |

*Teste T de Student, para variáveis independentes
Tx Renal: Transplante Renal;

A análise da Tabela 14 permite avaliar-se que:

- Entre os 41 pacientes, 7 (17%) estavam recebendo vitamina D₃ (1-25 dihidroxicolecalciferol) por via oral regularmente. Embora a diferença não apresente significância estatística houve uma tendência ao predomínio do uso de análogos da vitamina D₃ entre os pacientes do GIII (teste exato de Fisher; P = 0,053). Em nenhuma das comparações encontrou-se diferença

com significância estatística nas médias dos IMVE dos pacientes que recebiam ou não este medicamento.

- Vinte e um pacientes (51%), foram tratados com Eritropoietina recombinante humana (rHuEPO) almejando-se obter hematócrito pré-diálise $\geq 30\text{mg/dl}$. Embora os pacientes que usassem Eritropoietina apresentassem médias de IMVE menores que os que não usam, em todas as comparações, mais uma vez a diferença encontrada não alcançou significância estatística.
- Ter sido previamente submetido a transplante renal, o que ocorreu em 6 pacientes, da mesma forma não influenciou de maneira estatisticamente significativa as médias do IMVE, embora deva ser observado que estes seis pacientes tinham médias de IMVE superiores àquela encontrada nos pacientes que nunca haviam sido transplantados.
- Trinta e três pacientes (80%) já haviam feito algum tipo de tratamento para HAS previamente, porém 19 destes já estavam sem tratamento antihipertensivo há mais de 24 meses, enquanto que os outros 14, vinham no momento da coleta dos dados para o presente trabalho, sendo tratados com um ou mais anti-hipertensivos para controle da Pressão Arterial.

Na Tabela 15 abaixo os tratamentos farmacológicos atuais da HAS são descritos por grupo de droga empregada.

Tabela 15. Avaliação do IMVE relacionado ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica, por grupo de drogas anti-hipertensivas.

| Variáveis | Grupo Total | | | Grupo I + II | | | Grupo III | | |
|-----------------------|-------------|---------------|-------|--------------|---------------|-------|-----------|---------------|-------|
| | N = 41 | | | N = 20 | | | N = 21 | | |
| | N | média do IMVE | P* | n | média do IMVE | P* | n | média do IMVE | P* |
| Tratamento HAS | | | | | | | | | |
| Sim | 14 | 125 | 0,467 | 7 | 137 | 0,100 | 7 | 114 | 0,816 |
| Não | 27 | 115 | | 13 | 111 | | 14 | 120 | |
| - IECA | | | | | | | | | |
| Sim | 5 | 124 | 0,935 | 3 | 135 | 0,839 | 2 | 109 | 0,885 |
| Não | 9 | 126 | | 4 | 139 | | 5 | 117 | |
| - Bl. Canais Ca | | | | | | | | | |
| Sim | 3 | 117 | 0,717 | 1 | 118 | 0,400 | 2 | 117 | 0,947 |
| Não | 11 | 128 | | 6 | 140 | | 5 | 113 | |
| - β -bloqueador | | | | | | | | | |
| Sim | 4 | 130 | 0,619 | 5 | 146 | 0,102 | 5 | 113 | 0,947 |
| Não | 10 | 116 | | 2 | 115 | | 2 | 117 | |
| - Outros | | | | | | | | | |
| Sim | 7 | 116 | 0,413 | 1 | 118 | 0,400 | 6 | 116 | 0,907 |
| Não | 7 | 136 | | 6 | 140 | | 1 | 107 | |

*Teste t de Student, para variáveis independentes,
 IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina;
 Bl canais Ca: bloqueador dos canais de cálcio; β -bloqueador: Betabloqueador

Os anti-hipertensivos utilizados incluíram os inibidores da enzima de conversão da angiotensina em 5 pacientes, bloqueadores dos canais de cálcio em 3, betabloqueadores em 10, e “outros” anti-hipertensivos em 7. Não foi observada diferença significativa nas médias dos IMVE com os diferentes tipos de tratamento antihipertensivo nos diferentes grupos.

Apenas 2 pacientes mantinham o hábito de fumar no momento do estudo, mas 10 (24,4%) tiveram tal hábito previamente ao início do tratamento dialítico. Nenhum paciente fazia uso contínuo de bebidas alcoólicas no período do estudo, sendo que 3 tinham história de uso diário de bebida alcóolica previamente ao início da HD, porém sem sinais clínico-laboratoriais de comprometimento da função hepática. Nenhum paciente tinha história prévia ou atual de drogadição.

4.6. Análises Multivariadas

Nas análises multivariadas foram incluídas as variáveis com força de associação nas análises univariadas e/ou com relevância biológica, ou seja, as consideradas como fatores de risco para aumento da massa do VE.

Na regressão linear múltipla, a variável dependente considerada foi o IMVE e as variáveis independentes foram iPTH, idade, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e hemoglobina. Nestas análises multivariadas novamente a análise foi feita no grupo total, nos grupos GI e GII somados, e no GIII.

4.6.1. Análise Multivariada utilizando o IMVE relacionado ao iPTH e idade

Na Tabela 16 está demonstrada a análise multivariada utilizando-se o IMVE como variável dependente e o iPTH e idade como variáveis independentes.

Tabela 16. Regressão Linear Múltipla. IMVE ajustado ao iPTH e idade.

| Variável dependente: IMVE | | | | | | |
|---------------------------|------------------------|--------------|--------------------------|-------|------------------------|---------------|
| Variáveis independentes | G Total N=40 | | G I + G II n=19 | | G III n=21 | |
| | B | P | b | P | B | P |
| iPTH | 0,037 | 0,023 | -0,003 | 0,979 | 0,073 | 0,0034 |
| Idade | 0,528 | 0,354 | 0,041 | 0,955 | 0,556 | 0,509 |
| | R ² : 0,134 | | R ² : < 0,001 | | R ² : 0,394 | |

IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; iPTH: paratormônio.

Na análise da Tabela 16 acima se evidencia que a idade não influenciou na associação entre IMVE e iPTH.

4.6.2. Análise Multivariada utilizando o IMVE como a variável dependente e iPTH ajustados à hemoglobina, pressão arterial sistólica, idade e índice de massa corporal, como as variáveis independentes

Na Tabela 17 se demonstra os resultados obtidos quando o IMVE (variável dependente) foi analisado usando-se como potenciais fatores intervenientes o iPTH, hemoglobina, pressão arterial sistólica, idade e índice de massa corporal (variáveis independentes).

Tabela 17. Regressão Linear Múltipla. IMVE ajustado ao iPTH, hemoglobina, pressão arterial sistólica, idade e índice de massa corporal.

| variáveis independentes | G Total N=40 | | G I + G II n=19 | | G III n=21 | |
|-------------------------|------------------------|---------------|------------------------|-------|------------------------|---------------|
| | B | P | b | P | b | P |
| iPTH | 0,035 | 0,0221 | 0,836 | 0,444 | 0,068 | 0,0115 |
| Hemoglobina | -6,506 | 0,108 | -6,182 | 0,178 | -2,782 | 0,707 |
| PAS* | 0,341 | 0,346 | -0,350 | 0,448 | 0,699 | 0,273 |
| Idade | 1,076 | 0,101 | 1,044 | 0,218 | 0,724 | 0,479 |
| IMC** | -3,310 | 0,078 | -4,207 | 0,092 | -3,086 | 0,294 |
| | R ² : 0,305 | | R ² : 0,379 | | R ² : 0,470 | |

IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; iPTH: paratormônio.

*PAS: Pressão Arterial Sistólica; ** IMC: índice de massa corporal.

Na regressão linear múltipla demonstrada acima, ajustando-se para potenciais fatores de confusão, o IMVE manteve-se significativamente associado com o iPTH tanto no grupo total de pacientes e, principalmente, no GIII. Demonstra-se adicionalmente que para cada aumento de 100 pg/ml na média do iPTH espera-se um aumento estimado de 3,5 g/m² do IMVE no grupo total. Da mesma forma, para cada aumento de 100 pg/ml na média do iPTH no GIII, espera-se um aumento de 6,8 g/m² no IMVE.

No mesmo modelo de análise demonstrado acima quando os dados da pressão arterial sistólica foram substituídos pelos da pressão arterial diastólica (vide Anexo XI) não ocorreu modificação significativa nos resultados já demonstrados.

5. DISCUSSÃO

Nos últimos anos evidências vêm se acumulando de que o coração é um órgão alvo da ação do PTH e que o seu excesso crônico afeta adversamente o metabolismo e a função do miocárdio (MASSRY e colaboradores, 1996). Isso encontra suporte em vários estudos clínicos e experimentais de HPT primário, ou seja, indivíduos com função renal normal, também tem sido evidenciado o efeito deletério do PTH sobre a estrutura e a função do miocárdio, levando à HVE e alteração da função diastólica (SYMONS e colaboradores, 1985; DOMINICZAK e colaboradores, 1990; STEFENELLI e colaboradores, 1993; STEFENELLI e colaboradores, 1997; SATO e colaboradores, 1995). Ademais, tem sido observado que níveis cronicamente elevados de PTH representam um importante fator de risco na patogênese da cardiomiopatia em pacientes com IRC (MASSRY e SMOGORZEWSKI, 1996).

5.1. AÇÃO DO PTH SOBRE A CÉLULA MIOCÁRDICA

Estudos experimentais.

O PTH promove aumento da entrada de cálcio em uma variedade de células de mamíferos (MASSRY e colaboradores, 1994). Entre estas inclui-se a célula miocárdica (SMOGORZEWSKI e colaboradores, 1993; STEFENELLI e colaboradores, 1997). Há duas décadas, estudos de BOGIN e colaboradores (1981), já observaram que: a) a célula cardíaca é um órgão alvo do PTH e pode expressar receptores para o mesmo; b) o PTH aumenta os batimentos das células cardíacas e lhes determina morte precoce; c) o efeito do PTH

parece ser causado pela entrada de cálcio nas células cardíacas; d) soro de pacientes urêmicos não têm esse efeito sobre o coração a menos que contenha PTH.

Estudos de laboratórios independentes mostraram que o mRNA do receptor PTH-PTHrP está presente nas células cardíacas (UREÑA e colaboradores, 1993; TIAN e colaboradores, 1993). Estas observações provêm a base molecular para a interação entre PTH e o coração.

A comprovação de que o PTH aumenta a entrada e a concentração intracelular de cálcio nos miócitos cardíacos foi feita inicialmente por SMOGORZEWSKI e colaboradores (1993) e confirmada por ZHANG e colaboradores (1994). O excesso crônico de PTH induz à elevação dos níveis basais de cálcio citosólico em várias células, incluindo os miócitos cardíacos (ZHANG e colaboradores, 1994). Esta entrada de cálcio desencadeia a seqüência de eventos intracelulares, demonstrados na Figura 4. A etapa inicial desse processo é a elevação dos níveis séricos de PTH. Este fenômeno leva a um aumento agudo no $[Ca^{2+}]_i$ dos miócitos cardíacos, de maneira dose-dependente, através da ativação da proteína G do canal de cálcio voltagem-dependente (SMOGORZEWSKI e colaboradores, 1993). Adicionalmente, o excesso crônico de PTH estimula a proteína G nos miócitos cardíacos com conseqüente ativação dos canais de cálcio tipo L, o que é seguido pelo influxo de cálcio (ZHANG e colaboradores, 1994).

Nos estudos experimentais em roedores com IRC, o PTH induziu o influxo de cálcio em diferentes tipos celulares, incluindo as células miocárdicas, alterando o seu metabolismo e função pelo aumento do cálcio intracelular (MASSRY e colaboradores, 1997). Esta ação direta do PTH também foi

Em experimentos de BACZYNSKI e colaboradores (1985) em ratos com função renal normal, o tratamento com PTH por período prolongado mostrou associação com aumento da captação de cálcio pelas células cardíacas, com aumento sustentado do conteúdo de cálcio e redução do ATP. Posteriormente RAINE e colaboradores (1993) e ZHANG e colaboradores (1994) também demonstraram que a elevação prolongada dos níveis séricos de PTH, em animais de experimentação com IRC, causou uma elevação sustentada dos níveis basais de $[Ca^{2+}]_i$ nos miócitos cardíacos e uma redução no seu conteúdo de ATP. Essa elevação dos níveis basais de $[Ca^{2+}]_i$ era causada pelo aumento da entrada de cálcio mediado pelo PTH e também pela diminuição da saída do cálcio dos miócitos cardíacos. Sugere-se que esse fenômeno da diminuição da saída do cálcio seja causado pela atividade reduzida nos processos envolvidos direta ou indiretamente no bombeamento do cálcio para fora das células (ZHANG e colaboradores, 1994).

A manutenção da entrada de cálcio mediada pelo PTH para dentro das células cardíacas inibe a oxidação mitocondrial e a produção de ATP (BACZYNSKI e colaboradores, 1985; DENTON e colaboradores, 1985), isto leva a piora da atividade da Ca^{2+} -ATPase e Na^+ - K^+ ATPase (CARAFOLI e colaboradores, 1991; LANGER e FASEB, 1992). Essas alterações podem resultar em diminuição do pH dos miócitos cardíacos, com conseqüente inibição da bomba de contra-transporte Na^+ - Ca^{2+} . A extrusão do cálcio é reduzida como resultado da piora da atividade das bombas Ca^{2+} -ATPase, contra-transporte Na^+ - Ca^{2+} e Na^+ - K^+ -ATPase, o que contribui para o maior acúmulo do cálcio no citoplasma das células cardíacas.

Experimentos em animais têm claramente documentado que a elevação do $[Ca^{2+}]_i$ dos miócitos cardíacos pode causar uma série de alterações metabólicas como: a) redução da produção de energia, através da diminuição no conteúdo de ATP e consumo de oxigênio mitocondrial (MASSRY e SMOGORZEWSKI, 1994; STRAUER, 1979; EL-BELBESSI, 1986); b) redução de movimento ou transferência de energia, devido à diminuição da fosfoquinase-creatina mitocondrial (EL-BELBESSI, 1986); c) redução na utilização de energia como consequência da diminuição da fosfoquinase-creatina miofibrilar (EL-BELBESSI, 1986) e d) enfraquecimento da oxidação de cadeias curtas e longas dos ácidos graxos (SMOGORZEWSKI e colaboradores, 1988). Todas essas alterações são em parte controladas, pois o aumento de $[Ca^{2+}]_i$ exerce um efeito de “feedback” negativo sobre os receptores PTH-PTHrP. Ocorre um fenômeno adaptativo, ou seja, a transcrição do mRNA destes receptores nas células cardíacas fica inibida, devido ao aumento do $[Ca^{2+}]_i$ (SMOGORZEWSKI e colaboradores, 1992; UREÑA e colaboradores, 1994). Este fenômeno protege as células miocárdicas de um efeito exagerado quando altos níveis séricos de PTH são atingidos. (MASSRY e SMOGORZEWSKI, 1996).

O entendimento deste processo, descrito acima e resumido na Figura 4, tem implicações clínicas importantes na prevenção do HPT secundário na IRC, sugerindo o uso de medicamentos tais como os análogos da vitamina D e os bloqueadores de canais de cálcio de maneira mais rigorosa. O uso adequado destas drogas pode prevenir o acúmulo de cálcio no miocárdio, e consequentemente melhorar a disfunção cardíaca em indivíduos urêmicos. Na verdade, os desarranjos na função e metabolismo dos miócitos cardíacos em

IRC experimental são prevenidos principalmente por paratireoidectomia dos ratos com IRC e/ou pelo tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio (EL-BELBESSI e colaboradores, 1986; SMOGORZEWSKI e colaboradores, 1988; AMANN e colaboradores, 1994; PERNA e colaboradores, 1989).

No cenário clínico, há alguns anos tem sido demonstrado em pacientes em diálise os efeitos benéficos da paratireoidectomia subtotal sobre a disfunção miocárdica naqueles pacientes em que este procedimento está indicado (DRÜEKE e colaboradores, 1980).

O processo pelo qual o PTH pode levar à hipertrofia do VE ainda não está totalmente elucidado. Estudos de MALL e colaboradores (1988), demonstraram que o aumento do cálcio citosólico e/ou ativação da proteína quinase C induzem à proto-oncogênese das células cardíacas podendo isto levar à modificação da expressão de vários genes, com subsequente modificação da transcrição de seus mRNA e aumento na translação de proteínas contráteis e não contráteis do músculo cardíaco, levando desta forma à HVE. Estes estudos experimentais em animais, sugerem que o PTH tem um papel permissivo para a ativação dos fibroblastos e para a gênese da fibrose das células cardíacas na uremia.

AMANN e colaboradores (1994) observaram que o excesso de PTH na IRC causa fibrose intermiocítica, ou seja, fibrose intersticial irreversível com deposição de colágeno. Em outro estudo, ficou demonstrado que a paratireoidectomia dos animais com IRC aboliu a deposição de colágeno no espaço intermiocítico do miocárdio, enquanto que a infusão de PTH nos animais com IRC e paratireoidectomizados restaurou o excesso de volume intersticial (MALL e colaboradores, 1988).

SCHLUTER e colaboradores (2000) observaram que o PTHrP está expresso nos ventrículos cardíacos de ratos recém nascidos e adultos, sugerindo que o PTHrP é derivado do endotélio e que possa agir como modulador da função ventricular. Portanto, cardiomiócitos são células alvo para PTHrP, este sendo biologicamente ativo, e exercendo contração positiva e efeitos lusinotrópicos nos miócitos cardíacos. Células do aparelho cardiovascular, (cardiomiócitos e células de músculo liso cardíacas), são células alvo para o PTH e PTH-rP. O excesso de PTH ativa a proteína quinase C, e essa ativação leva ao crescimento hipertrófico e reexpressão das proteínas do tipo fetal nos cardiomiócitos. Esse efeito pode contribuir para a hipertrofia ventricular em pacientes em tratamento dialítico com HPT secundário (SCHLUTER e PIPER, 1998).

Os mecanismos descritos acima podem, portanto, contribuir para a cardiomiopatia, nos pacientes com uremia crônica. A cardiomiopatia no paciente urêmico pode se manifestar por hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, seguida de dilatação. Estas, inicialmente levam a disfunção diastólica e posteriormente sistólica (PARFREY e colaboradores, 1996).

5.2. ALTERAÇÕES CARDÍACAS NO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

Vários estudos clínicos em pacientes com HPT primário demonstram o efeito direto do PTH sobre o miocárdio, mais especificamente relacionados à hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica (BAUWENS e colaboradores, 1991; STEFENELLI e colaboradores, 1997; DOMINICZAK e colaboradores, 1990; PIOVESAN e colaboradores, 1999; OHARA e colaboradores, 1995; NAPPI e colaboradores, 2000).

Inicialmente foi demonstrado por BOGIN e colaboradores, (1981), que PTH intacto e seu fragmento amino-terminal (N-terminal) estimulam a função cronotrópica dos miócitos cardíacos. Ficou também demonstrado que esse efeito é decorrente da entrada de cálcio, induzida pelo iPTH, no citoplasma das células miocárdicas.

SYMONS e colaboradores (1985), na investigação de pacientes com hipercalcemia, observaram que 15 de 16 pacientes com HPT primário, sem insuficiência renal ou hipertensão apresentavam HVE, não sendo esta atribuída à hipercalcemia. Esses investigadores também observaram que em 5 de 18 (28%) pacientes que apresentavam miocardiopatia hipertrófica e função renal normal, os níveis de PTH séricos eram elevados. Esses dados sugeriram fortemente um efeito do excesso de PTH sobre o miocárdio, na ausência de insuficiência renal.

Também BAUWENS e colaboradores (1991) observaram que a HVE em pacientes com hipertensão essencial e função renal normal é independentemente afetada pelos níveis séricos de PTH, demonstrando correlação fortemente positiva entre o índice de massa de VE e os níveis sanguíneos deste hormônio.

Uma maneira de observar-se o efeito do HPT primário na estrutura e função das células miocárdicas é justamente a remoção do excesso de hormônio seguida de observação seqüencial do miocárdio. DOMINICZAK e colaboradores (1990), realizaram avaliações ecográficas da massa VE em 23 pacientes com HPT primário, sendo que em 12 as medidas foram repetidas 6 a 12 meses após a realização de paratireoidectomia. Esta resultou em redução

de aproximadamente 20% do IMVE, sem que, no entanto, esta diferença alcançasse significância estatística.

Outros investigadores, na avaliação do efeito da paratireoidectomia sobre as anormalidades ecocardiográficas de 69 pacientes com HPT, observaram que 82% dos pacientes já apresentavam HVE (hipertrofia do septo interventricular e hipertrofia da parede posterior) antes da cirurgia. Doze a 41 meses após PTx ocorreu regressão estatisticamente significativa da HVE. Esses dados demonstraram o papel evidente do PTH na hipertrofia do miocárdio (STEFENELLI e colaboradores, 1997). Esse mesmo grupo de investigadores, com o objetivo de avaliar o tempo de regressão da HVE na ausência do efeito de drogas ou doenças, selecionou 16 dos pacientes do grupo acima, mas agora com função renal normal, pressão arterial e função sistólica do VE normais. Neste subgrupo, 69% apresentaram parede posterior e/ou espessura do septo interventricular aumentada. Avaliações subseqüentes, pós paratireoidectomia, com normalização dos níveis séricos de cálcio e PTH, demonstraram regressão significativa de HVE. No entanto, ficou claro que esta regressão não ocorre precocemente, ou seja, ela não é completa aos 12 meses e atinge os valores próximos da normalidade aos 45 meses. Portanto, a reversão da hipertrofia de paredes do ventrículo esquerdo após a paratireoidectomia ocorre de forma muito lenta (STEFENELLI e colaboradores, 1997b).

PIOVESAN e colaboradores (1999) confirmam a alta prevalência de HVE em pacientes com HPT primário. Estes investigadores avaliaram o IMVE na ecocardiografia e correlacionaram-o com marcadores bioquímicos. As avaliações foram feitas antes e seis meses após paratireoidectomia. Observou-

se HVE em 28 de 43 pacientes (65%) e 15 de 43 (35%) controles, tendo esta diferença alcançado significância estatística. A análise multivariada demonstrou associação consistente entre o PTH e a HVE, sugerindo assim o papel do PTH na patogênese da HVE de pacientes com HPT primário, independente da hipercalcemia. Decorridos 6 meses da paratireoidectomia os autores observaram diminuição significativa do IMVE. Esta ocorreu na ausência de variação significativa da pressão arterial, ficando assim demonstrada a possibilidade de reversão das complicações cardíacas após redução dos níveis de PTH.

NAPPI e colaboradores (2000) avaliando através da ecocardiografia a presença de HVE, a espessura da parede posterior do VE e as funções sistólica e diastólica em 15 pacientes com HPT primário e 15 controles, concluíram que o HPT primário induz a HVE, leve piora da função sistólica e significativa alteração da função diastólica. Essas alterações não são substancialmente melhoradas após 2 a 3 meses da paratireoidectomia e estabelecimento da normocalcemia. Nesse trabalho, no entanto, houve correlação fortemente positiva, estatisticamente significativa, entre o cálcio sérico e massa do VE pré-paratireoidectomia.

Outros achados ecocardiográficos foram relatados em pacientes com HPT primário. Estudos de OHARA e colaboradores (1995), demonstraram que a função diastólica do VE, avaliada pela razão entre onda A e onda E (A/E), é anormal no HPT primário, e que este achado pode ser mais dependente da elevação do PTH do que da hipercalcemia. Estes autores observaram que A/E é significativamente maior nos pacientes com HPT do que nos controles, e

que ocorre diminuição significativa desta anormalidade um mês após a paratireoidectomia.

5.3. HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

O HPT secundário, cuja fisiopatologia e principais aspectos clínicos foram revisados no capítulo “Introdução” desta dissertação, é uma complicação muito freqüente na IRC. Neste trabalho buscou-se avaliar a repercussão do HPT secundário no coração de indivíduos urêmicos terminais, sob terapia de substituição da função renal com hemodiálise convencional. Estudos prévios de diferentes grupos evidenciaram o papel do PTH na gênese da HVE, em pacientes com IRC (LONDON e colaboradores, 1997; AMANN e colaboradores, 1997 e AVRAM e colaboradores, 1996).

Aqui cabem, devido a sua pertinência, algumas considerações sobre as técnicas de medida do PTH e sua biologia. A técnica de radioimunoensaio é sensível e prática para dosagem de rotina do PTH circulante. Essa técnica utiliza anti-soros específicos para regiões definidas da molécula do hormônio. Sua interpretação requer o conhecimento de qual anti-soro em particular está sendo utilizado. A imunoreatividade não necessariamente se correlaciona com atividade biológica, isto é, podem ser detectados tanto fragmentos ativos quanto os inativos (ENDRES e colaboradores, 1989).

Os ensaios mais comumente empregados em diversos laboratórios utilizavam anti-soros que reconheciam determinadas porções no segmento NH₂-terminal (N-terminal) e/ou porções no segmento COOH-terminal (carboxi-terminal). Resultados de vários laboratórios indicam concentrações de 3 a 20

vezes mais elevadas de PTH encontrados na circulação sanguínea de pacientes com HPT, quando é utilizado ensaio C-terminal específico, do que o N-terminal específico (FISCHER e colaboradores, 1974; FLUECK e colaboradores, 1977; SEGRE e colaboradores, 1972). Em torno de 50% do total de PTH no soro efluente da paratireóide é representado por fragmentos do PTH, sendo que o fragmento C-terminal é a forma dominante em humanos (HABENER e colaboradores, 1984).

Outros relatos confirmam que o montante principal de PTH circulante consiste de fragmentos carboxi-terminal e região mediana da molécula e que estes são biologicamente inativos.

O PTH intacto (iPTH) é rapidamente clareado da circulação pelo metabolismo periférico. Rins e fígado contribuem para a clivagem do hormônio intacto em fragmentos N- e C- terminal, sendo o fígado responsável por 2/3 desta degradação. Porém, o fígado metaboliza somente o hormônio intacto, enquanto que os fragmentos são predominantemente metabolizados e excretados fisiologicamente pelos rins (MARTIN e colaboradores, 1979; FAJTOVA e colaboradores, 1995). Na insuficiência renal ocorre acúmulo destes fragmentos. Portanto, a dosagem desses fragmentos tem utilidade ainda menor em pacientes com insuficiência renal (HABENER e colaboradores, ENDRES e colaboradores). FAJTOVA e colaboradores confirmaram os estudos prévios, demonstrando que os fragmentos de PTH N-terminal ativo, C-terminal inativo, ou fragmento central estão elevados já em estágios iniciais da insuficiência renal crônica, ou seja, quando a depuração da creatinina se aproxima de $60 \text{ ml}/1,73 \text{ m}^2 / \text{minuto}$.

FAJTOVA e colaboradores (1995) afirmam que a maioria destes problemas se resolveu com o desenvolvimento do método imunoradiométrico altamente sensível e que reconhece 2 sítios, ou seja, método que emprega 2 anticorpos distintos um contra a região amino-terminal e outro contra a região carboxi-terminal, determinando então o PTH intacto, não medindo portanto os fragmentos. O iPTH é biologicamente ativo e muito pouco afetado pela redução da função renal e observações demonstram haver hipersecreção do iPTH em pacientes com insuficiência renal ainda leve a moderada. (FAJTOVA e colaboradores, 1995; ENDRES e colaboradores, 1989). SOLAL e colaboradores (1991) comparando diferentes técnicas de dosagem de PTH, concluíram que a dosagem de PTH através da molécula inteira (PTH intacto) foi superior à dosagem dos fragmentos C-terminal e região mediana, quanto à sensibilidade e especificidade, para a predição das alterações histológicas da doença óssea de pacientes em hemodiálise.

No presente estudo examinamos uma amostra de pacientes bastante selecionada na tentativa de avaliar a relação do iPTH, portanto molécula intacta e biologicamente ativa, na frequência da HVE e de outras alterações na estrutura e função do miocárdio de pacientes urêmicos terminais, sem a influência dos fatores de confusão que foram contemplados nos critérios de exclusão. Os resultados indicaram que a presença de HVE se correlaciona positivamente com os níveis de iPTH. O grau de anormalidade parece estar relacionado com a severidade do HPT secundário e com o tempo de evolução da terapia de substituição da função renal com hemodiálise. Entretanto, a correlação do iPTH com o aumento na MVE (tabela 11 dos resultados), se deu somente no grupo de pacientes com PTH bastante elevado (grupo III), não

ocorrendo nos níveis intermediários de PTH (100 a 280 pg/ml) que, apesar de elevados são considerados adequados ou “fisiológicos” para os processos de remodelação óssea em pacientes urêmicos terminais (SOLAL e colaboradores, 1991; QUARLES e colaboradores, 1992).

A divisão dos pacientes em relação aos níveis de iPTH tem base nos dados histológicos do efeito deste hormônio sobre as células ósseas, órgão alvo clássico da ação do paratormônio (SOLAL e colaboradores, MALLUCHE e colaboradores, 1976; ANDRESS e colaboradores, 1986). Estudos de histologia óssea têm demonstrado diminuição da resposta óssea à ação do PTH em pacientes urêmicos (QUARLES e colaboradores, 1992).

Isso nos fez questionar se o dano causado pelo PTH sobre outros tecidos, mais especificamente as células do miocárdio, também ocorre com variações importantes e persistentes do iPTH, ou se variações menores, mais especificamente os níveis ditos “fisiológicos” para o osso do paciente urêmico terminal já teriam influência no desenvolvimento de complicações cardíacas. No presente estudo os pacientes foram divididos em 3 grupos, sendo o primeiro com iPTH dentro da faixa da normalidade, o segundo com valores levemente elevados (1,5 até 4 vezes), porém em níveis considerados adequados para manter o remodelamento e reabsorção ósseas o mais próximo do normal nesses pacientes com IRCT em HD, e o terceiro com valores francamente elevados de iPTH.

Um aspecto interessante do presente estudo é a correlação positiva encontrada entre os níveis de iPTH e o tempo de hemodiálise. Este achado é esperado quando os mecanismos fisiopatológicos que levam ao HPT secundário se mantêm operacionais na medida em que os pacientes

permanecem por mais tempo em tratamento dialítico, demonstrando que o HPT secundário é uma complicação evolutiva na IRC.

Estudos de QUARLES e colaboradores (1992), mostraram que em pacientes urêmicos o nível de PTH associado com histologia óssea normal (ausência de fibrose e osteóide trançado e formação e reabsorção normais) foi de 100 pg/ml comparados com 65 pg/ml em indivíduos euparatiroides com função renal normal. PTH acima de 165 pg/ml foi associado com índices de formação e reabsorção óssea normais, mas leve aumento de fibrose da medula óssea. Anormalidades histológicas indicativas de hiperparatiroidismo severo não ocorreram até níveis de PTH superiores a 210 pg/ml. Osteíte fibrosa severa não foi observada até os níveis de PTH excederem os 500 pg/ml. Coletivamente, estes achados sugerem que um adequado controle (relacionado à remodelação óssea) do HPT secundário é atingido quando os níveis de PTH estão entre 100 e 165 pg/ml, valores 1,5 a 2,5 vezes acima dos limites normais para indivíduos não urêmicos.

Num estudo que comparou diferentes técnicas de dosagem do PTH, com o objetivo de identificar qual delas teria a melhor correlação com o diagnóstico histológico de doença óssea na IRC, também foi observado que os níveis de iPTH que correspondem ao estado de menor alteração na histologia óssea dos pacientes em hemodiálise foram os que atingiram uma média de 1,5 vezes os níveis normais da população com função renal normal (SOLAL e colaboradores, 1991).

LONDON e colaboradores (1987) avaliaram a magnitude do HPT secundário através do iPTH plasmático e sinais de osteíte fibrosa através de histologia óssea em pacientes em hemodiálise e em um grupo controle. Os

pacientes em hemodiálise foram subdivididos, quanto à histologia óssea, em dois grupos, um com sinais de osteíte fibrosa e outro com reabsorção óssea normal. No primeiro grupo a média do PTH sérico foi significativamente maior que a encontrada no segundo grupo sendo 455 +/- 171 pg/ml, e 155 +/- 75 pg/ml, respectivamente. Portanto, os pacientes urêmicos com reabsorção óssea normal apresentavam PTH 1,5 à 3 vezes acima dos valores normais para indivíduos com função renal normal (20 à 90 pg/ml), apesar da técnica de dosagem do PTH ter sido através do fragmento C-terminal específico, que sofre acúmulo em pacientes com diminuição da função renal.

Outros autores também consideram que os níveis de PTH entre 150 a 200 pg/ml estão associados a um bom remodelamento ósseo, este avaliado pela histologia óssea. (WANG e colaboradores 1995; TORRES e colaboradores, 1995; Cunningham e colaboradores, 1999).

Baseados nestes e em outros dados, ROSTEND e DRÜEKE (1999) em recente revisão sobre o assunto, sugerem que o PTH sérico em pacientes urêmicos terminais seja mantido na faixa que fica entre duas a três vezes o limite máximo do normal.

5.4. O PARATORMÔNIO E O DESENVOLVIMENTO DE HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

No presente estudo encontrou-se que as variáveis ecocardiográficas que avaliam mais especificamente o ventrículo esquerdo nos parâmetros de hipertrofia, função sistólica e diastólica foram as que se apresentaram significativamente alteradas. Mais especificamente, observou-se uma correlação positiva significativa entre o iPTH e o IMVE. Esta correlação, apesar

de ter sido observada no grupo total de pacientes, foi significativamente mais relevante no grupo com os níveis mais elevados de PTH (grupo III). Uma vez que esta mesma correlação não foi observada nos grupos I e II, consideramos que a correlação significativa encontrada no grupo total tenha sido observada em decorrência da representatividade do grupo III no grupo total.

Os achados acima foram encontrados na análise univariada, e se mantiveram na análise feita por regressão linear múltipla, incluindo no modelo fatores que potencialmente se relacionam com o desenvolvimento de HVE (idade, anemia, hipertensão arterial e desnutrição). Desta forma, pode-se afirmar que o iPTH é um fator independentemente associado ao aumento do IMVE e ao desenvolvimento de HVE.

Os achados acima citados estão em consonância com vários trabalhos de literatura, em urêmicos (HARNETT e colaboradores, 1988; LONDON e colaboradores, 1987; LONDON e colaboradores, 1987b; COVIC e colaboradores, 1996; LEMMILA e colaboradores 1998) e indivíduos com HPT primário. (BAUWENS e colaboradores, 1991; STEFENELLI e colaboradores, 1997; DOMINICZAK e colaboradores, 1990; PIOVESAN e colaboradores, 1999; OHARA e colaboradores 1995; NAPPI e colaboradores, 2000).

Desde os trabalhos de HARNETT e colaboradores, 1988, cujo objetivo foi determinar prevalência de HVE em pacientes com IRC, foi observada a associação entre HVE e HPT secundário. Neste estudo, no entanto, usou-se o aumento da fosfatase alcalina para estabelecer o diagnóstico de HPT secundário. Os autores observaram que a HVE severa, definida pelo espessamento de parede do VE acima de 1,4 cm, foi mais bem detectada pelos níveis elevados de fosfatase alcalina.

LONDON e colaboradores (1987) estudaram pacientes em tratamento hemodialítico sem HAS ou outros fatores de risco cardiovascular e encontraram que a HVE estava associada à presença de HPT secundário. Achados adicionais deste estudo foram a associação positiva entre o aumento da razão entre raio do VE e espessura da parede posterior (r/Th) e a severidade e evolução do HPT secundário. As anormalidades ecocardiográficas sugestivas de hipertrofia inadequada, avaliadas pelo aumento do diâmetro VE sem espessamento compensatório da parede do VE, com conseqüente aumento do r/TH , se tornou mais aparente em pacientes com sinais histomorfométricos de osteíte fibrosa. Interessantemente, estes autores encontraram que o HPTS estava também relacionado ao desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada, o que comentaremos adiante.

Além disso, COVIC e colaboradores, (1996), em uma análise de pacientes normotensos em diálise por mais de 20 anos, constataram uma forte associação entre HVE e HPT secundário.

LEMMILA e colaboradores (1998), descreveram que o espessamento de parede posterior do VE correlacionou-se positivamente com os níveis de iPTH em pacientes examinados por exame ecocardiográfico. Adicionalmente estes autores relatam melhora da função diastólica em pacientes em hemodiálise após o uso de calcitriol intravenoso.

Também foi observado por HARA e colaboradores (1995), que altos níveis de iPTH, acima de 200pg/ml, em pacientes em hemodiálise por longo tempo, afetam a função miocárdica e induzem à hipertrofia cardíaca. Após a paratireodectomia houve melhora da função cardíaca com a redução da massa cardíaca e melhora da contração cardíaca.

Quadro 2. Principais trabalhos que avaliaram as repercussões do hiperparatireoidismo secundário em pacientes urêmicos terminais

| Autor e Ano | Nº de pacientes | Deteccção do HPTS | Deteccção da Miocardiopatia | Observações |
|--------------------|------------------------|--------------------------|--|---|
| London, 1987 | 57 | PTH-fragmento C-terminal | ↑ DDVE e razão entre raio VE / espessamento de PP | HVE inadequada associada à HPTS severo (OF) |
| London, 1987b | 66 | PTH-fragmento C-terminal | ↑ de massa e volume VE | PTH altera a função miocárdica em pacientes em HD |
| HARNETT/1988 | 104 | Fosfatase alcalina | HVE (espessamento PP \geq 1,2 cm em diástole) | Prevalência 55% HVE na amostra. |
| HARA/1995 | 46 | iPTH | ↑ Massa VE, ↓ fração ejeção VE | Melhora da função cardíaca após Ptx |
| COVIC/1996 | 30 | iPTH | HVE pelo espessamento de PP | Prevalência de HVE em 76% apesar da PA bem controlada |
| LEMMILA/1998 | 10 | iPTH | HVE (espessamento PP) e disfunção sistólica e diastólica | melhora da função cardíaca com Calcitriol IV em HPTS severo |

DDVE: diâmetro diastólico final do VE; PP: parede posterior do VE; Ptx: paratireoidectomia; IV: intravenoso.

Entretanto, nem todos os estudos apontam para o mesmo tipo de alteração cardíaca como decorrência do HPTS. LONDON e colaboradores (1987) descrevem resultados controversos no que se refere à correlação entre iPTH e IMVE. Neste estudo, os autores relatam uma correlação negativa entre os níveis de PTH sérico e o IMVE. Pacientes em tratamento hemodialítico foram subdivididos em 2 grupos em relação aos achados da biópsia óssea. O grupo com sinais de osteíte fibrosa, que denota o HPTS severo, com elevadas médias de PTH e o grupo com biópsia óssea normal que apresentava níveis muito inferiores de PTH. Surpreendentemente, os IMVE foram

significativamente superiores no grupo de pacientes com biópsia óssea normal e PTH mais baixo. Entretanto, o enfoque dos resultados foi sobre o aumento “adequado” da massa do VE no grupo com biópsia óssea normal e “inadequado” no grupo com osteíte fibrosa. Isto foi constatado ao se avaliar a massa VE e razão massa/volume do VE. Os autores também descrevem que o PTH se correlacionou com aumento na frequência cardíaca e aumento da contratilidade miocárdica.

Os resultados do presente estudo mostraram médias de IMVE equivalentes nos três grupos, no entanto a correlação entre o IMVE e o iPTH apontou claramente para os resultados já discutidos, ou seja, uma correlação fortemente positiva entre o iPTH e o IMVE no grupo de pacientes francamente hiperparatireoideo. As razões para as discrepâncias encontradas entre o estudo de LONDON e colaboradores (1987) e o presente estudo não são claras, no entanto, algumas diferenças metodológicas e de amostragem existem. Sendo elas: (a) Os valores de PTH dos nossos pacientes foram bem mais elevados, e com maior variação no grupo III, que corresponderia ao grupo com osteíte fibrosa estudado por LONDON; (b) No estudo de LONDON e colaboradores não há referência sobre o número de dosagens de PTH. Nós utilizamos a média de várias dosagens; (c) A técnica utilizada para dosagem de PTH por London e colaboradores foi radioimunoensaio anti-soro contra fragmento C-terminal. Esta técnica está praticamente em desuso pois este fragmento é considerado biologicamente inativo, e pode aumentar pela diminuição da sua excreção renal (SOLAL e colaboradores, 1991; ENDRES e colaboradores, 1989; WANG e colaboradores, 1995).

No presente trabalho, utilizou-se o PTH intacto, o iPTH biologicamente ativo, utilizado em quase todos os trabalhos mais recentes pela sua melhor confiabilidade. (DOMINIZAC e colaboradores, 1990; SOLAL e colaboradores, 1991; LONDON e colaboradores, 1997; QUARLES e colaboradores, 1992; HARA e colaboradores, 1995; FAJTOVA e colaboradores, 1995; AVRAM e colaboradores, 1996; STEFENELLI e colaboradores, 1997; NAPPI e colaboradores, 2000; LEMMILA e colaboradores, 1998).

5.5. OUTROS FATORES RELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DE HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA TERMINAL

Múltiplos fatores influenciam no desenvolvimento da HVE nos pacientes em diálise crônica. Entre eles incluem-se: (a) o estado hipervolêmico crônico; (b) a anemia; (c) a hipertensão arterial sistêmica; (d) a presença da fístula artério-venosa; (e) o hiperparatireoidismo (AMANN e colaboradores/1997; FOLEY e colaboradores/1995).

A anemia é considerada um fator importante na gênese de HVE. (HARNETT e colaboradores, 1994; HARNETT e colaboradores, 1995). A presença da anemia contribui para o aumento da mortalidade cardiovascular e sugere-se que o uso de eritropoietina recombinante humana atenua a HVE porém não a corrija completamente (CANNELLA e colaboradores, 1991; FELLNER e colaboradores, 1993; LONDON e colaboradores, 1989). Nos pacientes em diálise, a presença de anemia é acompanhada de sobrecarga crônica de volume, e a evolução característica da morfologia do VE é a dilatação progressiva associada à HVE (FOLEY e colaboradores, 1998).

Correção parcial da anemia da IRC com eritropoietina recombinante humana demonstrou melhora da HVE (LONDON e colaboradores, 1989; MACDOUGALL e colaboradores, 1990).

FOLEY e colaboradores (2000) conduziram um estudo no qual pacientes urêmicos em tratamento de substituição da função renal com hemodiálise, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, mas que apresentavam HVE concêntrica ou dilatação do VE, receberam eritropoietina recombinante humana por 48 semanas. Os autores demonstraram que o aumento da hemoglobina para níveis entre 10 e 13,5 g/dl não leva à regressão significativa da hipertrofia e dilatação do VE estabelecidas previamente ao tratamento. Estes achados enfatizam a importância do tratamento preventivo da anemia nos pacientes com IRC, sendo por outro lado possível que seja necessário mais tempo para que ocorra regressão mais significativa destas anormalidades.

No presente estudo notamos que no grupo total de pacientes, mas não em qualquer grupo isoladamente, os níveis de hematócrito e de hemoglobina, mostraram correlação negativa, estatisticamente significativa, com o IMVE. O fato de a significância estatística ter sido alcançada apenas no grupo total sugere falta de poder do estudo, quando os subgrupos são analisados, em demonstrar uma correlação existente. No entanto, a variável hemoglobina foi incluída no modelo de regressão linear múltipla e a correlação do iPTH com o IMVE manteve-se após o ajuste para diferentes fatores de confusão, incluindo a anemia.

A hipertensão arterial sistêmica é um fator fortemente associado ao desenvolvimento de HVE (HARNETT e colaboradores/1994; FOLEY e colaboradores/ 1996). FOLEY e colaboradores (1996) observaram em uma

coorte de renais crônicos seguida por 41 meses que níveis pressóricos elevados em pacientes em tratamento dialítico estão associados a HVE concêntrica, dilatação do VE e insuficiência cardíaca. A HAS mesmo que moderada, acarreta piora dos achados ecocardiográficos em pacientes urêmicos. Já CANELLA e colaboradores, (1993) relataram que em pacientes em diálise crônica a HVE é potencialmente reversível quando regime dialítico adequado é combinado a tratamento anti-hipertensivo efetivo.

Pacientes hipertensos em hemodiálise apres\\\\\\ IMVE significativamente mais elevado que os normotensos, no entanto, eles são semelhantes aos observados hipertensos não urêmicos. O tratamento inadequado da HAS propicia um descontrole dos níveis pressóricos entre as sessões de hemodiálise levando à piora da HVE (CANELLA e colaboradores, 2000). Achados semelhantes são descritos para indivíduos hipertensos não urêmicos nos quais a persistência de HVE é significativamente dependente dos níveis pressóricos, ou seja, a incidência de HVE é elevada em pacientes com pressão arterial inadequadamente controlada (CUSPIDI e colaboradores, 2000).

O presente estudo, de forma semelhante ao de LONDON e colaboradores (1987), foi executado em pacientes normotensos ou com a pressão arterial cronicamente controlada. Ainda assim, a associação entre IMVE e hiperparatireoidismo secundário foi observada mesmo quando as pressões arteriais sistólica ou diastólica foram incluídos nos modelos de regressão linear múltipla. Da mesma forma, não se observou correlação entre iPTH e pressão arterial, provavelmente devido a seleção dos pacientes, conforme já mencionado.

Considerando os múltiplos fatores envolvidos na gênese da HVE em pacientes em tratamento hemodialítico não é esperado que intervenções pontuais levem a correção significativa ou completa desta condição. Entretanto, o controle de múltiplos fatores pode levar a regressão completa da HVE. Isto é observado em pacientes com transplantes renais bem sucedidos, onde em geral se obtém, controle da pressão arterial e da sobrecarga de volume, assim como correção da anemia e do HPT secundário (RIGATTO e colaboradores, 2000).

5.6. CORRELAÇÃO DO iPTH COM AS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS

Em relação aos dados bioquímicos, no presente estudo, como era esperado, observaram-se correlações significativamente positivas entre o iPTH e a fosfatase alcalina e entre o iPTH e a fração óssea da FA, no grupo total e, especialmente, no grupo GIII. Isto assegurou que a dosagem do iPTH reflete o metabolismo ósseo vigente nestes pacientes. O iPTH, a fosfatase alcalina e a fração óssea da fosfatase alcalina são considerados importantes marcadores do metabolismo ósseo (COEN e colaboradores, 1998; UREÑA e colaboradores, 1996).

SIMONS e colaboradores (1985), observaram uma correlação positiva entre PTH e fosfatase alcalina em pacientes com HPT primário selecionados em investigação de pacientes com hipercalcemia.

Da mesma forma LONDON e colaboradores (1987) observaram essa correlação positiva entre os níveis elevados de iPTH e fosfatase alcalina, em pacientes com IRC em hemodiálise. Os dois grupos separados com base na histologia óssea só foram diferenciáveis laboratorialmente pelos elevados

níveis de PTH e de fosfatase alcalina, observados no grupo de pacientes com osteíte fibrosa.

FAJTOVA e colaboradores (1995), avaliando pacientes com vários graus de insuficiência renal, observaram que a fosfatase alcalina, como marcador de remodelamento ósseo, esteve fortemente correlacionada com os níveis de PTH.

Resumindo, apesar de diversas situações associadas à IRC estarem relacionados ao desenvolvimento de hipertrofia do ventrículo esquerdo, e, portanto, compartilharem como fatores de risco na morbidade e mortalidade cardiovascular, o hiperparatireoidismo secundário parece ter um papel relevante neste processo. Isto pode ser inferido pela associação positiva e independente dos níveis de iPTH com o aumento do IMVE, conforme observado no presente estudo.

5.7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paciente com doença renal crônica que atinge a fase terminal já apresenta uma perda considerável, e freqüentemente irreversível, das funções corporais. Portanto, é durante a fase de progressão da doença que as medidas preventivas podem ser mais efetivas e apresentarem melhor relação entre custos e benefícios para os pacientes individualmente e para a sociedade (ISMAIL e colaboradores, 1998).

Neste sentido, sugere-se que os pacientes com insuficiência renal tenham seus níveis de PTH monitorizados, assim como seja avaliado o coração, através de ecocardiografia, em especial naqueles com múltiplos fatores de risco para a HVE.

Com base nos conhecimentos atuais, nos pacientes com insuficiência renal crônica, é prudente que se mantenham níveis de PTH entre 150 a 200 pg/ml. Isto deve ser obtido com o uso judicioso das intervenções rotineiras nesta situação e que incluem a restrição dietética e o uso de quelantes de fósforo e o uso apropriado do calcitriol. Em concordância com dados da literatura, o PTH mostrou ser um fator de risco para o desenvolvimento de HVE, especialmente quando se encontra em níveis bastante elevados. Os dados aqui apresentados sugerem uma relação causa-efeito entre a severidade do hiperparatireoidismo secundário e as anormalidades cardíacas nos pacientes em hemodiálise crônica.

Finalmente, na lista intrigante das ações e efeitos do PTH na insuficiência renal pode ser adicionado seu papel como importante fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular, relacionadas ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda.

6. CONCLUSÕES

6.1. Existe uma correlação positiva independente entre os níveis séricos de PTH e o aumento da massa do VE em pacientes com insuficiência renal crônica terminal em tratamento de substituição da função renal com hemodiálise.

6.2. Essa associação foi observada especialmente no grupo de pacientes que apresentam HPT secundário franco, não ocorrendo quando os níveis de PTH estão elevados até os níveis considerados “fisiológicos”, em termos de metabolismo ósseo, na uremia terminal.

6.3. Foi encontrada uma correlação positiva entre o “tempo em tratamento dialítico” e os níveis de PTH. Da mesma forma foi encontrada uma correlação negativa entre os níveis de hemoglobina e hematócrito e o IMVE. Não se encontrando associações ou correlações significativas nas demais variáveis relevantes estudadas.

6.4. Observaram-se correlações significativas entre o iPTH e a fosfatase alcalina e entre o iPTH e a fração óssea da FA, sugerindo serem marcadores ósseos adequados para avaliação das repercussões ósseas do hiperparatireoidismo secundário. No entanto não houve correlação estatisticamente positiva entre FA e fração óssea da FA e os achados ecocardiográficos, especialmente IMVE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amann K, Ritz E, Wiest G, et al: Role of parathyroid for activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 4:1814-1819, 1994
- Amann K, Ritz E.: Cardiac Disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Renal Replac Therapy* 4(3):212-224, 1997.
- Andress DL, Endres DB, Maloney NA et al: Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 1163-1169, 1986.
- Avram MM, Sreedhara R, Avram DK, et al: Enrollment parathyroid hormone level is a new marker of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis therapy for uremia. *Am J Kidney Dis* 28(6):924-930, 1996.
- Baczynski R, Massry SG, Kohan R, et al: Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int* 27:718-725, 1985
- Bowens FR, Duprez DA, Buyzerf MI, et al: Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy and moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 68: 925-929, 1991.

- Blombergen WE: Cardiac disease in chronic uremia: Epidemiology. *Adv. Renal Replacement Ther* 4:185-193, 1997.
- Bogin E, Massry SG, Harary I: Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest* 67:1215-1227, 1981
- Carafoli E: Calcium pumps of the plasma membrane. *Physiol Rev.* 71:129-153,1991.
- Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Centorrino M, et al. Bone Markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 13(9): 2294-2302, 1998.
- Covic A, Goldsmith DJ, Georgescu GC, et al: Echocardiographic findings in long-term, long-hour hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 45:104-110, 1996.
- Cunningham J: What is the optimal regimen for vitamin D? *Kidney Int* 1999, 56(suppl. 73):S59-S64.
- Daugirdas JT, Wellstrand CM. Chronic hemodialysis prescription: a urea kinetic approach. In: Daugirdas GT, Blake PG, Ing TS. Handbook of Dialysis, 3rd ed, Williams & Wilkins. Philadelphia 2001, p.121-147.

- Delmas PD. Markers of bone formation and resolution. In: Favus MJ(ed). *Printers on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 2^a ed. New York: Raven 108-111, 1993.
- Denton RM, McCormack JG: Ca²⁺ transport by mammalian mitochondria and its role in hormone action. *Am J Physiol* 249:E543-554,1985.
- Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, et al. Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hypertension. *Hypertension* 802:23, 1994.
- Dominiczak AF, Lyall F, Morton JJ, et al: Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary hyperparathyroidism. *Clin Science* 78:127-132, 1990,
- Drüeke T, Fleury J, Toure Y, et al: Effect of parathyroidectomy on left-ventricular function in haemodialysis patients. *Lancet* 1:112-114, 1980.
- Dusso A, Brown A, Slatopolsky E: Extrarenal production of calcitriol. *Semin Nephrol* 14:144-155, 1994
- Eknoyan G. On the epidemic of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease and progressive renal failure: a first step to improve the outcomes. *Am J Kidney Dis* 32(5): S1-S4, (suppl. 3), 1998.

- El-Belbessi S, Brautbar N, Anderson K, Campese VM, Massry SG: Effect of chronic renal failure on heart: role of secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 6:269-275,1986.
- Endres DB,Villanueva R, Sharp CF Jr. Et al: Measurements of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:611; 1989.
- Excerpts from United States Renal Data System. 1996 annual data report. *Am J Kidney Dis* 28(suppl. 2):S1-S165, 1996.
- Fajtova VT, Sayegh MH, Hickey N e col. Intact Parathyroid Hormone levels in Renal Insufficiency. *Calcif Tissue Int* 57:329-335, 1995.
- Feinfeld DA, Sherwood LM. Parathyroid hormone and 1,25(OH)₂ D₃ in chronic renal failure. *Kidney Int* 33:1049-1058, 1988.
- Felsenfeld AJ, Llach F: Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 43:771-789, 1993.
- Fliser D, FraneK E, Ritz E at al: Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 12:933-938, 1997

- Foley RN, Parfrey OS, Harnett JD et al: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 47:186-192, 1995.
- Foley RN, Parfrey PS. Cardiac Disease in Chronic Uremia: Clinical Outcome and Risk Factors. *Adv. Renal Replacement Therapy* 4: 234-248, 1997.
- Foley RN, Parfrey PS, Kent GM et al: Long-term evolution on cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 54:1720-1725, 1998
- Galdeisi M, Anderson KM, Wilson PWF et al,. Echocardiographic evidence for a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham Heart Study) *Am J Cardiol* 68:85-89,1991
- Hara S, Ubara Y, Arizono K et al: Relation between parathyroid hormone and cardiac function in long-term hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 21:72-76, 1995.
- Harnett JD, Parfrey OS, Griffiths SM, et al: Left ventricular hypertrophy in End-Stage Renal Disease. *Nephron* 48:107-115, 1988.
- Harnett JD, Murphy B, Collingwood P, et al: The reliability and validity of echocardiographic measurement of left ventricular mass index in hemodialysis patients. *Nephron* 65:212-214, 1993.

- Harnett JD, Kent GM, BarrePE, Taylor R, Parfrey PS. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospective followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 4:1486-1490, 1994
- Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive hart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47:884-890, 1995.
- Ismail N, Neyra R, Hakim R: The medical and economical advantages of early referral of chronic renal failure patients to renal specialists. *Nephrol Dial Transplant* 13:246-250, 1998.
- Jarava C, Armas JR, Salqueira M, Palma A: Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 11[suppl3]: 43-46, 1996.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hipertension. *Ann Int Med* 114(5):345-352,1991
- Langer GA: Calcium and the heart: Exchange at the tissue, cell and organelle levels. *FASEB J* 6:893-902,1992.

- Levy D, Savage DD, Garrison RJ et al: Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 59:956-960, 1987.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Left ventricular mass and incidence of Coronary Heart Disease in an Elderly Cohort. The Framingham Heart Study. *Na Int Med* 110(2):101-107, 1989.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New Engl J Med* 322(22):1561-1566, 1990.
- London GM, Fabiani F, Marchais SJ, D Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, Metivier F, Llach F. Uremic cardiomyopathy: An inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 31:973-980, 1987.
- London GM, Vernejoul MC, Fabiani F et al: Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 32:900-907, 1987b.
- London GM, Zins B, Pannier B, Naret C, Berthelot JM, Safar M, Drüeke TB, et al: Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoetin. *Kidney Int* 36:878-882, 1989.

- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Pannier B. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in the end-stage renal disease: Hemodynamic factors. *Kidney Int* 43[suppl. 4]:S42-S49, 1993.
- London GM and Parfrey PS. Cardiac Disease in Chronic Uremia: Pathogenesis. *Adv. Renal Replacement Therapy* 4: 194-211, 1997.
- Macdougall IC, Lewis NP, Saunders Mg, et al: Long-term cardiorespiratory effects on amelioration of renal anaemia by erythropoetin. *Lancet* 335:489-493,1990.
- Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E: Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 5:39-44, 1990.
- Mall G, Rambausek M, Neumeister A, Kollmer S, Vetterlein F, Ritz E: Myocardial Interstitial fibrosis in experimental uremia- Implication for cardiac compliance. *Kidney Int* 33:804-811, 1988.
- Malluche HH, Ritz E, Lange PH, et al. Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 9:355-362, 1976.
- Martin KJ, Hruska KA, Freitag JJ, Klahr S, Slatopolsky E: The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N Engl J Med* 301:1092-1098, 1979.

- Massry SG and Sogorzewski M: Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 14:219-231,1994
- Massry SG, Smogorzewski, The heart in uremia. *Semin Nephrol* 16(3):214-221, 1996.
- Massry SG, Smogorzewski M, et al. Parathyroid hormone, chronic renal failure and the liver. *Kidney Int.* 52[suppl 62]: S 5-7, 1997.
- Montalban C,Garcia-Unzueta MT, De Francisco AL, Amado JA. Serum interleukin-6 in renal osteodystrophy: relationship with serum PTH and bone remodeling markers. *Horm Metab Res* 31(1):14-17, 1999.
- Moss DW, Whitby LG: A simplified heat-inactivation curves of alkaline phosphatase isoenzymes in serum. *Clin Chem Acta* 61:63-71, 1975.
- Nappi S, Saha H, Virtanen V et al: Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Cardiology* 93(4):229-233, 2000.
- NKF – DOQI Clinical Practice Guidelines. Hemodialysis Adequacy. Peritoneal Dialysis Adequacy. *Am.J Kidney Dis* 30(suppl.2):S1-136, 1997.

- Ohara N, Hiramatsu K, Shigematsu S, et al.: Effect of parathyroid hormone on left ventricular diastolic function in patients with primary hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 21(1-3):63-66, 1995.
- Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent M, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 11:1277-1285, 1996.
- Perna AF, Smogorzewski M, Massry SG: Effects of verapamil on the abnormalities in fatty acid oxidation of myocardium. *Kidney Int* 36:453-457, 1989
- Piovesan A, Molineri N, Casasso F et al. Left Ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50(3):321-328, 1999.
- Qing DP, Ding H, Vadgama J et al: Elevated myocardial cytosolic calcium impairs insulin-like growth factor-1-stimulated protein synthesis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10:84-92, 1999.
- Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J. Clin Endocrinol Metab.* 75: 145-150, 1992

- Raine AE, Seymour AML, Roberts AFC, et al: Impairment of cardiac function and energetics in experimental renal failure. *J Clin Invest* 92:2934-2940, 1993.
- Raue F. Increased incidence of cardiovascular diseases in primary hiperparathyroidism – a cause for more aggressive treatment? *European J. Clin. Investigation* 28: 277-278, 1998.
- Rigatto C, Foley RN, Kent GM et al: Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplant* 70(4): 570-575, 2000
- Rosalki SB. Biochemical markers of bone turnover. *Int J Clin Pract* 52(4):255-256, 1998.
- Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56:383-392, 1999.
- Sato S, Ohta M, Kawaguchi Y, Okada H, et al: Effects of parathyroidectomy on left ventricular mass in patients with hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 21:67-71, 1995.
- Savage DD, Levy D, Danneberg AL, et al. Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity [the Framingham Study]. *Am J Cardiol* 65:371, 1990

- Schiller NB. Two-dimensional echocardiographic determination of ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation* 84:1280-1287, 1991.
- Schluter KD and Piper HM: Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res* 37(1):34-41, 1998.
- Schluter K, Katzer C, Frischkopf K et al: Expression, release and biological activity of parathyroid hormone-related peptide from coronary endothelial cells. *Circ Res* 86(9):946-951, 2000.
- Silver J and Naveh-Many T: Regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion. *Semin Nephrol.* 14(2):175-194, 1994.
- Silver J, Kilav R, Sela-Brown A, Naveh-Many T: Molecular Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 14:626-628, 2000.
- Slatopolsky E, Delmez JÁ.: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 23(2):229-236, 1994.
- Slatopolsky E, Brown A, Dusso A: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 56(suppl.73):S14-19, 1999.

- Smogorzewski M, Perna AF, Borum PR, Massry SG: Fatty acid oxidation in the myocardium: effects of parathyroid hormone and CRF. *Kidney Int* 34:797-803,1988.
- Smogorzewski M, Tian J, Massry SG: Down-regulation of PTH-PTHrP receptor of heart in CRF: role of $[Ca^{2+}]_i$. *Kidney Int* 47:1182-1186, 1992.
- Smogorzewski M, Zayed M, Zhang Y-B, et al: Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol* 264:H1998-H2006, 1993
- Smogorzewski M and Massry,SG: Role of parathyroid hormone. *Kidney Int* 52 (suppl.62): S12-S14, 1997.
- Solal MEC, Sebert JL, Boudailliez B et al: Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialysed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 516-524, 1991.
- Stefenelli T, Abela C, Frank H et al: Time course of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy. *Surgery* 121(2):157-161, 1997 .

- Stefenelli T, Abela C, Frank H et al: Cardiac Abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 82:106-112, 1997b.
- Stewart GA, Foster J, Cowan M, Rooney E, McDonagh T, Dargie HJ, Rodger SC, Jardine AG : Echocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 56:2248-2253, 1999.
- Symons C, Fortune F, Greenbaum RA, Danolone P: Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy and hyperparathyroidism: an association. *Br Heart J* 54:539-542, 1985.
- Thomé FS, Gonçalves LFS, Manfro RC, et al: Insuficiência Renal Crônica. In: BARROS E, MANFRO RC, THOMÉ FS, GONÇALVE LFS. Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento. 2ª edição, Porto Alegre, ARTMED, 1999, pp 429.
- Tian J, Smogorzewski M, Kedes L, Massry SG: Parathyroid hormone related protein receptor messenger RNA is present in my tissues besides the kidney. *Am J Nephrol* 13:210-213,1993
- Torres A, Lorenzo V, Hernandez D et al: Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47:1434-1442, 1995

- Ureña P, Kong X-F, Abou-Samra A-B, Juppner H et al: Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissue. *Endocrinology* 133:617-623,1993
- Ureña P, Kubrusky M, Mannstadt M, et al: The renal PTH-PTHrP receptor is down-regulated in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 45:605-611,1994.
- Ureña P, Hruby M, Ferreira a, Ang KS, De Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7(3):506-512, 1996.
- Ureña P, De Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 55(6):2141-2156, 1999.
- US Renal Data System 1998, Annual Data Report. VI. Causes of Death. *Am J Kidney Dis* 32(2): S81-S88, (suppl.1), 1998.
- USRDS: Cormorbid conditions and correlations with mortality risk among 3.399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 20:32-38(suppl.2), 1992

- Wang M, Hercz G, Sherrard DJ et al: Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminium toxicity. *Am J Kidney Dis* 26:836-844, 1995.
- Warnok DG: Uremic acidosis. *Kidney Int* 34:278, 1988.
- Warnok DG: Uremic: Chronich Renal Failure. In: BENNET JC E PLUM F. Cecil Textbook of Medicine. 20^a edição, WB Saunders Company, London, 1996, pp 556.
- Withold W, Monitoring of bone turnover biological, preanalytical and technical criteria in the assessment of biochemical markers. *Eur J Clin Biochem* 34(10): 785-799, 1996.
- Wei JY. Age and the cardiovascular system. *New Engl J Med* 327:1735-1739, 1992.
- Zhang Y-B, Smogorzewski M, Ni Z, Massry SG: Altered cytosolic calcium homeostasis in rat cardiac myocytes in CRF. *Kidney Int* 45:1113-1119, 1994.
- Lemmila/98

ANEXO I

Protocolo de Coleta dos Dados

Protocolo nº:

Registro HCPA:

• NOME:

Clínica de HD:

• D.N. (idade):

Sexo:

Cor:

• Peso:

Altura:

IMC:

• Doença de base:

data do diagnóstico:

• Diagnósticos secundários:

• Uso de vitamina D: ()sim ()não

níveis de PTH prévios:

dose atual:

tempo de uso:

motivo do uso:

• Uso de Eritropoietina: ()sim ()não

níveis de anemia prévios (Ht dos 3 últimos meses):

dose atual:

tempo de uso:

• Outros medicamentos ou drogas utilizadas:

Ferro EV: Período:

Outros:

- tabagismo: ()sim ()não quantidade:

- álcool: ()sim ()não quantidade:

• PTx: ()sim ()não Data:

• Tx renal prévio: ()sim ()não data:

Diálise prévia ao Tx: ()sim ()Não

Modalidade: _____ Tempo: _____(meses)

• HAS: atual: ()sim ()não

• HAS prévia: ()sim ()não; Tempo sem HAS até a Eco: _____(meses)

• Drogas anti-hipertensivas/dose:

1.

2.

3.

• Níveis pressóricos: (3 últimas sessões de HD):

Variação

peso:

___/___/___ : P.A. pré-HD: ___/___ P.A pós-HD: ___/___ ; _____

___/___/___ : P.A. pré-HD: ___/___ P.A pós-HD: ___/___ ; _____

___/___/___ : P.A. pré-HD: ___/___ P.A pós-HD: ___/___ ; _____

OBS: Separadamente, está a média da P.A. dos últimos 6 meses antes da Eco.

• Tempo em Hemodiálise na execução da Ecocardiografia: _____ (meses).

- **Ecocardiografia:** data:/...../..... P.A.: ____/____
 No dia da ECO: P.A. pré-HD: ____/____ P.A. pós-HD: ____/____
 Peso pré-HD: _____ Peso pós-HD: _____; Variação: _____

Avaliação ecocardiográfica:

- Função Sistólica: - diâmetro diastólico:
 - diâmetro sistólico:
 - fração de ejeção:
 - encurtamento fracional:
 - estresse parietal circunferencial:
- Função diastólica: - velocidade da onda E:
 - velocidade da onda A:
 - Tempo de desaceleração (onda E):
 - Tempo de desaceleração isovolumétrico:
 - Morfologia do fluxo de veias pulmonares:
 - Modo-M colorido de fluxo de via de entrada de VE:

Massa do ventrículo esquerdo (MVE)

Índice de massa ventricular IMVE:

OBS:

- **Exames Bioquímicos e Hematológicos:**

1) Da rotina dos pacientes:

a). Dosagens dos últimos 24 meses:

- PTH (molécula intacta):
- Colesterol:
- Triglicerídeos
- Fosfatase Alcalina:
- Alumínio sérico:

b). Dosagens dos últimos 12 meses:

- Uréia e Creatinina, para avaliação do Kt/V e TRU:
- Albumina:

c). Dosagens nos últimos 8 meses (colocar a média):

- hematócrito
- Hemoglobina:
- ferro sérico:
- Cálcio
- fósforo
- produto cálcio x fósforo:
- provas de função hepática: TGO: _____ TGP: _____

d). Outros, últimos valores pré Ecografia: Na: _____; K: _____;
 Glicemia: _____; CO₂: _____; Ác. Úrico: _____; Ferritina: _____.

2) Avaliação específica:

a) Fosfatase alcalina:

b) Fração óssea da fosfatase alcalina:

- Outros exames/procedimentos relevantes (por indicação clínica):

ANEXO II

Termo de Consentimento

Eu, _____ pelo presente consentimento pós-informação, declaro que fui informado, de forma clara e detalhada, dos objetivos e da justificativa do estudo **“Hiperparatireoidismo e Função Miocárdica em Pacientes Adultos com Insuficiência Renal Crônica Terminal Mantidos em Terapia de Substituição com Hemodiálise Crônica”**.

Os objetivos deste estudo são:

1. Avaliar a influência do hormônio da paratireóide na função cardíaca de pacientes com insuficiência renal crônica terminal em tratamento com hemodiálise.
2. Avaliar, também, a influência de outros fatores independentes, tais como hipertensão arterial sistêmica, anemia, uso de eritropoietina recombinante humana e dislipidemia, na função do miocárdio destes pacientes.

Os exames laboratoriais que serão realizados fazem parte de exames da rotina (mensal, trimestral ou semestral) de avaliação dos pacientes em tratamento com hemodiálise na unidade do HCPA, incluindo o PTH. Também o ecocardiograma segue uma regulamentação federal (portaria 2042/96) que determina que este exame seja realizado com periodicidade anual nestes pacientes.

O presente estudo não envolve riscos ou ônus ao paciente. Os desconfortos são mínimos ou ausentes. Os pacientes envolvidos neste estudo não obterão nenhum benefício financeiro por dele participarem, mas estarão contribuindo para o melhor tratamento e prevenção das complicações cardíacas secundárias à doença renal crônica.

Fui igualmente informado:

- Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta em relação à presente pesquisa;
- Da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuação de meu cuidado e tratamento;
- Do caráter confidencial das informações relacionadas com minha privacidade;
- Da disponibilidade de tratamento médico caso existam complicações observadas por esta pesquisa;
- De que não terei despesas por participar do estudo.

Eu voluntariamente concordo em participar no estudo: **“Hiperparatireoidismo e Função Miocárdica em Pacientes Adultos com Insuficiência Renal Crônica Terminal Mantidos em Terapia de Substituição com Hemodiálise Crônica”**.

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

Data: ___/___/___

ANEXO III

DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS do Grupo Total

| | N | Média ± DP | mediana | Perce- ntil 25 | Perce- ntil 75 | Mínimo | Máximo |
|-----------------------------|----|---------------|---------|-------------------|-------------------|--------|--------|
| DADOS CLÍNICOS: | | | | | | | |
| IDADE (anos) | 41 | 44,9 ± 11 | | | | 18 | 61 |
| IMC (Kg/m ²) | 41 | 23,7 ± 4 | | | | 16,2 | 34,4 |
| PAS_6M (mmHg) | 41 | 140 ± 26 | | | | 98 | 208 |
| PAD_6M (mmHg) | 41 | 84 ± 12 | | | | 62 | 112 |
| T.HD-Eco (meses) | 41 | 58 ± 42 | | | | 3 | 186 |
| DADOS LABORATORIAIS: | | | | | | | |
| iPTH (pg/ml) | 41 | 381,4 ± 412,2 | 281,3 | 96,4 | 514,9 | 10,0 | 2001,0 |
| F. Alcalina (U/l) | 41 | 331,8 ± 274,6 | 242,0 | 154,4 | 476,4 | 77,3 | 1491,5 |
| Última FA (U/l) | 41 | 362,8 ± 265,5 | 273,0 | 166,3 | 521,0 | 83,0 | 1222,0 |
| FA-fração óssea (U/l) | 41 | 285,8 ± 225,6 | 211,0 | 119,0 | 416,8 | 57,0 | 950,0 |
| Cálcio (mg/dl) | 41 | 9,1 ± 1,2 | 9,0 | 8,5 | 9,7 | 5,8 | 11,3 |
| Fósforo (mg/dl) | 41 | 5,8 ± 1,6 | 5,8 | 4,6 | 7,0 | 2,0 | 8,7 |
| P. Ca x P | 41 | 52,8 ± 17,2 | 52,6 | 39,6 | 61,4 | 21,2 | 88,5 |
| Hemoglobina (g/dl) | 41 | 9,7 ± 1,6 | 9,40 | 8,50 | 10,60 | 7,20 | 13,90 |
| Hematócrito (%) | 41 | 29,7 ± 4,6 | 28,0 | 26,0 | 32,3 | 22,0 | 39,0 |
| Albumina (g/dl) | 41 | 4,0 ± 0,3 | 4,1 | 3,7 | 4,2 | 3,2 | 4,6 |
| Colesterol (mg/dl) | 41 | 166,3 ± 40,7 | 155,5 | 135,7 | 200,6 | 113,0 | 256,7 |
| Triglicerídeos mg/dl | 41 | 183,7 ± 117,0 | 143,5 | 114,9 | 219,5 | 44,0 | 656,0 |
| Fe (mcg%) | 40 | 63,3 ± 20,0 | 62,1 | 45,1 | 78,9 | 31 | 104 |
| Alumínio (µg/l) | 37 | 2,7 ± 1,7 | 2,5 | 1,9 | 3,0 | 0,5 | 9,9 |
| KT/V | 41 | 1,3 ± 0,3 | 1,2 | 1,1 | 1,4 | 0,9 | 2,2 |

PAS-6M e PAD-6M: PA sistólica e diastólica por 6 meses; T. HD-Eco: tempo de hemodiálise até a Ecocardiografia; iPTH: paratormônio; FA: fosfatase alcalina; Pr. CaXP: produto cálcio X fósforo; medidas de adequação da diálise: Kt/V (depuração fracionada da uréia em relação ao seu volume de distribuição) e TRU (taxa de redução da uréia).

ANEXO IV

DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS NOS DIFERENTES GRUPOS:

DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS NO Grupo I

| Variáveis | N | Média | Desvio Padrão | Mediana | Percentil 25 | Percentil 75 | Mínimo | Máximo |
|--------------------------|----|-------|---------------|---------|--------------|--------------|--------|--------|
| IDADE (anos) | 10 | 47,8 | 13 | 52 | 40 | 58 | 18 | 60 |
| IMC (Kg/m ²) | 10 | 23,2 | 4,5 | 22,2 | 20,5 | 25,7 | 16,2 | 32,5 |
| PAS_6M (mmHg) | 10 | 136,8 | 16,4 | 139,5 | 131,7 | 146,1 | 100 | 157,7 |
| PAD_6M (mmHg) | 10 | 79,6 | 9,6 | 80,6 | 76,9 | 84,5 | 59,2 | 93,3 |
| T.HD-Eco (meses) | 10 | 57,5 | 43,6 | 56 | 17 | 72 | 3 | 144 |
| iPTH (pg/ml) | 10 | 28,2 | 23,4 | 18,6 | 12,5 | 30,2 | 10 | 82 |
| F. Alcalina (U/l) | 10 | 162,5 | 83,8 | 138,6 | 107,3 | 191 | 77,3 | 358 |
| última FA (U/l) | 10 | 234,5 | 131,8 | 202,5 | 116 | 295 | 100 | 520 |
| FA – fração óssea (U/l) | 10 | 166 | 121,8 | 133,5 | 85 | 220 | 57 | 458 |
| Calcio (mg/dl) | 10 | 9,6 | 0,8 | 9,6 | 9 | 9,8 | 8,6 | 11,2 |
| Fósforo (mg/dl) | 10 | 4,8 | 1,7 | 4,6 | 4,1 | 5,5 | 2 | 8,7 |
| Pr.Ca x P (8meses) | 10 | 45 | 14,8 | 44,6 | 36,7 | 51,8 | 18,7 | 73 |
| Pr.Ca x P (12 meses) | 10 | 47,5 | 17,5 | 45,2 | 37,6 | 53,1 | 21,2 | 87,3 |
| Hemoglobina (g/dl) | 10 | 9,6 | 2 | 8,9 | 8,1 | 10,6 | 7,4 | 13,9 |
| Hematócrito (%) | 10 | 29,1 | 5 | 27,5 | 25 | 32 | 23 | 39 |
| Albumina (g/dl) | 10 | 3,8 | 0,4 | 3,7 | 3,5 | 4 | 3,3 | 4,4 |
| Colesterol (mg/dl) | 10 | 155,7 | 30,2 | 148,3 | 139 | 170,3 | 119 | 207 |
| Triglicerídeos (mg/dl) | 10 | 146,9 | 46,9 | 141,3 | 116,5 | 166 | 74,5 | 245,3 |
| Ferro sérico (mcg%) | 9 | 65,6 | 26,2 | 63 | 42 | 92,8 | 31 | 94,4 |
| Alumínio (µg/l) | 8 | 3,2 | 1,8 | 2,7 | 2,2 | 3,4 | 1,8 | 7,4 |
| Kt/V | 10 | 1,4 | 0,3 | 1,3 | 1,1 | 1,5 | 1 | 2,2 |
| TRU (%) | 8 | 68,6 | 9,9 | 68,3 | 59,2 | 77,5 | 56,6 | 82 |

PAS-6M e PAD-6M: PA sistólica e diastólica por 6 meses; T. HD-Eco: tempo de hemodiálise até a Ecocardiografia; iPTH: paratormônio; FA: fosfatase alcalina; Pr. CaXP: produto cálcio X fósforo; medidas de adequação da diálise: Kt/V (de purificação fracionada da uréia em relação ao seu volume de distribuição) e TRU (taxa de redução da uréia).

ANEXO V

DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS No Grupo II

| Variáveis | N | Média | Desvio Padrão | Mediana | Percentil 25 | Percentil 75 | Mínimo | Máximo |
|--------------------------|----|-------|---------------|---------|--------------|--------------|--------|--------|
| IDADE (anos) | 10 | 48,1 | 10,1 | 50 | 43 | 56 | 27 | 61 |
| IMC (Kg/m ²) | 10 | 25,5 | 3,9 | 25,1 | 22,5 | 27,5 | 19,5 | 32,4 |
| PAS_6M (mmHg) | 10 | 148,6 | 15,7 | 148,6 | 133,9 | 156,7 | 126,7 | 174,4 |
| PAD_6M (mmHg) | 10 | 86 | 11,4 | 86,9 | 76,9 | 91,6 | 69,4 | 103,3 |
| T.HD-Eco (meses) | 10 | 54,7 | 36,3 | 46,5 | 30 | 92 | 9 | 110 |
| iPTH (pg/ml) | 10 | 147,6 | 54,1 | 125,3 | 115,3 | 153 | 101,2 | 278 |
| F. Alcalina (U/l) | 10 | 316,8 | 428,4 | 152,3 | 127,3 | 204,3 | 99 | 1491,5 |
| última FA (U/l) | 10 | 323,6 | 366,3 | 139 | 114 | 524 | 83 | 1222 |
| FA – fração óssea (U/l) | 10 | 246,9 | 285,4 | 105 | 81 | 383 | 61 | 950 |
| Calcio (mg/dl) | 10 | 9,6 | 1,4 | 10,1 | 8,7 | 10,5 | 6,6 | 11,3 |
| Fósforo (mg/dl) | 10 | 6,6 | 1,5 | 6,9 | 5,4 | 7,5 | 3,3 | 8,6 |
| Pr.Ca x P (8meses) | 10 | 63 | 19,4 | 68 | 54,5 | 75,3 | 27,8 | 89,7 |
| Pr.Ca x P (12 meses) | 10 | 63,2 | 19,6 | 65,8 | 52,3 | 77,4 | 29,2 | 88,5 |
| Hemoglobina (g/dl) | 10 | 9,6 | 1,5 | 9,5 | 8,8 | 10,3 | 7,2 | 12,3 |
| Hematócrito (%) | 10 | 29,3 | 5,1 | 28,5 | 26 | 32 | 22 | 39 |
| Albumina (g/dl) | 10 | 4,1 | 0,3 | 4,2 | 4,1 | 4,4 | 3,4 | 4,6 |
| Colesterol (mg/dl) | 10 | 190,3 | 56 | 217,5 | 133,3 | 238,5 | 113 | 256,7 |
| Triglicerídeos (mg/dl) | 10 | 304,7 | 175,3 | 339,3 | 190 | 370,7 | 44 | 656 |
| Ferro sérico (mcg%) | 10 | 67,4 | 20 | 64,6 | 53,7 | 79 | 38,3 | 104 |
| Alumínio (µg/l) | 9 | 3,2 | 2,6 | 2,5 | 2,3 | 2,8 | 1,1 | 9,9 |
| Kt/V | 10 | 1,2 | 0,2 | 1,1 | 1 | 1,3 | 1 | 1,4 |
| TRU (%) | 9 | 60,8 | 7,3 | 58,5 | 54,8 | 69,1 | 53,1 | 70,8 |

PAS-6M e PAD-6M: PA sistólica e diastólica por 6 meses; T. HD-Eco: tempo de hemodiálise até a Ecocardiografia; iPTH: paratormônio; FA: fosfatase alcalina; Pr. CaXP: produto cálcio X fósforo; medidas de adequação da diálise: Kt/V (depuração fracionada da uréia em relação ao seu volume de distribuição) e TRU (taxa de redução da uréia).

ANEXO VI

DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS NO Grupo III

| Variáveis | N | Média | Desvio Padrão | Mediana | Percentil 25 | Percentil 75 | Mínimo | Máximo |
|--------------------------|----|-------|---------------|---------|--------------|--------------|--------|--------|
| IDADE (anos) | 21 | 42 | 10,8 | 42 | 35 | 48 | 25 | 60 |
| IMC (Kg/m ²) | 21 | 23 | 3,8 | 23,1 | 20,4 | 25 | 16,9 | 34,4 |
| PAS_6M (mmHg) | 21 | 134,4 | 16,4 | 137,2 | 123,3 | 144,8 | 105 | 172,3 |
| PAD_6M (mmHg) | 21 | 79,5 | 9,6 | 80,8 | 74,4 | 86,7 | 60,2 | 93,9 |
| T.HD-Eco (meses) | 21 | 58,9 | 44,9 | 54 | 24 | 88 | 7 | 186 |
| iPTH (pg/ml) | 21 | 661 | 408 | 514 | 393 | 817 | 281 | 2001 |
| F. Alcalina (U/l) | 21 | 419,5 | 206,3 | 384,7 | 270 | 497,5 | 179 | 996 |
| última FA (U/l) | 21 | 442,6 | 239 | 334 | 253 | 570 | 154 | 967 |
| FA – fração óssea (U/l) | 21 | 361,3 | 211,1 | 267 | 207 | 492 | 113 | 871 |
| Calcio (mg/dl) | 21 | 8,7 | 1 | 8,6 | 8,3 | 9,2 | 5,8 | 11,1 |
| Fósforo (mg/dl) | 21 | 5,8 | 1,3 | 5,9 | 5,2 | 6,9 | 3,4 | 7,7 |
| Pr.Ca x P (8meses) | 21 | 51 | 14,8 | 51,8 | 40,1 | 61 | 28,5 | 85,9 |
| Pr.Ca x P (12 meses) | 21 | 50,3 | 14,3 | 52,6 | 40,2 | 58 | 26,4 | 86,1 |
| Hemoglobina (g/dl) | 21 | 9,8 | 1,4 | 9,4 | 8,7 | 10,6 | 7,9 | 12,3 |
| Hematócrito (%) | 21 | 30,2 | 4,3 | 29 | 27 | 33 | 25 | 38 |
| Albumina (g/dl) | 21 | 4 | 0,3 | 4,1 | 4 | 4,2 | 3,2 | 4,5 |
| Colesterol (mg/dl) | 21 | 160 | 33,2 | 155,5 | 136,5 | 174 | 121,5 | 254,7 |
| Triglicerídeos (mg/dl) | 21 | 143,6 | 53,7 | 131 | 108,3 | 179,5 | 71,5 | 244 |
| Ferro sérico (mcg%) | 20 | 61,8 | 16,8 | 61,1 | 46 | 78,3 | 36,3 | 85,3 |
| Alumínio (µg/l) | 19 | 2,2 | 0,9 | 2,2 | 1,8 | 3 | 0,5 | 3,5 |
| Kt/V | 21 | 1,2 | 0,2 | 1,2 | 1,1 | 1,3 | 0,9 | 1,6 |
| TRU (%) | 21 | 64,5 | 6,7 | 63,8 | 60,7 | 68,8 | 50,8 | 75,2 |

PAS-6M e PAD-6M: PA sistólica e diastólica por 6 meses; T. HD-Eco: tempo de hemodiálise até a Ecocardiografia; iPTH: paratormônio; FA: fosfatase alcalina; Pr. CaXP: produto cálcio X fósforo; medidas de adequação da diálise: Kt/V (depuração fracionada da uréia em relação ao seu volume de distribuição) e TRU (taxa de redução da uréia).

ANEXO VII

PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS NO GRUPO TOTAL.

| Variáveis | n | Média ± DP | Mediana | Percentil 25 | Percentil 75 | Mínimo | Máximo |
|--------------------------|----|--------------|---------|--------------|--------------|--------|--------|
| Aorta (cm) | 41 | 3.4 ± 0.4 | 3.5 | 3.2 | 3.7 | 2.6 | 4.2 |
| Atrio Esquerdo (cm) | 40 | 3.9 ± 0.7 | 3.8 | 3.5 | 4.3 | 2.4 | 5.9 |
| DDVD (cm) | 34 | 2.3 ± 0.4 | 2.4 | 2.0 | 2.6 | 1.5 | 3.2 |
| ES (cm) | 41 | 1.2 ± 0.2 | 1.2 | 1.0 | 1.3 | 0.8 | 1.8 |
| DDVEd (cm) | 41 | 4.8 ± 0.7 | 4.8 | 4.4 | 5.3 | 3.5 | 6.4 |
| PP (cm) | 41 | 1.0 ± 0.2 | 1.1 | 0.9 | 1.1 | 0.8 | 1.4 |
| DSVEs (cm) | 41 | 3.0 ± 0.6 | 2.9 | 2.6 | 3.2 | 1.7 | 5.1 |
| E.Fracional | 41 | 40.2 ± 13.3 | 38.8 | 36.4 | 42.3 | 15.0 | 88.0 |
| MassaVE (g) | 41 | 204.1 ± 67.5 | 193.0 | 162.0 | 246.0 | 86.8 | 369.0 |
| iMVE (g/m ²) | 41 | 119.1 ± 41.3 | 111.9 | 90.1 | 141.5 | 44.1 | 234.7 |
| EDV (ml) | 41 | 112.5 ± 39.2 | 106.0 | 85.5 | 134.0 | 51.0 | 209.0 |
| volume sistólico | 41 | 74.9 ± 28.0 | 68.4 | 57.8 | 91.9 | 26.0 | 162.0 |
| Fração Ejeção (%) | 40 | 67.7 ± 9.0 | 67.9 | 65.9 | 72.5 | 40.4 | 85.6 |
| Onda E (cm) | 40 | 79.9 ± 31.2 | 70.3 | 59.8 | 94.9 | 37.1 | 206.7 |
| T. Desac. (ms) | 40 | 0.2 ± 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.1 | 0.4 |
| Onda A (cm) | 40 | 80.6 ± 21.4 | 77.7 | 66.5 | 88.1 | 45.3 | 146.7 |
| Onda S (cm) | 40 | 59.1 ± 14.9 | 57.6 | 51.5 | 67.2 | 30.3 | 113.0 |
| Onda D (cm) | 40 | 51.0 ± 15.3 | 49.6 | 41.6 | 55.3 | 26.8 | 110.0 |
| Onda E/A | 40 | 1.0 ± 0.4 | 0.9 | 0.8 | 1.3 | 0.5 | 1.9 |
| Onda S/D | 40 | 1.2 ± 0.4 | 1.2 | 0.9 | 1.5 | 0.3 | 2.3 |
| Reverso A (cm) | 40 | 31.2 ± 8.7 | 28.9 | 25.8 | 35.7 | 15.6 | 64.4 |
| TRIV (ms) | 35 | 0.2 ± 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.9 |
| SV2/RV5 (ECG) | 37 | 30.5 ± 10.9 | 30.0 | 22.0 | 37.5 | 14.0 | 58.0 |

DDVD: diâmetro diastólico do Ventrículo Direito; DDVEd: Diâmetro diastólico do Ventrículo Esquerdo; DDVEs: Diâmetro sistólico do VE; ES: espessamento septal (interventricular); PP: espessamento da parede posterior do VE; E.Fracional: Encurtamento fracional; Massa VE: iMVE: índice de massa do VE; EDV: volume diastólico final; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; SV2/RV5: Dados do ECG

ANEXO VIII

PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS NOS DIFERENTES GRUPOS:

PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS NO GRUPO I

| | N | Média | Desvio Padrão | Mediana | Percentil 25 | Percentil 75 | Mínimo | Máximo |
|--------------------------|----|-------|---------------|---------|--------------|--------------|--------|--------|
| Aorta (cm) | 10 | 3,4 | 0,4 | 3,4 | 3,3 | 3,7 | 2,6 | 4,1 |
| Atrio Esquerdo (cm) | 9 | 3,9 | 0,8 | 3,7 | 3,6 | 3,8 | 2,9 | 5,9 |
| DDVD (cm) | 8 | 2,2 | 0,6 | 2,3 | 1,8 | 2,6 | 1,5 | 3,1 |
| ES (cm) | 10 | 1,3 | 0,3 | 1,3 | 1,2 | 1,4 | 0,8 | 1,8 |
| DDVEd (cm) | 10 | 4,7 | 0,8 | 4,7 | 4,4 | 5,2 | 3,5 | 6 |
| PP (cm) | 10 | 1 | 0,1 | 1 | 0,9 | 1,1 | 0,8 | 1,2 |
| DSVEs (cm) | 10 | 3 | 0,8 | 2,7 | 2,5 | 3,3 | 2,2 | 5,1 |
| E.Fracional (%) | 10 | 41 | 19 | 39,6 | 29,5 | 42,7 | 15 | 86 |
| MassaVE (g) | 10 | 193,8 | 50,2 | 185,5 | 162 | 215 | 127 | 297 |
| iMVE (g/m ²) | 10 | 116,4 | 38,7 | 111,2 | 91,1 | 118,1 | 75,3 | 212,6 |
| EDV (ml) | 10 | 108,2 | 39,3 | 104,5 | 88 | 127 | 51 | 180 |
| volume sistólico | 10 | 68,2 | 26,3 | 60,3 | 56 | 89,5 | 26 | 118 |
| Fração de Ejeção (%) | 9 | 67,9 | 9,7 | 69,8 | 66 | 72,4 | 51 | 84,4 |
| Onda E (cm) | 9 | 79,2 | 21,8 | 87,9 | 78,6 | 94,8 | 37,1 | 96,3 |
| T. Desac. (ms) | 9 | 230 | 62 | 230 | 170 | 260 | 160 | 350 |
| Onda A (cm) | 9 | 80,3 | 26,1 | 72,3 | 65,4 | 82,3 | 49 | 137 |
| Onda S (cm) | 9 | 61,4 | 20,7 | 57,8 | 52,8 | 62,4 | 40,8 | 113 |
| Onda D (cm) | 9 | 42,8 | 11,2 | 39,6 | 38,5 | 44,9 | 26,8 | 67,3 |
| Onda E/A | 9 | 1 | 0,4 | 1,2 | 0,7 | 1,2 | 0,6 | 1,6 |
| Onda S/D | 9 | 1,5 | 0,4 | 1,5 | 1,2 | 1,6 | 0,8 | 2,1 |
| Reverso A (cm) | 9 | 26,3 | 6,1 | 25,5 | 24,5 | 31,6 | 15,6 | 34,8 |
| TRIV (ms) | 7 | 298 | 318 | 130 | 90 | 635 | 75 | 867 |
| SV2/RV5 (ECG) | 9 | 29 | 13,6 | 25,5 | 18 | 34,5 | 14 | 58 |

DDVD: diâmetro diastólico do Ventrículo Direito; DDVEd: Diâmetro diastólico do Ventrículo Esquerdo; DDVEs: Diâmetro sistólico do VE; ES: espessamento septal (interventricular); PP: espessamento da parede posterior do VE; E.Fracional: Encurtamento fracional; Massa VE: iMVE: índice de massa do VE; EDV: volume diastólico final; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; SV2/RV5: Dados do ECG

ANEXO IX

PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS NO GRUPO II

| | N | Média | Desvio Padrão | Mediana | Percentil 25 | Percentil 75 | Mínimo | Máximo |
|--------------------------|----|-------|---------------|---------|--------------|--------------|--------|--------|
| Aorta (cm) | 10 | 3,6 | 0,4 | 3,7 | 3,2 | 3,9 | 2,9 | 4,2 |
| Atrio Esquerdo (cm) | 10 | 3,8 | 0,5 | 3,9 | 3,4 | 4,3 | 3,1 | 4,3 |
| DDVD (cm) | 10 | 2,3 | 0,5 | 2,4 | 2 | 2,6 | 1,6 | 3,2 |
| ES (cm) | 10 | 1,2 | 0,1 | 1,3 | 1,2 | 1,3 | 1 | 1,5 |
| DDVEd (cm) | 10 | 5,2 | 0,5 | 5,2 | 5 | 5,3 | 4,3 | 6,1 |
| PP (cm) | 10 | 1,1 | 0,1 | 1,1 | 0,9 | 1,2 | 0,8 | 1,2 |
| DSVEs (cm) | 10 | 3,2 | 0,5 | 3,1 | 2,8 | 3,2 | 2,6 | 4,3 |
| E.Fracional (%) | 10 | 38,3 | 5,3 | 38,4 | 37 | 40,6 | 25,6 | 46,7 |
| MassaVE (g) | 10 | 231 | 45 | 225 | 208 | 263 | 163 | 313 |
| iMVE (g/m ²) | 10 | 124 | 29 | 122 | 99 | 143 | 84 | 174 |
| EDV (ml) | 10 | 128,4 | 30,1 | 127 | 116 | 135 | 84,9 | 187 |
| volume sistólico | 10 | 86,3 | 18,5 | 82,3 | 77,9 | 97,9 | 60,8 | 123 |
| Fração de Ejeção (%) | 10 | 67,9 | 7,2 | 68,3 | 66,6 | 71,6 | 49,9 | 77,9 |
| Onda E (cm) | 10 | 66,1 | 18,2 | 62,6 | 55,4 | 71,8 | 39,1 | 101,8 |
| T. Desac. (ms) | 10 | 260 | 59 | 280 | 210 | 310 | 150 | 320 |
| Onda A (cm) | 10 | 77,4 | 18,9 | 78,8 | 71,8 | 84,4 | 45,3 | 112,3 |
| Onda S (cm) | 10 | 58,1 | 13,7 | 55,9 | 46,1 | 67,4 | 41,8 | 80,9 |
| Onda D (cm) | 10 | 48,6 | 7,9 | 50,9 | 46,4 | 52,6 | 34,6 | 60,4 |
| Onda E/A | 10 | 0,9 | 0,3 | 0,8 | 0,7 | 1,1 | 0,5 | 1,3 |
| Onda S/D | 10 | 1,3 | 0,5 | 1,1 | 0,9 | 1,3 | 0,8 | 2,3 |
| Reverso A (cm) | 10 | 34,5 | 12,7 | 31,7 | 26,5 | 36 | 22,2 | 64,4 |
| TRIV (ms) | 9 | 130 | 21 | 122 | 113 | 145 | 108 | 167 |
| SV2/RV5 (ECG) | 9 | 27,3 | 9,1 | 26,5 | 20,5 | 31 | 17 | 43 |

DDVD: diâmetro diastólico do Ventrículo Direito; DDVEd: Diâmetro diastólico do Ventrículo Esquerdo; DDVEs: Diâmetro sistólico do VE; ES: espessamento septal (interventricular); PP: espessamento da parede posterior do VE; E.Fracional: Encurtamento fracional; Massa VE: iMVE: índice de massa do VE; EDV: volume diastólico final; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; SV2/RV5: Dados do ECG

ANEXO X

PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS NO GRUPO III:

| | N | Média | Desvio Padrão | Mediana | Percentil 25 | Percentil 75 | Mínimo | Máximo |
|--------------------------|----|-------|---------------|---------|--------------|--------------|--------|--------|
| Aorta (cm) | 21 | 3,4 | 0,4 | 3,3 | 3,1 | 3,7 | 2,7 | 4,2 |
| Atrio Esquerdo (cm) | 21 | 3,9 | 0,7 | 3,9 | 3,6 | 4,3 | 2,4 | 5,4 |
| DDVD (cm) | 16 | 2,3 | 0,4 | 2,4 | 2,1 | 2,5 | 1,5 | 3 |
| ES (cm) | 21 | 1,2 | 0,2 | 1,2 | 1 | 1,2 | 0,8 | 1,6 |
| DDVEd (cm) | 21 | 4,7 | 0,8 | 4,6 | 4,2 | 5 | 3,7 | 6,4 |
| PP (cm) | 21 | 1 | 0,2 | 1,1 | 0,9 | 1,1 | 0,8 | 1,4 |
| DSVEs (cm) | 21 | 2,9 | 0,5 | 2,9 | 2,6 | 3,2 | 1,7 | 4,2 |
| E.Fracional (%) | 21 | 40,7 | 13,2 | 37,7 | 36 | 43,3 | 19,3 | 88 |
| MassaVE (g) | 21 | 196,4 | 81,3 | 188 | 131 | 250 | 86,8 | 369 |
| iMVE (g/m ²) | 21 | 118 | 48,4 | 107,4 | 80,1 | 150,7 | 44,1 | 234,7 |
| EDV (ml) | 21 | 107 | 42,4 | 97,8 | 79 | 118 | 58,1 | 209 |
| volume sistólico | 21 | 72,6 | 31,8 | 63,9 | 49,8 | 83 | 27,4 | 162 |
| Fração de Ejeção (%) | 21 | 67,6 | 9,8 | 67,6 | 65 | 73,9 | 40,4 | 85,6 |
| Onda E (cm) | 21 | 86,7 | 37,5 | 68,7 | 63,4 | 98,5 | 48,6 | 206,7 |
| T. Desac. (ms) | 21 | 236 | 58 | 230 | 190 | 260 | 130 | 360 |
| Onda A (cm) | 21 | 82,2 | 21,3 | 78,6 | 67,5 | 89,7 | 56,6 | 146,7 |
| Onda S (cm) | 21 | 58,6 | 13,2 | 58,4 | 53,7 | 68,6 | 30,3 | 80,2 |
| Onda D (cm) | 21 | 55,7 | 18 | 53 | 45,6 | 58,3 | 33,8 | 110 |
| Onda E/A | 21 | 1,1 | 0,4 | 0,9 | 0,8 | 1,3 | 0,5 | 1,9 |
| Onda S/D | 21 | 1,2 | 0,4 | 1,1 | 0,9 | 1,4 | 0,3 | 1,8 |
| Reverso A (cm) | 21 | 31,8 | 6,6 | 29 | 26,1 | 37,7 | 21,4 | 41,7 |
| TRIV (ms) | 19 | 150 | 176 | 105 | 83 | 112 | 52 | 817 |
| SV2/RV5 (ECG) | 19 | 32,7 | 10,3 | 31 | 24 | 43,5 | 18,5 | 53,5 |

DDVD: diâmetro diastólico do Ventrículo Direito; DDVEd: Diâmetro diastólico do Ventrículo Esquerdo; DDVEs: Diâmetro sistólico do VE; ES: espessamento septal (interventricular); PP: espessamento da parede posterior do VE; E.Fracional: Encurtamento fracional; Massa VE: iMVE: índice de massa do VE; EDV: volume diastólico final; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; SV2 /RV5: Dados do ECG

ANEXO XI

| Modelo 5: Variável dependente: IMVE | | | | |
|--|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| variáveis independentes | | G Total n=40 | G I + G II n=19 | G III n=21 |
| | ? média ± DP | p | p | p |
| iPTH | 381 ± 412 | .0207* | .5659 | .0126* |
| Hemoglobina | 9,7 ± 1,6 | .0662 | .2018 | .5354 |
| PAD | 81 ± 10 | .1625 | .8483 | .1735 |
| idade | 44,9 ± 11,3 | .0855 | .2415 | .5666 |
| IMC | 23,7 ± 4,1 | .0860 | .1059 | .3285 |
| | | R ² : .3264 | R ² : .3541 | R ² : .4935 |

*: p<0,05