



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Isquemia miocárdica silenciosa durante a sessão de hemodiálise em pacientes com doença renal crônica terminal: Estudo PROHEMO

Jean Michell Correia Monteiro

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Monteiro, Jean Michell Correia

M755

Isquemia miocárdica silenciosa durante a sessão de hemodiálise em pacientes com doença renal crônica terminal: Estudo PROHEMO/ Jean Michell Correia Monteiro. Salvador: JMC, Monteiro, 2014.

VIII; 54 fls.: il. [fig., tab.]

Inclui anexos

Orientador: Prof. Dr. Antonio Alberto Lopes

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Palavras chaves: 1. Diálise Renal. 2. Isquemia miocárdica. 3. Eletrocardiografia Holter. 4. Troponina T. 5. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. I. Lopes, Antonio Alberto. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.13-007.64



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Isquemia miocárdica silenciosa durante a sessão de hemodiálise em pacientes com doença renal crônica terminal: Estudo PROHEMO

Jean Michell Correia Monteiro

Professor orientador: **Antonio Alberto Lopes**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Isquemia miocárdica silenciosa durante a sessão de hemodiálise em pacientes com doença renal crônica terminal: Estudo PROHEMO*, de **Jean Michell Correia Monteiro**.

Professor orientador: **Antonio Alberto Lopes**

COMISSÃO REVISORA:

- **Antonio Alberto Lopes** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Marco Antônio Vasconcelos Rêgo**, Professor do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Pedro Antonio Pereira de Jesus**, Professor do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Jackson Brandão Lopes**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Maria Brandão Tavares**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

*Vozes veladas, veludas vozes,
Volúpias dos violões, vozes veladas,
Vagam nos velhos vórtices velozes,
Dos ventos, vivas, vãs, vulcanizadas.*
(extraído do poema “Violões que choram”,
de **Cruz e Souza**)

Aos Meus Pais

EQUIPE

- Jean Michell Correia Monteiro, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: jk_michell@hotmail.com;
- Antonio Alberto Lopes, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Marcia Tereza Silva Martins, médica nefrologista; e
- Lucas Hollanda Oliveira, médico cardiologista.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Núcleo de Epidemiologia Clínica e Medicina Baseada em Evidências do Hospital Universitário Professor Edgard Santos

CLINI-RIM Clínica do Rim e Hipertensão Arterial

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq);
2. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Antonio Alberto Lopes**, pela confiança para a realização desse trabalho, sua presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ À médica nefrologista **Marcia Tereza Silva Martins**, pelo acompanhamento e dedicação ao projeto de pesquisa e as consideráveis sugestões e ajudas realizadas no decorrer do mesmo.
- ◆ Ao médico cardiologista **Lucas Hollanda Oliveira**, pela ajuda fundamental e imprescindível para a conclusão desse trabalho através da análise dos traçados eletrocardiográficos dos pacientes avaliados e da ajuda na interpretação dos achados dos mesmos.
- ◆ A todos os **funcionários, auxiliares de enfermagem, manutenção, limpeza, vigilantes e médicos da CLINI-RIM**, pela ajuda prestada durante a execução das coletas.
- ◆ A **todos os pacientes** que concordaram em participar voluntariamente desse trabalho científico, sendo possível a obtenção dos resultados apresentados no mesmo.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	2
SIGLAS E ABREVIATURAS	3
I. RESUMO	4
II. INTRODUÇÃO	5
III. OBJETIVOS	6
IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
V. PACIENTES E MÉTODOS	14
VI. RESULTADOS	19
VII. DISCUSSÃO	27
VIII. CONCLUSÕES	39
IX. SUMMARY	40
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
XI. ANEXOS	47
• ANEXO I: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	47
• ANEXO II: MODELO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	50
• ANEXO III: FIGURA 1. ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENCIOSA NO HOLTER	52
• ANEXO IV: FIGURA 2. VARIAÇÃO DAS CURVAS PRESSÓRICAS DURANTE A HEMODIÁLISE	53
• ANEXO V: FIGURA 3. RESPOSTA PRESSÓRICA DURANTE A SESSÃO DE HEMODIÁLISE	54

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURA

FIGURA 1. Isquemia miocárdica silenciosa no Holter	52
FIGURA 2. Variação das curvas pressóricas durante a hemodiálise	53
FIGURA 3. Resposta pressórica durante a sessão hemodiálise	54

TABELA

TABELA 1: Características dos pacientes na amostra total (N=96)	20
TABELA 2: Dados da avaliação intradiálítica (Troponina, MAPA e Holter)	21
TABELA 3: Características dos indivíduos na sessão de hemodiálise (N=96)	22
TABELA 4 : Características dos grupos para a presença ou não de isquemia (N=77)	23

SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC: acidente vascular cerebral
 BRA: bloqueador do receptor de angiotensina 2
 CCS: coeficiente de correlação de Spearman
 CnTn: troponina cardíaca T
 CnCn: troponina cardíaca C
 CnIn: troponina cardíaca I
 DCV: doença cardiovascular
 DAC: doença arterial coronariana
 DAOP: doença arterial obstrutiva periférica
 DRC: doença renal crônica terminal
 DRC V: doença renal crônica terminal
 DM: diabetes melito 1 e 2
 DP: desvio padrão
 FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo
 GNC: glomerulonefrite crônica
 HDM: hemodiálise de manutenção
 HsT: troponina cardíaca T de alta sensibilidade
 HsT pré: troponina cardíaca T de alta sensibilidade previamente a hemodiálise
 HsT pós: troponina cardíaca T de alta sensibilidade após encerramento da hemodiálise
 HAS: hipertensão arterial sistêmica
 Holter: técnica eletrocardiográfica pelo método de Holter
 HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo
 IAM: infarto agudo do miocárdio
 IECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina II
 IIQ: intervalo interquartil
 IMS: isquemia miocárdica silenciosa
 IME: índice de massa de ventrículo esquerdo
 IMC: índice de massa corporea
 K/DOQUI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
 Kt/V: índice de adequação dialítica
 MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial
 Med: mediana
 NaCl: cloreto de sódio
 PA: pressão arterial
 PAS: pressão arterial sistólica
 PAD: pressão arterial diastólica
 PAM: pressão arterial média
 Perfil PAS: média aritmética das pressões sistólicas intra-HD
 Perfil PAM: média aritmética das pressões médias intra-HD
 PROHEMO: Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção
 PTH: paratormônio
 QRS: complexo QRS no traçado eletrocardiográfico
 SCA: síndrome coronariana aguda
 s-CRP: proteína C reativa de alta sensibilidade
 SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
 VE: ventrículo esquerdo
 VUF: volume de ultrafiltração

I - RESUMO

Fundamentos: Isquemia miocárdica silenciosa (IMS) é frequente em pacientes com doença cardiovascular, principalmente em diabéticos e portadores de doença arterial coronariana (DAC). Sendo a doença cardiovascular a principal causa de morte em pacientes em hemodiálise de manutenção (HDM), essa população deve ser vista como de alto risco para IMS. O objetivo do trabalho foi descrever a frequência e intensidade de IMS durante uma sessão de hemodiálise (HD) e identificar características associadas.

Métodos: Corte transversal do Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO). A avaliação eletrocardiográfica pelo Holter foi usada para diagnóstico de IMS e medidas repetidas da pressão arterial (PA) durante a HD foram obtidas através de aparelho de leitura e registro automáticos. Dosagens de troponina T de alta sensibilidade (HsT) foram realizadas antes e após a HD. Resultados foram descritos usando média±desvio padrão, mediana [intervalo interquartil] ou proporção. As diferenças entre os grupos foram avaliadas através do teste de qui-quadrado para as variáveis qualitativas e Mann Whitney para as quantitativas, sendo a força da associação avaliada através do coeficiente de correlação de Spearman (CCS).

Resultados: Foram avaliados 96 pacientes (idade $50,1 \pm 12,3$), sendo 69,8% do sexo masculino. Na avaliação do Holter de 77 pacientes, IMS durante a HD foi encontrada em 59,7% (N=46), tendo mediana do número de episódios isquêmicos de um [0-2] e carga isquêmica total de 67 [0-713]. Os grupos avaliados quanto a presença ou ausência de IMS foram similares para a concentração de hemoglobina ($10,5 \pm 2,1$ vs $10,8 \pm 2,2$, $p=0,588$), volume de ultrafiltração em litros ($3,15$ [2,2 – 3,8] vs $2,7$ [2,2-3,5], $p=0,509$) e dose hemodialítica ($1,6$ [1,4-1,8] vs $1,6$ [1,3-1,8] $p=0,936$). Não foi observado diferença quanto aos grupos para a prevalência de DAC (14,3% vs 14,3%, $p=0,270$), mas sim para diabetes melito (16,9% vs 3,9 %, $p=0,049$). Não houve correlação entre a média dos valores da PA média durante HD e a carga isquêmica (CCS: $-0,052$, $p=0,683$) assim como entre a variabilidade e a carga isquêmica (CCS: $-0,059$, $p=0,641$). **Conclusão:** Nos pacientes em HDM a frequência de IMS durante a HD é alta, e seu desenvolvimento não foi explicado por alterações hemodinâmicas mediadas pela variação da PA intradialítica ou pela presença de DAC. Novos estudos são necessários para investigar os preditores de IMS nessa população.

Palavras-chaves: 1. Diálise Renal; 2. Isquemia miocárdica; 3. Eletrocardiografia Holter; 4. Troponina T; 5. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

II – INTRODUÇÃO

O PROBLEMA QUE MOTIVOU A PESQUISA

De acordo com o último censo publicado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, aproximadamente 100 mil pacientes necessitavam de tratamento dialítico de substituição renal no Brasil em 2012¹. Desses, pouco mais de 90% estavam em tratamento hemodialítico regular de três vezes semanais de quatro horas por sessão. Em cerca de 84% dos indivíduos o tratamento é financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e as principais etiologias da doença renal crônica terminal (DRC V) são Hipertensão Arterial Sistêmica (33,8%) e Diabetes Mellitus 1 e 2 (28,5%).

Com o aumento da população idosa e da incidência e prevalência dessas doenças crônicas, a expectativa é um aumento importante desses números. O tratamento dialítico ofereceu uma possibilidade de terapia substitutiva renal quando somente o transplante era medida eficaz. Atualmente, muitos pacientes se encontram na lista de transplante renal, mas poucos conseguirão realizá-lo de fato. Por isso, melhorias realizadas junto a terapia dialítica se tornam cada vez mais importantes para reduzir a morbidade e o número de complicações oferecidas por esse tratamento.

A doença cardiovascular é responsável por quase metade das mortes durante o tratamento dialítico, sendo a outra parcela preenchida por inflamação, desnutrição e infecção. Além disso, impacta substancialmente na qualidade de vida do paciente, assim como pode trazer dificuldades no manejo terapêutico. O presente trabalho visa avaliar possíveis fatores preditores de risco para doença cardiovascular, além do risco em pacientes com fatores já estabelecidos, avaliando a frequência de isquemia miocárdica silenciosa durante a sessão de hemodiálise e possíveis características associadas, clínicas e laboratoriais, permitindo obter dados para a melhor compreensão dos processos fisiopatológicos envolvidos e o incentivo para a realização de novos estudos, principalmente ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar o impacto das terapêuticas já estabelecidas na população geral para essa população específica, na redução da morbi-mortalidade.

¹ Sesso R de C, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. [Chronic dialysis in Brazil: report of the Brazilian dialysis census, 2011] J Bras Nefrol. 2012;34(3):272-7.

III - OBJETIVOS

Estudar pacientes com doença renal crônica em programa de hemodiálise de manutenção (HDM) em clínicas de hemodiálise da cidade de Salvador participantes do estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO), com os seguintes objetivos de pesquisa:

Principal:

Estimar a frequência e a intensidade (tempo de isquemia total, número de episódios isquêmicos e carga isquêmica) de isquemia miocárdica silenciosa (IMS) durante uma sessão de hemodiálise.

Secundários:

1. Identificar características clínicas/laboratoriais e itens da prescrição da hemodiálise (fluxo de sangue, volume de ultrafiltração) e sintomas identificados durante o procedimento, que estejam associadas com a ocorrência de IMS.
2. Avaliar se modificações da pressão arterial durante a sessão de hemodiálise, identificadas através de aparelho de monitorização da pressão arterial estão associadas com a ocorrência de IMS.
3. Avaliar se os níveis séricos basais de troponina T de alta sensibilidade (HsT), níveis após a sessão de hemodiálise e diferença nos níveis de troponina pré e após a sessão, estão associados com a ocorrência de IMS.

IV - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Isquemia miocárdica silenciosa (IMS) é uma manifestação frequente em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). A frequência de IMS em pacientes com DAC é aparentemente maior que episódios de angina. O aumento da demanda de oxigênio no miocárdio, assim como a alteração do tônus vasomotor coronariano, parecem desempenhar um importante papel na fisiopatologia da IMS(1, 2). A identificação desses pacientes tem importância prognóstica e terapêutica, com trabalhos recentes mostrando que o correto manejo clínico apresenta resultados satisfatórios similares a revascularização miocárdica para a população geral(3).

Os dados indicam que a prevalência de DAC é particularmente alta em pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise de manutenção (HDM), somando cerca de 40% das causas de óbito(4). Devido a alta prevalência dessa patologia, os pacientes em HDM devem ser vistos como uma população de risco elevado para IMS. Entretanto, alguns estudos sugerem que em um percentual desses pacientes, IMS não tem como causa primária DAC, e traz aquela como possível mecanismo gerador de arritmias ventriculares importantes que aumentam risco de morte nesses indivíduos(5).

Além disso, fatores de risco descritos para DAC na população geral, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade e hipercolesterolemia não têm sido associados com aumento do risco da mesma em pacientes com DRC em HDM(6, 7). Outros fatores como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), arritmias, diabetes melito 1 e 2 (DM) e o próprio estresse hemodinâmico da sessão de hemodiálise podem contribuir para IMS nessa população. A presença de calcificação valvar nesses indivíduos também vem sendo apontada como marcador de risco para IMS em pacientes assintomáticos em HDM(8).

Anemia é outro problema de elevada prevalência nessa população, que pode favorecer o desenvolvimento de IMS(9). Entretanto, a normalização do hematócrito com o uso de eritropoietina não tem mostrado diminuição dos episódios dessa patologia(10). Associado a essas causas, fatores intrínsecos da doença renal crônica terminal (DRC V) e do tratamento dialítico, como uremia, elevados níveis séricos de fosfato e paratormônio (PTH) e baixos níveis séricos de vitamina D, além de valores elevados de marcadores específicos de inflamação como a proteína C reativa de alta sensibilidade (s-CRP), tem sido apontados como preditores independentes de mortalidade cardiovascular nesses indivíduos(11).

Outro fator importante relaciona-se com a população alvo a ser estudada. Pacientes no primeiro ano em diálise estão sujeitos a elevada mortalidade, podendo chegar nesse primeiro período até 50%(12), sendo que nos primeiros 180 dias há elevada morbidade e mortalidade, com importantes implicações na conduta terapêutica. Fatores relacionados com a adaptação desses indivíduos às trocas hemodinâmicas proporcionadas pelo tratamento dialítico, justificariam a elevada morbimortalidade. A incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) nesses pacientes pode ser de cerca de 7%(13), com melhores índices (3,6%) nos países com elevada efetividade terapêutica como os Estados Unidos(14). Idade avançada, nefropatia diabética e DAC, são importantes preditores desse evento nos pacientes com menos de três meses de tratamento dialítico e a presença de DAC ao iniciar a terapia de substituição renal eleva em cerca de duas a três vezes o risco de IAM(13). Em contraste, pacientes com mais tempo em diálise (acima de 180 dias), estão sujeitos a uma série de alterações que se somariam, decorrentes da DRC V, como malnutrição, inflamação, infecção e doença cardiovascular importante, com a interação desses fatores aumentando a partir do primeiro ano em diálise. Há elevado risco de morte súbita, tanto em pacientes nos primeiros meses de diálise quanto nos que estão há mais tempo, podendo chegar a 2/3 das mortes cardiovasculares(14). A elevada frequência de arritmias ventriculares e a facilidade de sua ocorrência por mecanismos diversos, associado a elevada prevalência de HVE, insuficiência sistólica, anemia, elevados níveis séricos de PTH e produto cálcio/fósforo aumentado, justificariam esses números(15).

Os betabloqueadores e inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do seu receptor (BRA), são utilizados como uma extensão das recomendações para população geral, carecendo de estudos clínicos para avaliar o benefício dessas medicações nos pacientes em diálise. Evidências apontam que o uso de carvedilol pode reduzir mortalidade em pacientes com DRC em estágios iniciais com sintomatologia de insuficiência cardíaca sistólica(16). Esses indivíduos, apesar do risco aumentado de complicações cardíacas graves, ainda se beneficiariam das recomendações estabelecidas para a população geral. Contudo, esses dados para pacientes em hemodiálise ainda são escassos. Essa medicação foi avaliada em um ensaio clínico com 114 pacientes, randomizados para grupo placebo e teste. Após dois anos de seguimento, houve importante redução da mortalidade no grupo teste (sobrevida de 73,2% versus 51,7% no grupo controle), além de redução de morte cardiovascular e frequência de internamento(17). Houve importante melhora do remodelamento miocárdico, avaliado

através da ecocardiografia doppler, nos pacientes do grupo teste. Nesse estudo todos os pacientes possuíam insuficiência cardíaca classes II e III da *New York Heart Association* (NYHA) até um ano prévio ao estudo, e fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 35%. A possibilidade do uso dessa medicação em pacientes ainda sem manifestação clínica de insuficiência cardíaca, como forma de reduzir a disfunção miocárdica decorrente da hemodiálise, permanece como dúvida para muitos especialistas e a necessidade de trabalhos é fundamental para avaliação dessa questão, visando redução da morbimortalidade nesses indivíduos.

O uso de BRA nesses pacientes foi avaliado em um ensaio clínico japonês com 366 pacientes randomizados para teste (N=183) e controle (N=183). Ao fim de três anos de seguimento houve importante redução do risco relativo de mortalidade cardiovascular (49% nos pacientes em uso de BRA), após ajuste para confundidores como DM, idade, e níveis de pressão arterial sistólica (PAS) (RR: 0,51; IC 95% 0,33-0,79; $p < 0,002$) (18). Não houve diferença entre os grupos quanto a sintomas adversos, especialmente hipercalemia, uma importante preocupação com o uso dessa medicação nesses indivíduos. Nesse estudo não houve cálculo do tamanho amostral necessário para reduzir erro tipo I, assim como não houve análise por intenção de tratar. Além disso, é importante ressaltar que muitas dessas medicações em estudo, muitas vezes não se encontram disponíveis na rede pública de saúde o que limita a abordagem terapêutica em muitas situações.

A possibilidade de uso de cardioversor elétrico implantável nesses pacientes como medida para reduzir morte súbita, ainda é discutida devida a escassez de trabalhos usando essa abordagem na população em hemodiálise. Apesar de significativa redução da mortalidade na população geral (19) e fatores de indicação bem estabelecidos para uso (20), a maioria dos trabalhos exclui os pacientes com doença renal avançada ou em tratamento dialítico. Os poucos existentes, são estudos observacionais onde foram levantadas importantes limitações na interpretação dos resultados. É de se esperar que a redução da magnitude de mortalidade em pacientes em diálise não será próxima da população geral, devido ao número de outras variáveis envolvidas como inflamação, infecção e desnutrição que contribuem para a elevada mortalidade nesses indivíduos, todavia carecem dados para correta avaliação de seus possíveis benefícios (21).

As recomendações para avaliação e terapêutica cardiovascular são limitadas nessa população. É consenso que todos os pacientes iniciando a terapia dialítica deveriam ter uma avaliação eletrocardiográfica e ecocardiográfica. As diretrizes do *The National Kidney Foundation* para avaliação cardiovascular em pacientes em tratamento dialítico,

apresentados no *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI)*, recomenda o uso de ecocardiograma em todos os pacientes que iniciam o tratamento dialítico entre o 1º e 3º mês e após três anos para avaliação de parâmetros clínicos fundamentais no acompanhamento terapêutico, como avaliação valvar, FEVE, índice de massa de VE e alterações segmentares de VE, para identificação do risco ou presença de doença cardiovascular(22). Entretanto, em muitas clínicas satélites de diálise, muitos pacientes não apresentam avaliação ecocardiográfica ou tal avaliação foi realizada em contexto de internamento de emergência, não sendo fornecido os resultados para o médico responsável pelo paciente em tratamento regular dialítico. As consequências dessa situação são a alta prevalência de morbimortalidade cardiovascular nesses indivíduos e o manejo incorreto das situações apresentadas durante as sessões de hemodiálise em muitos pacientes sintomáticos.

Existem poucos estudos, especificamente desenhados para avaliar fatores associados com IMS em pacientes em HDM. Os poucos trabalhos existentes possuem amostra pequena e diferentes técnicas de identificação de IMS, além de variáveis de confusão decorrentes de fatores intrínsecos das subpopulações estudadas. Em um trabalho indiano com 38 pacientes, avaliados com Holter, 24 horas antes da sessão de diálise, durante a sessão e 12 horas após, foi encontrada uma frequência de IMS intradialítica em 11 (29%) dos pacientes(5). Nesse estudo uma maior frequência de IMS foi encontrada no grupo com presença de arritmias ventriculares no traçado. Contudo, esse trabalho apresentou importantes limitações tanto do tamanho amostral, como do sistema de tratamento hemodialítico local, na época do mesmo, que para esses pacientes, por exemplo, era realizado duas vezes semanais de quatro horas e não três vezes semanais.

Em outro estudo, Conlon et al. (1998) avaliaram 67 pacientes com mais de 3 meses em tratamento dialítico com Holter por pelo menos 12 horas, encontrando uma frequência de IMS em 16 pacientes (23%), mas não encontrando associação entre características clínicas e diferenças entre mortalidade após dois anos de seguimento(23). Outro trabalho realizado no Japão com 130 pacientes com mais de três meses em hemodiálise, a frequência de IMS foi de 80%, tanto em pacientes diabéticos como não diabéticos através de angiografia coronariana. O mesmo estudo avaliou o uso da tomografia simples por emissão de fótons (SPECT) usando um análogo de ácidos graxos iodado como marcador do consumo miocárdico de oxigênio, comparando com o SPECT usando cloreto de tálio para detecção de DAC nesses pacientes, tendo a angiografia coronariana como padrão-ouro de referência. A likelihood ratio positiva (LLR+) para os dois SPECTs foi de 2,8 e

1,60, respectivamente e a likelihood ratio negativa (LLR-) de 0,03 e 0,04, respectivamente, mostrando que a SPECT com o ácido graxo iodado foi um pouco melhor para afastar DAC que a tradicional, mas ambas não tão fidedignas para o diagnóstico da mesma(24).

São necessários estudos para identificar fatores modificáveis associados com essa condição nesses indivíduos. A identificação de fatores preditivos dessa patologia para essa população é importante para prevenir a ocorrência do problema, adequar a prescrição de diálise e diagnosticar precocemente pacientes com DAC que podem se beneficiar com revascularização miocárdica ou uso de medicamentos anti-iscuêmicos. Apesar de recomendações com forte nível de evidência para tratamento de IMS na população geral, poucas recomendações norteiam a conduta em pacientes em HDM. A maioria dos estudos excluem tais pacientes ou aqueles com doença renal avançada e a segurança do uso de medicações estabelecidas para a população geral, deve ser avaliada com cautela nesses pacientes. Novos estudos com essa população são necessários para avaliar essa abordagem, possíveis benefícios e malefícios, e para guiar a conduta de muitos profissionais.

O uso do diltiazem na dose diária de 240 miligramas (mg) (dividido em duas doses de 120 mg) foi indicado como capaz de reduzir o número de episódios isquêmicos sintomáticos, a duração da isquemia e a carga isquêmica total, em comparação com placebo, em pacientes com DAC, avaliados através de monitorização pelo Holter de 48 horas(25). Também houve redução do número de episódios isquêmicos entre os picos de isquemia durante 24 horas. Cefaleia se mostrou como o efeito colateral mais frequente, atingindo 16,3% (N=32) dos pacientes do grupo teste (N=102). Esse trabalho não realizou análise por intenção de tratar e não acompanhou esses pacientes para avaliação de complicações intradialítica e mortalidade.

Um item fundamental na investigação de IMS é o método utilizado para identificar isquemia. No presente estudo, utilizou-se a monitorização contínua do eletrocardiograma pela técnica do Holter, como método para diagnóstico de IMS. Foram realizadas dosagens antes (pré) e posteriormente (pós) a sessão de hemodiálise, de troponina T de alta sensibilidade (HsT) para avaliar os valores basais (HsT pré) e se possíveis variações se justificavam com a presença de IMS. Troponinas cardíacas como C, (CnCn), T (CnTn) e I (CnIn) são proteínas estruturais presentes no coração e são marcadores de lesão cardíaca sendo as troponinas T e I as utilizadas para tal fim(26).

Estudos recentes têm mostrado que as novas gerações de detecção desses marcadores com base em imunoenensaio e anticorpo específico tem adquirido elevada sensibilidade e especificidade para as proteínas específicas do sarcômero cardíaco(27). Atualmente o uso desses marcadores está sendo cada vez mais indicado para diagnóstico precoce de síndrome coronariana aguda (SCA)(28, 29). Entretanto, essa regra não se aplica a todos os cenários, com alguns grupos de pacientes podendo apresentar elevações desses marcadores e não apresentar SCA, como os pacientes com DRC V, que apresentam níveis séricos desses marcadores elevados(30), mesmo na ausência de DAC(31), não tendo uma base para comparação e diagnóstico de SCA, apesar de trabalhos já mostrarem que os níveis de CnTn são mais elevados que a CnIn e relacionados a prognóstico mais reservado(32). A razão pela qual essa população apresenta valores elevados, ainda é motivo de discussão, tendo vários parâmetros sido levantados como possível explicação, tais como disfunção cardiovascular importante, arritmias, e inflamação(33) ou redução do clearance de creatinina.

Apesar de alguns resultados mostrarem associação entre HVE e valores elevados de troponinas(34), novos estudos contradizem esses achados(35). Todavia, é crescente a opinião que essa elevação representa uma disfunção cardiovascular nesses pacientes, mesmo na ausência de DAC(36). A magnitude dessa elevação pode ser estratificada para risco de evento isquêmico ou como parâmetro de SCA em contexto clínico(37, 38), além de estar associada com o grau de sofrimento miocárdico gerado pelo tratamento hemodialítico induzindo “miocardial stunning”, uma situação de grave baixa perfusional miocárdica com alteração segmentar de VE reversível associada com elevada mortalidade, sendo essa situação frequente em pacientes diabéticos(35). Além disso, elevações desses marcadores a longo prazo estão associados com maior número de complicações e mortalidade(39, 40). História prévia de insuficiência cardíaca NYHA III ou IV, parece estar associado com maior risco para desenvolvimento de alterações segmentares de VE, induzindo ‘myocardial stunning’ durante o tratamento dialítico(41), apesar das limitações de alguns estudos na demonstração desses achados.

Ainda que existam resultados divergentes em muitos estudos prévios sobre qual melhor marcador para avaliar lesão cardíaca nesses pacientes (CnTn versus CnIn), os novos trabalhos comparando ambas troponinas para detecção de injúria miocárdica na população hemodialítica, tem mostrado resultados similares para os novos kits de detecção(42, 43). Contudo, a CnIn não é tão eficiente para predizer mortalidade nessa população e sua elevação parece estar associada com disfunção cardiovascular aguda ou

subaguda, enquanto a CnTn, apesar de possuir maior nível sérico, representa um importante preditor de mortalidade nesses indivíduos e seria consequência de um conjunto de disfunções cardiovasculares, ou seja eventos não agudos, que contribuiriam para seus elevados níveis séricos.

Outro fator importante é associação entre a elevação de troponinas cardíacas e marcadores de inflamação, que também vindo sendo estudada nesses pacientes. Níveis de CnIn parecem ter forte correlação positiva com os níveis séricos de fator de necrose tumoral α (TNF α)(44), e níveis elevados de s-CRP tem sido mostrado como preditor independente de mortalidade nessa população(11). Além disso, a utilização desses marcadores, como a s-CRP e troponinas, tem sido usado para prever avanço da doença renal e mortalidade, em paciente com doença renal crônica avançada, mas não dialítica, em alguns trabalhos. Apesar dos níveis de s-CRP para pacientes não dialíticos estarem fortemente associados com mortalidade, o mesmo ainda é incerto quanto aos níveis de troponinas(45).

Os resultados do presente estudo deverão servir para orientar o tratamento dos pacientes e o desenvolvimento de ensaios clínicos, considerando que diversos fatores que serão avaliados quanto a possíveis associações com IMS, são potencialmente modificáveis através de intervenção terapêutica. Adicionalmente, avaliar-se-á se a ocorrência de IMS pode ser explicada pela presença de arritmias, volume de ultrafiltração (VUF), modificações pressóricas durante a sessão, hipotensão intradialítica, comorbidades associadas e outros dados clínicos e laboratoriais relevantes.

V- PACIENTES E MÉTODOS

Desenho: estudo de corte transversal utilizando dados de pacientes participantes do Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO)(46, 47).

População alvo: a população alvo é de pacientes com doença renal crônica em regime ambulatorial de hemodiálise de manutenção, três vezes por semana.

População acessível: pacientes em regime ambulatorial de hemodiálise de manutenção, três vezes por semana em uma das clínicas participantes do PROHEMO.

Contexto/Ambiente da pesquisa: o presente trabalho é um subprojeto do PROHEMO que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, processo 64/10 (anexo 1). O PROHEMO é coordenado pelo Núcleo de Epidemiologia Clínica e Medicina Baseada em Evidências do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Os pacientes com dados usados para o presente estudo estavam em tratamento ambulatorial por hemodiálise em regime de três vezes por semana na Clínica do Rim e Hipertensão Arterial (CLINIRIM), localizada no bairro da Massaranduba. O número de pacientes em HDM acompanhados nessa clínica durante a coleta de dados foi de 212, sendo 198 (93,3%) com financiamento pelo SUS e 14 (6,6%) por convênios (plano de saúde)

Critérios de inclusão: pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, que não estivessem em tratamento temporário na clínica (ex., pacientes de outro estado com permanência temporária em Salvador) e que concordassem com a participação no estudo demonstrada pela assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2).

Determinação do tamanho amostral: a determinação do tamanho amostral visou o número mínimo de pacientes para avaliar o objetivo um do estudo, ou seja estimar a frequência de isquemia miocárdica silenciosa (IMS) durante hemodiálise. Tomando por base uma prevalência de IMS de 30% em pacientes em HDM, observada em estudo prévio(5), e um erro de cinco pontos percentuais no cálculo do intervalo de confiança de 95%, o tamanho amostral mínimo foi de 323 pacientes. Aumentando o erro para sete

pontos percentuais o tamanho amostral necessário reduz para 165 pacientes. Foi usado o módulo SAMPLE do Computer Programs for Epidemiologists, PEPI Version 3(48).

Coleta de dados: a coleta dos dados deste subprojeto do PROHEMO foi realizada em uma das clínicas de diálise localizada no bairro da Massaranduba, com início no dia 08 de abril de 2013 e término em 20 de maio de 2014. Nessa clínica, os pacientes são encaminhados e triados de acordo com a disponibilidade de vagas, mas representam uma amostra heterogênea da população de pacientes com DRC V em terapia hemodialítica.

Antes de iniciar a coleta dos dados foi realizado um censo contendo os dados de identificação de todos os pacientes da clínica e cada paciente recebeu um número de registro. Os pacientes receberam material impresso informando sobre o objetivo da pesquisa e que os dados de identificação serão mantidos em sigilo e resguardados para fins de publicação em revistas científicas. As coletas de dados foram feitas apenas para os pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

As coletas ocorreram durante a primeira sessão de hemodiálise da semana (segunda ou terça), nos turnos matutino de 6:30 às 10:30 horas, vespertino de 11:30 às 15:30 horas e noturno de 16:30 às 20:30 horas. Nos pacientes do turno noturno não foi possível a coleta da HsT pós devido a logística do laboratório e a não possibilidade de armazenamento das amostras colhidas.

Os pacientes ao chegarem à clínica eram direcionados para local específico para instalação do aparelho de MAPA e Holter e posteriormente conduzidos à sala de hemodiálise.

As coletas da HsT pré e pós foram realizadas em tubos com EDTA pelos técnicos de enfermagem responsáveis pela instalação de cada paciente na máquina de hemodiálise. Todas as amostras foram colhidas no leito arterial, no momento inicial da punção (HsT pré) e imediatamente após a máquina de hemodiálise ser desligada. O aparelho de MAPA foi programado para efetuar medições a cada 15 minutos e o aparelho de Holter foi programado com horário da clínica. Os técnicos de enfermagem foram orientados a realizar aferição da pressão arterial (PA) no membro inferior dos pacientes para registro na ficha médica da sessão. Uma médica nefrologista e um estudante de medicina estiveram à frente durante toda a sessão de hemodiálise para avaliação e identificação de erros que pudessem vir a ocorrer. Todas as técnicas receberam uma ficha de evolução para anotar todo e qualquer sintoma ou atividade do paciente e horário preciso.

Todos esses dados foram lançados nos softwares do Holter e MAPA para correlações entre a sintomatologia e variações da PA, arritmias ou IMS. O tempo de instalação por paciente variou de 13 a 20 minutos, de acordo com os diversos fatores relacionados a cada um, e a logística de atividades da instalação. Os pacientes foram orientados a manter o braço com manguito apoiado no assento da cadeira da máquina de hemodiálise, aproximadamente na altura do coração, sempre que o manguito iniciasse a insuflação, bem como manter todo o membro parado até o fim da mesma, podendo retornar movimentação em seguida.

A análise dos holteres foi realizada por um cardiologista especialista em eletrocardiografia através de servidor de análise referenciado.

Métodos diagnósticos: as informações obtidas pela monitorização eletrocardiográfica contínua foram realizadas através de dispositivos de gravação digital de Holter CardioLight de três canais da Cardios, assim como as medidas de pressão arterial obtidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) foram realizadas em dispositivos Dyna-Mapa+. As informações foram registradas em softwares específicos dos dispositivos acima CardioNet (Holter) e Dyna-Mapa (MAPA). As informações quanto aos laudos descritivos do Holter foram obtidas através de servidor de análise, verificadas por um cardiologista especialista em eletrocardiografia.

A dosagem sérica da troponina cardíaca T de alta sensibilidade (HsT) foi realizada por laboratório especializado usando kits específicos (Roche Diagnostics Elecsys Troponin T hs STAT). Por esse método, o limite superior da normalidade (percentil 99) em indivíduos saudáveis corresponde ao valor de 14 ng/L (pg/ml) com intervalo de confiança de 95% variando de 12,7 a 24,9 e coeficiente de variação (imprecisão) de 10%. O valor ‘‘cut-off’’ de 0,1 ng/ml para diagnóstico de IAM, com base nos critérios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS), apresenta sensibilidade de 99% [IC 95% 93 - 100] e especificidade de 98% [IC 95% 96 - 99], nesse grupo de pacientes. O tempo de início dos sintomas até a capacidade de detecção dessa elevação, também é um fator importante, com sensibilidade variando de 64% do início dos sintomas até 100%, nove horas após, e especificidade de 98% até 100%, respectivamente.

Usando as recomendações da European Society of Cardiology, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, World Heart Federation (ESC/ACCF/AHA/WHF) para diagnóstico de IAM, o valor de 0,1 ng/ml atinge

sensibilidade de 75% [IC 95% 66 – 82] e especificidade 99% [IC 95% 98 - 99,9](49). Por razões discutidas anteriormente essa recomendação não se aplica aos pacientes em HDM.

Os dados referentes aos exames laboratoriais foram obtidos de acordo com a coleta da clínica, obedecendo ao fluxo de exames mensais (hemograma, fósforo, potássio, produto cálcio/fósforo, ureia pré e pós, ferritina, saturação de transferrina), trimestrais (creatinina, PTH, albumina), semestrais (alumínio) e anuais (triglicérides, colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL). Os valores para cada paciente foram referentes a data mais próxima da realização do Holter e MAPA. A dose hemodialítica foi avaliada através do índice de Kt/V, obtida através da fórmula de Daugirdas(50). Foi considerada para fins de análise a média dos três últimos valores prévios (mensais).

Variáveis

Evento (resultado, variável dependente): frequência de IMS durante a sessão de hemodiálise. Para o diagnóstico de isquemia foi utilizado a monitorização eletrocardiográfica contínua pelo Holter. Foi utilizado como critério diagnóstico de isquemia cardíaca a presença de modificações reversíveis do segmento ST correspondendo a depressão ≥ 0.1 mV, medindo 80 milissegundos após o ponto J e durando um tempo igual ou maior que um minuto e separado do último episódio em pelo menos um minuto(51, 52) (figura 1, anexo 3). Laudos com mais de 5% de artefatos foram excluídos da análise devido a possibilidade de interpretação fidedigna do traçado.

Além da monitorização eletrocardiográfica, foram realizadas dosagens antes e após a sessão de diálise de troponina T de alta sensibilidade (HsT). As principais variáveis avaliadas no Holter foram o número de episódios isquêmicos, o tempo total de isquemia para cada paciente em minutos, a carga isquêmica total, definida como o produto da duração em minutos de cada episódio pela máxima magnitude do infradesnívelamento de ST em milímetros de cada episódio, a média da frequência cardíaca, número de ectópicos ventriculares e supraventriculares, número de ectópicos ventriculares e supra ventriculares por hora.

Variáveis preditoras (variáveis independentes): as variáveis preditoras de maior interesse foram níveis de HsT basais, dose hemodialítica pelo Kt/V(53), fluxo de sangue, volume de ultrafiltração (VUF), modificações da pressão arterial, identificadas através da MAPA, comorbidades e outros dados clínicos e laboratoriais relevantes. VUF foi definido

como a diferença entre o peso de chegada e o peso de saída de cada paciente e mensurado em litros.

Análise estatística: a análise foi eminentemente exploratória, não sendo conduzida visando uma hipótese específica. As variáveis quantitativas com distribuição aproximadamente normal foram descritas usando a média e o desvio padrão. As variáveis quantitativas com desvio pronunciado da distribuição normal foram expressas em mediana e intervalo interquartil (med [IIQ]). A frequência de IMS foi determinada para o grupo total e por subgrupos definido por faixas etárias, sexo e diagnósticos de DM (sim, não), insuficiência cardíaca (sim, não), DAC (sim, não) e outros parâmetros clínicos e laboratoriais pré-definidos. A precisão das estimativas de frequência de isquemia miocárdica silenciosa foi estimada usando intervalos de confiança (IC) de 95% através de métodos exatos. O teste de Mann Whitney foi usado para avaliar as diferenças entre os grupos para as variáveis quantitativas e o teste de qui-quadrado para variáveis qualitativas. A força da associação entre as variáveis quantitativas foi avaliada através do coeficiente de correlação de Spearman (CCS). Os valores de P são apresentados com o objetivo de ajudar na descrição de dados, não podendo ser usado para estabelecer inferências para uma população específica. As análises estatísticas foram realizadas usando os *softwares* SPSS, versão 21.0 para Mac (SPSS Inc, Chicago, IL).

VI - RESULTADOS

Foram coletados dados de 96 pacientes entre 08 de abril de 2013 e 20 de maio de 2014. A média de idade dos pacientes foi de 50 anos, sendo 69,8% do sexo masculino. Em 20 pacientes não foi possível obter a dosagem da troponina T de alta sensibilidade (HsT) após a sessão de diálise, por pertencerem ao turno noturno. Houve perda de dois exames de Holter por erro na gravação e 17 foram excluídos da análise por conterem mais de 5% de artefatos. Houve perda dos dados referentes a 14 exames de MAPA: 12 por impossibilidade de aferição da medida da pressão arterial (PA), decorrente de procedimentos vasculares prévios realizados no braço a ser instalado, estando o outro com a presença de fístula arteriovenosa (FAV); um paciente pediu para desligar o aparelho por sensação dolorosa durante a aferição e em um paciente não foi possível instalar por inflamação local no braço. No braço da FAV prévia, onde o aparelho de MAPA foi instalado, não foi possível aferir os valores médios de desinsunflação e consequente medida da PA nos 12 pacientes informados. Nos pacientes com catéter o aparelho sempre foi instalado no braço esquerdo. Dos 77 pacientes avaliados com Holter, isquemia miocárdica silenciosa (IMS) foi encontrada em 59,7% [IC 95% 48,8% - 70,7%].

O tipo de acesso vascular predominante foi FAV (94,8%), tendo catéter (4,2%) e enxerto (1%) outras opções. Os dados referentes aos tipos de capilar foram F8HPS (35,4%), F7HPS (18,8%), F8 (14,6%), F10 (9,4%), F7 (8,3%) e F10HPS (5,2%). A presença de tabagismo progressivo foi encontrada em 14 pacientes (14,6%) e tabagismo no momento da coleta de informações em apenas dois pacientes, enquanto etilismo atual foi encontrado em cinco pacientes (5,2%).

As principais características clínicas e laboratoriais dos pacientes são mostradas na tabela 1, enquanto os principais dados da avaliação com MAPA, Holter e troponina T são mostrados na tabela 2 e as características da sessão de hemodiálise na tabela 3. Todos os pacientes diabéticos da amostra apresentavam nefropatia diabética. Em alguns pacientes não foi possível obter valores de exames laboratoriais, justificando a variação entre o número de pacientes mostrados para os principais dados laboratoriais. Os principais motivos foram a rotina de avaliação laboratorial (trimestral, semestral e anual), e perda de seguimento por transferência, transplante ou óbito.

Tabela 1: Características dos pacientes na amostra total (N=96)

Característica	N	
Idade em anos, média ± DP	96	50,1 ± 12,3
Sexo masculino, n (%)	96	67 (69,8)
Tempo em HD em anos, med [IIQ]	96	4,63 [2,36 - 8,60]
HAS, n (%)	96	89 (92,7)
Insuficiência cardíaca (I-III), n (%)	96	27 (28,1)
VUF (em litros), med [IIQ]	92	2,95 [2,20-3,60]
IMC, média ± DP	96	22,8 ± 3,6
Ganho interdialítico (litros), med [IIQ]	94	3,0 [2,2 - 3,6]
Hemoglobina, média ± DP	95	10,7 ± 2,0
Hematócrito, média ± DP	95	33,2 ± 6,4
Ferritina, med [IIQ]	94	329 [132 - 573]
Saturação Transferrina, med [IIQ]	94	30 [20 - 41]
Fósforo, média± DP	96	5,4 ± 1,7
Potássio, média ± DP	95	5,8 ± 0,7
Albumina, média ± DP	91	3,9 ± 0,4
Creatinina, média ± DP	94	12,4 ± 3,5
Alumínio, med [IIQ]	78	7,6 [3,1 - 18,1]
Colesterol total, média ± DP	77	144 ± 42
Colesterol HDL, média ± DP	77	34 ± 9
Colesterol LDL, média ± DP	77	81 ± 33
Triglicerídeos, média ± DP	77	143 ± 75
PTH, med [IIQ]	92	221 [93 - 616]
Produto Cálcio/Fósforo, média ± DP	95	50,3 ± 17,6
Kt/V, média ± DP	87	1,57 ± 0,33
Diagnóstico da doença renal, n (%)	96	
Nefropatia hipertensiva		32 (33,3)
Nefropatia diabética		18 (18,8)
Glomerulonefrite crônica		26 (27,1)
Doença obstrutiva		7 (7,3)
Indeterminado		5 (5,2)
Outras		8 (8,5)

*med: mediana; DP: desvio padrão; IIQ = intervalo interquartil; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corpórea; VUF: volume de ultrafiltração.

Tabela 2: Dados da avaliação intradialítica (Troponina, MAPA e Holter)

Característica	N	
HsT pré (ng/ml), med [IIQ]	96	0,05 [0,03 - 0,09]
HsT pós (ng/ml), med [IIQ]	76	0,06 [0,04 - 0,09]
Variação da Troponina, med [IIQ]	76	0,01 [0,0 - 0,02]
Dados da MAPA	84	
PAS pré-HD, média ± DP	82	149 ± 28
PAM pré-HD, média ± DP	82	120 ± 24
PAS perfil intra-HD, média ± DP	79	143 ± 27
PAM perfil intra-HD, média ± DP	79	116 ± 20
Média PAS, média ± DP	84	144 ± 27
Média PAD, média ± DP	84	94 ± 16
PAS pós-HD, média ± DP	69	150 ± 33
PAM pós-HD, média ± DP	69	120 ± 24
Achados no Holter	77	
Duração Holter (horas), média ± DP		4,27 ± 0,45
Frequência cardíaca média, média ± DP		76 ± 16
Ectópicos ventriculares, (%), med [IIQ]		(56), 1 [0 - 15]
Ectópicos SV, (%), med [IIQ]		(73), 3 [0 - 14]
Episódios isquêmicos, med [IIQ]		1 [0 - 2]
Tempo isquemia total (min), med [IIQ]		33,6 [0 - 236,6]
Carga isquêmica total, med [IIQ]		67 [0 - 713]

*HsT: troponina T de alta sensibilidade; med: mediana; IIQ = intervalo interquartil; DP: desvio padrão; HD: hemodiálise; MAPA; monitorização ambulatorial da pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; SV: supraventriculares; min: minutos. Os dados pressóricos estão em mmHg. Os dados relativos às pressões pós estão em menor número (68) devido perda na aferição da medida. Os valores em percentagem (%) no Holter expressam a frequência dos achados.

A média das pressões arteriais sistólicas (PAS) durante a hemodiálise foram definidas como PAS perfil e para a pressão arterial média como PAM perfil. A média de todos os valores aferidos pela MAPA enquanto o paciente portava o aparelho foram referenciados como média PAS e média PAD (pressão arterial diastólica).

Tabela 3: Características dos indivíduos na sessão de hemodiálise (N=96)

Característica	N	
Duração da sessão em horas, med [IIQ]	96	3,83 [3,66 - 4,0]
Sintomatologia intra-HD, n (%)		
Mal estar		11 (11,5)
Cefaleia		11 (11,5)
Câimbra		5 (5,2)
Uso de Atensina		6 (6,3)
Uso de solução salina		12 (12,5)
Uso de glicose		6 (6,3)

*med: mediana; IIQ = intervalo interquartil; HD: hemodiálise.

As principais características dos grupos para a presença ou ausência de IMS são mostrados na tabela 4. A variação de troponina não se alterou entre os grupos relativos a presença ou não de IMS durante a diálise (mediana: 0,01 [0,01 - 0,02] versus mediana: 0,01 [0,0 - 0,02], $p=0,728$), mas foi ligeiramente maior quanto aos valores de HsT pré (0,065 [0,03 - 0,11] versus 0,05 [0,03 - 0,07], $p=0,152$). Em relação a magnitude da isquemia a carga isquêmica não se correlacionou com a idade (CCS: -0,142, $p=0,216$) ou HsT pré (CCS: 0,146, $p=0,205$).

Não houve correlação entre a variabilidade da pressão arterial média (PAM) durante a diálise e a carga isquêmica (CCS: -0,059, $p=0,641$) ou entre a primeira e o tempo de isquemia total em minutos (CCS: -0,052, $p=0,683$). O mesmo ocorreu para entre a variabilidade da PAS e a carga isquêmica (CCS: -0,012, $p=0,927$) ou para o tempo de isquemia total (CCS: 0,017, $p=0,896$) para análise de 64 pacientes dos 77 com Holter.

Todavia, na análise de subgrupos para os pacientes com isquemia, considerando somente os pacientes que fizeram IMS, portanto não incluindo a carga isquêmica de zero para aqueles que não fizeram isquemia, houve correlação entre a variabilidade da PAM e a carga isquêmica (CCS: 0,360, $p=0,024$) para 39 dos 46 pacientes com IMS. A força da associação foi ligeiramente maior quando avaliado a variabilidade da PAM e o tempo de isquemia total em minutos (CCS: 0,380, $p=0,017$). Entretanto, a associação entre a variabilidade da PAS e a carga isquêmica (CCS: 0,220, $p=0,179$) ou entre a primeira e o tempo de isquemia total (CCS: 0,286, $p=0,078$), foi consideravelmente fraca.

A mediana dos valores de HsT pré foi de 0,05 ng/ml, IIQ [0,03 - 0,087], enquanto os valores de HsT pós, a mediana foi 0,06 ng/ml, IIQ [0,04 - 0,09]. Em 20 pacientes

(20,8%) os valores de HsT pré estavam acima de 0,1 ng/ml. Nesses pacientes, a ocorrência de IMS foi alta (32,6% versus 6,5%, $p=0,007$). A mesma estratificação para os valores de HsT após hemodiálise, mostrou resultados semelhantes (43,5% versus 19,4%, $p=0,028$).

Tabela 4 : Características dos grupos para a presença ou não de isquemia (N=77)

Característica	Isquemia miocárdica silenciosa durante HD		Valor de P
	Sim N=46	Não N=31	
Idade em anos, média±DP	49,9 ± 12,9	51,3 ± 10,8	0,578
Sexo masculino, %	65,3	34,5	0,071
Hipertensão arterial sistêmica, %	55,8	35,1	0,339
Diabetes melito, %	16,9	3,9	0,049
Doença arterial coronariana, %	14,3	14,3	0,271
Insuf. cardíaca NYHA I-IV, %	18,2	15,6	0,451
Tempo em HD em anos, med[IIQ]	4,63 [2,52 - 8,85]	5,04 [1,60 - 12,81]	0,971
IMC, média ±DP, (N)	22,2 ± 3,1(45)	23,3 ± 4,1 (31)	0,185
Ganho interHD, med[IIQ] (N)	3,2 [2,3 - 4,1] (42)	3,0 [2,30 - 3,7] (30)	0,328
Tempo sessão HD (h), med[IIQ]	3,85 [3,75 - 4,0]	3,75 [3,50 - 4,0]	0,020
FC média, média±DP	74,3 ± 13,9	76,9 ± 13,3	0,400
Albumina, média ±DP, (N)	3,9 ± 0,5 (45)	4,0 ± 0,2 (30)	0,373
Creatinina, média ±DP	12,4 ± 3,0	12,8 ± 2,8	0,873
Hemoglobina, média ±DP, (N)	10,5±2,1 (31)	10,8 ± 2,1 (46)	0,582
Cálcio, média ±DP, (N)	9,5 ± 0,8 (41)	9,5 ± 1,0 (29)	0,891
Fósforo, média ±DP, (N)	5,2 ± 1,7 (46)	5,2 ± 1,8 (31)	0,795
PTH, med[IIQ], (N)	207 [90- 669] (45)	201 [86 - 816] (30)	0,827
Fosfatase alcalina, med[IIQ], (N)	310 [242-689] (41)	315 [208-1169] (28)	0,845
Produto CA x P, med[IIQ], (N)	47 [36 - 62] (45)	44 [36 - 58] (30)	0,738
Ferritina, med[IIQ]	425 [153 - 550]	388 [58 - 761]	0,958
Sat. transferrina, med[IIQ]	31 [20 - 46]	31 [21 - 41]	0,738
Alumínio, med[IIQ], (N)	11,3 [3 - 24] (41)	6,6 [2,8 - 16,0] (27)	0,201

continua

Tabela 4 (continuação)

Triglicerídeos, med[IIQ], (N)	111 [81 - 183] (40)	142 [88 - 194] (27)	0,514
Colesterol total, med[IIQ], (N)	140 [107 - 166] (40)	129 [117 - 172] (27)	0,919
LDL colesterol, med[IIQ], (N)	79 [55 - 102] (40)	67 [50 - 101] (27)	0,447
HDL colesterol, med[IIQ], (N)	32 [28 - 41] (40)	30 [28 - 44] (27)	0,749
HsT [†] pré-HD, med[IIQ]	65 [30 - 112]	50 [30 - 70]	0,152
HsT [†] pós-HD, med[IIQ], (N)	70 [40 - 115] (36)	60 [35 - 85] (29)	0,393
Variação HsT [†] , med[IIQ],(N)	10 [10 - 20] (36)	10 [5 - 20] (29)	0,728
PAS pré-HD, média ±DP,(N)	150 ± 29 (39)	145 ± 25 (25)	0,670
PAM pré-HD, média ±DP,(N)	121 ± 21 (39)	120 ± 18 (25)	0,836
Perfil PAS, média ±DP, (N)	147 ± 29 (39)	138 ± 23 (25)	0,256
Perfil PAM, média ±DP, (N)	118 ± 21 (39)	113 ± 18 (25)	0,382
ESV por hora, med[IIQ]	0,54 [0 - 3,61]	0,65 [0- 3,23]	0,495
EV por hora, med[IIQ]	0,12 [0 - 3,27]	0,24 [0 - 4,07]	0,457
Kt/V, med[IIQ]	1,58 [1,40 - 1,77]	1,64 [1,28 - 1,83]	0,936
VUF em litros, med[IIQ]	3,1 [2,2 - 3,8]	2,7 [2,2 - 3,5]	0,509

*N: número de indivíduos avaliados por grupo; aqueles não mostrados entre parênteses significa que todos os pacientes do grupo foram avaliados; HD: hemodiálise; DP: desvio padrão; med: mediana; IIQ: intervalo interquartil; Insuf.: insuficiência; IMC: índice de massa corpórea; h: horas; Sat.: saturação; FC: frequência cardíaca; HsT: troponina T de alta sensibilidade; HsT[†]: em picogramas(10^{-12} g)/ml; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; Perfil PAS: média dos valores da PAS durante a HD; Perfil PAM: média dos valores da PAM durante a HD; ESV: ectópicos supraventriculares; EV:ectópicos ventriculares; Kt/V: dose hemodialítica; VUF: volume de ultrafiltração; HsT[†]:em picogramas(10^{-12} g)/ml.

Os níveis de HsT pré (ng/ml) foram pouco maiores em homens (0,06 [0,04 - 0,09]), que em mulheres (0,04 [0,025 - 0,08]) (p=0,111), em comparação com a diferença dos valores de HsT pós em homens (med: 0,07 [0,045 - 0,09]) versus mulheres (med: 0,04, [0,03 - 0,11]) (p=0,162). A variação de troponina em homens (med: 0,01 [0,0 - 0,02]) foi também maior que em mulheres (med: 0,01 [0,0 - 0,01]) (p=0,057).

Houve importante diferença entre os níveis de HsT pré em diabéticos (med: 0,095 [0,057 - 0,175]) comparado aos não diabéticos (med: 0,05 [0,03 - 0,07]) (p<0,001), como também para os valores de HsT pós (med: 0,10 [0,067 - 0,182] versus med: 0,06 [0,03 - 0,09], p=0,007) e para a variação de troponina (med: 0,02 [0,010 - 0,022] versus med: 0,01 [0,0 - 0,02], p=0,039). Não houve diferenças quanto aos grupos para a presença ou

não de HAS quanto aos valores de HsT pré (med: 0,05 [0,03 - 0,09] versus med: 0,03 [0,02 - 0,07], $p=0,368$), HsT pós (med: 0,06 [0,040 - 0,092] versus med: 0,035 [0,027 - 0,082], $p=0,198$) e variação de troponina (med: 0,01 [0,0 - 0,02] versus med: 0,01 [0,0 - 0,012], $p=0,800$).

Não houve diferenças entre pacientes com PAS pré (antes de iniciar a sessão de hemodiálise) maior ou igual a 140 versus menor que 140 mmHg, quanto aos níveis de HsT pré (med: 0,05 [0,03 - 0,08] versus med: 0,05 [0,03 - 0,08], $p=0,644$), HsT pós (med: 0,05 [0,030 - 0,080] versus 0,06 [0,032 - 0,090], $p=0,597$) e variação de troponina (med: 0,01[0,0 - 0,01] versus med: 0,01 [0,0 - 0,02], $p=0,288$). O mesmo ocorreu quando considerado a PAS perfil maior ou igual a 140 versus menor que 140, quanto aos níveis de HsT pré (med: 0,06 [0,037 - 0,100] versus med:0,05 [0,030 - 0,072], $p=0,169$), HsT pós (med: 0,07 [0,040 - 0,095] versus med: 0,05 [0,03 - 0,09], $p=0,245$) e variação de troponina (med: 0,01 [0,01 - 0,02] versus med: 0,01 [0,0 - 0,02], $p=0,195$).

Houve correlação entre idade e os níveis de HsT considerando os níveis basais (CCS: 0,374, $p<0,001$), pós hemodiálise (CCS: 0,527, $p>0,001$) e a variação de HsT (CCS: 0,235, $p=0,041$). Todavia, não houve correlação entre os níveis desses marcadores e o tempo em diálise para a HsT basal (CCS: 0,108, $p=0,295$), HsT pós hemodiálise (CCS:0,186, $p=0,107$) e a variação da HsT (CCS: 0,019, $p=0,868$).

Doença arterial coronariana (DAC) foi avaliada utilizando critérios clínicos (sintomatologia de angina), presença de evento coronariano prévio (IAM) ou durante o acompanhamento da coleta, passado de revascularização miocárdica, cintilografia miocárdica ou cineangiocoronariografia positiva para doença coronariana. A prevalência de DAC total nessa amostra foi considerada como o somatório dos subgrupos acima. A queixa de dor precordial foi encontrada em 28,1% (N=27) da amostra total. Entretanto, 22,2% (N=6) desses indivíduos tinham algum exame de investigação (cineangiocoronariografia ou cintilografia miocárdica) negativos para DAC, sendo excluídos do diagnóstico de DAC clínica. A confirmação de DAC por evento prévio ou exame comprobatório foi encontrada em seis pacientes (quatro por IAM, um por revascularização e um por cintilografia miocárdica). Dessa forma a presença de DAC foi sugerida como presente em 23,9% da amostra total (N=23) e 28,6% (N=22) entre os pacientes com avaliação pelo Holter.

A presença de insuficiência cardíaca foi obtida através de registro médico com base na sintomatologia clínica, sendo utilizado a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), classes de I a IV. No total, insuficiência cardíaca (NYHA I-III) foi

encontrada em 27,1% (N=26) dos pacientes da amostra. Entre os pacientes com IMS a prevalência foi de 14,6%, com 5,2% (N=5) NYHA I, 7,3% (N=7) NYHA II e 13,5% (N=13) NYHA III.

Para avaliação da relação entre hipotensão intradialítica e isquemia foi considerado duas definições para hipotensão. Considerando somente aqueles que necessitaram de reposição volêmica com soro com NaCl 0,9%, foi encontrada hipotensão em 11,4% (N=11) dos pacientes da amostra. Entretanto, não houve diferença entre a ocorrência dessa e a presença ou ausência de IMS (7,8% versus 5,2%, $p=0,986$). Utilizando a definição do *European Best Practice Guidelines* para instabilidade hemodinâmica na sessão de diálise(54), hipotensão foi definida como a presença de sintoma durante a sessão (cefaleia, câimbra, mal estar) associado a redução na PAS maior ou igual a 20 mmHg ou na PAM maior que 10 mmHg, necessitando de intervenção (uso de soro com NaCl 0,9%, redução do fluxo sanguíneo ou da taxa de filtração), sendo encontrada em 18,7% (N=18) da amostra total. Não houve diferença entre aqueles com hipotensão quanto a presença ou ausência de isquemia (10,4% versus 6,5%, $p=0,885$).

VII - DISCUSSÃO

Os dados do presente trabalho mostram uma elevada frequência de isquemia miocárdica silenciosa (IMS) durante a sessão de hemodiálise. A monitorização eletrocardiográfica pelo Holter em uma única sessão de hemodiálise evidenciou IMS em aproximadamente 60% dos pacientes. A elevada frequência de IMS foi observada tanto em pacientes com e sem o diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC), fator de risco para IMS. Os resultados também não permitem vincular a elevada frequência de IMS durante a sessão de hemodiálise com concentrações mais baixas de hemoglobina sanguínea, hipotensão necessitando reposição volêmica ou definida de acordo com recomendações do *European Best Practice Guidelines* para instabilidade hemodinâmica na sessão de diálise(54), e variação da pressão arterial durante o procedimento hemodialítico. De acordo com os resultados, a variabilidade da pressão arterial média (PAM) não parece exercer um importante papel na carga isquêmica dos pacientes em hemodiálise de manutenção (HDM) de um modo geral. Todavia, na análise de subgrupos, incluindo somente os pacientes com IMS e não considerando carga isquêmica de zero para os pacientes sem isquemia, foi encontrada correlação entre a PAM e a carga isquêmica de fraca intensidade.

Na presente amostra o número de sintomas durante a hemodiálise (cefaleia, mal estar, câimbras) foi baixo, fato que pode limitar a identificação desses sintomas como associados com isquemia. Nos indivíduos com tais sintomas, não houve diferença entre a presença de IMS comparados aos pacientes sem sintomas. Também não houve correspondência entre a presença de IMS e a variação de troponina. Vários fatores podem justificar esse achado, sendo o principal deles, o tempo necessário para elevação desse marcador para detecção pelos kits laboratoriais. No presente trabalho coletas de sangue foram realizadas antes e imediatamente após a hemodiálise para dosagem da troponina T de alta sensibilidade (HsT). A hipótese de que a sessão de hemodiálise (com média de tempo de quatro horas) fosse mecanismo gerador de injúria miocárdica, não pode ser confirmado com o uso desse marcador, através da diferença entre os níveis basais (HsT pré) e os posteriores a sessão (HsT pós).

Foi observado também que entre os pacientes com IMS, a duração da sessão de hemodiálise foi ligeiramente maior comparado aos pacientes que não fizeram isquemia. Esse achado pode ser justificado pelo fato de que grande parcela da amostra estudada realizava sessões em torno de três horas e 45 minutos e quatro horas (maior duração), o

que pode comprometer a interpretação de tais resultados. Todavia, uma hipótese alternativa é que o maior estresse hemodinâmico, nas sessões com maior duração, poderia favorecer a ocorrência de IMS nos pacientes em HDM. Essa hipótese deve ser avaliada em trabalhos futuros e com maior tamanho amostral. A ocorrência de IMS também foi elevada nos pacientes do sexo masculino, mas é importante destacar que cerca de 70% da amostra estudada era composta desse grupo, limitando dessa forma possíveis correlações entre a ocorrência de IMS em relação ao sexo.

É possível que em subgrupos específicos como diabéticos, principalmente aqueles com retinopatia diabética, acidente vascular cerebral (AVC) ou doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), a variação de troponina possa estar relacionada com o tempo total de isquemia e a carga isquêmica, apesar de não ter sido possível avaliar satisfatoriamente essa magnitude nesse subgrupo. Todavia a frequência de IMS foi muito maior nos pacientes diabéticos, mostrando que a presença dessa comorbidade é fator de risco para a ocorrência de IMS tanto em indivíduos da população geral (fator de risco bem estabelecido), assim como em pacientes em HDM. A frequência de diabéticos na amostra estudada (cerca de 19%) não explica a elevada frequência de IMS nos demais pacientes.

Independente desses fatores, o tratamento dialítico provoca “myocardial stunning”, principalmente na última hora da sessão, com estudos mostrando disfunção segmentar de ventrículo esquerdo (VE) importante visto pelo ecocardiograma durante a sessão de hemodiálise, associado com elevados níveis basais de troponina T(35, 39, 55). Não foi possível estender o prazo para HsT pós (duas horas após a sessão, por exemplo), devido a inúmeros fatores relacionados com a condução dessa coleta. Primeiro, seria difícil contar com a participação da maioria dos pacientes para aguardar esse período. Segundo, que somente seria possível coletar essas amostras no turno da manhã, visto os horários de funcionamento do laboratório e a impossibilidade de congelamento da amostra.

A frequência de IMS nessa população foi muito maior que em estudos prévios usando o mesmo método diagnóstico(5, 23) e não esteve associado com a presença de DAC ou insuficiência cardíaca. A maioria dos pacientes iniciava os episódios de infra desnivelamento de ST, logo após duas horas de gravação no Holter. Esses achados podem ser justificados pelo maior estresse hemodinâmico nas duas horas finais e principalmente na hora final da sessão, decorrentes da perda de volume, diminuição do volume circular efetivo e disfunção do sistema cardiovascular para manter o débito, o que resulta no início de sintomas como câimbras, náuseas e mal estar. É possível também que nesses

indivíduos exista auto-regulação da circulação coronariana, em uma tentativa de diminuir a hipoperfusão miocárdica, o que justificaria esses achados.

O tratamento hemodialítico implica em readaptação de todo sistema cardiovascular para manter as necessidades teciduais. A doença renal crônica terminal (DRC V) leva à sobrecarga de volume que por sua vez provoca aumento do consumo miocárdico de oxigênio e remodelamento com alteração da geometria ventricular, implicando considerável redução da função cardíaca(56). Os mecanismos de compensação, tanto por hipertrofia concêntrica para manter o débito, como excêntrica para acomodar o elevado volume líquido representam uma adaptação a essa situação. Valores elevados de pressão arterial sistêmica, assim como elevado volume de ultrafiltração (VUF) tem importância prognóstica e pior desfecho, com aumento do risco de complicações cardiovasculares e morte súbita. Indivíduos com elevados valores de pressão arterial sistólica (PAS), apresentam evolução mais rápida para hipertrofia concêntrica de VE, e muitos pacientes que começam a terapia substitutiva renal já apresentam remodelamento importante que evolui para desfecho desfavorável durante o tratamento hemodialítico, mesmo ajustado para outras condições clínicas como anemia(57).

A elevada frequência de IMS encontrada no presente trabalho, não foi observada em um projeto piloto, realizado entre julho e agosto de 2012, com 10 pacientes acompanhados com Holter e MAPA durante os três dias consecutivos de hemodiálise na semana no mesmo centro de diálise. A amostra consistiu de cinco mulheres e cinco homens pareados por características clínicas semelhantes. Ao total foi obtido o resultado de 29 holteres (houve a perda de um exame), com IMS ocorrendo em apenas uma paciente assintomática. Exames de troponina não foram realizados nesses pacientes para corroborar com a hipótese de injúria miocárdica. O perfil pressórico da MAPA mostrou-se sobreponível entre os três dias da semana, com variação para a pressão arterial (PA) de chegada, possuindo mais divergências entre os valores pressóricos no sexo feminino. Não foi possível associação dos dados devido o tamanho da amostra desse projeto, mas gerou importantes modificações de protocolo para a realização da fase seguinte do trabalho.

O tratamento hemodialítico atual, com três sessões semanais de quatro horas, implica em importante disfunção cardiovascular, decorrente tanto da sobrecarga hídrica em muitos pacientes com elevado ganho interdialítico, assim como alterações metabólicas como hipercalemia. Novas adaptações como as sessões seis vezes por

semana, ou sessões durante a noite todos os dias, vem sendo cada vez mais estudadas e relatadas como melhora dessas complicações. Os trabalhos comparando essas novas metodologias com a atual (três sessões semanais de quatro horas), vem mostrando que a primeira apresenta melhora significativa da morbimortalidade dessa população. Os principais motivos são a redução do consumo miocárdico de oxigênio, melhor adaptação do sistema cardiovascular, redução das grandes diferenças de troca de volume, redução da frequência de hipotensão intradialítica e outras complicações, além de melhora significativa na qualidade de vida do paciente com melhor propensão a atividades diárias(55). Há também redução das alterações segmentares de VE, proporcionadas por essas variáveis reduzindo a frequência de “myocardial stunning”(58).

Alguns trabalhos mostram que entre os pacientes em hemodiálise, os diabéticos apresentam níveis séricos maiores de troponina T, em comparação com não diabéticos(35), e outros demonstram que níveis elevados desse marcador estão associados a pior prognóstico em pacientes acompanhados durante um ano(59, 60) ou dois anos de seguimento(61). Em um estudo com 259 pacientes com até três meses de tratamento hemodialítico e com alto risco para doença cardiovascular, foi avaliado o uso do ecocardiograma doppler transtorácico e tomografia cardíaca por emissão de pósitrons para detecção de IMS nesses indivíduos, sendo encontrada uma taxa de 38% de IMS (visto por alterações de perfusão coronariana reversível pelos métodos de imagem) e desses cerca de 80% eram diabéticos. O mesmo estudo encontrou uma frequência muito maior para IMS do que para disfunção sistólica de VE, tendo FEVE, alterações segmentares de VE e aumento do diâmetro do átrio esquerdo (AE), como fatores independentes para IMS na análise multivariada ajustada para outros fatores de risco para DAC(62). A importância desses resultados reflete no fato que a presença de disfunções cardiovasculares é fator de risco para IMS, mas que essa pode ocorrer na ausência desses comemorativos, principalmente em pacientes sem DAC.

No presente trabalho os pacientes diabéticos apresentaram importantes diferenças quanto aos valores de HsT pré, HsT pós e variação de troponina em comparação com não diabéticos. Entretanto, é importante frisar que apesar desses resultados, dentro dos pacientes diabéticos dois grupos devem ser avaliados separadamente. Os pacientes com doença descompensada, ou comprometimento de outros órgãos como retinopatia diabética, DAC, AVC e DAOP, que devem ser avaliados como um grupo de muito maior risco que os pacientes com DM compensada, ou sem essas manifestações sistêmicas. Os

níveis séricos de troponina nesses indivíduos reflete essas importantes características e definem prognóstico.

Nos diabéticos também foi encontrada uma frequência muito maior de IMS, fator de risco bem estabelecido na população geral para essa patologia. Entretanto, outras comorbidades como DAC e insuficiência cardíaca não mostraram diferença em relação aos grupos, com a presença ou não de isquemia. Também não foi encontrada associação com outros fatores de risco cardiovascular descritos para os pacientes em HDM, como aumento do produto cálcio/fósforo, níveis séricos de PTH ou elevados níveis de fosfato. As troponinas também não se associaram com a carga isquêmica, apesar de pacientes com níveis basais acima do limite superior da normalidade ($\geq 0,1$ ng/ml), utilizado atualmente para diagnóstico de IAM na população geral, terem apresentado uma frequência elevada de IMS. Esses achados poderiam refletir uma disfunção cardíaca crônica nos pacientes com marcadores mais elevados e poderiam auxiliar a estratificar risco nos mesmos.

Atualmente o uso das troponinas cardíacas vem ganhando cada vez mais importância na população dialítica. Além dos elevados valores servirem como marcador de prognóstico e mortalidade em muitos estudos, e outros apontarem seus benefícios para estratificação de risco, novos trabalhos vem utilizando determinadas técnicas terapêuticas ou avaliativas, tendo como variável preditora os níveis de troponina prévio e posterior a avaliação. Em um estudo piloto sul coreano, 34 pacientes assintomáticos e sem DAC ou insuficiência cardíaca, em HDM regular, foram divididos em grupo controle e teste, onde no último, os pacientes foram submetidos a procedimento de pré-condicionamento isquêmico remoto, com insuflação do manguito do esfigmomanômetro no braço contralateral da fístula até 200 mmHg por cinco minutos, desinsuflando após, e repetindo mais duas vezes na sessão, durante as 12 sessões mensais e com dosagem dos níveis de troponina T basais, dois dias após e 28 dias após. Houve uma significativa redução dos níveis séricos desse marcador em relação ao grupo controle após 28 dias de teste(63). Os dados desse estudo foram limitados pelo tamanho amostral e impossibilidade de avaliar diferença entre os grupos em relação a mortalidade a longo prazo. Em outro estudo, 74 pacientes foram avaliados em relação ao volume extracelular antes e após hemodiálise com espectroscopia por bioimpedância e dosagem de troponina T, apresentando forte associação entre maiores volumes líquidos pré e pós diálise e elevados níveis de troponina T(64), levantando a possibilidade de uso dessa técnica como marcador de mortalidade cardiovascular, apesar do estudo não ter avaliado mortalidade a longo prazo.

Vários critérios devem ser levados em consideração e avaliados cuidadosamente na análise dos resultados dos pacientes em HDM, como os níveis elevados de HsT em comparação com população geral, necessitando a identificação de valores que correspondam ao basal para os mesmos. Fatores associados, como causa da DRC V, comorbidades, dados laboratoriais e hábitos de vida devem ser ajustados para evitar variáveis confundidoras. Em alguns trabalhos que encontraram elevações da troponina T pós sessão dialítica em relação ao basal (pré-diálise), a possível justificativa foi a influência da hemoconcentração(60). Entretanto, esses estudos não utilizaram outros testes diagnósticos para comprovar ausência de alterações como uso de eletrocardiograma ou ecocardiograma intradialítico. Na presente amostra as variações de troponina acima de 0,02 ng/ml ocorreram mais em pacientes diabéticos, pacientes em longo tempo em hemodiálise ou com presença de insuficiência cardíaca. Todavia, não houve associação entre essa variação e a presença de isquemia, assim como tais dados são limitados para permitir associações. Além disso, a média de idade dessa amostra foi relativamente jovem comparada com outros trabalhos onde a média de idade varia de 60 a 70 anos, o que justifica em parte elevada mortalidade cardiovascular em outros estudos.

Outro fator importante é que pacientes em longo tempo em hemodiálise apresentam alterações eletrocardiográficas importantes como supradesnivelamento de ST, o que pode levar a falsos achados na análise e interpretações errôneas, caso não seja avaliado cuidadosamente e por um especialista habilitado(65). Considerando a elevada frequência desses achados, os episódios de supradesnivelamento de ST maiores ≥ 0.1 mV e com tempo de duração maior que um minuto não foram incluídos como critério de IMS ou no cálculo de sua magnitude (tempo de isquemia total e carga isquêmica total). Na presente amostra elevações de ST com o critério anterior, foram encontrados em seis pacientes, que também realizaram episódios de infradesnivelamento com critérios compatíveis para IMS. Desses indivíduos, quatro eram diabéticos.

Os métodos utilizados para identificação de IMS na população hemodialítica apresenta limitações tanto de acurácia diagnóstica como do ponto de vista prático em termos logísticos e financeiros. A utilização do teste de esforço é limitada, pois muitos pacientes apresentam várias limitações físicas ou dificuldades de deslocamento, inviabilizando a triagem desses indivíduos. O uso de ecocardiograma de estresse com dobutamina apresenta limitações quanto ao custo, além de ser operador dependente. Além do custo, a operacionalização desses procedimentos no contexto de uma sala de diálise,

apresenta vários inconvenientes tanto para o paciente como para os envolvidos na coleta e observação dessas informações.

O Holter é um método diagnóstico de elevada acurácia, podendo fornecer outras informações valiosas como a frequência de arritmias, além de ser de fácil aplicação e podendo ser analisado posteriormente. Além disso, a monitorização eletrocardiográfica nesses indivíduos, pode fornecer outros parâmetros indicadores de prognóstico. Avaliações sequenciadas com Holter podem ajudar na avaliação e estratificação do risco de morte súbita desses pacientes, através de parâmetros como a angulação entre o complexo QRS e a morfologia de dispersão da onda T(66). O uso do eletrocardiograma de 12 canais, também pode ajudar na triagem de pacientes com menos de três meses em hemodiálise através de variáveis formadas pela morfologia de dispersão da onda T e o intervalo QT, ou dispersão do segmento QT(67). Esses parâmetros podem ser obtidos facilmente, e ajudariam a estratificar o risco desses pacientes ao iniciarem o tratamento dialítico. A avaliação eletrocardiográfica durante a hemodiálise usando o espaçamento do ângulo QRS-T, tem sido associado como um parâmetro sensível, pouco invasivo e de baixo custo para avaliar o risco de morte súbita em pacientes em hemodiálise.

Bie et al., acompanharam 277 pacientes com mais de três meses em hemodiálise, não hospitalizados, com um eletrocardiograma realizado até o 18º mês do tratamento, avaliando o uso dessa medida como preditor de mortalidade. A sobrevida cumulativa em cinco anos para todas as causas de mortalidade para a angulação normal foi de 57,5% (IC 95% 45,1 - 69,9) e 29,3% (IC 95% 16,2 - 42,4) na anormal ($p < 0,001$). Para morte súbita a probabilidade cumulativa em cinco anos foi de 26,9% (IC 95% 11,8 - 42) para o componente normal e 6,5% (IC 95% 0,3 - 12,7%) para o anormal ($p < 0,001$). Idade (HR: 1,04 - CI95% 1,01 - 1,09), HVE (HR: 3,62 - IC 95% 1,43 - 9,14) e espaçamento da angulação QRS-T anormal (HR: 4,51 - IC 95% 1,69 - 12,02) foram preditores independentes de morte súbita na análise multivariada para outros fatores confundidores como DAC e DM(68).

Esse marcador parece refletir possíveis áreas de lesão miocárdica que alteram o balanço das forças de condução elétrica e podem precipitar a formação de taquicardias ventriculares, o que elevaria o risco de morte súbita. No presente trabalho não foi possível, por questões referentes a logística, a triagem com uso de eletrocardiograma dos pacientes, para análise desses parâmetros. Também não foi possível estender o prazo de monitorização pelo Holter pelos mesmos critérios. Entretanto, foi observado importantes informações como os tipos de arritmias e sua frequência. A incidência de ectópicos

ventriculares nesses pacientes foi alta (56%), assim como ectópicos supraventriculares (73%). A ocorrência de IMS pode facilitar a ocorrência de arritmias ventriculares importantes nesses pacientes e deve ser considerado como pior prognóstico, necessitando portanto, de avaliação cuidadosa principalmente relacionada a terapêutica instituída considerando os fatores intrínsecos dessa população.

O uso concomitante da MAPA nesses pacientes durante a sessão hemodialítica, juntamente com o Holter e a dosagem de troponina T permitiu avaliar o perfil de resposta pressórica desses indivíduos durante a hemodiálise e suas possíveis interferências e mudanças em relação a sintomatologia, ou se decréscimos importantes (maior que 30 mmHg) poderiam justificar sintomas que frequentemente ocorrem na última hora de diálise como câimbras, cefaleia e náuseas. Em alguns pacientes cefaleia pode ser justificada pela rápida depuração dos níveis séricos de cafeína, provocando cefaleia por ausência da mesma em determinados grupos de pacientes dependentes dessa substância(69). Contudo, possíveis variáveis confundidoras estão envolvidas em relação a esse problema como variações abruptas e rápidas da PA, sem outros sintomas aparentes. O protocolo de aferição da PA a cada uma hora ou sempre que o paciente apresentar sintomatologia (convencionado nas clínicas de hemodiálise), é limitado do ponto de vista de manejo terapêutico, visto que em muitos pacientes é improvável prever com apenas uma medida a resposta hemodinâmica, mesmo sem sintomatologia aparente.

Em um paciente, avaliado com MAPA durante o projeto piloto, os níveis pressóricos basais eram muito elevados em relação aos demais, com valores sistólicos entre 200 e 240 mmHg. O mesmo, possuía uma rotina de após uma hora em hemodiálise, almoçar (almoço padrão com arroz, feijão, carne e salada com aproximadamente 500 gramas) e ingestão de clonazepam, 0,5 mg, em até 30 minutos após, sobre justificativa médica de quadro de forte ansiedade. O paciente adormecia e se mantinha assim pelas próximas duas horas em diálise, acordando na última hora com queixa de câimbras que eram resolvidas com o uso de soro glicosado. Nesse paciente foi observado o perfil de resposta pressórica no primeiro dia de diálise (segunda) em rotina normal, no segundo dia sem uso do clonazepam e no terceiro dia também sem uso dessa medicação. Os valores pressóricos basais se mantiveram elevados, apesar de uma redução, entretanto é possível verificar que a curva pressórica apresenta padrão similar àquela em uso do clonazepam, demonstrando o fato de um possível roubo do fluxo circulatório durante a hemodiálise para a circulação mesentérica. As implicações desse achado foram avaliadas através da suspensão do almoço padrão pelo paciente mantendo lanche convencional (pão com

manteiga) e o clonazepan durante a primeira hora. A curva pressórica obtida, quatro meses após o manejo clínico, é completamente diferente das anteriores, mostrando valor pressórico basal aceitável e sem mudanças abruptas da pressão arterial durante a hemodiálise ou após (figura 2, anexo 4). A queixa de câimbra diminuiu sensivelmente, mantendo relato ocasional de cefaleia.

Esse fato é importante porque muitos pacientes apresentam costume de realizarem refeições similares, que podem gerar complicações durante a sessão. Entretanto, poucos trabalham avaliam o impacto dessa intervenção. Se por um lado isso reduz complicações cardiovasculares, por outro poderia predispor o paciente a redução da alimentação, perda calórica e consequente desnutrição, quando avaliado o conjunto de fatores culturais envolvidos nos hábitos desses indivíduos. A necessidade de estudos é importante para nortear conduta nesses casos. Nesse cenário, os pacientes deveriam ser aconselhados a realizarem tais refeições fora do período da sessão, apesar de muitos relatarem “perda de apetite” ou enjoo no período subsequente. O acompanhamento multidisciplinar é fundamental para guiar a melhor conduta em cada caso.

Em outro exemplo observado durante o seguimento da pesquisa, mais uma vez a necessidade desse conhecimento da curva pressórica demonstra ser importante. O paciente apresentou um pico sistólico durante a hemodiálise (220 mmHg), com queixa de cefaleia. A conduta médica foi introdução de atensina 0,200 mg. O paciente apresentou abrupto decaimento da curva pressórica com sintomatologia importante, náuseas, vômitos e sensação de mal estar, minutos após, não respondendo ao uso de NaCl 0,9%, sendo necessário interrupção da sessão e acompanhamento dos sintomas que melhoraram aproximadamente 90 minutos após ser interrompida a sessão (figura 3, anexo 5).

Esses exemplos mostram a importância do conhecimento desse perfil de resposta pressórica. Além disso, foi observado que em várias aferições dos auxiliares de enfermagem os valores pressóricos eram muito divergentes dos obtidos pela MAPA, chamando atenção da possibilidade de complicações decorrente dessas informações erradas, sendo necessário o acompanhamento e capacitação profissional continuada dos mesmos. Importante frisar que nesses pacientes durante o tratamento hemodialítico, o acesso via fístula arteriovenosa (FAV) pode ser perdido, sendo necessária a confecção de uma nova fístula no braço contralateral, ou retornar ao uso dialítico com cateter. No braço da FAV prévia, onde o aparelho de MAPA foi instalado, não foi possível aferir os valores médios de desinsunflação e consequente medida da PA em 12 pacientes dos 96 pacientes estudados, justificando as perdas referente a obtenção desses valores.

Os principais pontos fortes do presente trabalho foram: a associação de três avaliações diferentes em um mesmo paciente para correlação com os principais fatores envolvidos na patogênese de doença cardiovascular nessa população, monitorização eletrocardiográfica pelo Holter durante a hemodiálise, associado com medidas dos níveis pressóricos através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e dosagens séricas de troponina cardíaca de alta sensibilidade (HsT) antes e após a sessão; foi avaliada a associação entre a presença de IMS e inúmeros fatores clínicos e laboratoriais. Apesar de elevada frequência de IMS na população da amostra estudada, a presença da mesma não esteve associada com os níveis de hemoglobina, fósforo, PTH, saturação de transferrina e presença de comorbidades como DAC e insuficiência cardíaca, assim como com a dose hemodialítica, VUF e a variação intradialítica da pressão arterial; além disso o presente trabalho é o primeiro avaliando IMS na população brasileira usando o Holter e dosagens de HsT. Tais resultados somam um novo conhecimento sobre esses pacientes pelo achado de uma elevada frequência de IMS durante a sessão de hemodiálise, não justificada pela presença de fatores descritos para a ocorrência de IMS na população geral e fatores de risco cardiovascular nos pacientes em hemodiálise de manutenção, abrindo possibilidade para a geração de hipóteses relacionados a frequência de IMS nesses indivíduos, seus preditores e seu real impacto clínico, além de incitar a realização de novos estudos para a identificação dos possíveis preditores de IMS e se a ocorrência da mesma está ligada a pior prognóstico nesses pacientes. Com esses dados será possível a realização de ensaios clínicos para a avaliação de conduta nesses pacientes.

As principais limitações do trabalho foram: o pequeno tamanho amostral, não tendo sido possível obter o número de pacientes calculado para um erro tipo I de 5% ou de 7%, apesar do número obtido ser o dobro de outros trabalhos publicados avaliando IMS nessa população com Holter; o fato do trabalho ter sido realizado em apenas um centro de hemodiálise, apesar desse centro receber pacientes representativos da população em hemodiálise na cidade de Salvador e região circunvizinha; não ter sido possível realizar monitorização eletrocardiográfica pelo Holter seriada nos pacientes estudados e portanto avaliar o comportamento da isquemia e estimar sua prevalência; a não possibilidade de realização de eletrocardiograma de triagem nesses pacientes para avaliação de outros parâmetros, assim como não foi possível realizar ecocardiograma no mesmo dia da coleta do Holter para avaliação da morfologia cardíaca e correlação com importantes definidores de prognóstico nesses pacientes como a FEVE, índice de massa de VE, disfunção diastólica e valvopatia; também não foram colhidas amostras de sangue

no mesmo dia da avaliação com Holter, para realização de exames laboratoriais outros, como hemograma, creatinina, PTH, fósforo entre outros, o que pode limitar a interpretação de possíveis comparações entre os dados; não foi possível realizar exames como cintilografia miocárdica e cineangiocoronariografia em todos os pacientes para a identificação ou exclusão de DAC, sendo uma parcela diagnosticada com base em sintomatologia clínica. Apenas cinco pacientes apresentavam DAC confirmada, um por revascularização miocárdica, três por IAM e outro com cintilografia positiva. Poucos pacientes apresentavam registro médico de angina, ou realização de procedimentos como cintilografia miocárdica ou cineangiocoronariografia para avaliação coronariana. É provável que entre os pacientes diabéticos, a prevalência de DAC seja elevada, principalmente naqueles com repercussões sistêmicas como AVC e DAOP, sintomáticos ou que necessitaram de amputação de membro; fatores como tabagismo e etilismo não puderam ser adequadamente avaliados na presente amostra, entretanto o número de pacientes em tabagismo e etilismo durante o tratamento dialítico é pequeno. Nos pacientes estudados 14,6% (N=14) apresentavam histórico prévio de tabagismo e apenas 2,1% (N=2) eram tabagistas no momento da coleta das informações. Em relação a etilismo durante o tratamento esses números foram de 5,2% (N=5). A presença de atividade física regular também não pode ser avaliada adequadamente, mas a grande maioria dos pacientes da amostra não apresentavam atividade física regular por conta de motivos ligados as condições e limitações do tratamento ou da condição social. Essas limitações também estão presentes na população dialítica geral, variando de acordo com os centros estudados; por último, no presente trabalho, não foi possível avaliar seguimento e consequente mortalidade e complicações, e a força de associação entre os níveis de HsT e mortalidade, assim como se a magnitude da isquemia estaria associada a piores desfechos. Essas perguntas ficarão em aberto para realização de novos trabalhos.

Muitos aspectos em relação aos estudos atuais apresentam erros metodológicos na amostragem dos pacientes, além de uma pequena amostra, fato que deve ser levado em consideração para futuras discussões. Além disso, o paciente com DRC V em HDM deve ser visto sobre um conjunto de fatores englobando três grandes aspectos: inflamação, desnutrição e doença cardiovascular. Alguns trabalhos recentes tentaram realizar associações entre essas três situações, mas a dificuldade metodológica gerou resultados de duvidosa veracidade. Portanto, faz-se cada vez mais necessário a realização de novos estudos avaliando a terapêutica e outras possíveis intervenções nessa população para redução dos níveis de morbidade e mortalidade, e a criação de diretrizes para guiar a

conduta baseada em evidência. Em relação a IMS, novos trabalhos são necessários para a avaliação dos preditores dessa patologia na população em hemodiálise. O presente trabalho trouxe uma importante contribuição ao conhecimento sobre os pacientes em hemodiálise, ao encontrar uma elevada frequência de IMS nesses indivíduos, não explicada pela presença de DAC, variação da pressão arterial, níveis de hemoglobina, fósforo, PTH e outros parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados com risco cardiovascular aumentado nessa população. A identificação desses fatores podem ajudar a diminuir a frequência desses achados, assim como investigar se a própria hemodiálise apresenta uma relação causal com a ocorrência de IMS nesses pacientes.

VIII - CONCLUSÕES

1. Houve elevada frequência de isquemia miocárdica silenciosa (IMS) durante a sessão de hemodiálise em pacientes com doença renal crônica terminal, ocorrendo em 59,7% dos mesmos.
2. A presença de doença arterial coronariana e a variação da pressão arterial durante a diálise não tiveram associação com a presença ou a magnitude da isquemia nos pacientes estudados.
3. Não houve associação entre a variação de troponina, níveis de hemoglobina, PTH ou fósforo e a presença de IMS ou sua magnitude (tempo de isquemia total e carga isquêmica).
4. A ocorrência de IMS durante a sessão de hemodiálise foi alta nos pacientes diabéticos, representantes de cerca de 19% da amostra estudada.
5. Os níveis de troponina T de alta sensibilidade basais foram marcadamente elevados em pacientes diabéticos e mais idosos.
6. A utilização da monitorização ambulatorial da pressão arterial permite melhor conhecimento do perfil de resposta hemodinâmica nesses indivíduos, através da curva pressórica do paciente, e pode ajudar na correta intervenção terapêutica durante o tratamento dos mesmos.

IX – SUMMARY

Title: Silent myocardial ischemia during the hemodialysis session in patients with end-stage renal disease: PROHEMO Study

Background: Silent myocardial ischemia (SMI) is a frequent condition event in patients with cardiovascular disease. It is frequently related to diabetes and coronary artery disease (CAD). Cardiovascular disease is the first cause of death in maintenance hemodialysis (MH) patients, therefore this population should be treated as high risk for SMI. The study aims to assess the frequency and intensity of SMI during one session of hemodialysis (HD) and identify associated characteristics. **Methods:** Cross-sectional was conducted as part of the “Prospective Study of the Prognosis of Chronic Hemodialysis Patients” (PROHEMO). Holter monitoring was performed to assess SMI and repeated measures of blood pressure (BP) were obtained through an automatic reading and recording device. Measurements of high sensitivity troponin T (HsT) were performed before and after HD. Results are described using mean \pm standard deviation, median [interquartile range] or proportion. Differences between groups were assessed using the chi-square test for the nominal variables and Mann Whitney’s test for the ratio variables. The strength of association was assessed using Spearman’s correlation coefficient (SCC). **Results:** A total of 96 patients (age 50.1 ± 12.3) were evaluated with 69.8% of males. In 77 Holter evaluated patients, 59.7% (N=46) had SMI during HD. The median of ischemic episodes was one [0 to 2] and 67 [0 to 713] for the total ischemic burden. The groups evaluated for the presence or absence of SMI were similar for hemoglobin concentration (10.5 ± 2.1 vs 10.8 ± 2.2 , $p=0.588$), ultrafiltration volume in liters (3.15 [2.2 to 3.8] vs 2.7 [2.2 to 3.5], $p=0.509$) and hemodialysis dose (1.57 [1.4 to 1.8] vs 1.6 [1.3 to 1.8], $p=0.936$). There was no difference between the groups for the prevalence of CAD (14.3% vs 14.3%, $p=0.270$), but there was for diabetes mellitus (16.9% vs 3.9%, $p=0.049$). There was no correlation between the average values of mean BP during HD and ischemic burden (CCS: -0.052 , $p=0.683$) and between the variability of BP and ischemic burden (CCS: -0.059 , $p=0.641$). **Conclusions:** In patients in MH, the frequency of SMI during HD is high and its development was not explained by hemodynamic changes (through variation of intradialytic BP) or the presence of CAD. Further studies are needed to investigate the predictors of SMI in this population.

Key words: 1. Renal Dialysis; 2. Myocardial Ischemia; 3. Electrocardiography, Ambulatory; 4. Troponin T; 5. Blood Pressure Monitoring, Ambulatory

X - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conti CR, Bavry AA, Petersen JW. Silent ischemia: clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(5):435-41.
2. Deedwania PC, Carbajal EV. Silent myocardial ischemia. A clinical perspective. *Arch Intern Med.* 1991;151(12):2373-82.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
4. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;58(1):353-62.
5. Narula AS, Jha V, Bali HK, et al. Cardiac arrhythmias and silent myocardial ischemia during hemodialysis. *Ren Fail.* 2000;22(3):355-68.
6. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63(3):793-808.
7. Nurmohamed SA, Nubé MJ. Reverse epidemiology: paradoxical observations in haemodialysis patients. *Neth J Med.* 2005;63(10):376-81.
8. Choi MJ, Kim JK, Kim SG, et al. Association between cardiac valvular calcification and myocardial ischemia in asymptomatic high-risk patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis.* 2013;229(2):369-73.
9. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004;44(1):94-111.
10. Conlon PJ, Kovalik E, Schumm D, et al. Normalization of hematocrit in hemodialysis patients with cardiac disease does not increase blood pressure. *Ren Fail.* 2000;22(4):435-44.
11. Schneider A, Jardine AG, Schneider MP, et al. Determinants of cardiovascular risk in haemodialysis patients: post hoc analyses of the AURORA study. *Am J Nephrol.* 2013;37(2):144-51.
12. United State Renal Data System 2014. Disponível em : http://www.usrds.org/2013/pdf/v2_ch5_13.pdf. Acesso em 02/04/2014.
13. Sánchez-Perales C, Vázquez-Ruiz de Castroviejo E, Segura-Torres P, et al. Incidence of acute myocardial infarction in the evolution of dialysis patients. *Nefrologia.* 2012;32(5):597-604.

14. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1 Suppl):A7.
15. Alpert MA. Sudden cardiac arrest and sudden cardiac death on dialysis: Epidemiology, evaluation, treatment, and prevention. *Hemodial Int.* 2011;15 Suppl 1:S22-9.
16. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):18-26.
17. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1438-44.
18. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):501-6.
19. Al-Khatib SM, Hellkamp A, Bardy GH, et al. Survival of patients receiving a primary prevention implantable cardioverter-defibrillator in clinical practice vs clinical trials. *JAMA.* 2013;309(1):55-62.
20. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(3):e6-75.
21. O'Shaughnessy MM, Lappin DW, Reddan DN. Sudden cardiac death in dialysis: do current guidelines for implantable cardioverter defibrillator therapy apply to patients with end-stage kidney disease? *Semin Dial.* 2012;25(3):272-6.
22. Workgroup K/DOQUI. K/DOQUI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.
23. Conlon PJ, Krucoff MW, Minda S, et al. Incidence and long-term significance of transient ST segment deviation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1998;49(4):236-9.
24. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, et al. Myocardial scintigraphy using a fatty acid analogue detects coronary artery disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66(2):811-9.

25. Cice G, Di Benedetto A, D'Andrea A, et al. Sustained-release diltiazem reduces myocardial ischemic episodes in end-stage renal disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(4):1006-11.
26. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:691-9.
27. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA.* 2013;309(21):2262-9.
28. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):959-69.
29. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):858-67.
30. Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:597-603.
31. Ooi DS, House AA. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. *Clin Chem.* 1998;44(7):1410-6.
32. Kalaji FR, Albitar S. Predictive value of cardiac troponin T and I in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(5):939-45.
33. Mnif O, Belhadj R, Zerelli L, et al. Variations of troponin T in chronic hemodialysis patients: study of 52 cases. *Tunis Med.* 2009;87(4):285-8.
34. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):68-75.
35. Breidthardt T, Burton JO, Odudu A, et al. Troponin T for the detection of dialysis-induced myocardial stunning in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(8):1285-92.
36. Yildiz G, Kayataş M, Candan F, et al. What Is the Meaning of Increased Myocardial Injury Enzymes during Hemodialysis? A Tissue Doppler Imaging Study. *Cardiorenal Med.* 2013;3(2):136-53.
37. Ishii J, Nomura M, Okuma T, et al. Risk stratification using serum concentrations of cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease on chronic maintenance dialysis. *Clin Chim Acta.* 2001;312(1-2):69-79.

38. Ryu DR, Park JT, Chung JH, et al. A more appropriate cardiac troponin T level that can predict outcomes in end-stage renal disease patients with acute coronary syndrome. *Yonsei Med J.* 2011;52(4):595-602.
39. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(5):914-20.
40. Han JH, Lindsell CJ, Ryan RJ, et al. Changes in cardiac troponin T measurements are associated with adverse cardiac events in patients with chronic kidney disease. *Am J Emerg Med.* 2005;23(4):468-73.
41. Dubin RF, Beatty AL, Teerlink JR, et al. Determinants of hemodialysis-induced segmental wall motion abnormalities. *Hemodial Int.* 2014;18(2):396-405.
42. Hickman PE, Koerbin G, Southcott E, et al. Newer cardiac troponin I assays have similar performance to troponin T in patients with end-stage renal disease. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(Pt 3):285-9.
43. Artunc F, Mueller C, Breidhardt T, et al. Sensitive troponins-which suits better for hemodialysis patients? Associated factors and prediction of mortality. *PLoS One.* 2012;7(10):e47610.
44. Afsar B, Elsurur R, Akgul A, et al. Factors related to silent myocardial damage in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009;31(10):933-41.
45. Levin A, Rigatto C, Barrett B, et al. Biomarkers of inflammation, fibrosis, cardiac stretch and injury predict death but not renal replacement therapy at 1 year in a Canadian chronic kidney disease cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2013.
46. Lopes GB, Nogueira FC, de Souza MR, et al. Assessment of the psychological burden associated with pruritus in hemodialysis patients using the kidney disease quality of life short form. *Qual Life Res.* 2012;21(4):603-12.
47. Silva LF, Matos CM, Lopes GB, et al. Handgrip Strength as a Simple Indicator of Possible Malnutrition and Inflammation in Men and Women on Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2011;21(3):235-45.
48. Gahlinger PM & Abramson JH. *Computer Programs for Epidemiologists, PEPI Version 3.* Stone Mountain, GA, 1999.
49. Roche. Troponin T hs STAT. Disponível em: http://www.rochecanada.com/fmfiles/re7234008/package_inserts/TROPONINThsSTAT-v8_CAN_EN.pdf . Acesso em 04/04/2014.
50. Daugirdas JT. Prescribing and monitoring hemodialysis in a 3-4 x/week setting. *Hemodial Int.* 2008;12(2):215-20.

51. DiMarco JP, Philbrick JT. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. *Ann Intern Med.* 1990;113(1):53-68.
52. Correia LC, Magalhaes LP, Santana O, et al. Effect of atorvastatin (80 mg) on recurrent ischemia in unstable angina pectoris or non-ST-elevation acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology.* 2003;91(11):1355-7.
53. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(5):1205-13.
54. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 2:ii22-44.
55. Jefferies HJ, Virk B, Schiller B, et al. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1326-32.
56. Mishra RK, Dubin RF. The effects of frequent hemodialysis on left ventricular mass, volumes, and geometry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(12):2025-7.
57. Foley RN, Curtis BM, Randell EW, et al. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):805-13.
58. Chan CT, Chertow GM, Daugirdas JT, et al. Effects of daily hemodialysis on heart rate variability: results from the frequent hemodialysis network (FHN) daily trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2013.
59. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation.* 2000;102(16):1964-9.
60. Conway B, McLaughlin M, Sharpe P, et al. Use of cardiac troponin T in diagnosis and prognosis of cardiac events in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(12):2759-64.
61. Wood GN, Keevil B, Gupta J, et al. Serum troponin T measurement in patients with chronic renal impairment predicts survival and vascular disease: a 2 year prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(8):1610-5.
62. Choi MJ, Kim JK, Kim SG, et al. Left atrial volume index is a predictor of silent myocardial ischemia in high-risk patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29(7):1433-9.
63. Park J, Ann SH, Chung HC, et al. Remote ischemic preconditioning in hemodialysis: a pilot study. *Heart Vessels.* 2014;29(1):58-64.

64. Park J, Chung HC, Kim MS, et al. Relationship between extracellular water fraction of total body water estimated by bioimpedance spectroscopy and cardiac troponin T in chronic haemodialysis patients. *Blood Purif.* 2009;28(1):61-8.
65. Bignotto LH, Kallás ME, Djouki RJ, et al. Electrocardiographic findings in chronic hemodialysis patients. *J Bras Nefrol.* 2012;34(3):235-42.
66. Poulidakos D, Banerjee D, Malik M. Major arrhythmic events and T wave morphology descriptors in hemodialyzed patients. *J Electrocardiol.* 2014;47(2):240-3.
67. Lin CY, Lin LY, Chen PC. Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in patients initiating haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(9):2645-52.
68. de Bie MK, Koopman MG, Gaasbeek A, et al. Incremental prognostic value of an abnormal baseline spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients. *Europace.* 2013;15(2):290-6.
69. Nikić PM, Zidverc-Trajković J, Andrić B, et al. Caffeine-withdrawal headache induced by hemodialysis. *J Headache Pain.* 2009;10(4):291-3.

XI - ANEXOS

ANEXO I

Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO).

Pesquisador Responsável : ANTONIO ALBERTO DA SILVA LOPES.

Data da Versão 05/08/2010

Cadastro 64/10

Data do Parecer 25/10/2010

Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

Objetivos do Projeto

- 1) Descrever a situação dos pacientes quanto a sintomas depressivos, perfil nutricional, estado dos biomarcadores de inflamação (Proteína C reativa, interleucina 6, interleucina 1, TNF-alfa), indicadores de alterações anatômicas e de função cardiovascular, prática de atividade física, qualidade de vida relacionada com saúde (QVRS), e indicadores de adequação do tratamento dialítico (ATD);
- 2) Identificar características associadas com ATD, nutrição, inflamação, QVRS e sintomas depressivos;
- 3) Identificar fatores associados com hipotensão intradialítica e se a sua presença ou modificações pressóricas durante a sessão de estão associadas com isquemia ou necrose miocárdica diagnosticadas através do HOLTER e da troponina sérica.
- 4) Avaliar associações independentes e efeitos combinados (interações) de sintomas depressivos, QVRS, desnutrição, inflamação, indicadores de função cardiovascular com os riscos de morte, hospitalização e frequência de episódios hipotensivos;
- 5) Avaliar se existe associação da concentração de hemoglobina na linha de base e da modificação ou estabilização da concentração ao longo de meses de acompanhamento com marcadores nutricionais, níveis séricos de marcadores de inflamação, vitamina B12, ácido fólico, estoque de ferro, QVRS, fatores sócio-demográficos, distúrbios do metabolismo mineral (cálcio, fosforo, produto cálcio x fósforo, PTH, vitamina D), dose de diálise, tipo de acesso vascular para hemodiálise, prevalência de comorbidades e risco de eventos adversos durante a evolução;
- 6) Avaliar se as concentrações na linha de base de indicadores laboratoriais dos distúrbios do metabolismo mineral e as modificações nas concentrações ao longo de meses de tratamento estão associadas fatores nutricionais, com marcadores de inflamação, uso adequado de quelantes, sobrevida, hospitalizações e a incidência de novos casos de calcificações ectópicas;
- 7) Avaliar a validade concorrente de uma de simples medida objetiva e de fácil determinação através de um dinamômetro digital, a Força do Aperto de Mão (Handgrip Strength), ao ser comparada com o Escore de Desnutrição-Inflamação (Malnutrition Inflammation Score, MIS), Avaliação Subjetiva Global do estado nutricional e marcadores biológicos de inflamação;
- 8) Avaliar os pacientes quanto a característica de personalidade de enfrentar ativamente as situações adversas (active coping) e se esta característica se associa com qualidade de vida, sintomas depressivos e sobrevida;
- 9) Em uma subamostra de pacientes avaliar associação dos níveis séricos de fósforo com o ingestão dietética de fósforo e proteína.
- 10) Em uma subamostra de pacientes avaliar associações do escore de cálcio determinado pela tomografia computadorizada com riscos de morte, hospitalização e eventos cardiovasculares isquêmicos não fatais;
- 11) Em uma subamostra de pacientes comparar os níveis de troponina pós diálise com o comportamento da pressão arterial durante a sessão de diálise.

Sumário do Projeto

MÉTODOS: Desenho - Estudo de Coorte Prospectivo. Amostra - Pacientes em hemodiálise crônica com idade ≥ 18 anos que estejam em tratamento ou que iniciem tratamento hemodialítico de manutenção durante o período do estudo em centros de nefrologia da cidade de Salvador e que concordem em assinar o consentimento livre e esclarecido. Coleta dos dados e Variáveis- Serão utilizados diferentes formulários/questionários padronizados para

levantar dados sociodemográficos, variáveis de tratamento, fatores nutricionais, QVRS, sintomas depressivos, "active coping". Amostras de sangue serão congeladas para posterior determinação e avaliação laboratorial de características fenotípicas de marcadores imunológicos e inflamatórios. Em subamostras de pacientes serão feitas avaliações cardiológicas através do ecocardiograma, holter e tomografia computadorizada para o escore de calcio e inquérito nutricional. Os pacientes serão acompanhados para identificação dos eventos morte, hospitalização, causas de internamento e episódios hipotensivos durante a diálise. Tamanho Amostral – Aproximadamente 1700 pacientes (mais de 1300 pacientes que entraram na primeira fase do PROHEMO continuarão participando do estudo e 400 novos pacientes que esperados de entrarem na coorte no período 2010-2012). Análise estatística – Regressão logística para identificar variáveis associadas com características dicotômicas, ex., tipo de acesso vascular (cateter versus outros). Regressão linear múltipla para identificar variáveis independentemente associadas com escores de QVRS. Modelos de Cox para avaliar efeitos independentes e interativos de características dos pacientes nos riscos de morte, hospitalização e complicações com o acesso vascular.

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Sim
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 1700 Na Instituição
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crítérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Adequado
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	2010
Data de término prevista	2012
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Não Informado
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

O estudo segue as determinações da Resolução CNS 196/96 e não tem reparos éticos a sua aprovação.

Projeto Aprovado.

Informações ao pesquisador:

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em _____/_____/_____ e ao término do estudo.


ROBERTO BARARO, MD PhD
Coordenador CEP
CHUPES

junho 2011 - parcial
dezembro 2011 - parcial
junho 2012 - parcial
dezembro 2012 - FINAL

ANEXO II

Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de consentimento livre e esclarecido

Registro no Censo: _ _ _ _ _

ESTUDO PROHEMO

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

Com o intuito de encontrar formas de melhorar a qualidade do atendimento de pacientes que, como o(a) Senhor(a), são tratados (as) através de hemodiálise, um grupo de profissionais de Saúde da Universidade Federal da Bahia e de diversos centros de diálise, resolveram desenvolver um trabalho, denominado “Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO)”, para identificar fatores relacionados com o estado de saúde dessas pessoas. Pretendemos avaliar os dados de todos os pacientes adultos tratados por hemodiálise que concordem em participar do estudo.

Caso concorde em participar do estudo iremos analisar os seus dados clínicos e laboratoriais procurando correlacionar com o seu estado de saúde. Como alguns exames de sangue não são realizados logo após a coleta uma amostra será mantida congelada para posterior análise por professores do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Além dos exames de laboratório, o(a) Senhor(a)

poderá ser avaliado(a) para verificar a função cardíaca, a saúde bucal, o estado nutricional, a sua qualidade de vida e sua atividade física. Profissionais estarão disponíveis para ajudá-lo(a) a preencher os questionários.

Os conhecimentos gerados pelo estudo trarão benefícios para o Senhor(a) ao fornecer subsídios aos profissionais das clínicas sobre o que necessário para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e o tratamento de um modo geral.

O fato da sua participação neste estudo não lhe trará qualquer malefício, atraso ou interrupção do seu tratamento. A sua participação é voluntária e não interferirá no seu tratamento.

Os seus dados de identificação serão mantidos em sigilo e resguardados para fins de publicações do estudo em revistas científicas especializadas e de relatórios técnicos dirigidos para organizações de saúde e instituições científicas. O senhor(a) poderá solicitar desligamento a qualquer momento, sem prejuízo para o seu tratamento.

Em cada clinica de dialise haverá um coordenador ou uma coordenadora com quem poderá manter contato para outras informações.

Segue na próxima página o termo para ser assinado por V. Sa., caso concorde em participar do estudo.

Registro no Censo: _____

**ESTUDO PROHEMO
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu _____ declaro ter sido informado(a) sobre o objetivo do trabalho “Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO)”. Sei que o estudo visa a obtenção de informações para melhorar a assistência de pacientes tratados por hemodialise porém no caso de decidir não participar do estudo não sofrerei qualquer tipo de prejuízo quanto a qualidade da assistência. Sei que os meus dados serão mantidos em sigilo, sendo utilizados, resguardando a minha identificação, para fins de publicações científicas em revistas especializadas e de relatórios técnicos dirigidos para organizações de saúde e instituições científicas Além de ter acesso às informações acima, tive também a oportunidade de fazer perguntas para saber mais sobre o trabalho.

Salvador, ___/___/___

Assinatura do paciente ou responsável

Assinatura do(a) Profissional de Saúde

Assinatura do Coordenador da Pesquisa

ANEXO III

Figura 1: Isquemia miocárdica silenciosa no Holter

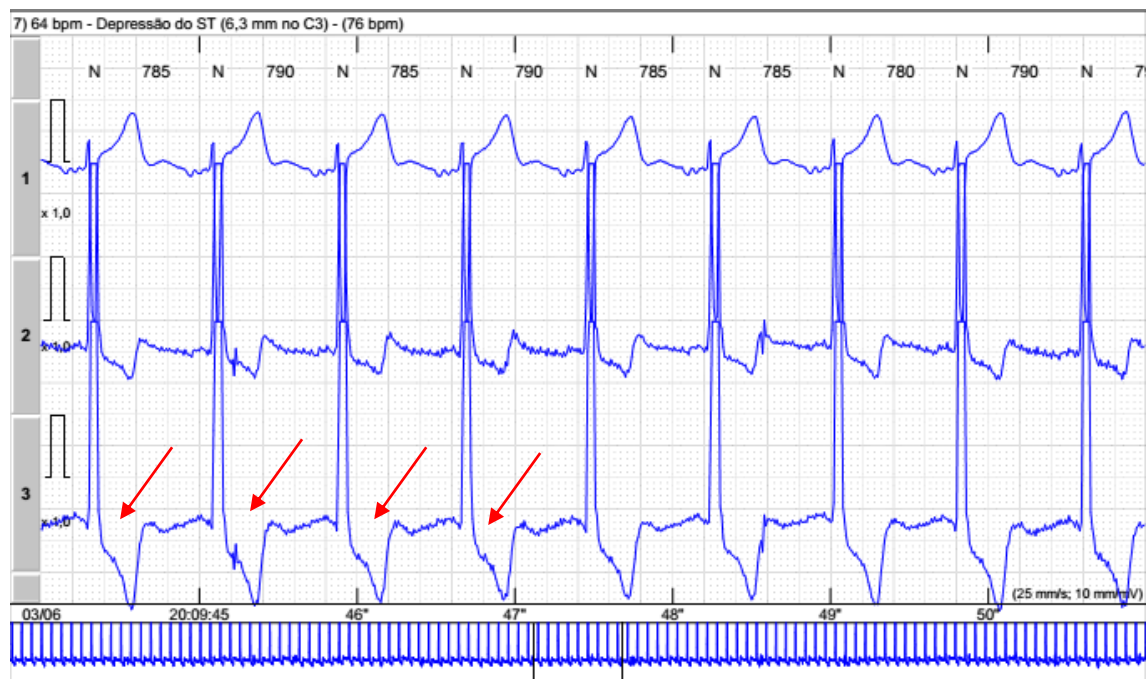


Figura 1. Isquemia miocárdica silenciosa no Holter: traçado eletrocardiográfico do Holter durante a sessão de hemodiálise de um paciente avaliado durante o estudo. As setas em vermelho indicam uma depressão do segmento ST de cerca de 2,7 mm no canal C3, com duração superior a um minuto, compatível com diagnóstico de isquemia miocárdica silenciosa, isto é, um episódio isquêmico assintomático.

ANEXO IV

Figura 2: Variação das curvas pressóricas durante a hemodiálise

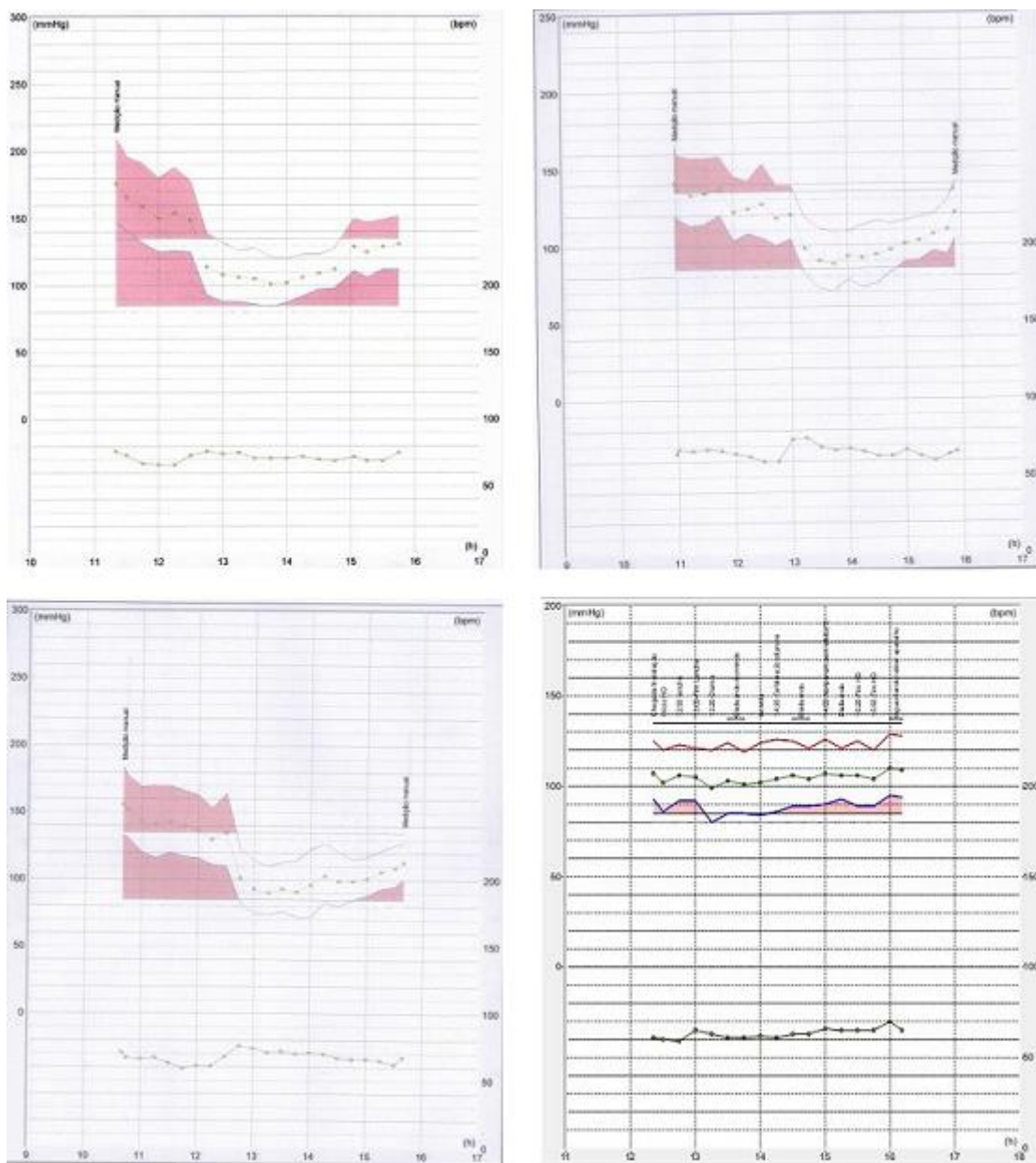


Figura 2. Variação das curvas pressóricas durante a hemodiálise: curvas pressóricas de um paciente acompanhado durante o projeto piloto. As imagens mostradas nos cantos superiores (direito e esquerdo) e no canto inferior representam as sessões de hemodiálise (HD) durante a semana para segunda, quarta e sexta, respectivamente. A porção superior da curva representa a pressão sistólica e a inferior a pressão diastólica. As curvas apresentam o mesmo padrão, mesmo após suspensão do clonazepam, sendo indicativo de desvio do fluxo sanguíneo para circulação mesentérica. No canto inferior direito é mostrado o mesmo paciente 4 meses após suspensão do almoço durante HD. Há normalização dos níveis pressóricos e ausência de variações importantes.

ANEXO V

Figura 2: Resposta pressórica durante a sessão de hemodiálise

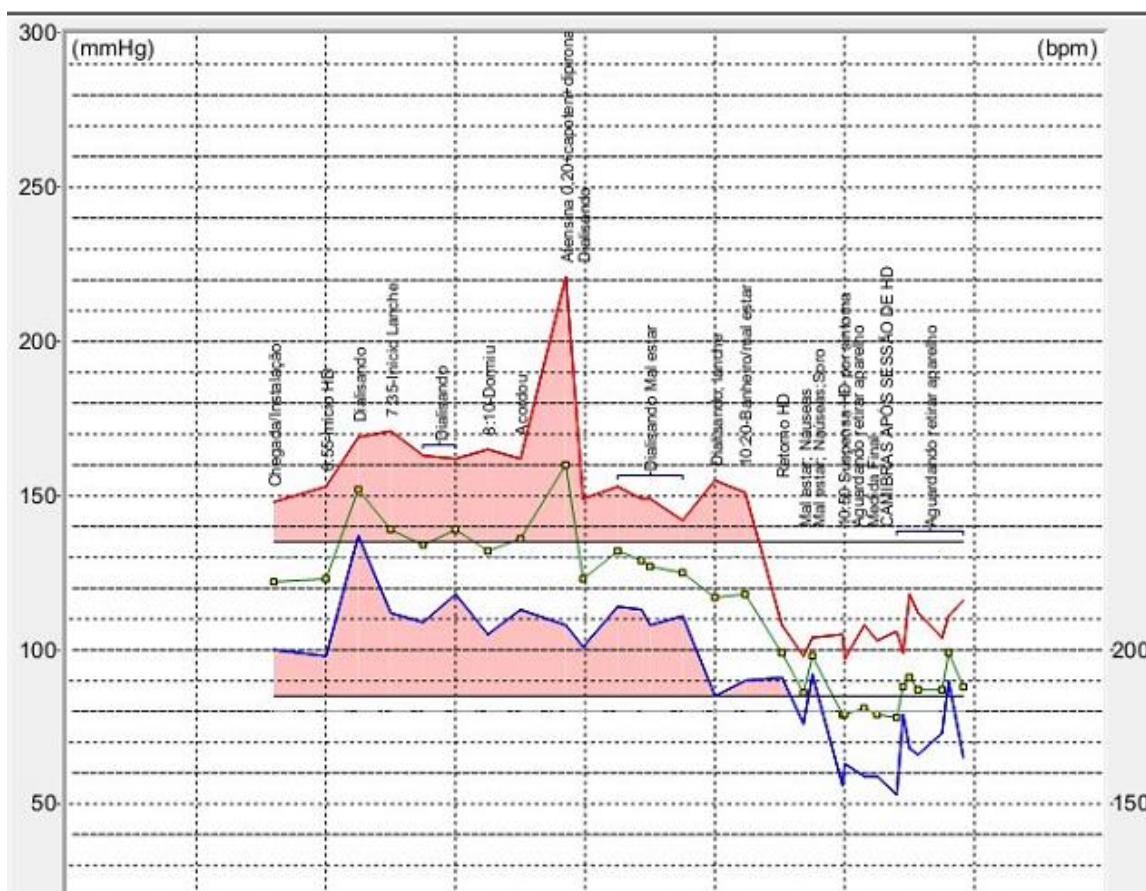


Figura 3. Resposta pressórica durante a sessão hemodiálise: curva pressórica durante a sessão de hemodiálise (HD) de um dos pacientes. Durante a sessão o mesmo apresentou pico hipertensivo (pressão sistólica de 220), com cefaleia. Foi administrado atensina, 0,200 mg por recomendação médica. Houve queda abrupta da pressão sistólica, acompanhada de sintomatologia importante não responsivo a infusão salina, sendo necessário interrupção da HD. O mínimo valor de pressão sistólica chegou a 98 mmHg com o paciente apresentando sintomas até 60 minutos após interrompido HD.