

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

**ALTERAÇÕES ULTRA-ESTRUTURAIS DO MIOCÁRDIO
DETERMINADAS PELA HIPOXEMIA CRÔNICA
SECUNDÁRIA À ANEMIA DECORRENTE DA
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

Tese de Doutorado

Péricles Serafim Sarturi

Porto Alegre

2007

PÉRICLES SERAFIM SARTURI

**ALTERAÇÕES ULTRA-ESTRUTURAIS DO MIOCÁRDIO
DETERMINADAS PELA HIPOXEMIA CRÔNICA
SECUNDÁRIA À ANEMIA DECORRENTE DA
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

Porto Alegre

2007

PÉRICLES SERAFIM SARTURI

**ALTERAÇÕES ULTRA-ESTRUTURAIS DO MIOCÁRDIO
DETERMINADAS PELA HIPOXEMIA CRÔNICA
SECUNDÁRIA À ANEMIA DECORRENTE DA
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

**Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas: Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Medicina**

Orientador: Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro

Porto Alegre

2007

DEDICATÓRIAS

**Aos meus filhos Péricles, Giovanna e
Juliana pela compreensão e estímulo**

Aos meus pais Antônio e Gentila (in memorium)

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos a todos os que contribuíram para a elaboração dessa tese, em particular:

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo apoio e oportunidade.

Ao Prof. Dr. Roberto Ceratti Manfro, orientador dessa tese, pela confiança, incentivo, colaboração, sem as quais não teria sido possível a execução desse trabalho.

Ao Prof. Dr. José Rafael Rosito Coiro, pelo auxílio e ensinamentos de histologia cardíaca.

Aos Profs. Norberto Toazza Duda e Rogério Tadeu Tumelero, pela eficiente colaboração na coleta de material para a realização desse estudo.

A Dra. Fabiana Piovesan, amiga dedicada de todas as horas, pela colaboração espontânea e valiosa.

Ao Dr. Alexandre Pereira Tognon, pela inestimável colaboração na análise estatística.

Ao Dr. Rudah Jorge, pelo estímulo e apoio.

SUMÁRIO

Introdução.....	09
1.1- Coração.....	12
1.2 - Músculo cardíaco.....	15
1.3 - Células miocárdicas.....	16
1.4 - Sarcômero.....	18
1.5 - Proteínas contráteis: actina e miosina.....	20
1.6 - Processo contrátil.....	23
2 - Fisiopatologia da isquemia do miocárdio.....	25
3 - Fisiologia e fisiopatologia da anemia na doença renal crônica.....	30
4 - Epidemiologia da doença cardíaca na doença renal crônica.....	32
5 - Hemoglobina e doença renal crônica.....	34
6 - Anemia, hipertrofia ventricular esquerda e doença renal crônica	36
7 - Síndrome da anemia cardio-renal.....	41
Referências Bibliográficas.....	43
Objetivos.....	55
Artigo.....	56
Anexos.....	81

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1 - Avaliação laboratorial dos paciente urêmicos de acordo com a presença ou ausência de anemia.....	76
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho de corte de músculo cardíaco.....	16
Figura 2 - Fibra miocárdica.....	20
Figura 3 - Relação estrutural do filamento fino (actina) com o filamento grosso (miosina).....	21
Figura 4 - Representação dos componentes do filamento fino.....	22
Figura 5 - Representação tridimensional do filamento grosso.....	23
Figura 6 - Seqüência dos eventos moleculares da contração miocárdica.	25
Figura 7 - Esquema simplificado do efeito da isquemia leve sobre o metabolismo celular.....	29
Figura 8 - Hipótese relacionada a tensão de parede aos padrões de hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e excêntrica.....	39
Figura 9 - Alterações hemodinâmicas induzidas pela anemia.....	40

ARTIGO

Figura 1 - Fotomicrografias.....	77
Figura 2 - Correlação de Pearson entre o número de mitocôndrias com a hemoglobina e o hematócrito. (N=16).....	78
Figura 3 - Correlação de Pearson entre o número de mitocôndrias com a hemoglobina e o hematócrito. (N=14).....	79
Figura 4 - Correlação de Pearson entre o número de mitocôndrias com a hemoglobina e o hematócrito. (N=4).....	80

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	- trifosfato de adenosina
ADP	- difosfato de adenosina
AMP	- monofosfato de adenosina
NAD	- nicotinamida adenina dinucleotídeo
Ht	- hematócrito
Hgb	- hemoglobina
H ⁺	- próton
Mg ⁺⁺	- magnésio
ml	- mililitro
m ²	- metro quadrado
g%	- gramas por cento
%	- taxa de porcentagem
μm	- micrômetro
TN-I	- troponina – I
TN-C	- troponina – C
TN-T	- troponina – T
Pi	- fosfato inorgânico
Ca ⁺⁺	- cálcio
PK	- fosfocreatina
mm	- milímetro
nm	- nanômetro

I. INTRODUÇÃO

O envolvimento cardíaco na uremia é comum, heterogêneo e importante causa de morbidade e mortalidade cardíaca em pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal. É uma entidade clínica complexa devido a diversos fatores que participam de alguma forma na sua patogênese, sendo que estes podem ser divididos em relacionados à uremia e não relacionados à uremia. Os relacionados à uremia são a anemia, hiperparatireoidismo secundário, hiperhomocisteinemia, fatores protrombóticos, fístula artério-venosa, doença vascular adquirida, alterações volêmicas, aumento do produto cálcio-fósforo, sobrecarga de alumínio, sobrecarga de ferro, deposição de β_2 microglobulina, desnutrição e estado inflamatório. Os principais fatores não relacionados à uremia são a idade, sedentarismo, diabetes melito, tabagismo, hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, dislipidemia e história familiar (1).

A anemia, o aumento da área cardíaca e a mortalidade elevada tem sido reconhecidas como componentes da síndrome urêmica há mais de 150 anos. Um considerável grupo de evidências, a maioria advindos do final da década passada, tem demonstrado que todos os três fatores estão estreitamente associados. Estudos observacionais sugerem que os três fatores podem ser parte de uma adaptação inadequada na cascata fisiopatológica, que freqüentemente ocorre com

o declínio da função renal. O ponto inicial desta cascata, a anemia, começa a desenvolver-se na maioria dos pacientes bem antes do início da insuficiência renal crônica terminal, tipicamente mas não universalmente quando a taxa de filtração glomerular declina entre 25 e 50 ml/min/1,73 m² (2,3).

Uma ótima oxigenação dos tecidos é necessária para a sua integridade. Se um dos participantes falhar nesta união de tarefas, os outros terão que realizar alguma atividade compensatória. No caso da anemia da insuficiência renal crônica terminal, ao coração é requisitado propiciar uma circulação hiperdinâmica, na condição de compensar a capacidade de transporte reduzida de oxigênio. Especificamente, a viscosidade do sangue diminuída, a vasodilatação hipóxica, a atividade simpática, a fístula arterio-venosa e a taquicardia, forçam o coração a aumentar o débito cardíaco substancialmente na maioria destes pacientes. Obviamente há um preço a pagar por tais alterações crônicas e profundas no metabolismo, na perfusão e na carga de trabalho do coração (4-6).

A quantidade de oxigênio liberada para um órgão ou tecido é dependente de diferentes fatores. Os hemodinâmicos (fluxo sanguíneo e sua distribuição), capacidade de transporte de oxigênio (concentração de hemoglobina) e extração de oxigênio (diferença na saturação de oxigênio entre o sangue arterial e venoso). Os fatores não hemodinâmicos incluem o aumento da produção de eritropoietina para estimular a eritropoiese e aumentar a extração de oxigênio. Esta é alcançada pela diminuição da afinidade entre o oxigênio e a hemoglobina demonstrada pelo deslocamento da curva de dissociação oxigênio-hemoglobina para a direita, o que possibilita uma grande liberação de oxigênio pelos eritrócitos. Esta afinidade diminuída do oxigênio pela hemoglobina é mediada pelo aumento da concentração

de 2,3 difosfoglicerato, apesar de outros fatores tais como temperatura aumentada ou diminuição do pH poderem também ser operacionais (7).

O débito cardíaco aumentado é o principal fator hemodinâmico, mediado pela pós-carga diminuída, pela pré-carga aumentada e pelo efeito inotrópico e cronotrópico positivo. A pós-carga diminuída é devida a vasodilatação e resistência vascular reduzida como uma consequência da viscosidade do sangue diminuída, vasodilatação induzida pela hipóxia e atividade aumentada do óxido nítrico (8). A vasodilatação também envolve o recrutamento da microcirculação e no caso de anemia crônica a estimulação da angiogênese. Com a diminuição da pós-carga, o retorno venoso e o enchimento do ventrículo esquerdo ficam aumentados, levando a um aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e mantendo o trabalho cardíaco e a fração de ejeção aumentados. O elevado trabalho cardíaco é devido a contratilidade aumentada do ventrículo esquerdo atribuída ao aumento da concentração de catecolaminas e aos fatores inotrópicos não dependentes das catecolaminas. Além disso, a frequência cardíaca está aumentada na anemia, devido ao aumento da atividade simpática e ao estímulo hipóxico dos quimiorreceptores (8,9). Em longo prazo, estas alterações hemodinâmicas levam ao aumento gradual da área cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda (6). Mesmo na ausência de doença cardiovascular, a anemia severa, com concentração de hemoglobina inferior a 4 a 5 g%, leva a instalação da insuficiência cardíaca (9). Na insuficiência renal crônica terminal, a hipertrofia ventricular esquerda determinada por vários fatores, levando a fibrose intersticial intensa, a alteração na função diastólica e usualmente a pobre reversibilidade (10-12). O aumento crônico do débito cardíaco contribui para a remodelação das artérias elásticas centrais, tais

como a aorta e as artérias carotídeas comum. Este remodelamento consiste principalmente do alargamento das artérias e espessamento compensatório da camada íntima e da camada média das artérias. Estas alterações geométricas são acompanhadas por enrijecimento arterial e conseqüente aumento da pressão arterial sistólica, contribuindo para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda e perfusão coronariana anormal (13-15).

O tratamento da anemia renal está sendo revolucionado nas duas últimas décadas com a introdução da eritropoietina humana recombinante. Esta diminuiu muito as necessidades transfusionais no manejo da anemia decorrente da insuficiência renal crônica terminal (16). As recomendações atuais sugerem que se mantenha a concentração de hemoglobina alvo entre 11 e 12 g%, correspondendo à hematócrito entre 33 e 36%. Para tal sugere-se o uso de eritropoietina humana recombinante e formulação de ferro endovenoso (17). Estudos observacionais sugerem que com a correção da anemia ocorre redução na taxa de mortalidade e hospitalização nos pacientes em diálise (18,19). Progressos substanciais tem sido feitos no tratamento da anemia renal, contudo, a concentração de hemoglobina ideal, e a ocasião ideal da intervenção permanece em aberto (20,21).

1.1 Coração

A função primordial do coração é contrair-se ritmicamente bombeando o sangue pelo sistema circulatório. Suas paredes são constituídas de três túnicas: a íntima, ou endocárdio; a média, ou miocárdio; e a externa, ou pericárdio. A região central fibrosa do coração, chamada imprópriamente de esqueleto fibroso, serve de ponto

de ancoragem para as válvulas, além de ser também o local de origem e inserção das células musculares cardíacas.

O endocárdio é o homólogo da íntima dos vasos sanguíneos, é constituído por endotélio que repousa sobre uma camada subendotelial delgada de tecido conjuntivo frouxo que contém fibras elásticas e colágenas bem como algumas células musculares lisas. Conectando o miocárdio a camada sub-endotelial, existe uma camada de tecido conjuntivo, que contém veias, nervos e ramos do sistema de condução elétrica do coração (células de Purkinje).

O miocárdio é a mais espessa das túnicas do coração e consiste em células musculares cardíacas organizadas em camadas que envolvem as câmaras do coração como uma espiral complexa. Um número grande destas camadas se insere no esqueleto cardíaco fibroso. O arranjo destas células musculares é extremamente variado, de modo que mesmo em um corte histológico de uma área pequena são vistas células orientadas em muitas direções.

O coração está coberto externamente por um epitélio pavimentoso simples que se apóia em uma fina camada de tecido conjuntivo que constitui o epicárdio. A camada subepicárdica de tecido conjuntivo frouxo contém veias, nervos e gânglios nervosos. O tecido gorduroso que geralmente envolve o coração se acumula nesta camada. O epicárdio corresponde ao folheto visceral do pericárdio, membrana serosa que envolve o coração. Entre o folheto visceral (epicárdio) e o folheto parietal existe uma quantidade pequena de fluido que facilita os movimentos cardíacos.

O esqueleto cardíaco é composto de tecido conjuntivo denso. Seus principais componentes são o septo membranoso, o trígono fibroso e o ânulo fibroso. Estas

estruturas são formadas por um tecido conjuntivo denso com fibras de colágeno grossas orientadas em várias direções. Nódulos de cartilagem fibrosa são encontrados em certas regiões desse esqueleto fibroso.

As válvulas cardíacas consistem em um arcabouço central de tecido conjuntivo denso, revestido em ambos os lados por uma camada de endotélio. As bases das válvulas são presas aos anéis fibrosos do esqueleto cardíaco.

O coração possui um sistema próprio para gerar um estímulo rítmico que é espalhado por todo o miocárdio. Este sistema é constituído por dois nodos localizados no átrio, o nodo sinusal e o nodo atrioventricular, e pelo feixe atrioventricular. Este feixe se origina do nodo do mesmo nome e se ramifica para os ventrículos. As células do sistema gerador e condutor do impulso do coração estão funcionalmente conectadas através de junções do tipo comunicantes. O nodo sinusal é composto por uma massa de células musculares cardíacas especializadas. São células fusiformes, menores do que as células musculares do átrio, e possuem menor quantidade de miofibrilas. O nodo atrioventricular é semelhante ao nodo sinusal, suas células, porém, ramificam-se e emitem projeções citoplasmáticas em várias direções, formando uma rede.

O feixe atriovertricular origina-se do nodo do mesmo nome e, no seu início, é formado por células semelhantes aquelas do nodo. Mais distalmente, estas células tornam-se maiores e adquirem uma forma característica sendo chamadas de fibras de Purkinje que possuem um ou dois núcleos centrais e citoplasma rico em mitocôndrias e glicogênio. As miofibrilas são escassas e restritas à periferia do citoplasma. Após trajeto no tecido subepicárdico, os ramos do feixe atrioventricular se subdividem e penetram na espessura do ventrículo, tornando-se

intramiocárdicos. Este arranjo é importante porque permite que o estímulo penetre nas camadas mais internas da musculatura do ventrículo.

Ramos de atividade simpática e parassimpática contribuem para a inervação do coração e formam um plexo extenso na sua base. Células nervosas ganglionares e fibras nervosas estão presentes nas regiões próximas aos nodos sinoatrial e atrioventricular. Embora esses nervos não afetem a geração dos batimentos cardíacos, processo atribuído ao nodo sinoatrial, eles afetam o ritmo do coração em várias situações. A estimulação parassimpática diminui os batimentos cardíacos, enquanto a estimulação simpática os estimula (22).

1.2 Músculo cardíaco

O tecido muscular é constituído por células alongadas, que contêm grande quantidade de filamentos citoplasmáticos de proteínas contráteis, geradoras das forças necessárias para a contração desse tecido, utilizando a energia contida nas moléculas de ATP.

As células musculares têm origem mesodérmica, e sua diferenciação ocorre pela síntese de proteínas filamentosas. De acordo com suas características morfológicas e funcionais, distinguem-se os tipos de tecido muscular. O músculo estriado cardíaco, cujas células também apresentam estrias transversais, é formado por células alongadas e ramificadas, que se unem por intermédio dos discos intercalares, estruturas encontradas exclusivamente no músculo cardíaco (Figura 1). A contração das células musculares cardíacas é involuntária, vigorosa e rítmica (23).

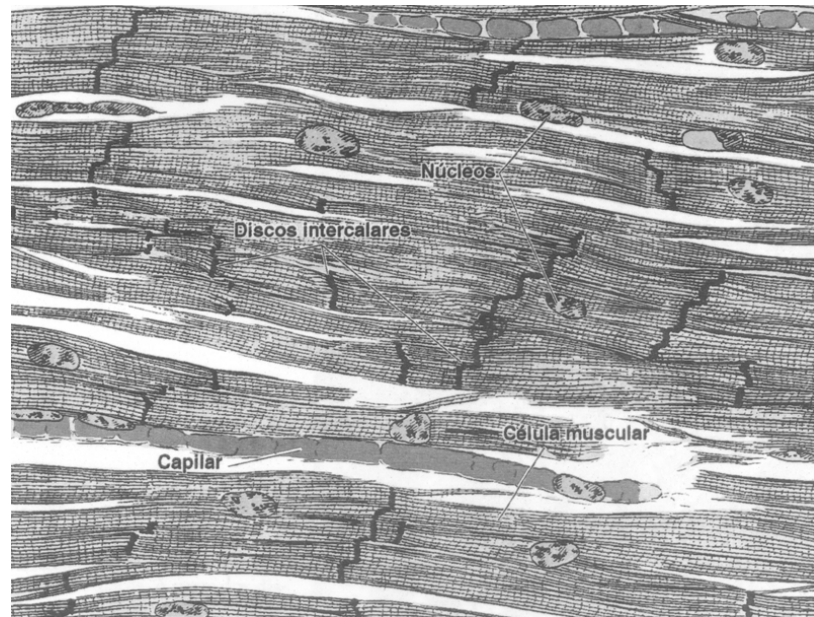


Figura 1. Desenho de um corte de músculo cardíaco. Observar os núcleos celulares centrais, as células musculares ramificadas, as estriações transversais e os discos intercalares. Adaptado de Junqueira LC e Carneiro J, 2004.

1.3 Células miocárdicas

O músculo do coração é constituído por células alongadas e ramificadas, com aproximadamente 15 μm de diâmetro por 85 a 100 μm de comprimento, que se prendem por meio de junções intercelulares complexas. Essas células apresentam estriações transversais e as fibras cardíacas possuem apenas um ou dois núcleos centralmente localizados. As fibras cardíacas são circundadas por uma delicada bainha de tecido conjuntivo, que contém abundante rede de capilares sanguíneos.

Uma característica exclusiva do músculo cardíaco é a presença de linhas transversais fortemente coráveis que aparecem em intervalos irregulares ao longo das células. Estes discos intercalares são complexos juncionais encontrados na interface de células musculares adjacentes. Essas junções aparecem como linhas retas ou exibem um aspecto em escada. Nas partes em escada, distinguem-se

duas regiões: a parte transversal, que cruza a fibra em ângulo reto, e a parte lateral, cursando paralelamente aos miofilamentos. Nos discos intercalares encontram-se três especializações juncionais principais: zônula de adesão, desmossomas e junções comunicantes. As zônulas de adesão, a principal especialização da membrana da parte transversal do disco, estão presentes também nas partes laterais e servem para ancorar os filamentos de actina dos sarcômeros terminais. Os desmossomas unem às células musculares cardíacas, impedindo que elas se separem durante a atividade contrátil. Nas partes laterais dos discos encontram-se junções comunicantes responsáveis pela continuidade iônica entre as células musculares vizinhas. Do ponto de vista funcional, a passagem de íons permite que cadeias de células musculares se comportem como se fossem um sincício, pois o sinal para a contração passa como uma onda de uma célula para a outra (24).

O músculo cardíaco contém numerosas mitocôndrias, que ocupam aproximadamente 40% do volume citoplasmático, o que reflete o intenso metabolismo aeróbico desse tecido. O músculo cardíaco armazena ácidos graxos sob a forma de triglicerídeos encontrados nas gotículas lipídicas do citoplasma de suas células. Existe pequena quantidade de glicogênio, que fornece glicose quando há necessidade. As células musculares cardíacas podem apresentar grânulos de lipofucsina, localizados principalmente próximos às extremidades dos núcleos celulares. A lipofucsina é um pigmento que aparece nas células que não se multiplicam e têm vida longa. As fibras cardíacas apresentam grânulos secretores recobertos por membrana, medindo 0,2 a 0,3 μm e localizados próximos aos núcleos celulares, na região do aparelho de Golgi. Esses grânulos são abundantes nas células musculares do átrio esquerdo (cerca de 600 grânulos por célula) mas

ocorrem também no átrio direito e nos ventrículos. São grânulos que contêm a molécula precursora do peptídeo atrial natriurético, hormônio que atua nos rins aumentando a eliminação de sódio e água (25).

No coração existe uma rede de células musculares cardíacas modificadas, acopladas às outras células musculares do órgão, que têm papel importante na geração e condução do estímulo cardíaco, de tal modo que as contrações dos átrios e ventrículos ocorrem em determinada seqüência, permitindo ao coração exercer com eficiência sua função de bombeamento do sangue.

As fibras miocárdicas são arranjadas em forma de sincício com discos intercalares no final de cada célula. Os miócitos têm um núcleo central, 40 a 100 μm de comprimento e 10 a 20 μm de diâmetro. Cada célula é composta de numerosas fibrilas, as quais representam uma longa cadeia de sarcômeros, que por sua vez representam a unidade contrátil do músculo cardíaco. Devido à grande demanda metabólica do coração e à necessidade contínua de suprimento de fosfatos de alta energia para a contração, existem numerosas mitocôndrias entre as miofibrilas (26).

1.4 Sarcômero

O sarcômero é composto de dois filamentos intercalados: o filamento grosso constituído de moléculas de miosina e o filamento fino de moléculas de actina. A interação bioquímica e biofísica ocorre em locais precisos dos filamentos de actina e miosina agregando-os e, dessa forma, gerando força e encurtamento do músculo.

Morfologicamente, as fibrilas organizadas em sarcômeros adjacentes fornecem o aspecto estriado da fibra cardíaca. A densidade relativa de cada banda do sarcômero permite identificar a localização das proteínas contráteis, isto é, de actina e miosina.

Os filamentos de miosina constituem a banda A, escura e localizada no centro do sarcômero. Seu comprimento é constante, cerca de 1,5 μm . Os filamentos de miosina estão presos entre si num ponto central que aparece morfológicamente como a denominada linha M. Ligam-se também às linhas Z através de uma proteína denominada titina. Intercalando-se com a miosina estão os filamentos de actina, com cerca de 1,0 μm de comprimento, presos às extremidades dos sarcômeros, definidas pela linha escura Z. Essa linha marca respectivamente o fim de um sarcômero e o início do seguinte, de tal forma que representa a fronteira da unidade funcional contrátil da fibra miocárdica, isto é, o sarcômero.

A distância Z-Z varia durante o ciclo cardíaco, entre 2,2 μm e 1,5 μm , dependendo do grau de distensão da fibra: diastólica final ou sistólica final, respectivamente (Figura 2).

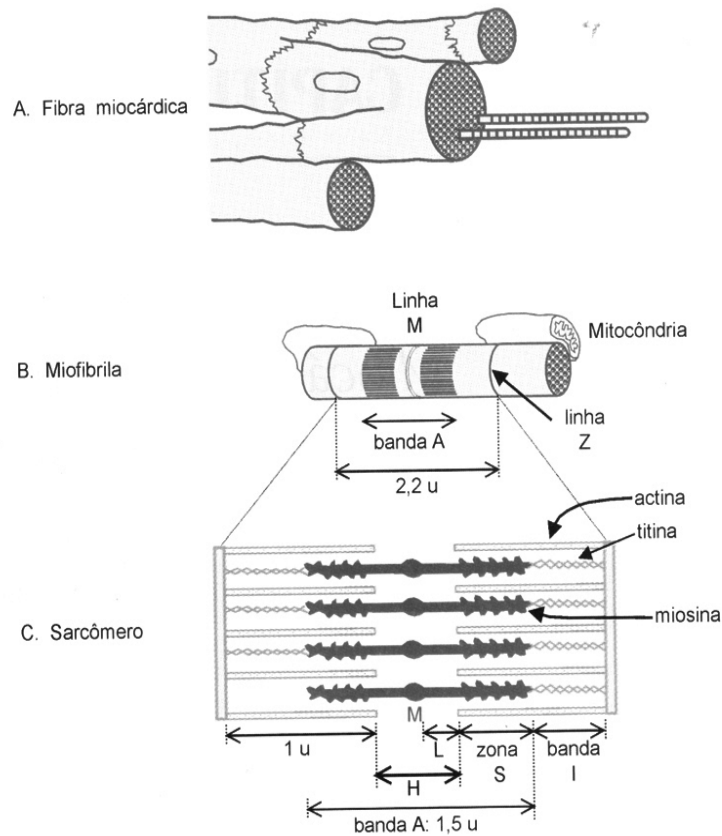


Figura 2. Fibra miocárdica. A) Estrutura observada à microscopia óptica. B) Ultra-estrutura demonstrada em secção longitudinal à microscopia eletrônica. C)) Representação esquemática do sarcômero. Adaptado de Silva MR e colaboradores., 2000.

1.5 Proteínas contráteis: actina e miosina

As proteínas contráteis do músculo cardíaco são duas: a actina e a miosina. Anteriormente analisamos sua disposição morfológica, que é fundamental para a eficiência da contração. A proximidade anatômica dessas proteínas é necessária para que ocorram os processos bioquímicos e biofísicos. Cada filamento tem características que serão descritas a seguir e estão ilustradas na Figura 3.

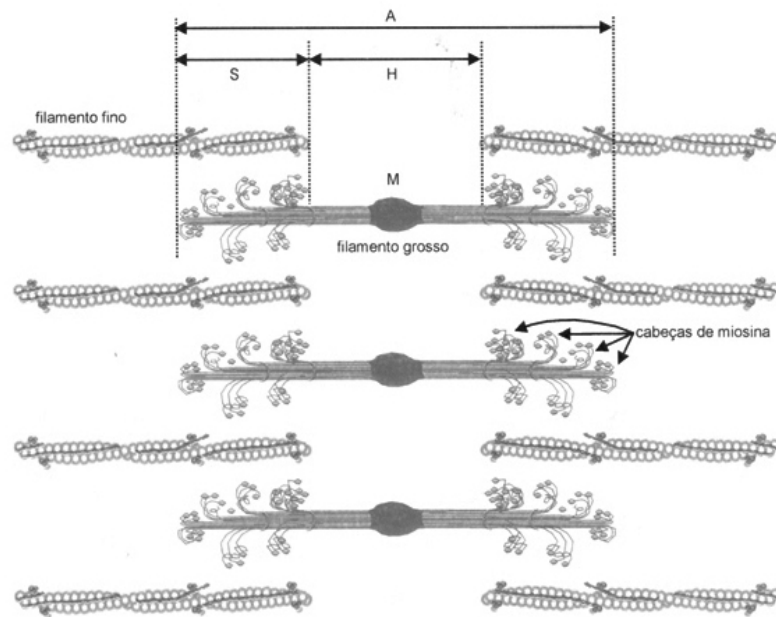


Figura 3 - Relação estrutural do filamento fino (actina) com o filamento grosso (miosina). Adaptado de Silva MR e colaboradores, 2000.

Actina: o denominado filamento fino compreende duas cadeias de moléculas globulares de actina dispostas lado a lado, helicoidalmente. Ao longo dessa cadeia duas outras proteínas reguladoras, não contráteis, se dispõem: a troponina e a tropomiosina (Fig 4). As moléculas de tropomiosina são longas, contêm duas subunidades e se dispõem longitudinalmente entre as duas cadeias globulares de actina. A troponina é globular e se liga à tropomiosina em intervalos regulares, que coincidem com os pontos de cruzamento da dupla hélice de actina. A troponina é composta de três subunidades denominadas troponina I, C e T, respectivamente inibição, contração e ligação (Figura 4). A troponina T serve como proteína de ligação entre o complexo da troponina e a tropomiosina. A troponina C liga o íon cálcio disponível para iniciar a contração e desativa a ação inibitória realizada pela troponina I.

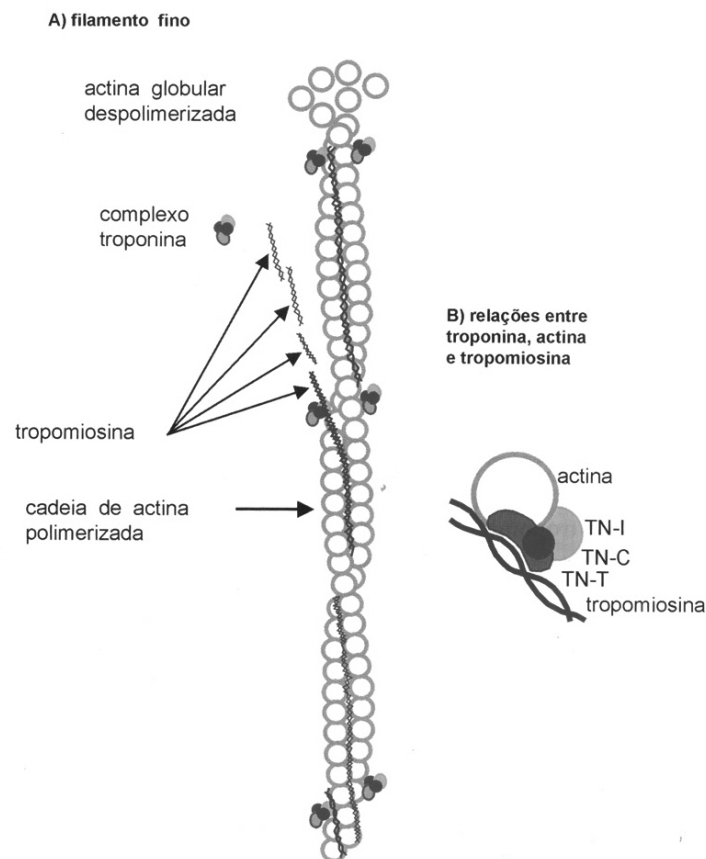


Figura 4. A) Representação dos componentes do filamento fino. B) Detalhe das subunidades da troponina (TN-I, TN-C, TN-T) e sua relação com o glóbulo da actina e tropomiosina. Adaptado de Silva MR e colaboradores, 2000.

Miosina: o denominado filamento grosso é composto por algumas centenas de moléculas de miosina paralelamente agrupadas. Caracteriza-se por um conjunto de filamentos alongados em forma de haste (meromiosina leve), que termina em saliências laterais globulares ou cabeças (meromiosina pesada) (Figura 5). Essa projeção globular constitui o principal componente da miosina, que irá interagir com o filamento fino no processo da contração.

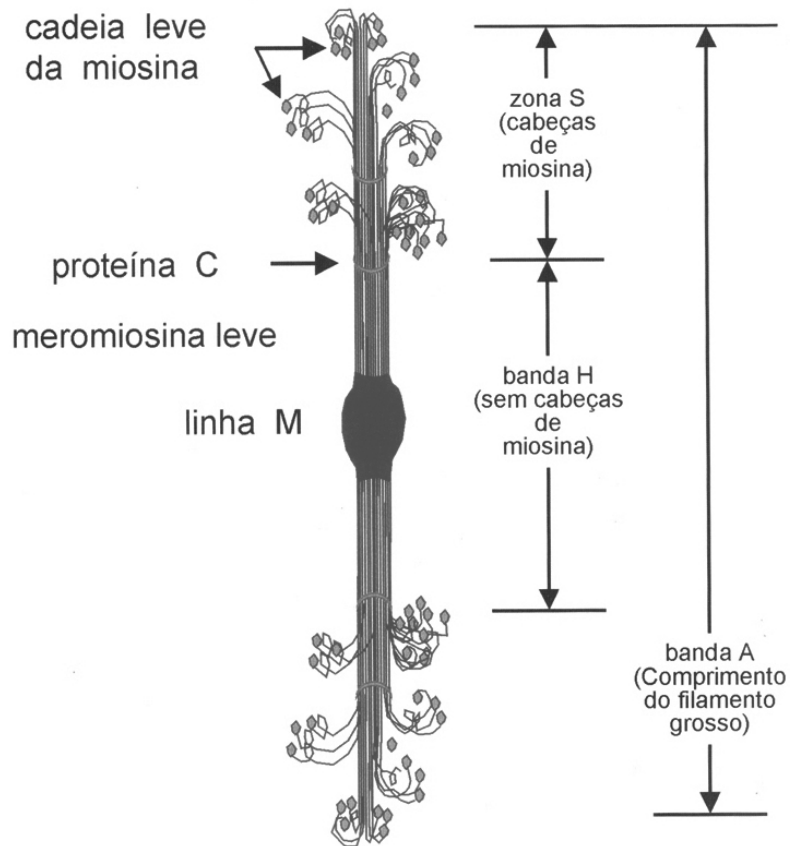


Figura 5. Representação tridimensional do filamento grosso.
Adaptado de Silva MR e colaboradores, 2000.

1.6 Processo contrátil

Quando o estímulo proveniente do nó sinusal chega à superfície da célula miocárdica, uma série de eventos seqüências e ordenados se inicia, sendo o movimento do íon cálcio o principal elemento de ligação entre o processo elétrico e a ativação mecânica dos elementos contráteis no sarcômero. A ativação mecânica é obtida pela ligação do cálcio a troponina C, a qual funcionalmente se sobrepõe ao complexo inibitório da interação actina-miosina, isto é, ao complexo troponina I-tropomiosina. O cálcio ligado à troponina C produz uma alteração estrutural dessa

proteína, de tal forma que a tropomiosina se torce profundamente entre os sulcos da dupla hélice das moléculas de actina. Esse movimento muda a configuração do complexo troponina-tropomiosina, de tal forma a expor áreas específicas da actina susceptíveis de ligação eletrostática com as cabeças da miosina. Essa ligação permite a atividade da actomiosina ATPase sobre o complexo miosina-ATP, iniciando assim o processo contrátil. À medida que a onda de despolarização se espalha, ocorre a excitação individual das células, havendo a troca iônica ao longo do sarcolema e no interior do sistema transtubular de membrana. O influxo do cálcio iônico através do sarcolema-membrana transtubular ocorre durante a fase dois do potencial de ação. Quando a corrente de despolarização no sistema T atinge a cisterna terminal, o cálcio depositado no retículo sarcoplasmático é também liberado para o sarcoplasma. A descarga de cálcio rapidamente se difunde para os sarcômeros, onde se liga de forma específica ao receptor protéico da troponina C sobre o filamento fino (actina) na região de cruzamento com o filamento grosso (miosina).

A energia proveniente da hidrólise do ATP permite que as cabeças da miosina puxem o filamento fino em direção ao centro do sarcômero. Dessa forma, ocorre o desenvolvimento de força e o encurtamento da fibra miocárdica. Em seqüência ao processo de contração inicia-se o relaxamento. O cálcio rapidamente se desliga da troponina C e retorna ao retículo sarcoplasmático, utilizando um gasto mínimo de energia. O complexo inibitório troponina I-tropomiosina assume a posição anterior, distorcendo a hélice da actina. Após a hidrólise do ATP restam os metabólitos ADP e fosfato inativo, havendo nesse momento o desligamento e a retração das cabeças

de miosina à posição inicial. Ocorre o relaxamento, isto é, o retorno do sarcômero ao comprimento inicial (27) (Figura 6).

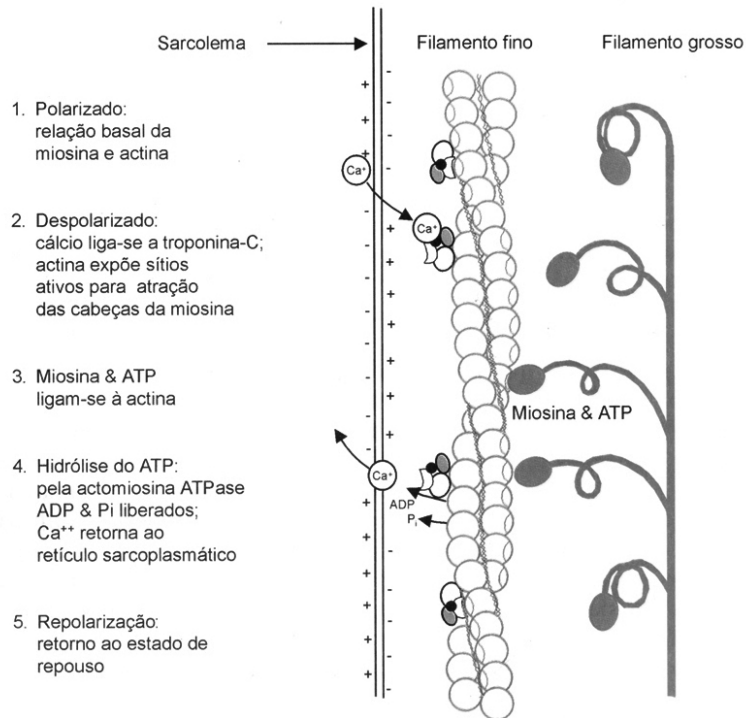


Figura 6. Seqüência dos eventos moleculares da contração miocárdica. Adaptado de Silva MR e colaboradores, 2000.

2. Fisiopatologia da isquemia do miocárdio

A isquemia representa uma inadequação entre o suprimento e a demanda de oxigênio no miocárdio. Quando temporárias a oferta inadequada e a decorrente disfunção das células miocárdicas não resultam em dano celular significativo. Em condições de isquemia crítica, aguda ou prolongada, haverá dano irreversível às células miocárdicas (28).

A isquemia miocárdica pode gerar amplo espectro de alterações bioquímicas, estruturais e funcionais nas células da musculatura estriada do coração, dependendo de sua intensidade, duração e rapidez de instalação. Assim, a oferta inadequada de oxigênio, de início insidioso, crônico e de leve intensidade, condiciona uma série de modificações do metabolismo celular dos miócitos, que diferem das alterações decorrentes de uma perda aguda de oferta de oxigênio as células do miocárdio, em decorrência de oclusão coronária aguda. Esse fato ajuda a explicar as diferentes entidades patológicas produzidas pela isquemia e observadas na prática clínica. O estudo e a compreensão da fisiopatologia dessas diversas “formas” de isquemia assume um papel fundamental para o entendimento de suas diferentes manifestações clínicas e para a escolha da terapêutica mais efetiva (29).

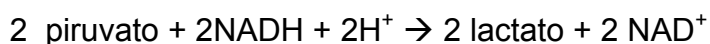
Adicionalmente, o conceito de irreversibilidade da lesão miocárdica induzida pela isquemia, tem merecido cada vez mais atenção na era da reperfusão miocárdica, em que já se demonstrou que a trombólise traz benefícios às células danificadas de forma reversível, mas não as necróticas (30). Uma das primeiras alterações metabólicas decorrentes da isquemia miocárdica é o consumo das moléculas de fosfocreatina, que funcionam como um depósito energético no interior da célula muscular cardíaca. A energia liberada pela quebra das ligações de fosfato das moléculas de fosfocreatina é utilizada para a recomposição dos níveis de trifosfato de adenosina, que se mantêm aproximadamente constantes nos períodos iniciais da isquemia. A decomposição da fosfocreatina também libera fosfato inorgânico, um potente agente estimulador de uma das enzimas chaves na regulação da via da glicólise, a fosfofrutoquinase. A estimulação da via glicolítica

anaeróbica assume vital importância para a síntese de trifosfato de adenosina na ausência de oxigênio, quando a fosforilação oxidativa da glicose encontra-se bloqueada. Esse acúmulo de fosfato inorgânico também induz depressão da função contrátil do miocárdio, o que ocorre alguns batimentos após a ligadura da artéria coronária, contribuindo para uma redução da demanda energética do miocárdio.

Conforme demonstrado na equação à seguir, até esse ponto a conversão de glicose-6-fosfato até piruvato e, seguir, lactato, não produz prótons. Isso significa que graus moderados de isquemia não são capazes de produzir acidose intracelular:



A seguir, durante a glicólise anaeróbica, os dois prótons são reutilizados:



À medida que a isquemia progride, há uma exaustão dos estoques de fosfocreatina, e os níveis pré-isquêmicos de trifosfato de adenosina não podem ser mais sustentados pela glicólise anaeróbia. Isto determina queda dos níveis intracelulares de trifosfato de adenosina, que é decomposto em difosfato de adenosina e, a seguir, monofosfato de adenosina. A queda nas relações ATP/ADP e PK/ P_i é estímulo adicional poderoso para a ativação da glicólise anaeróbia. Normalmente, a célula miocárdica ainda é viável quando essas alterações metabólicas estão presentes, pois a concentração intracelular de ATP se mantém acima de 60% dos níveis basais, o que permite a conservação das bombas iônicas da membrana e o equilíbrio na homeostase do cálcio. No entanto, a função contrátil da célula isolada e, conseqüentemente, a do coração como um todo, passa a ser

comprometida, pois não há geração suficiente de energia para ser utilizada na contração muscular (31).

A partir deste momento a manutenção da deficiência de oxigênio determina que níveis crescentes de adenosina sejam formados com a decomposição do AMP. A formação de adenosina é um mecanismo de proteção cardíaca que procura adequar a oferta ao consumo de oxigênio. Isto ocorre pela sua potente ação vasodilatadora e de bloqueio do nó atrioventricular, com conseqüente redução da resposta ventricular. A adenosina é também um dos desencadeadores da dor anginosa típica da isquemia miocárdica. Nesses estágios mais avançados de deficiência de oxigênio e de glicose, passa a haver intensa decomposição de ATP, com formação de prótons, conforme abaixo:



Essa acidose intracelular inibe a atividade da enzima fosfofrutoquinase reduzindo a síntese de ATP. O acúmulo de lactato na isquemia grave, principalmente em condições em que o fluxo coronariano encontra-se muito reduzido, promove a formação de NADH_2 em larga escala, inibindo a atividade da piruvato desidrogenase e, portanto, impedindo a utilização de quantidades residuais de oxigênio. O NADH_2 também bloqueia a ação catalítica da gliceraldeído-3-fosfatase, o que potencializa o efeito inibidor da acidose sobre a glicólise anaeróbia e sobre a produção de ATP. Por fim, a própria queda na oferta de glicose acaba por reduzir a síntese de ATP. A essa altura, o estoque de ATP intracelular sofre redução significativa, caindo abaixo de 20% dos valores pré-isquêmicos. Essa redução acarreta a perda da regulação iônica das membranas, com conseqüente

edema e morte celular (32). Estes mecanismos estão sumarizados na Figura 7 abaixo.

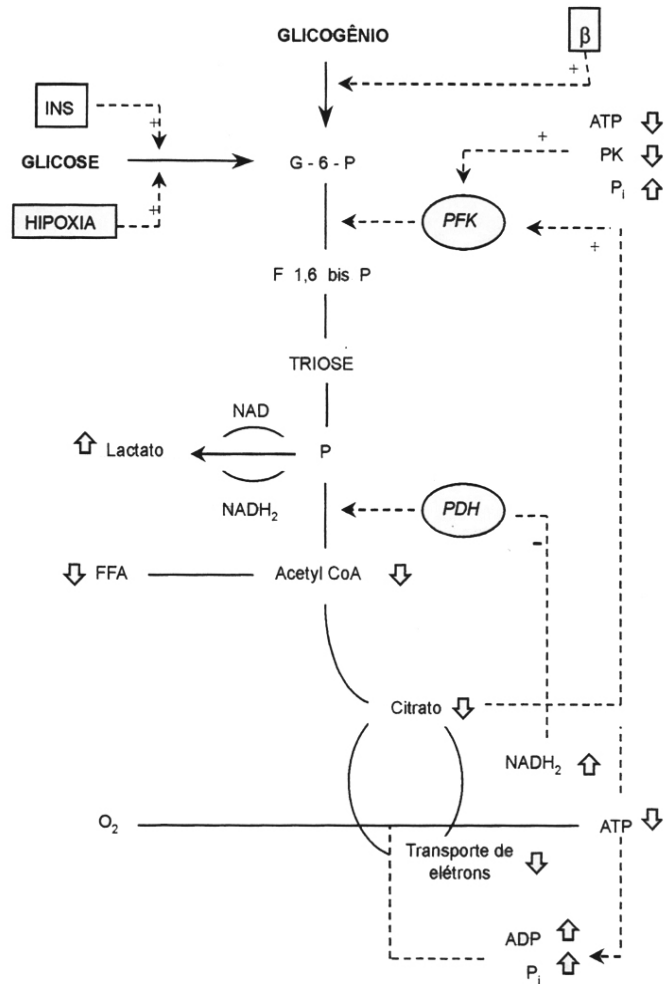


Figura 7. Esquema simplificado do efeito da isquemia leve sobre o metabolismo celular. Os mecanismos pelos quais a isquemia leve estimula a glicólise anaeróbica aparecem em destaque. Os fatores preponderantes para esse estímulo são a utilização dos depósitos de glicogênio celular e a ativação da fosfofrutoquinase pela redução da energia disponível para a célula e a queda dos níveis de citrato. G = glicose, G-6-P = glicose-6-fosfato, F 1,6 bis P = frutose 1,6 bifosfato, P = piruvato, FFA = ácidos graxos livres, PFK = fosfofrutoquinase, INS = insulina, b = estimulação do receptor beta-adrenérgico, PK = fosfocreatina, P_i = fosfato inorgânico, PDH = piruvato desidrogenase. Adaptado de Silva MR e colaboradores, 2000.

3. Fisiologia e fisiopatologia da anemia na doença renal crônica

É bem conhecido o fato de que os níveis de hemoglobina diminuem na medida em que progride a doença renal crônica. Esta diminuição parece estar relacionada a vários fatores, incluindo a redução na sobrevivência das hemácias, falta de substrato (ferro), inflamação, desnutrição e o mais importante, a redução da produção de eritropoietina (33). A diminuição do nível de hemoglobina parece iniciar precocemente no curso da doença renal crônica, assim expondo os pacientes à um período prolongado de anemia. Estudos demonstram que o nível médio de hemoglobina, para pacientes com taxa de filtração glomerular estimada ao redor de 60 ml/min/1,73 m², foi abaixo do fisiológico convencional, para homens e mulheres. A hemoglobina é essencial para transportar oxigênio para os órgãos e assim manter os tecidos saudáveis. A liberação de citocinas e a ativação do sistema neurohormonal são secundários em importância na distribuição reduzida de oxigênio, mas com impacto subsequente na resposta fisiológica (34).

Dados emergentes apoiam o papel da eritropoietina como um hormônio anti-apoptótico. O efeito protetor da eritropoietina em situações de trauma, isquemia, inflamação, vem sendo demonstrado em modelos animais (35). É possível que em pacientes com doença renal crônica, a interação entre níveis baixos de hemoglobina e produção reduzida de eritropoietina tenham efeito negativo na sobrevivência de pacientes. Apoiando esta hipótese, Fink e colaboradores relataram melhores resultados na sobrevivência de pacientes portadores de doença renal crônica com o uso de eritropoietina humana recombinante, no período pré-dialítico (36).

As conseqüências hemodinâmicas dos níveis baixos e prolongados de hemoglobina são evidentes em numerosos estudos clínicos de pacientes com e sem insuficiência renal crônica. Conseqüências cardíacas, tais como hipertrofia de ventrículo esquerdo e exacerbação de doença arterial coronariana, estão claramente relacionadas com níveis baixos de hemoglobina, independente da causa. Assim a importância fisiopatológica do nível de hemoglobina em manter os tecidos saudáveis, e a associação com a eritropoietina como um mediador hormonal, é biologicamente plausível que o nível de hemoglobina esteja diretamente relacionado a sobrevida. Contudo, devido a limitações estatísticas e metodológicas em estudos clínicos, evidencia-se capacidade limitada para definir a natureza específica desta relação (37).

Amplamente demonstram que o nível de hemoglobina é um fator preditivo de doença cardiovascular, particularmente o índice de massa ventricular esquerda, a hipertrofia ventricular esquerda, a insuficiência cardíaca congestiva e as hospitalizações relacionadas à doença cardíaca, antes do início da terapia de substituição renal, durante e mesmo em transplantados. Contudo, a maioria dos dados fornecidos são de estudos observacionais e de curta duração (38-40).

Em estudo recentemente realizado por London (37), o aumento do nível de hemoglobina resultou em melhora na hipertrofia ventricular esquerda e na mortalidade associada. Contudo, este estudo, não foi randomizado, nem controlado e não utilizou níveis de hemoglobina alvo recomendados atualmente (17,41).

Dados em animais e humanos indubitavelmente dão suporte para o importante papel da hemoglobina na doença cardiovascular, particularmente com respeito à hipertrofia ventricular esquerda. Um estudo realizado com 299 mulheres

com anemia por deficiência de ferro, relatou alterações estruturais no miocárdio, que foram revertidas com a correção da anemia, com suplementação de ferro endovenoso. Assim, a relação entre hemoglobina e doença cardiovascular é relativamente consistente em diferentes grupos populacionais (20).

4. Epidemiologia da doença cardíaca na doença renal crônica

A doença renal crônica tornou-se um problema considerável de cuidados de saúde. Segundo a terceira pesquisa de saúde nacional e estado nutricional (42), a doença renal crônica afeta 8,3 milhões de indivíduos com idade superior a 20 anos nos Estados Unidos da América do Norte, que é, 4,6% da população nacional. Doença renal crônica é um importante fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal crônica terminal, doença cardiovascular e para mortalidade prematura. Desde 1970, é reconhecido que pacientes com doença renal crônica terminal, em tratamento dialítico morrem por causas cardiovasculares mais precocemente do que indivíduos da população geral (43,44). Nos principais registros de pacientes que realizam terapêutica renal substitutiva, aproximadamente 50% das mortes tem uma causa cardiovascular. A população em diálise nos Estados Unidos da América do Norte tem um risco de 10 a 20 vezes maior de mortalidade devido a complicações cardiovasculares do que a população geral após ajuste para idade, raça e sexo, e o risco relativo com relação a população em geral é muito maior nos pacientes mais jovens (1,45). O risco de mortalidade

cardíaca em pacientes com idade inferior a 45 anos é 100 vezes maior do que na população em geral, diminuindo a diferença com o avançar da idade (46).

Estudos sobre patologia cardiovascular, no início da terapia renal substitutiva, têm demonstrado que somente 16% dos pacientes apresentam ecocardiograma normal. Nos restantes os achados mais comuns são a hipertrofia ventricular esquerda, a disfunção sistólica e a dilatação ventricular esquerda (47). Além disso, alterações mínimas na função renal ou a presença de microalbuminúria, estão relacionadas com aumento do risco cardiovascular (48). Uma relação independente tem sido encontrada entre redução da filtração glomerular e o risco de morte, eventos cardiovasculares e necessidade de hospitalização. Em uma população estudada ajustando-se a curva de sobrevida atuarial para a filtração glomerular, encontrou que insuficiência renal está associada com mortalidade cardiovascular aumentada (49,50). Pacientes com doença renal tem um alto risco de acidente vascular cerebral, apesar de existirem outros fatores preditivos de doença cerebrovascular, o risco é particularmente marcante nos pacientes com doença renal e anemia (51). Nos estudos desenhados para avaliar o efeito do controle da pressão arterial na morbidade e mortalidade, a presença de insuficiência renal crônica está associada com um risco relativo elevado de eventos vasculares (52). Além disso, as mais recentes orientações no manuseio e tratamento dos pacientes com hipertensão arterial incluem a insuficiência renal entre os fatores de risco cardiovascular. O relatório da sétima reunião do comitê nacional de prevenção, detecção, avaliação e tratamento da hipertensão arterial, publicado em 2003, inclui a microalbuminúria e a taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m² como fatores de risco cardiovascular (53,54).

Na população geral a prevalência de doença arterial coronariana é 5 a 12%, hipertrofia ventricular esquerda 20% e insuficiência cardíaca congestiva 5% (55). A prevalência de hipertrofia ventricular esquerda varia de acordo com a taxa de filtração glomerular: 27% naqueles com taxa de filtração glomerular igual ou superior a 50 ml/min/1,73 m², 31% naqueles com taxa de filtração glomerular de 25 a 49 ml/min/1,73 m² e 45% naqueles com taxa de filtração glomerular inferior a 25 ml/min/1,73 m² (56).

A prevalência de doença cardíaca isquêmica no momento do início da terapia renal substitutiva, conforme informado por registros nacionais, foi 41% nos Estados Unidos da América do Norte, 36% na Austrália e Nova Zelândia e 28% no Canadá. Em levantamento nos Estados Unidos da América do Norte a prevalência de insuficiência cardíaca congestiva no início da terapia renal substitutiva foi 40% (57). O ecocardiograma de base revelou hipertrofia ventricular esquerda concêntrica em 42%, hipertrofia ventricular esquerda excêntrica em 23%, dilatação do ventrículo esquerdo isolada em 4%, disfunção sistólica em 16% e sendo que somente 16% apresentavam ecocardiograma normal (58).

5. Hemoglobina e doença renal crônica

Os níveis da hemoglobina alvo na doença renal crônica continuam sendo objeto de debate. A complexidade da relação entre o nível de hemoglobina e o processo fisiológico ainda são investigados [59-63]. Está claro que níveis baixos de hemoglobina estão associados com resultados adversos em pacientes com doença

renal crônica, especialmente, níveis baixos de hemoglobina estão relacionados a mudanças na função e estrutura cardíaca nas populações pré-dialítica, em terapia renal substitutiva e após transplante renal (37,64). Outros efeitos adversos incluem diminuição da capacidade cognitiva, qualidade de vida reduzida, distúrbios do sono e tolerância ao exercício diminuída (65,66). Importaneamente, a presença de doença cardiovascular é associada à sobrevida reduzida em pacientes com doença renal crônica, sendo a principal causa de morte em pacientes em terapia renal substitutiva. A associação de doença renal crônica com nível baixo de hemoglobina, a maior prevalência de doença cardiovascular e a pobre sobrevida, servem para apoiar a hipótese que o nível de hemoglobina e a sobrevida podem estar diretamente relacionados (58,67,68).

A anemia relacionada à doença renal inicia-se mais cedo em pacientes diabéticos. Isto ocorre geralmente quando a taxa de filtração glomerular estiver em torno de 45 ml/min/1,73 m². Nos pacientes não diabéticos a anemia é usualmente perceptível quando a taxa de filtração glomerular estiver em torno de 30 ml/min/1,73 m². Em ambas as situações ela é freqüentemente monitorada e tratada de forma inadequada (41). As diretrizes atuais de tratamento recomendam administrar eritropoietina humana recombinante quando a concentração de hemoglobina cai abaixo de 11g% e causas alternativas de anemia tenham sido excluídas (17). Estudos recentes mostram que na prática, poucos pacientes recebem eritropoietina humana recombinante no período pré-dialítico e as concentrações de hemoglobina são freqüentemente inferiores a 9 g% no início da terapia renal substitutiva (69).

Há benefícios potenciais, já mencionados, decorrentes desta prática, visto que a anemia renal é um grande fator de risco para hipertrofia ventricular esquerda (68).

A resposta imune na fase aguda da inflamação e infecções tem papel significativo na resistência a eritropoietina humana recombinante (70). Adicionalmente, mulheres freqüentemente necessitam de doses maiores de eritropoietina humana recombinante do que os homens. Supõe-se que isto possa estar relacionado aos diferentes níveis de androgênio, uma vez que a reposição de androgênio pareceu diminuir as necessidades de eritropoietina humana recombinante (71,72). Níveis baixos de hemoglobina por resposta inadequada a eritropoietina humana recombinante podem ser causados também por perda crônica de sangue, hiperparatireoidismo, estado nutricional, toxicidade por alumínio, hemoglobinopatias, deficiência de folato ou vitamina B₁₂, mieloma múltiplo, mielofibrose, hemólise, neoplasias malignas e ingestão de drogas (73,74).

A correção da anemia com eritropoietina humana recombinante pode retardar a progressão da doença renal crônica pela redução do estresse oxidativo e da hipoxemia, por ter função antioxidante e anti-apoptótica e também possivelmente por afetar a sobrevivência das células tubulares e vasculares (75). Concentração baixa de eritropoietina humana recombinante é um dos principais fatores responsável pelas anormalidades estruturais renais presentes na fase precoce da nefropatia diabética (76).

6. Anemia, hipertrofia ventricular esquerda e doença renal crônica

Doença cardiovascular é a principal causa de morte em pacientes com doença renal crônica terminal. A prevalência de doença arterial coronariana é de

aproximadamente 40% nestes pacientes, sendo significativamente mais elevada do que na população geral. A mortalidade cardiovascular em hemodiálise e diálise peritoneal tem sido estimada ser aproximadamente 9% por ano. A anormalidade cardíaca mais comum na doença renal crônica terminal é a hipertrofia ventricular esquerda, que tem sido observada em até 75% dos pacientes no início da terapia renal substitutiva (77). A prevalência de hipertrofia ventricular esquerda é relacionada ao grau de insuficiência renal. A hipertrofia ventricular esquerda tem significado prognóstico uma vez que pode evoluir com disfunção sistólica ou diastólica e é um fator de risco independente de arritmia cardíaca, morte súbita, insuficiência cardíaca e isquemia miocárdica (2,58,78).

A hipertrofia ventricular esquerda e a insuficiência cardíaca são respostas adaptativas ao aumento do trabalho cardíaco, que é o produto da pressão do ventrículo esquerdo e volume ventricular. A sobrecarga de pressão e volume combinadas são as causas da hipertrofia ventricular esquerda nos pacientes com doença renal crônica terminal. Esta é exacerbada por outros fatores, incluindo sexo, idade, atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, nível de estresse oxidativo, inflamação, entre outros (79).

Há uma relação próxima entre a mudança no índice de trabalho ventricular e massa ventricular esquerda em pacientes com doença renal crônica terminal. O trabalho ventricular está relacionado a mudanças no volume ventricular e a mudanças da pressão sistólica média no ventrículo esquerdo. Estes fatores são os principais determinantes da massa ventricular esquerda (80). A hipertrofia ventricular esquerda é acompanhada pela séria complicação da fibrose, portanto levando a função cardíaca anormal e enrijecimento do coração. A fibrose é

observada quando a sobrecarga de volume ou pressão está associada com fatores não hemodinâmicos, tais como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, inflamação local e isquemia. Mantendo a sobrecarga, leva-se a hipertrofia mal-adaptativa, que se caracteriza pelo desenvolvimento de cardiomiopatia de sobrecarga e insuficiência cardíaca (81).

Na fase de mal-adaptação, a energia gasta pelas células miocárdicas sobrecarregadas, excede a produção de energia, resultando em deficiência crônica de energia e morte de miócito. Proliferação celular e diferenciação de outras células, especialmente dos fibroblastos cardíacos, ocorre de forma anormal na deficiência crônica de energia. Há um rápido aumento na síntese de colágeno e um aumento desproporcional na matriz extracelular. Esta resposta permite que a eficiência mecânica de contração do coração seja mantida, às expensas de enchimento diastólico prejudicado (82).

A relação entre sobrecarga de pressão e volume influencia o tipo de hipertrofia ventricular esquerda subsequente. Sendo o estímulo primário a sobrecarga de volume, há aumento na pressão diastólica e estresse da fibra miocárdica, que inicialmente causa adição de novos sarcômeros em série, seguido de novos sarcômeros em paralelo. A hipertrofia ventricular esquerda se expressa como hipertrofia excêntrica, desenvolvendo aumento na espessura da parede que é justamente o suficiente para contrabalançar o aumento do raio. Nestes pacientes, a espessura relativa da parede sobre o raio do ventrículo é inferior a 0,45, como é também visto naqueles pacientes com ventrículos saudáveis.

Alternativamente o estímulo primário pode ser a sobrecarga de pressão de pulso. Nesta situação o enrijecimento arterial determina a amplitude da pressão de

pulso e a propriedade propagativa do sistema arterial, que por sua vez determina a velocidade da onda de pressão e o tempo das ondas se refletirem nos locais periféricos. A sobrecarga de pressão resulta na adição paralela de novos sarcômeros, com aumento desproporcional na espessura da parede ventricular, com o raio da câmara normal. Aqui a hipertrofia ventricular esquerda ocorre com hipertrofia concêntrica, não ocorrendo alterações nas dimensões internas do ventrículo esquerdo. Nestes pacientes, a espessura relativa da parede é superior a 0,45, sem aumento do raio do ventrículo a despeito de aumento na espessura da parede (83,84). Ver Figura 8.

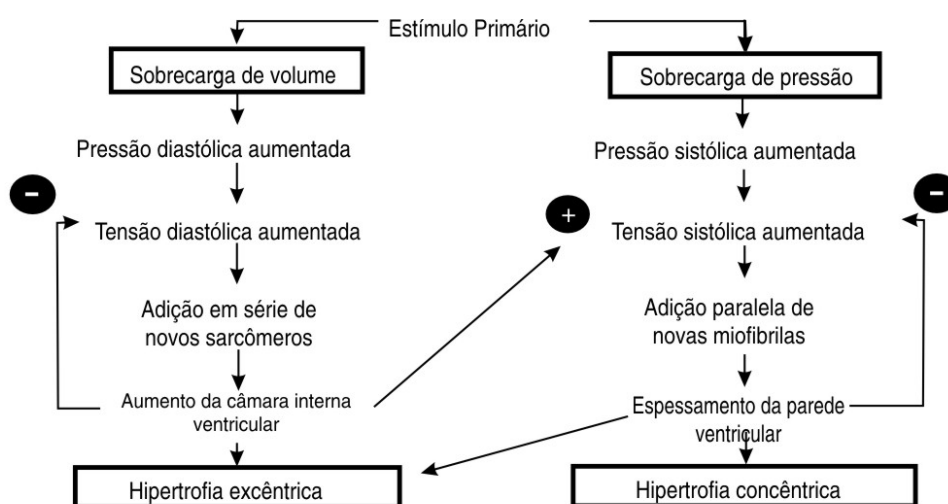
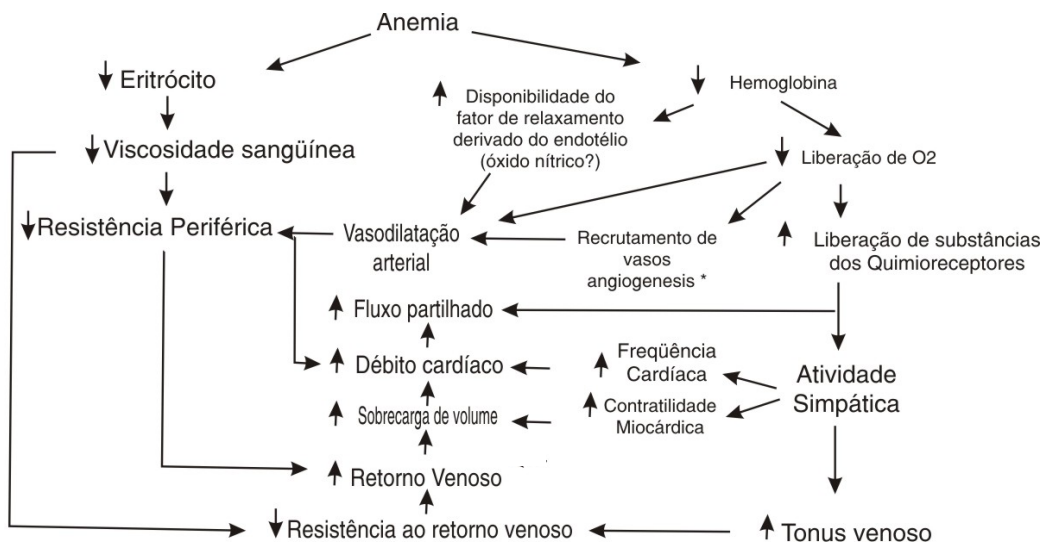


Figura 8 – Hipótese relacionando a tensão de parede aos padrões de hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e excêntrica. Adaptado de Grossman W, 1980.

A relação entre anemia e massa ventricular esquerda é bem conhecida. A anemia é responsável por um aumento crônico no débito cardíaco e sobrecarga de volume também crônica. Nesta condição há diminuição da massa eritrocitária e na viscosidade sangüínea com decorrente diminuição da resistência periférica,

resultando em aumento do retorno venoso e do débito cardíaco. Outro resultado é que o oxigênio liberado é reduzido levando ao recrutamento de vasos e angiogênese, em condições crônicas, com um resultante aumento na frequência cardíaca e débito cardíaco. Além disso, supõe-se que a presença de baixas concentrações de hemoglobina resultem em maior disponibilidade de óxido nítrico, levando a vasodilatação e aumento do débito cardíaco (85,86). Ver Figura 9.



* Em condições crônicas

Figura 9 – Alterações hemodinâmicas induzidas pela anemia.

Adaptado de London GM, 2003.

Portanto, à anemia é um elemento de significado etiopatogênico no desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda. Em pacientes com doença renal crônica terminal a correção da anemia com eritropoietina humana recombinante, tem demonstrado levar a regressão parcial da massa ventricular

esquerda (37,87). Contudo, outros fatores podem influenciar o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda neste contexto (88).

7. Síndrome da anemia cardio-renal

Uma porcentagem significativa dos pacientes com doença renal crônica e anemia apresentam sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. Esta tríade de anemia, insuficiência renal crônica e insuficiência cardíaca congestiva é conhecida como síndrome da anemia cardio-renal (89). As três condições formam um ciclo vicioso, em que cada condição é capaz de causar ou ser causada pela outra. A anemia pode aumentar a gravidade da insuficiência cardíaca congestiva e está associada com um aumento na mortalidade, hospitalização e desnutrição. A anemia pode também piorar a função renal e levar a progressão mais rápida para a necessidade de terapia renal substitutiva (90). Alternativamente a insuficiência cardíaca congestiva descompensada pode causar rápida deterioração da função renal e anemia. Insuficiência renal crônica pode também causar anemia que agrava a insuficiência cardíaca congestiva e está associada a aumento na taxa de mortalidade e hospitalizações nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (91,92). Terapêutica agressiva contra a insuficiência cardíaca congestiva com as medicações convencionais em doses adequadas, freqüentemente falha em melhorar a insuficiência cardíaca congestiva na concomitância de anemia (93). Nos estudos em que a anemia foi corrigida com eritropoietina humana recombinante subcutânea e, em alguns casos, com formulação de ferro endovenoso, houve melhora da função cardíaca, quando avaliada pela medida da fração de ejeção do

ventrículo esquerdo e utilização de oxigênio durante o exercício máximo (94). Ocorre melhora funcional da sintomatologia quando monitorada pela brevidade da respiração, pela fadiga durante o esforço, pela necessidade de hospitalização e pela marcada diminuição do uso de diuréticos (95). A qualidade de vida, julgada por diferentes critérios, também apresenta melhora (96,97). A taxa de filtração glomerular, que diminui rapidamente quando a anemia não é tratada, estabiliza-se nos pacientes tratados (21,98). Existe necessidade de avaliar cuidadosamente a situação cardíaca dos pacientes com doença renal crônica. Deve-se estar alerta para a importância da anemia e dos benefícios decorrentes de seu tratamento em relação à insuficiência cardíaca congestiva e a doença renal crônica, interferindo de forma benéfica nestas três condições (99).

A síndrome da anemia cárdio-renal pode ser vista como o substrato clínico da hipótese deste trabalho. Aqui testamos a hipótese de que pacientes com doença renal crônica e anemia apresentem alterações na ultra-estrutura miocárdica que reflitam um estado de hipoxemia crônica tecidual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parfrey PS and Foley RN: The Clinical Epidemiology of Cardiac Disease in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 10:1606-1615, 1999.
2. Levin A, Thompson CR, Ethier J et al: Left ventricular mass index in early renal disease. Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 34:125-134, 1999.
3. O'Riordan E, Foley RN: Effects of anaemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Suppl 3):19-22, 2000.
4. Neff MS, Kim KE, Persoff M, Onesti G, Swartz C: Hemodynamics of uremic anaemia. *Circulation* 43:876-883, 1971.
5. Eckardt KU: Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 14:1317-1323, 1999.
6. Schunkert H and Hense HW: A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 16:445-448, 2001.
7. Oski FA, Marshall BD, Cohen PJ, Sugerman HJ, Miller LD: The role of left-shifted and right-shifted oxygen-hemoglobin equilibrium curve. *Ann Intern Med* 74: 44-46, 1971.
8. Anand IS, Chandrashckhar Y, Wander GS, Chawla LS: Endothelium-derived relaxing factor is important in mediating high output state in chronic anemia. *J Am Coll Cardiol* 25: 1402-1406, 1995.
9. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B and London GM: Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Suppl 3):14-18, 2000.

10. London GM, Fabiani F, Marchais SJ et al: Uremic cardiomyopathy: An inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 31:973-980, 1987.
11. Parfrey PS, Harnett JD, Barre PE: The natural history of myocardial disease in dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2:2-12, 1991.
12. London GM, Parfrey PS: Cardiac disease in chronic uremia: Pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther* 4:194-211, 1997.
13. Gibbons GH, Dzau VJ: The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 330:1431-1438, 1994.
14. London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al: Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50:600-608, 1996.
15. Barenbrock M, Spieker C, Laske V, Rahn KH: Studies of the vessel wall properties in hemodialysis patients. *Kidney Int* 45:1397-1400, 1994.
16. Eschbach JW, Egrie JC, Downig MR, Browne JK, Adamson JW: Correction of the anemia of ESRD with rHuEpo. Results of combined Phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316:73-78, 1987.
17. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, Cruz JM, DeOreo PB, Lameire NH, Held PJ: Anemia Management for Hemodialysis Patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Findings. *Am J Kidney Dis* 44 (Suppl 2): S27-S33, 2004.
18. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ: Hematocrit levels and hospitalization risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10:1309-1316, 1999.
19. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins A: Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 10:610-619, 1999.

20. Donne RL and Foley RN: Anaemia management and cardiomyopathy in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 1):37-40, 2002.
21. Levin A: The relationship of haemoglobin level and survival: direct or indirect effects? *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 5):8-13, 2002.
22. Junqueira LC, Carneiro J: *Histologia Básica*. 10 ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A., 2004. Cap.11, pg. 218-219: Sistema Circulatório.
23. Junqueira LC, Carneiro J: *Histologia Básica*. 10 ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A., 2004. Cap. 10, pg.184: Tecido Muscular.
24. Junqueira LC, Carneiro J: *Histologia Básica*. 10 ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A., 2004. Cap. 10, pg. 199: Tecido Muscular.
25. Cantin M, Genest J: The heart as an endocrine gland. *Sci Am* 254:76-80, 1986.
26. Junqueira LC, Carneiro J: *Histologia Básica*. 10 ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A., 2004. Cap. 10, pg. 201-202: Tecido Muscular.
27. Lage SG: *Fisiopatologia da Contração Miocárdica e Falência Cardíaca*. Em: Silva MR. *Fisiopatologia Cardiovascular*. Editora Atheneu, 2000. Cap.7, pg.104-108.
28. Opie LH: Myocardial ischemia metabolic pathways and implications of increased glycolysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 4:777-790, 1990.
29. King LM, Boucher F, Opie LH: Coronary flow rate and glucose delivery as determinantsof contraction in the ischaemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 27:701-720, 1995.
30. Opie LH: Reperfusion injury and its pharmacological modification. *Circulation* 80:1049-1062, 1989.

31. Reimer KA, Jennings RB, Hill ML: Total ischemia in dog hearts in vitro. High energy phosphate depletion and associated defects in energy metabolism, cell regulation and sarcolemmal integrity. *Circ Res* 49:901-911, 1981.
32. Giraldez RRCV, Ramires JAF: Fisiopatologia da Isquemia Miocárdica: da Isquemia Clássica às Novas Síndromes Isquêmicas e Lesão de Reperfusão. Em: Silva MR. *Fisiopatologia Cardiovascular*. Editora Atheneu, 2000. Cap.6, pg. 89-92. (Fisiopatologia Clínica, v.1).
33. Besarab A, Levin A: Defining a renal anemia management period. *Am J Kidney Dis* 36:13-23, 2000.
34. Fellner SK, Lang RM, Neumamm A, Korcarz C, Borow KM: Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin. *Kidney Int* 44:1309-1315, 1993.
35. Cerami A: Beyond erythropoiesis: novel applications for recombinant human erythropoietin. *Semin Hematol* 38:33-39, 2001.
36. Fink J, Blahut S, Reddy M, Light P: Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis* 37: 348-355, 2001.
37. London GM, Pannier B, Guerin AP et al: Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 12:2759-2767, 2001.
38. McMahon LP, Manson K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ: Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15:1425-1430, 2000.

39. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C et al: Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 8:1921-1929, 1997.
40. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T et al: Cardiovascular effect of normalization the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 35:250-256, 2000.
41. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure: *Nephrol Dial Transplant* 14:1-50, 1999.
42. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: results of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 41: 1-12, 2003.
43. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290:697-701, 1974.
44. Raine AEG, Schwarz U, Ritz E: The patient with uremia: Hypertension and cardiac problems, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, edited by Davison AM, Oxford, Oxford University Press, 1998, pp 1885-1919.
45. Renal Data System: *USRDS 2003 Annual report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*, Bethesda, MD, National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.
46. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9:S16-S23, 1998

47. Parfrey PS, Collingwood P, Foley RN, Bahrlé A: Images in Nephrology. Left ventricular disorders detected by mode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 11:1328-1331, 1996
48. Ritz E: Minor renal dysfunction: An emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 89:963-964, 2003.
49. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296-1305, 2004.
50. Henry RA, Kostense PJ, Bos G, et al: Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 62:1402-1407, 2002.
51. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, et al: Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-age, community based population: The ARIC Study. *Kidney Int* 64:610-615, 2003.
52. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al: For the HOT study group: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 351:1755-1762, 1998.
53. Chonabian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JNC 7. Hypertension* 42:1206-1252, 2003.
54. Fort J: Chronic renal failure: A cardiovascular risk factor. *Kidney Int* 68 (Suppl 99):S25-S29, 2005

55. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Parfrey PS, et al: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 32:853-906, 1998.
56. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M: Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 27:347-354, 1996.
57. U.S. Renal Data System: The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study. *Am J Kidney Dis* 30 (Suppl 1):S67-S85, 1997.
58. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al: The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 11:1277-1285, 1996.
59. Parfrey PS: Anaemia in chronic renal disease: lessons learned since Seville 1944. *Nephrol Dial Transplant* 16: 41-45, 2001.
60. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J et al: Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 58: 1325-1335, 2000.
61. Mayer G, Thum J, Cada EM, Stummvoll HK, Graf H: Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int* 34:525-528, 1988.
62. Nissenenson AR: Epoetin and cognitive function. *Am J Kidney Dis* 20:21-24, 1992.
63. Ritz E, Schwenger V: The optimal target hemoglobin. *Semin Nephrol* 20:382-386, 2000.

64. Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD: Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 64:222-224, 1989.
65. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD: Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 35:1052-1060, 2000.
66. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ: Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15:1425-1430, 2000.
67. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M: Prevalent left ventricular hypertrophy in predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 27:347-354, 1996.
68. Rigatto C, Foley RN, Kent GM, Guttman R, Pafrey PS: Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation* 70:570-575, 2000.
69. Valderrábano F: Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 1):13-18, 2002.
70. Hörl WH, Jacobs C, Macdougall IC: European Survey on Anaemia Management (ESAM). *Nephrol Dial Transplant* 15 (Suppl 4):43-50, 2000.
71. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I et al: Gender modulates responsiveness to recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 38:518-522, 2001.

72. Teruel JL, Aguilera A, Marcen R et al: Androgen therapy for anemia of chronic renal failure. Indications in the erythropoietin. *Scand J Urol Nephrol* 30:403-408, 1996.
73. Hayashi K, Hasegawa K, Kobayashi S: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the treatment of anemia with erythropoietin. *Kidney Int* 60:1910-1916, 2001.
74. Hörl WH: Non-erythropoietin-based anaemia management in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 11):35-38, 2002.
75. Gupta A: Does iron depletion induced by erythropoietin slow the progression of chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 17:175, 2002.
76. Inomata S, Itoh M, Imai H et al: Serum levels of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy. *Nephron* 75:426-430, 1997.
77. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Cardiovascular disease in chronic renal disease: clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J kidney Dis* 32 (Suppl 3):S112-S119, 1998.
78. Harnett JD, Kent GM, Barre PE et al: Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospective cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 4: 1486-1490, 1994.
79. Stenvinkel P: Anaemia and inflammation: what are the implications for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 18 (Suppl 8):viii17-viii22, 2003.
80. London GM, Guérin AP, Marchais SJ: Hemodynamic over-load in end-stage renal disease. *Seminar Dial* 12: 77-83, 1999.

81. Varat MA, Adolph RG, Fowler NO: Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J* 83:415-426, 1972.
82. Raine AE, Seymour AM, Roberts AF, Radda GK, Ledingham JG: Impairment of cardiac function and energetics in experimental renal failure. *J Clin Invest* 92:2934-2940, 1993.
83. Simone GD: Left ventricular geometry and hypotension in end-stage renal disease: A mechanical perspective. *J Am Soc Nephrol* 14: 2421-2427, 2003.
84. London GM: Left ventricular hypertrophy: why does it happen? *Nephrol Dial Transplant* 18 (Suppl 8):viii2-viii6, 2003.
85. Grossman W: Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *Am J Med* 69:576-584, 1980.
86. London GM: Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 1):29-36, 2002.
87. Silberberg JS, Racine N, Barre P, Sniderman AD: Regression of left ventricular hypertrophy in dialysed patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 6:1-4, 1990.
88. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 114:345-352, 1991.
89. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A: The cardio-renal anaemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol* 60:S93-S102, 2003.

90. Fine L, Dandyopadhyay D, Norman JT: Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int* 57 (Suppl 75):S22-S26, 2000.
91. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al: The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and renal failure and markedly reduces hospitalization. *Clin Nephrol* 58 (Suppl 1):S37-S45, 2002.
92. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al: The effect of correction of anemia in diabetics and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 18:141-146, 2003.
93. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al: The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 35:1737-1744, 2000.
94. Mancini DM, Katz SD, Lang C, La Manca J, Hudaihed A, Androne AS: Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 107:294-299, 2003.
95. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA et al: The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 18:208-225, 1997.
96. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al: The effect of correction of mild anemia in severe resistant heart failure using subcutaneous erythropoietin and

- intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 37:1775-1780, 2001.
97. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM: The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 114:112-119, 2003.
 98. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D et al: The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 63:1499-1507, 2003.
 99. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A: The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 18 [Suppl 8]:viii7-viii12, 2003.

II. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a ultra-estrutura das células miocárdicas de pacientes com uremia terminal, em hemodiálise.

2.2 Específicos

1. Avaliar o número de mitocôndrias das células miocárdicas de pacientes urêmicos, com e sem anemia, e não urêmicos.

2. Avaliar a forma das mitocôndrias das células miocárdicas de pacientes urêmicos, com e sem anemia, e não urêmicos.

3. Avaliar a morfologia das bandas Z e H nas fibras miocárdicas de pacientes urêmicos, com e sem anemia e não urêmicos.

4. Correlacionar as alterações mitocondriais com os níveis de hematócrito e hemoglobina.

III. ARTIGO

**ALTERAÇÕES ULTRA-ESTRUTURAIS DO MIOCÁRDIO
DETERMINADAS PELA HIPOXEMIA CRÔNICA
SECUNDÁRIA À ANEMIA DECORRENTE DA
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

Alterações ultra-estruturais do miocárdio determinadas pela hipoxemia crônica secundária à anemia decorrente da insuficiência renal crônica

Péricles Serafim Sarturi^{1,3}, Fabiana Piovesan^{1,3}, Alexandre Pereira Tognon¹, Norberto Toazza Duda¹, Rogério Tadeu Tumeleiro¹, José Rafael Rosito Coiro², Roberto Ceratti Manfro³

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, Serviço de Cardiologia, Unidade de Hemodinâmica do Hospital Universitário São Vicente de Paulo. Passo Fundo. RS. Brasil.

²Laboratório de Microscopia Eletrônica, Universidade Luterana do Brasil. Canoas. RS. Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. RS. Brasil.

Tópicos correntes: Ultra-estrutura do miocárdio, anemia, biópsia de endocárdio, insuficiência renal crônica

Endereço para correspondência:

Péricles Serafim Sarturi

Rua Uruguai, 1555/21. Passo Fundo. RS. Brasil.

CEP: 99010-112

Email: psarturi@via-rs.net

Resumo

Objetivo: Estudo transversal prospectivo para determinar as alterações ultra-estruturais do miocárdio devido a hipoxemia crônica secundária à anemia decorrente da doença renal crônica em pacientes em programa dialítico.

Material e métodos: Foram selecionados quatorze pacientes urêmicos, sendo doze pacientes anêmicos e dois não anêmicos em uso de eritropoietina humana recombinante. Dois pacientes não urêmicos serviram como controle. Todos os pacientes utilizaram com critério de exclusão obstrução coronariana $\geq 70\%$ à cineangiocoronariografia. Realizaram-se biópsias de septo interventricular esquerdo do miocárdio que foram avaliadas por microscopia óptica e eletrônica de transmissão. Utilizou-se o método de Carnoy para contagem e medidas das ultra-estruturas do miocárdio. Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças cujo valor de p fosse $\leq 0,05$.

Resultados: Nos 16 pacientes incluídos no estudo, a média dos hematócritos e hemoglobinas dos pacientes urêmicos e não urêmicos foram $29,3 \pm 5,4\%$ e $46,5 \pm 0,7\%$ e $9,5 \pm 1,9 \text{ g\%}$ e $15,5 \pm 0,35 \text{ g\%}$, respectivamente ($p < 0,05$). Dos quatorze pacientes urêmicos, doze eram anêmicos e dois não anêmicos, a média dos hematócritos e hemoglobinas foram $27,7 \pm 3,7\%$ e $39,0 \pm 4,2\%$ e $9,0 \pm 1,3 \text{ g\%}$ e $12,8 \pm 1,7 \text{ g\%}$, respectivamente ($p < 0,05$). As demais variáveis: idade, sexo, fração de ejeção e outras, não diferiram entre os grupos estudados. O número de mitocôndrias foi significativamente maior quando comparou-se os grupos de pacientes urêmicos com os não urêmicos ($p < 0,05$), o mesmo ocorrendo quando comparou-se os grupos de pacientes urêmicos anêmicos com os não anêmicos ($p < 0,05$). Nas alterações na forma das mitocôndrias, houve diferença com

significância estatística entre os grupos de pacientes urêmicos e não urêmicos ($p < 0,05$), porém esta não ocorreu quando comparou-se os grupos de pacientes urêmicos anêmicos com os não anêmicos ($p > 0,05$). Na análise das fibras miocárdicas observou-se alterações morfológicas das bandas Z e H comparando-se os pacientes urêmicos com os não urêmicos ($p < 0,05$) e os pacientes urêmicos anêmicos com os não anêmicos ($p < 0,05$). Encontrou-se uma correlação inversa e forte entre o número de mitocôndrias, com os níveis de hematócrito e hemoglobina ($r = -0,70$, $p < 0,001$ e $r = -0,69$, $p < 0,001$), respectivamente.

Conclusões: Nesta amostra de pacientes com doença renal crônica em programa de terapia renal substitutiva e com diferentes níveis de hematócrito e hemoglobina, encontrou-se alterações ultra-estruturais, na forma e número das mitocôndrias e na morfologia das bandas Z e H das células miocárdicas, possivelmente como uma consequência adaptativa à hipoxemia crônica secundária a anemia decorrente da insuficiência renal crônica.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular possui elevada prevalência entre os pacientes portadores de insuficiência renal crônica (1-2). Ela é heterogênea e importante causa de morbidade e mortalidade cardíaca, além disso, é uma entidade clínica complexa devido aos inúmeros fatores que participam de alguma forma na sua patogênese. Atualmente estes fatores são divididos em duas categorias: os relacionados à uremia e os não relacionados à uremia. Os relacionados são a anemia, hiperhomocisteinemia, fatores protrombóticos, hiperparatireoidismo secundário, fistula artério-venosa, doença vascular adquirida, alterações volêmicas, aumento do produto cálcio-fósforo, sobrecarga de alumínio, sobrecarga de ferro, deposição de β_2 microglobulina, desnutrição e estado inflamatório. Os principais fatores não relacionados à uremia são: idade, sedentarismo, diabetes melito, tabagismo, hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, dislipidemia e história familiar de cardiopatia (3-13).

Dependendo de sua intensidade, duração e rapidez de instalação, a isquemia miocárdica determinada pela hipoxemia crônica devido a anemia decorrente da doença renal crônica, por deficiência de eritropoietina, pode gerar amplo espectro de alterações bioquímicas, estruturais e funcionais nas células musculares estriadas do coração. Assim, a oferta inadequada de oxigênio, insidiosa, crônica e de intensidade variável, condiciona uma série de modificações no metabolismo celular dos miócitos (14-18). Uma das primeiras alterações metabólicas decorrentes da isquemia miocárdica é o consumo das moléculas de fosfocreatina, a qual é utilizada para a recomposição dos níveis de trifosfato de adenosina. A estimulação da via glicolítica anaeróbica, por sua vez, assume vital importância para a síntese

de trifosfato de adenosina na ausência de oxigênio, quando a fosforilação oxidativa da glicose encontra-se bloqueada, induzindo a depressão da função contrátil do miocárdio e nos estágios mais avançados da deficiência de oxigênio e de glicose, passa a haver redução na síntese de trifosfato de adenosina, com formação de prótons. Esta acidose intracelular inibe a atividade da enzima fosfofrutoquinase reduzindo a síntese de trifosfato de adenosina, que acarreta a perda de regulação iônica das membranas, resultando em edema e morte celular (19-22).

Desta forma, especula-se que a glicólise anaeróbica miocárdica determinada pela isquemia crônica, que ocorre em decorrência da anemia da insuficiência renal crônica, resulte em alterações ultra-estruturais adaptativas das células miocárdicas, notadamente ao nível mitocondrial e das fibras miocárdicas.

O objetivo deste estudo é avaliar as alterações ultra-estruturais do miocárdio determinadas pela hipoxemia, que decorre da anemia da doença renal crônica terminal, em pacientes submetidos à terapia renal substitutiva, com hemodiálise.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento: Estudo transversal prospectivo em pacientes com insuficiência renal crônica terminal, em programa de terapia renal substitutiva com hemodiálise, utilizando-se biópsias do septo interventricular esquerdo obtidas por cateterismo cardíaco.

Pacientes e métodos: Durante um período de 40 meses, todos os 135 pacientes do serviço de nefrologia, em programa de terapia renal substitutiva, no Hospital Universitário São Vicente de Paulo, em Passo Fundo, RS, Brasil, foram avaliados com vistas à participação no estudo. Inicialmente 30 pacientes com insuficiência

renal crônica terminal foram selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão. Quatorze pacientes aceitaram participar do estudo. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: idade entre 20 e 40 anos, em programa de terapia renal substitutiva por período superior a seis meses, com história clínica e investigação laboratorial, eletrocardiográfica e ecocardiográfica negativa para doença arterial coronariana. Foram excluídos todos os pacientes que não preencheram os critérios acima mencionados. Dos quatorze pacientes que participaram do estudo, de acordo com a história clínica, quatro eram portadores de nefropatia diabética, um de pielonefrite crônica e nove de glomerulonefrite crônica. Os dois pacientes que serviram de controle foram submetidos a cineangiocoronariografia devido a queixas cardiológicas compatíveis com cardiopatia isquêmica que não foi confirmada pelo exame angiográfico.

Para o cálculo do tamanho amostral pressupôs-se um aumento de 50% no número de mitocôndrias e da mesma magnitude nas alterações morfológicas das bandas Z e H, entre pacientes urêmicos com e sem anemia e controles. Utilizando-se um poder de 80% e possibilidade de erro alfa menor que 5%, foi estimado o tamanho amostral de 11 pacientes. Estas estimativas foram realizadas através do programa EPIDAT VERSÃO 2.1 – 1999 (OPAS/OMS).

Utilizando-se a técnica de Seldinger os pacientes foram submetidos à cineangiocoronariografia no laboratório de hemodinâmica e cardiologia intervencionista do Hospital Universitário São Vicente de Paulo e, aqueles que apresentassem obstrução luminal coronariana igual ou superior a 70 % foram excluídos do estudo. Os quatorze pacientes urêmicos e os dois controles, não apresentaram lesão coronariana significativa, realizando a seguir a biópsia do septo

interventricular esquerda do miocárdico. Obteve-se para cada paciente 4 amostras de miocárdio. Os fragmentos foram conservados em formol a 10% e glutaraldeído a 25%, diluída em tampão fosfato 0,1 M, (pH 7,3) para as microscopias óptica e eletrônica de transmissão, respectivamente.

– **Procedimento utilizado para preparação das amostras para microscopia óptica.** Após a conservação em formol a 10% as amostras foram incluídas em parafina, posteriormente realizou-se cortes finos com micrótomo que foram corados pela técnica de hematoxilina e eosina. O estudo histopatológico de microscopia óptica foi feito no Serviço de Patologia do Hospital Universitário São Vicente de Paulo.

– **Procedimento utilizado para preparação das amostras para microscopia eletrônica de transmissão.** Após sua coleta o material foi lavado em tampão fosfato com 3 lavagens de 30 minutos cada. Os cortes foram pós-fixados em tetróxido de ósmio a 1%, em tampão fosfato 0,1M (pH 7,3). O material foi novamente lavado em tampão fosfato, para retirar o excesso de tetróxido de ósmio, com 3 lavagens de 30 minutos cada. A desidratação procedeu-se da seguinte forma: álcool a 30% (1vez de 10 minutos); álcool a 50% (1vez de 10 minutos); álcool a 70% (1 vez de 10 minutos); álcool a 95% (1 vez de 10 minutos); álcool a 95% (1 vez de 20 minutos); álcool a 100% (1 vez de 10 minutos); álcool a 100% (1 vez de 20 minutos); acetona a 100% (1 vez de 20 minutos). A pré-embebição dos materiais foi feita em uma mistura da resina Epon 812 com acetona pura nas seguintes proporções: 25% de resina Epon mais 75% de acetona durante 2 horas; 50% de resina Epon mais 50 % de acetona durante 2 horas; 75% de resina Epon mais 25% de acetona durante 2 horas; 100% de resina Epon durante 24 horas. A

polimerização foi efetuada em estufa a 60 graus centígrados constantes por 72 horas. Os cortes semifinos foram feitos no ultramicrotomo, Leica Ultracut UCT 2.0, com navalha de diamante, Drukker type histo with trough 8 mm, com espessura de 800 η m e corados com solução aquosa de azul de toluidina a 1% mais fucsina básica. Os cortes ultrafinos foram confeccionados no mesmo ultramicrotomo com uma espessura de 100 η m, com uma navalha de diamante, Drukker type ultra with trough 3 mm. Para a contrastação dos cortes ultrafinos utilizou-se solução de uranila a 2 % e após citrato de chumbo. O microscópio eletrônico utilizado para a observação dos cortes ultrafinos foi um EM208S Philips, no Centro de Microscopia Eletrônica e Microanálise da Universidade Luterana do Brasil.

A avaliação pela microscopia eletrônica de transmissão foi realizada em fragmentos de biópsia com uma espessura de 100 η m, utilizando-se seqüencialmente o método Carnoy para a contagem e medida das ultra-estruturas das células miocárdicas, em especial as mitocôndrias e as alterações morfológicas das bandas Z e H, em amostras com 5000 a 10000 aumentos.

Análises estatísticas: As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas como freqüência absoluta simples e freqüência relativa simples. Utilizou-se o teste Exato de Fischer para avaliar as diferenças entre variáveis categóricas, os testes de Mann Whitney e t de Student para variáveis contínuas e o teste de Pearson para avaliar a correlação entre variáveis contínuas. Definiu-se o intervalo de confiança como 95%, considerando-se as diferenças como estatisticamente significativas quando o valor de p a elas relacionado era menor do que 0,05. Foi utilizado o pacote estatístico SPSS versão 14.0.

Obteve-se o consentimento livre e esclarecido de todos os pacientes, tendo sido o protocolo de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo.

RESULTADOS

Entre novembro de 2001 a janeiro de 2005 foram avaliados dezesseis pacientes, sendo quatorze pacientes portadores de doença renal crônica em programa de terapia renal substitutiva e dois pacientes não urêmicos que serviram como controle. Entre os pacientes incluídos no estudo, doze urêmicos apresentaram hematócrito inferior a 33% e foram considerados anêmicos. Dois pacientes urêmicos com hematócrito maior ou igual a 33% foram considerados não anêmicos. Nenhum dos pacientes ou controles avaliados apresentou complicações relacionadas aos procedimentos hemodinâmicos e biópsia. Os quatorze pacientes portadores de doença renal crônica terminal encontravam-se em programa de terapia renal substitutiva há $25,4 \pm 16,9$ meses. Nove eram do sexo masculino (64,3%), onze eram hipertensos (78,6%), quatro eram diabéticos (28,6%), dez tinham hipertrofia ventricular esquerda (71,4%) e fração de ejeção média de $69,1 \pm 9,2\%$ a ventriculografia. A tabela 1 demonstra que não houve diferenças significativas quanto à idade, albumina, fósforo, cálcio, produto cálcio x fósforo, fosfatase alcalina, paratormônio, creatinina, Kt/V e tempo em programa de terapia renal substitutiva. Conforme esperado houve diferenças significativas nos níveis de hematócrito e hemoglobina ($p < 0,05$ para ambas comparações).

Nos dezesseis pacientes incluídos no estudo, a média dos hematócritos e hemoglobinas dos pacientes urêmicos e não urêmicos foram $29,3 \pm 5,4\%$ e

46,5±0,7% e 9,5±1,9 g% e 15,5±0,35 g%, respectivamente ($p < 0,05$, para ambas comparações). Dos quatorze pacientes urêmicos, doze eram anêmicos e dois não anêmicos, a média dos hematócritos e hemoglobinas foram 27,7±3,7% e 39,0±4,2% e 9,0±1,3 g% e 12,8±1,7 g%, respectivamente ($p < 0,05$, para ambas comparações).

Tabela 1.

Os controles apresentaram microscopia óptica e eletrônica de transmissão sem alterações nas fibras miocárdicas, sendo consideradas biópsias normais. Nos pacientes urêmicos a única alteração detectada à microscopia óptica foi presença de edema das fibras miocárdicas nas amostras obtidas.

As amostras estudadas na microscopia eletrônica foram avaliadas em uma área de superfície de 51,9 μm^2 . Na avaliação do número de mitocôndrias, as médias dos pacientes urêmicos e não urêmicos foi 30,4±5,1 e 11,0±1,4 mitocôndrias por 51,9 μm^2 , respectivamente ($p < 0,001$). As médias do número de mitocôndrias dos pacientes urêmicos anêmicos e não anêmicos foi 32,08 ± 2,7 e 20 ± 2,8 mitocôndrias por 51,9 μm^2 , respectivamente ($p < 0,001$). Observou-se que o número de mitocôndrias foi maior no grupo urêmico comparado com os controles ($p < 0,05$) e foi também maior no grupo urêmico anêmico comparado com o grupo urêmico não anêmico ($p < 0,05$). Os números de mitocôndrias dos indivíduos do grupo controle e urêmicos não anêmicos foram 11,0±1,4 e 20,0±2,8 mitocôndrias por 51,9 μm^2 , respectivamente e esta diferença resultou não significativa ($p < 0,12$). Na figura 1 são mostradas eletromicrografias representativas dos achados nos grupos controle, urêmicos não anêmicos e urêmicos anêmicos.

Na avaliação da forma das mitocôndrias, avaliadas pela razão comprimento/largura, as médias dos pacientes urêmicos e controles foi 1,4 ± 0,5 e

1,8 ± 0,76, respectivamente ($p < 0,05$), as médias dos pacientes urêmicos anêmicos e não anêmicos foi 1,3 ± 0,4 e 1,6 ± 0,7, respectivamente ($p = 0,1$) e as médias dos pacientes controles e urêmicos não anêmicos foi 1,8 ± 0,76 e 1,6 ± 0,7, respectivamente, não sendo encontrada significância estatística ($p < 0,4$).

Verificaram-se alterações morfológicas de orientação e linearidade das bandas Z e H nos pacientes urêmicos anêmicos quando comparados aos urêmicos não anêmicos (12=100% versus 2=0%, respectivamente; $p < 0,01$; teste Exato de Fischer). Da mesma forma na comparação de todos os urêmicos ($n = 14$) com os controles ($n = 2$) observaram-se alterações nas bandas em 85,7% dos primeiros versus 0% dos controles ($p < 0,05$; teste Exato de Fischer).

Avaliando-se as correlações de Pearson entre número de mitocôndrias e os parâmetros hematimétricos, hematócrito e hemoglobina, observaram-se em todos os grupos de indivíduos avaliados ($n = 16$) uma correlação inversa e forte entre o número de mitocôndrias, hematócrito e hemoglobina, respectivamente ($r = -0,89$; $p < 0,001$ e $r = -0,88$; $p > 0,001$). Estas correlações se mantiveram quando apenas o grupo de pacientes urêmicos ($n = 14$) foi avaliado, sendo respectivamente $r = -0,70$; $p < 0,001$ e $r = -0,69$; $p < 0,001$, para hematócrito e hemoglobina. Por fim, avaliando-se apenas o grupo de indivíduos considerados não anêmicos ($n = 4$) ainda houve correlação inversa e forte entre o número de mitocôndrias, hematócrito e hemoglobina, sendo respectivamente $r = -0,98$; $p < 0,02$ e $r = -0,97$; $p < 0,03$. Estas correlações estão representadas graficamente na figura 2.

DISCUSSÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes portadores de doença renal crônica (1,2). Nesta situação, a anemia, cuja principal causa é a deficiência de eritropoietina, se inicia, em geral, quando a depuração de creatinina endógena está em torno de 30 ml/min/1,73 m², sendo o fator determinante de hipoxemia crônica. Esta tem como conseqüência adaptação funcional e morfológica do miocárdio, que de acordo com a duração e intensidade leva a alterações ultra-estruturais que podem se tornar irreversíveis (7,23-27).

Pacientes com cardiopatias graves, com ou sem manifestações clínicas evidenciaram alterações das células miocárdicas de intensidade variável em diferentes estudos. Tais alterações não apresentam um padrão específico de resposta celular miocárdica, e em linhas gerais correspondem ao padrão de resposta das células miocárdicas verificada em portadores de miocardiopatia (28-30). Algumas das alterações observadas no presente estudo foram também descritas experimentalmente por Ejerblad e Ericsson (31) que verificaram aumento do número de mitocôndrias e do retículo endoplasmático da camada muscular da aorta de ratos urêmicos. Ianhez e colaboradores, estudaram as alterações ultra-estruturais do miocárdio, em onze pacientes urêmicos e encontraram aumento do número de mitocôndrias, do retículo sarcoplasmático, hipertrofia do núcleo, presença de lipofucsina, deposição de cálcio nas mitocôndrias, degeneração miofibrilar, vacúolos de gordura e edema intracitoplasmático. Estes autores verificaram que os danos não estavam relacionados a hipertensão arterial ou a insuficiência cardíaca, sugerindo que na uremia estas alterações fossem decorrentes de distúrbios metabólicos e que nesta condição ocorresse uma

miocardiopatia secundária semelhante a encontrada em outras condições. Interressantemente porém, estes autores não avaliaram a anemia como um possível fator envolvido ou correlacionado aos seus achados (32).

Em estudo experimental, Rambausch e colaboradores demonstraram que a hipertrofia miocárdica observada em ratos urêmicos era independente da presença de hipertensão arterial (33). Da mesma forma, embora com algumas controvérsias, existem dados experimentais e clínicos que relacionam o aumento de cálcio nas mitocôndrias ao excesso de paratormônio, um elemento depressor da fibra miocárdica. Contudo, em um estudo, demonstrou-se experimentalmente que a hipertrofia miocárdica em ratos urêmicos não dependem do excesso de paratormônio (34), embora em estudo clínico recente tenha sido demonstrado a relação entre o paratormônio e a hipertrofia ventricular esquerda (35).

Na uremia há diversas substâncias que se acumulam por falta de excreção renal ou metabolismo inadequado. A ação dessas toxinas se dá através da inibição de diferentes processos enzimáticos sendo, portanto, concebível que o miocárdio seja afetado por este ambiente urêmico, assim como o são outros órgãos e sistemas (36).

No presente estudo, com amostras de miocárdio obtidas por biópsia do septo ventricular esquerdo, identificaram-se alterações ultra-estruturais em pacientes urêmicos com e sem anemia. Comparados aos controles a alteração mais comum foi o aumento do número de mitocôndrias. Encontraram-se também alterações na forma das mitocôndrias e na morfologia das bandas Z e H nas fibras miocárdicas. Tais alterações foram menos intensas nos pacientes urêmicos cuja anemia fora adequadamente manejada com eritropoietina e reposição de ferro. Sugere-se,

desta forma, que a anemia seja a maior responsável por tais achados. Verificou-se também uma correlação inversa e forte entre o número de mitocôndrias e os níveis de hematócrito e hemoglobina.

Estes dados dão suporte à hipótese que a anemia é a maior responsável pelas alterações aqui descritas. Tais achados possivelmente representem resposta adaptativa a hipoxemia crônica determinada pela anemia, na tentativa de manter as necessidades energéticas da células miocárdicas.

Reconhecemos com sendo as principais limitações do presente trabalho o número restrito de pacientes urêmicos não anêmicos e de controles não urêmicos. Da mesma forma, um grupo controle de pacientes anêmicos não urêmicos seria importante para o melhor esclarecimento dos achados. O equacionamento destas falhas metodológicas poderia confirmar solidamente a hipótese que aqui testamos de forma parcial. Confirmados os nossos achados, novos estudos, com o intuito de avaliar sua reversibilidade com a correção da anemia pelo uso adequado de eritropoietina humana recombinante ou pelo transplante renal bem sucedido deverão ser realizados.

CONCLUSÕES

- O miocárdio de pacientes com uremia terminal apresenta alterações ultra-estruturais compreendidas pelo aumento no número de mitocôndrias e por alterações na morfologia das bandas Z e H.
- Os pacientes urêmicos apresentam aumento no número de mitocôndrias que está relacionado à presença e ao grau de anemia.

- As mitocôndrias dos pacientes urêmicos são menores e a anemia exerce papel determinante no seu tamanho.
- As bandas Z e H apresentam alterações morfológicas nos pacientes urêmicos e tais alterações estão relacionadas à anemia.
- As alterações descritas em relação ao número de mitocôndrias estão fortemente relacionadas aos níveis de hematócrito e hemoglobina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parfrey PS and Foley RN: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10:1606-1615, 1999.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9:S16-S23, 1998.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296-1305, 2004.
4. Henry RA, Kostense PJ, Bos G et al: Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 62:1402-1407, 2002.
5. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins A: Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 10:610-619, 1999.
6. Chonabian AV, Bakris GL, Black HR et al: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JNC 7. Hypertension* 42:1206-1252, 2003.

7. London GM: Cardiovascular disease in chronic renal failure: Pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 16:85-94, 2003.
8. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD et al: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 11:1277-1285, 1996.
9. London GM: Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 1):29-36, 2002.
10. Block GA, Hulbert-Shearon TE et al: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate products with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31:607-617, 1998.
11. Kalantar ZK, Block G, Humphreys MH et al: A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15:442-453, 2004.
12. Schelling JR, Sedor JR: The metabolic Syndrome as a risk factor for chronic kidney disease: More than a fat chance? *J Am Soc Nephrol* 15:2773-2774, 2004.
13. Fort J: Chronic renal failure: A cardiovascular risk factor. *Kidney Int* 68 (Suppl 99):S25-S29, 2005.
14. Hunter JJ, Chien KR: Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 341:1276-1283, 1999.
15. London GM, Fabiani F, Marchais SJ et al: Uremic cardiomyopathy: An inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 31:973-980, 1987.
16. Grossman W: Cardiac hypertrophy: Useful adaptation or pathological process? *Am J Med* 69:576-584, 1980.

17. London GM, Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B: Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Suppl 3):14-18, 2000.
18. Ferrari R, La Canna G, Giubbini R et al: Left ventricular dysfunction due to stunning and hibernation in patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 8:371-380, 1994.
19. Raine AE, Seymour AM, Roberts AF, Radda GK, Ledingham JG: Impairment of cardiac function and energetics in experimental renal failure. *J Clin Invest* 92:2934-2940, 1993.
20. Opie LH: Myocardial ischemia metabolic pathways and implications of increased glycolysis. *Cardiovasc. Drugs Ther* 4:777-790, 1990.
21. Ramires JAF, Giraldez RRCV: Fisiopatologia da Isquemia Miocárdica: da Isquemia Clássica às Novas Síndromes Isquêmicas e Lesão de Reperfusão. Em: Silva MR. *Fisiopatologia Cardiovascular*. Editora Atheneu, 2000, pg.89-101.
22. King LM, Boucher F, Opie LH: Coronary flow rate and glucose delivery as determinants of contraction in the ischaemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 27:701-720, 1995.
23. Schunkert H and Hense HW: A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 16:445-448, 2001.
24. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, Cruz JM, DeOreo PB, Lameire NH, Held PJ: Anemia Management for Hemodialysis Patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Findings. *Am J Kidney Dis* 44 (Suppl 2): S27-S33, 2004.

25. O'Riordan E, Foley RN: Effects of anaemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Suppl 3):19-22, 2000.
26. London GM, Parfrey PS: Cardiac disease in chronic uremia: Pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther* 4:194-211, 1997.
27. Parfrey PS, Harnett JD, Barre PE: The natural history of myocardial disease in dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2:2-12, 1991.
28. Knierien HJ: Eletron microscopic findings in congestive cardiomyopathy. In Kaltenback M, Hooge F, Olsen EGJ: *Cardio-myopathy and myocardial biopsy*. New York, Springer, 1978, pg. 71.
29. Olsen EGJ: Postmortem findings and histologic histochemical and eletron microscopic findings of myocardial biopsies. In Kaltenback M, Hooge F, Olsen EGJ: *Cardiomyopathy and myocardial biopsy*. New York, Springer, 1978, pg. 2.
30. Roberts WC, Ferrans VJ: Pathologic anatomy of the cardiomyopathies. *Hum Pathol* 6:287-293, 1975.
31. Ejerblad S, Ericsson JLE: Ultrastruture of aorta in experimental uraemia. *Acta Chir Scand* 145:331-336, 1979.
32. Ianhez LE, Romão Junior JE, Stolf NA, Lopes EA, Aiello VD, Pileggi F, Sabbaga E: Ultrastructure of ventricular myocardium in uremic patients — study of 11 cases with biopsy of the heart. *Rev Hosp Clin Fac Méd S Paulo* 38:184-189, 1983.
33. Rambauch H, Mehl O, Kreusser W, Bommer J, Ritz E: Increased heart weigth in experimental uremia. *Int J Pediatr Nephrol* 3: 140-145, 1982.

34. Borgin E, Massry SG, Harary I: Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest* 67: 1215-1220, 1981.
35. Randon RB, Rohde LE, Comerlato L, Ribeiro JP, Manfro RC: The role of secondary hyperparathyroidism in left ventricular hypertrophy of patients under chronic hemodialysis. *Braz J Med Res* 38:1409-1416, 2005.
36. Bernard P, Crest M, Rinaudo JP, Gallice P, Fournier N, Crevat A, Murisasco A, Saingra S, Frayssinet R: A study of the cardiotoxicity of uremic middle molecular on embryonic chick hearts. *Nephron* 31:135-140, 1982.

Tabela1. Avaliação laboratorial dos pacientes urêmicos de acordo com a presença ou ausência de anemia.

	Não-anêmicos (N=2)	Anêmicos (N=12)	P
Idade (anos)	38 ± 19,8	27,8 ± 5,4	0,11
Hematócrito (%)	39 ± 4,2	27,7 ± 3,7	0,002
Hemoglobina (g%)	12,8 ± 1,7	9,0 ± 1,3	0,003
Albumina (g%)	4,0 ± 0,2	4,0 ± 0,6	0,92
Fósforo (mg%)	4,0 ± 0,9	5,1 ± 1,3	0,72
Cálcio (mEq/l)	5,3 ± 0,1	5,4 ± 0,7	0,97
Produto cálcio X fósforo	43,3 ± 9,3	55,0 ± 14,5	0,30
Fosfatase Alcalina (U/l)	121,0 ± 1,4	133,9 ± 87,8	0,84
Paratormônio (PICOg/ml)	135,0 ± 31,1	114,2 ± 137,9	0,84
Creatinina (mg%)	7,6 ± 0,9	8,7 ± 2,0	0,48
Kt/V	1,6 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,83
Fração de Ejeção do VE (%)	63,9 ± 8,5	69,9 ± 9,4	0,42
Tempo de diálise (meses)	18,0 ± 2,3	26,6 ± 18,0	0,53

Média e desvio padrão.

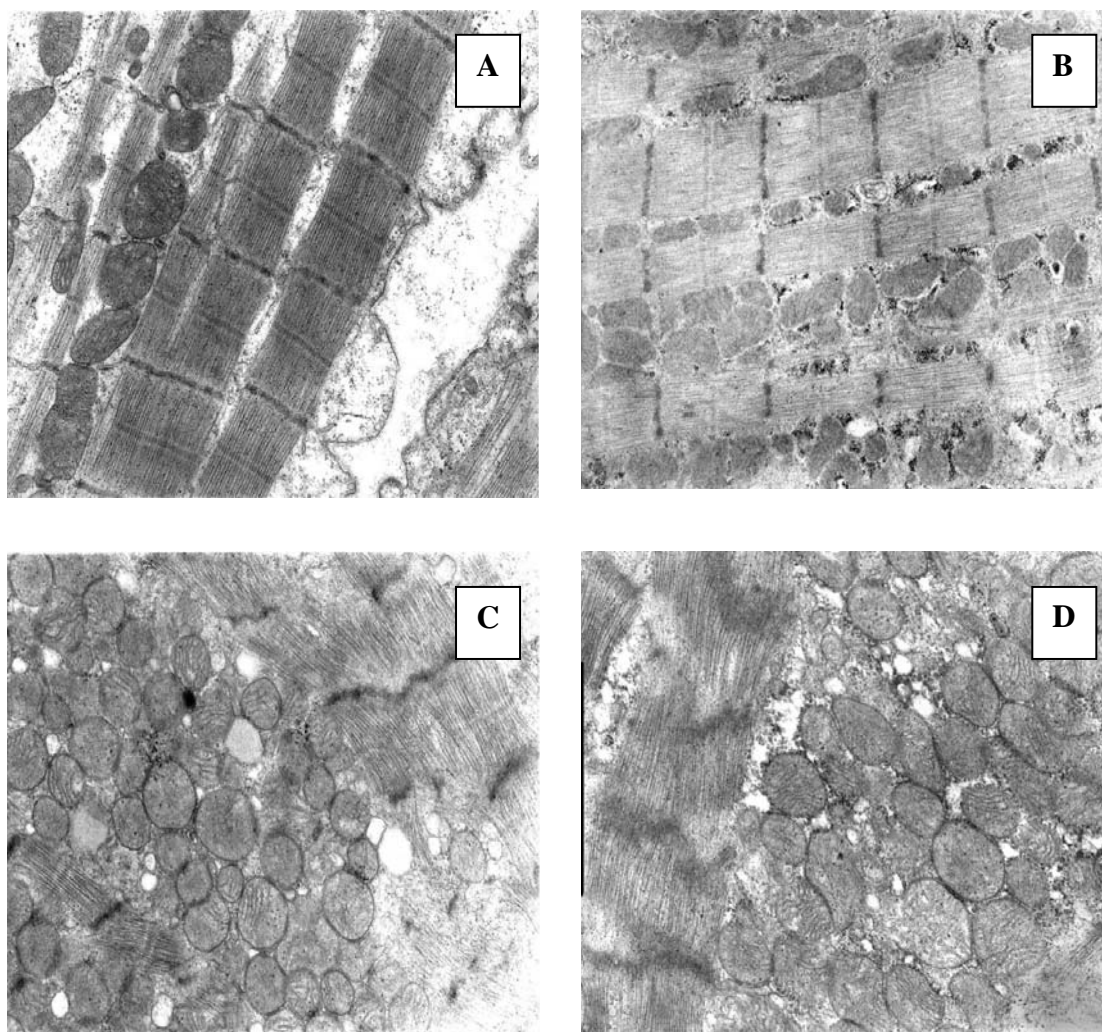


Figura 1. Fotomicrografias representativas das biópsias de septo ventricular esquerdo em pacientes dos grupos controle e em estudo. (A) Paciente do grupo controle: observa-se a linearidade e número menor de mitocôndrias ao longo do sarcômero, a morfologia das bandas Z e H está preservada; (B) Paciente urêmico e não anêmico: observa-se aumento do número de mitocôndrias, menos intenso que nos quadros C e D. Ocorre certa perda da linearidade das mitocôndrias e as bandas Z e H tornam-se menos evidentes. (C) e (D) Pacientes urêmicos e anêmicos: observa-se aumento acentuado e anárquico das mitocôndrias, formando aglomerados ao longo do sarcômero, perda de orientação das bandas Z e H e degeneração fibrilar miocárdica.

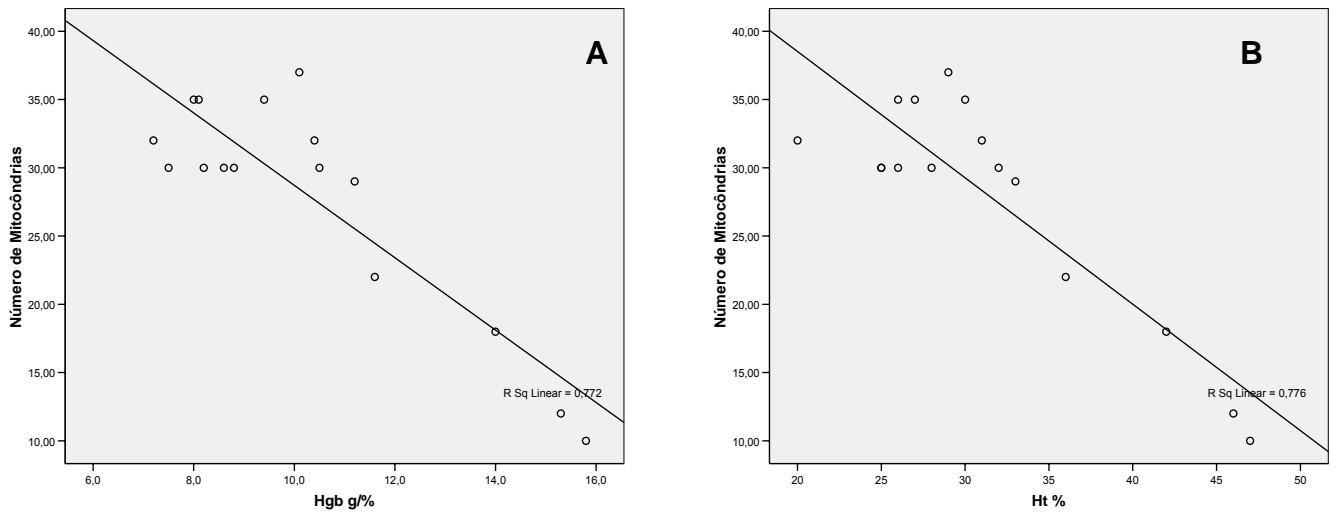


Figura 2. Correlações de Pearson entre número de mitocôndrias com a hemoglobina e o hematócrito. Painel (A) total de pacientes avaliados (N=16) com a hemoglobina ($r=-0,88$, $p<0,001$); Painel (B) total de pacientes avaliados (N=16) com o hematócrito ($r=-0,89$, $p<0,001$).

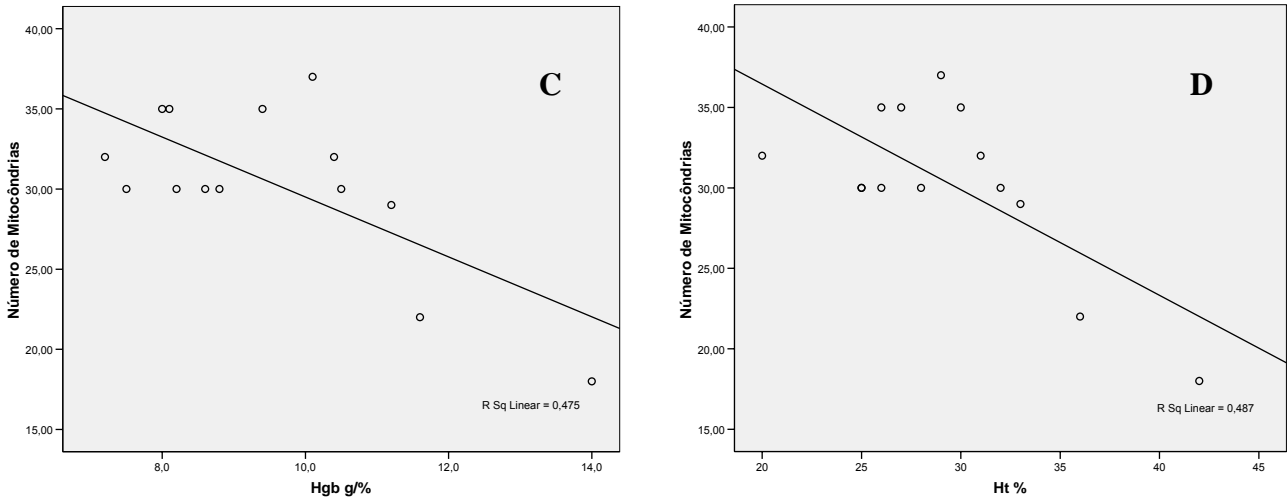


Figura 3. Correlações de Pearson entre o número de mitocôndrias com a hemoglobina e o hematócrito. Painel (C) pacientes urêmicos (N=14) com a hemoglobina ($r=-0,69$, $p<0,001$); Painel (D) pacientes urêmicos (N=14) com o hematócrito ($r=-0,70$, $p<0,001$).

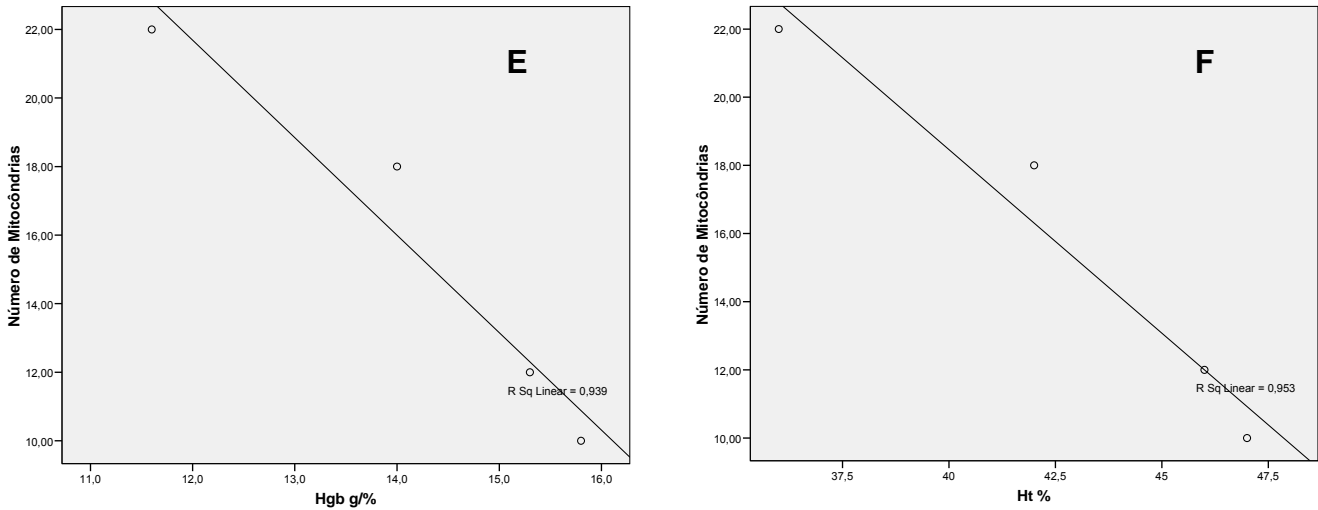


Figura 4. Correlações de Pearson entre número de mitocôndrias com a hemoglobina e o hematócrito. Painel (E) pacientes urêmicos não anêmicos e controles (N=4) com a hemoglobina ($r=-0,97$, $p<0,03$); (F) pacientes urêmicos não anêmicos e controles (N=4) com o hematócrito ($r=-0,98$, $p<0,02$).

IV. ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu _____ pelo presente consentimento pós informado, declaro que fui informado, de forma clara e detalhada, dos objetivos, da justificativa do procedimento a que serei submetido, dos riscos, do desconforto e benefício da presente pesquisa, e que serei submetido a cineangiocoronariografia com biópsia do septo interventricular esquerdo por via percutânea femoral, através da artéria femoral, sendo que tal procedimento faz parte da avaliação clínica, realizada para afastar miocardiopatia isquêmica por doença vascular arterioesclerótica, complicação freqüente em pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal, sendo uma das principais causas de mortalidade e com os seguintes riscos de complicações: reação ao contraste iodado, lesão da artéria femoral, infecção, embolia pulmonar, arritmias, hematoma na região femoral e hemopericárdio. Fui informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer dúvida quanto as palavras utilizadas no termo de consentimento livre e esclarecido;
- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta em relação ao presente trabalho;
- da liberdade de retirar o consentimento, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo a continuidade de meu tratamento;
- do caráter confidencial das informações relacionadas a minha privacidade;
- da disponibilidade de tratamento médico, caso existam complicações causadas por este trabalho, tendo uma taxa de complicação inferior a 1% e mortalidade de 0,05%;

- de que não terei despesas, por participar do estudo e que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Passo Fundo, ____ de _____ de ____

Assinatura do paciente

Assinatura do médico responsável pela pesquisa