

SILVIO HENRIQUE BARBERATO



**AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DE PACIENTES PORTADORES DE
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: VALOR DOS NOVOS ÍNDICES
DE FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO**

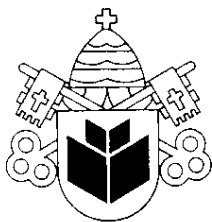
Versão de tese apresentada para apreciação e parecer da comissão examinadora, como parte dos requisitos para obtenção do grau de doutor em Ciências da Saúde, área de concentração Medicina, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUC-PR

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho

CURITIBA

2006

T
610
B234a
2006



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO PARANÁ**

Aos seis dias do mês de outubro de 2006, realizou-se a sessão pública de defesa de tese
"AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA
RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: VALOR DOS NOVOS
ÍNDICES DE FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO" apresentada por
SILVIO HENRIQUE BARBERATO para obtenção do título de doutor; Área de Concentração:
Medicina e áreas afins.

A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho – (PUCPR) - Presidente	
Prof. Dr. José Rocha Faria Neto – (PUCPR)	
Prof. Dr. Paulo Roberto Slud Brofman – (PUCPR)	
Prof. Dr. Nelson Itiro Miyague – (PUCPR)	
Prof. Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha – (UFPR)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho

Conceito: Aprovado

Prof. Dr. José Rocha Faria Neto

Conceito: Aprovado

Prof. Dr. Paulo Roberto Slud Brofman

Conceito: Aprovado

Prof. Dr. Nelson Itiro Miyague

Conceito: Aprovado

Prof. Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha

Conceito: Aprovado

Conceito Final: APROVADO

Observações da Banca Examinadora:

Aprovado com honra

Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho
Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho
Diretor do PPGCS PUCPR

A ELABORAÇÃO DESTA TESE É DEDICADA A

Marcia, Rodrigo e Fernanda

Minha querida família

“Sem amor eu nada seria...”

Silvio e Marli

Meus pais

AGRADECIMENTOS

Minha gratidão a estas pessoas pela contribuição, colaboração e incentivo para que esta tese se tornasse concreta:

Dr. Marcio Misocami

Dr. Alexandre Bignelli

Dra. Simone Gonçalves

Dr. Diego Mantilla

Prof. Dr. Miguel Riella

Enfermagem do setor de Hemodiálise do Hospital Universitário Cajuru

Prof. Dr. José Jayme G. Lima

Fernanda e Alcione (Pós Graduação)

E, em especial, ao meu orientador, por proporcionar apoio e iluminação nos momentos essenciais...

Prof. Dr. Roberto Pecoits-Filho

ÍNDICE

Resumo.....	1
Introdução.....	3
Objetivos.....	12
Artigos.....	13
Considerações finais.....	18
Conclusões.....	26
Referências.....	27
Anexos I.....	35
Anexos II.....	39

RESUMO

Introdução: O espectro da cardiomiopatia de pacientes com doença renal crônica (DRC) inclui alterações estruturais do ventrículo esquerdo (VE) que predis põem à disfunção sistólica e diastólica. A avaliação da função diastólica foi limitada no passado neste grupo de pacientes pela influência da pré-carga sobre os índices convencionais. **Objetivos:** testar a influência da pré-carga sobre os novos índices de função diastólica e aplicá-los na estratificação do risco cardiovascular de pacientes em hemodiálise (HD). **Material e métodos:** Os artigos 1 e 2 investigaram o impacto da redução da volemia mediada por uma sessão de HD sobre o Doppler tecidual (DT) do anel mitral, o índice do volume de átrio esquerdo (IVAE) e o índice de Tei. O artigo 3 avaliou a correlação do IVAE e DT entre si e com outros parâmetros da função diastólica em 70 pacientes em HD. O artigo 4 abordou o valor do IVAE no diagnóstico diferencial da pseudonormalização do fluxo mitral. Finalmente, o estudo 5 examinou o valor prognóstico da relação E/E' e do IVAE na evolução clínica de 118 pacientes em HD. **Resultados:** O IVAE variou com a redução da pré-carga, porém em menor magnitude do que os parâmetros do fluxo mitral. Houve uma relação crescente entre o grau de disfunção diastólica e o IVAE. Curvas receptor operador demonstraram que o IVAE > 35 ml/m² teve o melhor desempenho geral para a detecção da pseudonormalização em comparação com vários parâmetros ecocardiográficos. Os novos índices e os parâmetros tradicionais foram preditivos do prognóstico na análise univariada, porém o IVAE foi um marcador independente do prognóstico, adicionando valor preditivo aos parâmetros clínicos e ecocardiográficos tradicionais de risco cardiovascular. **Conclusões:** (1) o DT e o IVAE foram parâmetros de função diastólica do VE menos volume-dependentes que os derivados do Doppler mitral; (2) o IVAE correlacionou-se com a gravidade e cronicidade da disfunção diastólica em pacientes de HD; (3) o IVAE foi útil para discriminar padrão de enchimento normal do pseudonormal; (4) O IVAE foi preditor independente de morte e eventos cardiovasculares, fornecendo informação prognóstica complementar aos dados clínicos e ecocardiográficos tradicionais.

ABSTRACT

Introduction: The spectrum of cardiomyopathy in patients with chronic kidney disease (CKD) includes structural alterations of the left ventricle (LV) that predispose patients to systolic and diastolic dysfunction. The evaluation of diastolic dysfunction has been limited in this group of patients due to the influence of preload on the conventional indexes. **Objectives:** to test the influence of preload on those indexes and to apply them in the stratification of cardiovascular risk in hemodialysis patients (HD). **Material and methods:** articles #1 and 2 analyzed the impact of blood volume reduction on tissue Doppler (TD) of mitral annulus, left atrial volume index (LAVI) and Tei index before and after a HD session. Article #3 evaluated the correlation between LAVI and TD to each other and to other parameters of diastolic function in 70 HD patients. Article #4 approached the value of LAVI in the differential diagnosis of mitral flow pseudonormalization. Finally, study #5 examined the prognostic value of E/E' ratio and of LAVI in the clinical outcome of HD patients. **Results:** LAVI changed with the reduction of preload, although less intensively than the mitral flow parameters. There was a positive correlation between the degree of diastolic dysfunction and the LAVI. Receiver-operator curves showed the LAVI $>35 \text{ ml/m}^2$ were more efficient in detecting the pseudonormalization in comparison with other echocardiographic parameters. The new indexes and traditional parameters were able to predict the clinical outcome in a univariate analysis, and LAVI was an independent predictor of mortality and cardiovascular events, adding predictive value to the clinical and echocardiographic parameters traditionally used in cardiovascular risk stratification. **Conclusions:** (1) TD and LAVI were less load-dependent diastolic function parameters in comparison to mitral flow Doppler-derived parameters; (2) LAVI correlated with the severity and chronicity of diastolic dysfunction in HD patients; (3) LAVI was useful in discriminating the pseudonormalization from normal left ventricular filling; (4) LAVI was an independent predictor of death and cardiovascular events, providing additional prognostic information complementary to the traditional clinical and echocardiographic data.

INTRODUÇÃO

As complicações cardiovasculares são a principal causa de óbito nos pacientes portadores de doença renal crônica em terapia de substituição renal pela hemodiálise^{1, 2}, e a presença de insuficiência cardíaca representa um preditor independente de mortalidade neste grupo de pacientes³. A avaliação da estrutura e função do coração nestes indivíduos apresenta especificidades ainda não bem estudadas, mas se sabe que esta avaliação é influenciada pelos tradicionais fatores de risco para doença cardiovascular aliados aos fatores de risco peculiares da doença renal crônica¹. A cardiomiopatia do paciente em hemodiálise deve-se não exclusivamente à presença de cardiopatia isquêmica (seja por obstrução crítica de coronárias, redução de reserva coronariana ou alterações microvasculares), mas também de alterações morfofuncionais do ventrículo esquerdo em resposta à sobrecarga de pressão e volume⁴. A sobrecarga de volume resulta da retenção de sal e água, presença da anemia e de fístula arteriovenosa, levando à hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo (aumento no comprimento do miócito e no volume ventricular). Frequentemente encontramos também sobrecarga de pressão resultante de hipertensão arterial, arteriosclerose e, ocasionalmente, de estenose aórtica, causando hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (aumento da espessura do miócito sem significativa modificação no volume ventricular). Na ausência de intervenções que reduzam a sobrecarga mista do ventrículo esquerdo, ocorre um comprometimento da adaptação da câmara com conseqüente aumento da morte celular e fibrose miocárdica, que levam à diminuição da densidade capilar, disfunção diastólica, distúrbios da condução intraventricular, dilatação, e mais hipertrofia compensatória⁵. Tais fenômenos predispõem à remodelação ventricular por ativação neuro-humoral e ao aumento da excitabilidade elétrica, elementos crescentemente relacionados à maior incidência de morte súbita neste grupo de pacientes⁶. Mesmo após tratamento medicamentoso otimizado e procedimentos de revascularização coronariana, uma parcela dos pacientes de hemodiálise sofre morte súbita, sugerindo que outros fatores, além da isquemia miocárdica, possam exercer papel importante no desencadeamento de arritmias letais⁷. Potenciais

substratos para a gênese de arritmias neste cenário clínico incluem alterações metabólicas, disfunção sistólica e/ou diastólica, hipertrofia ventricular esquerda e sobrecarga de volume⁸. Em paralelo, ocorre deslocamento da curva de pressão-volume do ventrículo esquerdo para a esquerda, significando que pequenos incrementos de volume podem desencadear grandes elevações da pressão, com manifestação clínica de insuficiência cardíaca congestiva². A morte miocitária induzida pela agressão conjunta da sobrecarga hemodinâmica aliada aos fatores de risco próprios da uremia, como a anemia, hiperparatireoidismo, desnutrição, inflamação e outros, torna o prognóstico ainda mais sombrio. Embora o diagnóstico clínico da insuficiência cardíaca possa ser feito com relativa segurança, a interpretação dos sinais clínicos é um problema na prática diária. Sabe-se que a insuficiência cardíaca clinicamente manifesta representa um preditor independente de mortalidade nos pacientes iniciando terapia hemodialítica³, mas o discernimento da causa subjacente pode ser importante para direcionar a conduta terapêutica. Algumas questões, portanto, se tornam relevantes no manejo desta população de alto risco: há simples sobrecarga de volume ou doença cardíaca primária? Havendo cardiopatia, a função sistólica e/ou diastólica estão comprometidas? Podemos estimar pressões de enchimento do ventrículo esquerdo? Neste contexto, a utilização de métodos de investigação complementar tecnicamente simples, de baixo custo relativo e com boa reprodutibilidade traz importante contribuição na evolução do conhecimento da fisiopatologia da doença, bem como na avaliação de potenciais estratégias terapêuticas.

A ecocardiografia é um exame complementar não invasivo amplamente utilizado na avaliação da estrutura e função cardíacas, unindo várias técnicas de ultra-som em um só exame. O diagnóstico Doppler ecocardiográfico das anormalidades do ventrículo esquerdo pode ser um importante passo para a caracterização de indivíduos com maior risco cardiovascular, estimando a prevalência da doença cardíaca primária em uma população para estudar seus fatores predisponentes, impacto prognóstico e efeito de intervenções terapêuticas⁹. Tradicionalmente, o modo M e o bidimensional permitem avaliar a

função sistólica ventricular de forma qualitativa, pela visibilização direta da movimentação e espessamento das paredes ventriculares; ou quantitativa, pelo cálculo de índices de desempenho da fase de ejeção, sendo os mais usados o encurtamento percentual e a fração de ejeção. A utilização destas técnicas tornou possível ainda calcular a massa e os volumes ventriculares, obtendo-se excelente acurácia para o diagnóstico da hipertrofia e dilatação da câmara ventricular esquerda. O Doppler convencional mede as velocidades do fluxo sanguíneo no interior do coração e dos vasos, gerando informações indiretas a respeito do relaxamento ventricular e de sua dinâmica de enchimento, que constituem a fisiologia da diástole. Enquanto a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo pressupõe diminuição da contratilidade detectável por métodos que avaliam a fase de ejeção, a disfunção diastólica caracteriza-se por alterações do relaxamento e complacência ventricular, freqüentemente cursando com aumento compensatório das pressões de enchimento em fases mais avançadas. Embora a disfunção diastólica não seja específica de uma determinada cardiopatia, sua implicação prognóstica pode ter valores distintos em cenários clínicos diversos. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo na população geral tem sido apontada como causadora dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva em cerca de 30 a 50% dos casos, independente da presença de fração de ejeção preservada^{10, 11}. É importante reconhecer pacientes com insuficiência cardíaca diastólica uma vez que a abordagem terapêutica freqüentemente difere daquela com a presença de disfunção sistólica¹⁰. Sabe-se que indivíduos com função renal normal e disfunção diastólica diagnosticada ao Doppler ecocardiograma apresentam um risco cardiovascular elevado, independente da massa do ventrículo esquerdo e da pressão arterial¹². Não foi possível identificar na literatura estudos com casuística adequada avaliando a importância da disfunção diastólica na evolução clínica dos pacientes de hemodiálise. Neste grupo de indivíduos, diversos fatores associados à hipertrofia ventricular esquerda podem ser responsáveis pelo enchimento anormal do ventrículo esquerdo: fibrose miocárdica proeminente (secundária aos elevados níveis de angiotensina II, hormônio paratireoideano, endotelina, aldosterona e catecolaminas plasmáticas), rigidez ventricular aumentada

(decorrente desta fibrose), e lentificação do relaxamento⁸. O aumento da rigidez e a diminuição do relaxamento levam à exacerbação dos efeitos das variações volêmicas sobre o enchimento do ventrículo esquerdo. Assim, mesmo em pacientes com fração de ejeção normal, um pequeno aumento no volume ventricular esquerdo pode gerar congestão pulmonar, enquanto a depleção volêmica pode ser capaz de induzir uma diminuição no enchimento da câmara, ocasionando hipotensão arterial e instabilidade hemodinâmica². Configura-se, então, a importância de se estimar adequadamente não somente a função sistólica do ventrículo esquerdo, mas também a função diastólica, cujas alterações podem ser desencadeantes de episódios de edema agudo de pulmão e hipotensão intradialítica^{2, 13}. Os estudos prévios que utilizaram a Doppler ecocardiografia como método diagnóstico da disfunção cardíaca em pacientes com doença renal crônica se concentraram na importância da hipertrofia ventricular esquerda^{3, 14, 15} e da função sistólica¹⁶ para prever o curso clínico destes indivíduos. Embora as alterações do enchimento ventricular esquerdo sejam freqüentemente detectadas nos pacientes em hemodiálise, a prevalência da disfunção diastólica e seu significado prognóstico não são conhecidos neste grupo^{8, 17}. As limitações da utilização de parâmetros Doppler ecocardiográficos derivados do fluxo transvalvar mitral e do fluxo venoso pulmonar em estudos prévios^{3, 18} devem-se ao fato de que estes índices são altamente dependentes das condições de pré-carga^{19, 20}. Tal abordagem pode induzir resultados falso-negativos em pacientes hemodialíticos, diagnosticando como normais portadores de pseudonormalização do fluxo mitral (altas pressões de enchimento mascarando a alteração de relaxamento do ventrículo esquerdo). Neste contexto, os novos índices Doppler ecocardiográficos empregados na avaliação da função cardíaca representam um avanço importante no diagnóstico. O Doppler tecidual do anel mitral, o volume de átrio esquerdo e o índice de desempenho miocárdico (ou índice de Tei) possuem características peculiares que podem torná-los ferramentas de avaliação particularmente interessantes para pacientes de hemodiálise.

O Doppler pulsátil tecidual incorpora um filtro que permite apenas a passagem de sinais de alta amplitude e baixa velocidade, decorrentes da movimentação do miocárdio e estruturas cardíacas, como o anel mitral. É capaz de avaliar função sistólica e diastólica do coração, de forma regional e global. A função sistólica é analisada pela velocidade de deslocamento sistólico de um segmento miocárdico ou do anel mitral (S), que representa a contratilidade das fibras miocárdicas longitudinais. Já a medida da velocidade diastólica precoce do anel mitral (E') apresentou boa correlação com a medida invasiva do relaxamento ventricular ("tau", ou constante de tempo do relaxamento miocárdico)^{21, 22}, sendo considerada independente da pré-carga em estudos com infusão de volume e drogas vasodilatadoras em pacientes com função renal normal^{21, 23}. Desta forma, a análise das velocidades cardíacas diastólicas pelo Doppler tecidual demonstrou ser útil na diferenciação entre os padrões de enchimento ventricular normal e pseudonormal^{23, 24}, uma vez que não leva em conta as velocidades do fluxo transvalvar mitral, minimizando a influência da pré-carga. As vantagens do método foram demonstradas para o estudo do relaxamento miocárdico em algumas situações especiais como na vigência de fibrilação atrial²⁵, na diferenciação entre constrição e restrição²⁶ e no diagnóstico diferencial das hipertrofias fisiológica e patológica²⁷. A razão entre a onda E do fluxo mitral (obtida pelo Doppler pulsátil mitral convencional) e a onda E' do anel mitral (obtida pelo Doppler tecidual do anel mitral) corrige a influência da pré-carga sobre o relaxamento miocárdico, possibilitando o diagnóstico da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em fases mais avançadas, caracterizadas por elevação das pressões de enchimento. Em estudo invasivo com cateterização cardíaca²², foi demonstrado que a relação E/E' é o melhor parâmetro não invasivo para estimar a pressão capilar pulmonar e a pressão de enchimento (diastólica) do ventrículo esquerdo. O achado de uma relação E/E' >15 no lado septal do anel teve 86% de especificidade para pressão diastólica do ventrículo esquerdo >15 mmHg na avaliação invasiva. Por sua vez, outro estudo²¹ correlacionou a presença de disfunção diastólica com a relação E/E' no lado lateral do anel. Estes autores encontraram que a relação E/E' >10 teve 91% de sensibilidade e 81% de especificidade para capilar pulmonar superior a 12

mmHg; e 97% de sensibilidade e 78% de especificidade para capilar pulmonar superior a 15 mmHg. Já Dokainish e colaboradores²⁸ relataram que o emprego da média da relação E/E' nas regiões basal e lateral do ventrículo esquerdo resultou em maior acurácia na estimativa das pressões de enchimento, em estudo invasivo que avaliou pacientes com evidências clínicas ou ecocardiográficas de cardiopatia. Neste estudo, os valores de referência de E/E' foram estratificados conforme a função sistólica do ventrículo esquerdo. Em indivíduos com fração de ejeção <50% (n=31), o achado de $E/E' >15$ teve 92% de sensibilidade e 90% de especificidade para pressão capilar pulmonar >15mmHg. Em pacientes com fração de ejeção >50% (n=19), o achado de $E/E' >11$ teve 78% de sensibilidade e 80% de especificidade para capilar pulmonar >15mmHg. Na totalidade dos pacientes (n=50), a relação $E/E' >15$ foi 85% sensível e 88% específica para capilar pulmonar >15 mmHg²⁸. Alguns estudos buscaram avaliar a influência de uma sessão de hemodiálise, conhecido modelo de redução da pré-carga, sobre o Doppler tecidual do anel mitral em renais crônicos sob hemodiálise. A comparação das velocidades anulares E' antes e depois de uma sessão de hemodiálise suscitou resultados aparentemente conflitantes quanto à influência da volemia sobre o método. Enquanto um estudo não observou mudança nas velocidades do anel mitral com a queda da pré-carga gerada pela hemodiálise²⁹, outros autores, que utilizaram hemodiálise de alto fluxo³⁰ ou que incluíram portadores de isquemia miocárdica^{31, 32}, encontraram variação significativa. É provável que a retirada excessiva de volume sanguíneo durante a sessão de diálise e o desencadeamento de reflexo simpático com vasoconstrição e taquicardia possam explicar tais discrepâncias. Como o assunto é ainda controverso na literatura, objetivamos utilizar o modelo de redução da pré-carga proporcionado pela hemodiálise para avaliar o comportamento do método em cenário clínico controlado.

A avaliação ecocardiográfica do átrio esquerdo e sua relação com a função diastólica do ventrículo esquerdo têm sido revalorizadas nos últimos anos. A deterioração progressiva das propriedades diastólicas do miocárdio gera elevação das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. O tamanho e o volume do

átrio esquerdo são afetados pela interação entre múltiplos fatores que influenciam simultaneamente o enchimento do ventrículo esquerdo. Conseqüentemente, a pressão no átrio esquerdo sobe, gerando aumento do volume da câmara³³. Recentemente, alguns autores postularam que a dilatação do átrio esquerdo, melhor representada pela quantificação volumétrica através de métodos planimétricos ao ecocardiograma bidimensional³⁴, está relacionada à gravidade e duração da disfunção diastólica da câmara ventricular esquerda^{35, 36}. Assim, diferentemente dos índices Doppler ecocardiográficos convencionais, os quais nos fornecem informação momentânea e transitória a respeito do enchimento ventricular, o volume de átrio esquerdo funciona como um marcador mais estável e crônico da função diastólica, teoricamente sendo menos afetado pelas variações agudas da pré-carga. Como a função diastólica do ventrículo esquerdo parece estar comprometida na maioria dos pacientes de hemodiálise, mesmo aqueles que se apresentam assintomáticos⁸, o volume de átrio esquerdo ofereceria a oportunidade de se vislumbrar o tempo de duração das pressões de enchimento aumentadas. Entretanto, não encontramos estudo controlado em contexto clínico apropriado corroborando esta hipótese na literatura. Novamente, o modelo oferecido pela hemodiálise nos pareceu interessante para testar a hipótese de que o volume de átrio esquerdo é um parâmetro menos suscetível às variações agudas do volume sanguíneo circulante do que aqueles derivados do Doppler mitral convencional, que são usualmente utilizados para a interrogação da função diastólica na prática clínica. A importância clínica da validação do método no grupo de pacientes hemodialíticos, sujeitos a freqüentes variações da pré-carga, reside no fato de que este índice associou-se a um risco cardiovascular aumentado na população geral^{36, 37} e foi preditor independente de mortalidade em algumas populações clínicas, como após infarto agudo do miocárdio^{38, 39} e em portadores de cardiopatia dilatada^{40, 41}.

Outro emergente método de avaliação da função cardíaca é o índice de desempenho miocárdico (ou índice de Tei). Este parâmetro deriva do estudo Doppler ecocardiográfico de intervalos de tempo (e não velocidades) relacionados à função sistólica e diastólica, refletindo a função cardíaca global⁴². O índice de

Tei é definido pela soma dos tempos de contração isovolumétrico (TCIV) e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), dividida pelo tempo de ejeção (TEJ)⁴². Estudos invasivos com cateterismo^{43, 44} demonstraram boa correlação deste índice com medidas hemodinâmicas da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Várias pesquisas demonstraram seu valor clínico, como sensível indicador da gravidade da disfunção miocárdica⁴⁴⁻⁴⁶ e preditor prognóstico em diversas afecções cardíacas que cursam com disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo⁴⁷⁻⁴⁹ e direito⁵⁰. Ao ser avaliado em população com função sistólica preservada, o índice de Tei aplica-se fundamentalmente ao estudo da função diastólica. Este índice tem uma série de vantagens potenciais que poderiam ser aproveitadas na avaliação da função cardíaca de pacientes de hemodiálise. É de simples aquisição, boa reprodutibilidade, independente da geometria ventricular, e não sofre influência da frequência cardíaca e pressão arterial. Todavia, estudos experimentais em humanos^{51, 52} e animais^{53, 54} têm sugerido vulnerabilidade do índice às manipulações da carga. Vários estudos comprovaram a influência da redução da pré-carga pela hemodiálise nos índices Doppler ecocardiográficos isolados de função sistólica ou diastólica, avaliados por meio de diversos parâmetros, como a fração de ejeção⁵⁵ e outros índices de contratilidade⁵⁶, e pelas velocidades e intervalos do fluxo transvalvar mitral ao Doppler pulsátil^{18, 20, 57, 58}. Poucos dados existem na literatura a respeito da influência da pré-carga sobre o índice de Tei em situação clínica de rápida variação da volemia, como após uma sessão de ultrafiltração, motivando-nos a testar o comportamento do índice nestas circunstâncias.

Consideramos importante a validação destes novos índices Doppler ecocardiográficos na população de pacientes de hemodiálise por duas razões. Em primeiro lugar, aproveitando o modelo oferecido pela ultrafiltração, é possível analisar a vulnerabilidade do índice à variação da pré-carga, condição necessária para que um novo parâmetro não invasivo de função diastólica possa ser amplamente utilizado na prática cardiológica. Detectar a presença de disfunção diastólica e estimar as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo é de interesse geral nos dias atuais, uma vez que consensos internacionais^{59, 60} têm

ênfatizado esta necessidade (em conjunto com critérios clínicos e fração de ejeção preservada) para o diagnóstico da chamada “insuficiência cardíaca congestiva diastólica”. Esta entidade, qualquer que seja a etiologia subjacente, traz limitação da qualidade de vida, aumento dos custos em saúde pública e acréscimo no risco de mortalidade em comparação à população geral^{11, 61}. Em segundo lugar, o risco cardiovascular dos pacientes de hemodiálise em particular é excessivamente alto, tornando imprescindíveis novas estratégias capazes de refinar a estratificação destes indivíduos. Ainda neste contexto, grande parte da mortalidade destes pacientes é relacionada à morte súbita e de fisiopatologia indefinida. Nossa hipótese é que a análise destes parâmetros, em conjunto com o diagnóstico da hipertrofia miocárdica e o cálculo da fração de ejeção, terá aplicação no entendimento da fisiopatologia da doença cardiovascular em renais crônicos e na avaliação clínica deste grupo em especial, consolidando o ecocardiograma como ferramenta valiosa e confiável na otimização do tratamento e predição de risco cardiovascular.

OBJETIVOS

- Testar os efeitos da redução aguda da pré-carga sobre o Doppler tecidual do anel mitral, o índice do volume de átrio esquerdo e o índice de Tei (artigos 1 e 2);
- Avaliar a associação entre a função diastólica do ventrículo esquerdo e o índice do volume de átrio esquerdo em pacientes de hemodiálise (artigos 3 e 4);
- Avaliar o valor prognóstico dos novos índices de função diastólica em pacientes de hemodiálise, comparando com dados clínicos e ecocardiográficos tradicionais (artigo 5).

ARTIGOS

ARTIGO 1:

"Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease"

Publicado no *American Journal of Cardiology* 2004; 94:1208-10.

11. Ammann P, Bourrin S, Brunner F, Meyer J-M, Clément-Lacroix P, Baron R, Gaillard M, Rizzoli R. A new selective estrogen receptor modulator HMR-3339 fully corrects bone alterations induced by ovariectomy in adult rats. *Bone* 2004; 35:153-161.
12. Vogelvang TE, Mijatovic V, Kenemans P, Teerlink T, van der Mooren MJ. HMR 3339, a novel selective estrogen receptor modulator, reduces total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and homocysteine: a 14-week, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* In press.
13. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
14. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolink GJ, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
15. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613.
16. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Laser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
17. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-1935.
18. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Kornitzer M, Moscarelli E, Paul S, Wright TJ, Helterbrand JD, Anderson PW. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001;88:392-395.

Effect of Preload Reduction by Hemodialysis on Left Atrial Volume and Echocardiographic Doppler Parameters in Patients With End-Stage Renal Disease

Silvio H. Barberato, MD, Diego E.V. Mantilla, MD, Márcio Misocami, MD, Simone M. Gonçalves, MD, Alexandre T. Bignelli, MD, Miguel C. Riella, MD, PhD, and Roberto Pecoits-Filho, MD, PhD

Left atrial (LA) volume has been proposed as a less preload-dependent parameter of diastolic function than Doppler mitral inflow. We hypothesize that in the absence of mitral regurgitation and atrial fibrillation, LA enlargement could be a more practical (and relatively preload-independent) method for the evaluation of left ventricular diastolic function. The aim of the present study was to determine the effects of preload reduction by hemodialysis on LA volume. ©2004 by Excerpta Medica, Inc.

(*Am J Cardiol* 2004;94:1208-1210)

Left atrial (LA) enlargement usually accompanies the development of left ventricular (LV) diastolic dysfunction and is considered to be a potent predictor of adverse clinical events.¹ True LA size can be better represented on a routine echocardiogram by 2-dimensional-derived volume rather than M-mode diameter,² and its estimation is easier and faster than Doppler investigation. It has been suggested that LA volume reflects both the magnitude³ and the duration⁴ of LV diastolic impairment. During hemodialysis, patients with chronic kidney disease are subjected to acute volume plasma changes as a consequence of ultrafiltration; therefore, these patients constitute an interesting group for the study of acute preload reduction and its effect on diastolic function parameters assessed by echocardiography.

We studied 24 clinically stable patients with chronic renal failure during a standard hemodialysis

session, aiming to analyze LA volume changes related to an acute decrease in the preload. Patients on standard hemodialysis for ≥ 1 month, with sinus rhythm, absence of signs of overt ischemic disease (according to detailed review of medical records and patient interview), ejection fraction $\geq 50\%$, absence of congestive heart failure symptoms, and no evidence of pericardial or significant valvular disease (any aortic/mitral stenosis or more than a mild degree of aortic/mitral regurgitation) were included in the study. The study protocol was approved by the ethical committee of our institution, and written informed consent was obtained from all patients. Echocardiograms were performed immediately before and approximately 30 minutes after a single dialysis session. The same experienced echocardiographer recorded all examinations using an HDI 3000 ultrasound system (ATL Ultrasound, Botolph Claydon, Washington), equipped with a 2.5-MHz transducer. LA and LV diameters, and mitral inflow velocities were measured using the criteria of the American Society of Echocardiography.^{5,6} Tissue Doppler measurements of mitral annular diastolic velocities were undertaken from the apical 4-chamber view with a small (4 mm) sample volume placed at the lateral junction of the LV wall with the mitral annulus.⁷ LA volume was determined through the 2-dimensional single-plane Simpson's method using the 4-chamber view.² Measurements were taken at the end of the systole from the frame preceding mitral valve opening, and the volume was indexed for body surface area. Indexed LA volume ≥ 28 ml/m² was 82% sensitive and 93% specific for the detection of abnormal diastolic function in a previous study,³ and indexed LA volume ≥ 34 ml/m² distinguished the presence of pseudonormalization with 86% sensitivity and 66% specificity. All echocardiographic measurements were averaged over 3 cardiac cycles during quiet respiration and analyzed on line. Results are expressed as mean $\pm$

From the Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba; and Renal, Diabetes and Hypertension Research Center of ProRenal Foundation, Curitiba, Brazil. Dr. Pecoits-Filho's address is: Centro de Ciências, Biológicas e da Saúde, Rua Imaculada Conceição, 1155 Curitiba, PR 80215-1, Brazil. E-mail: roberto@rla01.pucpr.br. Manuscript received April 7, 2004; revised manuscript received and accepted July 14, 2004.

TABLE 1 Clinical Characteristics of the Patients Enrolled in the Study	
Parameters	
Number of patients	21
Age (yrs)	53 ± 14
No. of men	13
Cause of renal failure	
Chronic glomerulonephritis	8
Glomerulosclerosis	7
Diabetic nephropathy	4
Other	2
LV echocardiographic parameters	
End-diastolic dimension (mm)	52 ± 7
Fractional shortening (%)	34 ± 5%
Ejection fraction (%)	71 ± 7%
Mass index (g/m ²)	218 ± 79
Concentric hypertrophy	21 (100%)
Eccentric hypertrophy	5 (24%)
LA enlargement (M mode)	7 (33%)
LA enlargement (Simpson)	14 (67%)

TABLE 2 Distribution of Echocardiographic Parameters by Diastolic Functional Status			
	Normal	Abnormal Relaxation	Pseudonormal
No. of patients analyzed	5	10	6
E/A ratio	1.23 ± 0.1	0.69 ± 0.2	1.45 ± 0.5
Indexed LA volume (ml/m ²)	22 ± 4	38.3 ± 13	51 ± 20
E/E' ratio	9.2 ± 2	9.2 ± 3	12.9 ± 4

SD or median and range, when indicated. Comparisons of changes within subjects before and after hemodialysis were assessed by Student's paired *t* test. Comparison of percent changes of different diastolic indexes after volume reduction was assessed by Student's unpaired *t* test. Statistical significance was defined as *p* < 0.05.

Twenty-one patients completed the study (1 was excluded because of aortic stenosis, 1 had moderately severe mitral regurgitation, and 1 had pericardial effusion). No patient had abnormal LV segmental wall motion. Table 1 lists clinical characteristics of study patients. At baseline conditions, 10 patients had evident LV diastolic impairment on mitral inflow interrogation (all of them with abnormal relaxation, none with restrictive filling). Of the remaining 11 patients who showed normal patterns of mitral inflow curves, 6 had indexed LA volume ≥ 32 ml/m², which pointed to pseudonormalization. Table 2 presents the distribution of echocardiographic parameters by diastolic function status. After a mean 2.2 ± 0.3 liters of ultrafiltration obtained during the dialysis session, there were significant changes in LV end-diastolic (from 5.2 ± 0.7 to 4.8 ± 0.7 cm, *p* < 0.001) and end-systolic dimensions (from 3.4 ± 0.6 to 3.0 ± 0.6 cm, *p* < 0.001) pointing to a significant preload reduction. Heart rate (81 ± 11 to 80 ± 12 beats/minute, *p* = 0.88), systolic blood pressure (166 ± 24 to 158 ± 23 mm Hg, *p* = 0.1), and diastolic blood pressure (90 ± 15 to 88 ± 13 mm Hg, *p* = 0.5) did not change

significantly. Only 1 patient presented with mild and asymptomatic intradialytic hypotension, which caused no changes in the dialysis treatment schedule. The mean changes on the various indexes of diastolic function and the percent changes from baseline are displayed in Table 3.

After hemodialysis, mitral inflow early diastolic velocity (E) decreased, but late diastolic velocity (A) remained unchanged, resulting in a significant decrease in the E/A ratio. LA parameters decreased significantly, but the percent change on the indexed LA volume (6.9 ± 9%) was significantly lower (*p* < 0.05) than with mitral early velocity (17.7 ± 17.9%). Interestingly, the mean indexed LA volume was abnormally increased either before or after dialysis, whereas the mean E/A ratio was altered only after the procedure. In contrast, there were no significant changes in either mitral annular early (E') or late (A') diastolic velocities assessed by tissue Doppler measurements. Consequently, E' had the lowest percent change after hemodialysis (5 ± 8% decrease in E') in comparison to E and indexed LA volume, although these differences were not significantly different. Mean intraobserver variability was 1.4 ± 1% for E velocity, 0 ± 0.8% for A velocity, 3.8 ± 4.4% for LA volume, and 0.4 ± 0.9% for E' velocity.

...

In the present study we report for the first time an analysis of LA volume in relation to acute changes in preload conditions, using the clinical model offered by the hemodialysis procedure. The major finding of our study was that indexed LA volume is affected by rapid preload reduction. In addition, we confirmed the relative preload independence of mitral annular diastolic velocities, as previously reported.⁷⁻⁹

Fluid removal by hemodialysis resulted in changes consistent with a decrease in preload.⁹⁻¹¹ During our experiment, the degree of blood volume reduction was probably restricted to "physiologic limits," because it was not followed by significant changes in heart rate and blood pressure, which could have led to reflex tachycardia, subsequent ischemia, and thus worsening of diastolic function parameters.¹¹ Aiming to decrease the influence of ischemia on the echocardiographic parameters analyzed, only patients with no evidence of previous coronary artery disease were included in the present study.

Size and volume of the LA chamber are affected by interaction between factors that simultaneously influence LV filling. Whenever preload increases or LV compliance decreases, LA pressure increases, resulting in augmented LA volume.¹² When this occurs, Doppler mitral inflow may exhibit pseudonormalization of the LV filling pattern despite the presence of diastolic dysfunction. Although the conventional Doppler evaluation of mitral inflow velocities provides a transient and uncertain assessment of diastolic function, it has been suggested that the LA volume index measured by 2-dimensional echocardiography potentially offers a better diagnostic power and represents a more stable marker of chronic diastolic dysfunction.^{3,4,13} Our findings shed light on this uninvested

TABLE 3 Diastolic Parameters Before and After Hemodialysis, and Percent Change from Baseline

Variable	Hemodialysis		% Change	p Value
	Before	After		
Mitral inflow				
Peak E (cm/s)	95 ± 27	78 ± 28	-17.7 ± 17.9	<0.001
Peak A (cm/s)	101 ± 32	98 ± 27	-1.1 ± 23	NS
E/A Ratio	1.0 ± 0.4	0.8 ± 3	-15.8 ± 22	<0.01
Isovolumic relaxation time	119 ± 29	134 ± 32	+15 ± 27	<0.05
Left atrium				
Left atrium dimension (mm)	39.4 ± 8.1	37.8 ± 8	-3.8 ± 7	<0.05
Left atrium volume (ml)	63 ± 27	56 ± 21	-8.3 ± 10	<0.01
Left atrium indexed volume (ml/m ²)	38 ± 17	34 ± 14	-6.9 ± 9	<0.01
Tissue Doppler velocities				
Peak E' (cm/s)	9.4 ± 1.6	9.0 ± 2.5	-5 ± 18	NS
Peak A' (cm/s)	12.5 ± 2.1	12.6 ± 2.7	+0.9 ± 18	NS
E'/A' Ratio	0.76 ± 0.14	0.71 ± 0.16	-4.8 ± 17	NS
E/E' Ratio	10.6 ± 4.1	9.4 ± 4.6	-9.6 ± 28	NS

igated issue, although LA volume varied significantly with acute preload changes caused by volume reduction. The mean indexed LA volume before dialysis session was already indicative of LV diastolic dysfunction, and its percent change after the procedure was of a smaller degree than with Doppler mitral early diastolic velocity.

In conclusion, we propose that indexed LA volume represent a less load-dependent marker of diastolic function than mitral inflow Doppler-derived indexes. Its use, in conjunction to tissue Doppler imaging, seems to better evaluate LV diastolic filling, separating normal from abnormal and pseudonormal.¹⁴ This approach might be especially helpful to assess LV relaxation and compliance despite a hypervolemic circulatory state, as is usually seen in patients on hemodialysis. Major limitations of our study that need to be highlighted are the relatively small number of patients and that the echocardiographer was not blinded to whether each examination was performed before or after dialysis.

1. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 92:835-841.
2. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999;84:829-832.
3. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90:1284-1289.
4. Simsek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8:37-47.
5. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
6. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-184.
7. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-1533.
8. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-480.
9. Graham RJ, Gelman JS, Donelan L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:499-506.
10. Chakko S, Girgis I, Contreras G, Perez G, Kessler KM, Myerburg RJ. Effects of hemodialysis on left ventricular diastolic filling. *Am J Cardiol* 1997;79:106-108.
11. Agmon Y, Oh JK, McCarthy JT, Khandheria BK, Bailey KR, Seward JB. Effect of volume reduction on mitral annular diastolic velocities in hemodialysis patients. *Am J Cardiol* 2000;85:665-668.
12. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Wartier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 2003;98:975-994.
13. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, Park SW, Bailey KR, Pellikka PA. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207-2212.
14. De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, van der Aa RP, Jaarsma W. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003;146:411-419.

ARTIGO 2

"Influência da redução da pré-carga sobre o índice de desempenho miocárdico (índice de Tei) e outros parâmetros Doppler ecocardiográficos da função ventricular esquerda"

Publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2006; 86 (6): 425-31.



Artigo Original

Influência da Redução da Pré-Carga Sobre o Índice de Desempenho Miocárdico (Índice de Tei) e Outros Parâmetros Doppler Ecocardiográficos da Função Ventricular Esquerda

Influence of Preload Reduction on Tei Index and Other Doppler Echocardiographic Parameters of Left Ventricular Function

Silvio Henrique Barberato e Roberto Pecoits Filho

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde e Pontifícia Universidade Católica do Paraná - Curitiba, PR

OBJETIVO

Avaliar os efeitos da redução da pré-carga induzida por uma sessão de hemodiálise sobre o índice de desempenho miocárdico (Tei) e outros parâmetros ecocardiográficos de função cardíaca.

MÉTODOS

Estimamos o índice de Tei e parâmetros de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE), antes e depois de uma sessão de hemodiálise. Incluímos no estudo indivíduos em ritmo sinusal e sem antecedentes de insuficiência coronariana ou evidências de valvopatia e derrame pericárdico.

RESULTADOS

15 pacientes (8 homens, idade 53 ± 14 anos) completaram o estudo. Após ultrafiltração de $2,2 \pm 1,1$ litros, a onda E diminuiu ($p < 0,05$) e a onda A permaneceu inalterada ($p = ns$), resultando em decréscimo de E/A ($p < 0,01$). O índice de Tei aumentou ($0,57 \pm 0,07$ para $0,65 \pm 0,09$, $p < 0,01$) através do prolongamento do TRIV (101 ± 14 para 113 ± 17 ms, $p < 0,01$) e encurtamento do TEJ (271 ± 22 para 252 ± 22 ms, $p < 0,05$). O TCIV não variou ($p = ns$). Os parâmetros diastólicos ao Doppler tecidual não mudaram ($p = ns$), enquanto a velocidade sistólica (S) aumentou ($p < 0,05$).

CONCLUSÃO

O índice de Tei foi afetado pela alteração da pré-carga induzida pela hemodiálise, assim como outros parâmetros derivados do Doppler transvalvar mitral. Os parâmetros diastólicos do Doppler tecidual do anel mitral foram independentes da pré-carga, enquanto a velocidade sistólica sugeriu melhora na função sistólica do VE após o procedimento.

PALAVRAS-CHAVE

Diálise renal, ecocardiografia, função ventricular esquerda.

OBJECTIVE

To assess the influence of preload reduction by hemodialysis on Doppler Tei Index of myocardial performance and other parameters of cardiac function.

METHODS

The Tei index and left ventricular (LV) systolic and diastolic function parameters were estimated, before and after a single hemodialysis session. Only subjects who were in sinus rhythm, without history of coronary artery disease, and no evidence of cardiac valve disease and pericardial effusion were included in the study.

RESULTS

Fifteen patients (8 men, mean age 53 ± 14 years) completed the study. After an ultrafiltration of $2,2 \pm 1,1$ liters, peak mitral E velocity decreased ($p < 0,05$) and A velocity remained unchanged ($p = ns$), resulting in reduction of E/A ratio ($p < 0,01$). The Tei index increased (from $0,57 \pm 0,07$ to $0,65 \pm 0,09$, $p < 0,01$) because of significant prolongations in isovolumetric relaxation time (from 101 ± 14 to 113 ± 17 ms, $p < 0,01$) and ejection time (from 271 ± 22 to 252 ± 22 , $p < 0,05$). The isovolumetric contraction time did not vary ($p = ns$). There was no change in diastolic tissue Doppler parameters, while systolic velocities increased ($p < 0,05$).

CONCLUSION

The Tei index was affected by hemodialysis-induced preload alterations, as well as other mitral inflow Doppler-derived parameters. The diastolic parameters of mitral annulus Doppler tissue were independent of preload, while systolic velocities suggested improved systolic function.

KEY WORDS

Renal dialysis, echocardiography, Doppler, ventricular function, left.

Correspondência: Silvio Henrique Barberato • Rua Saint Hilaire, 122/203, 80240-140 - Curitiba, PR
E-mail: silviohb@cardiol.br

Recebido em 02/07/05 • Aceito em 29/08/05

Portadores de insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise (HD) de manutenção sofrem uma série de mudanças metabólicas e hemodinâmicas que predispõe a alterações na anatomia e função do miocárdio¹. Assim, a hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), alteração geométrica que é preditora independente de mortalidade^{2,3}, acompanha-se habitualmente de disfunção diastólica. A disfunção sistólica do VE parece ser menos frequente^{4,5}, embora acrescente também valor prognóstico⁶.

Tei e cols. descreveram um índice Doppler ecocardiográfico de desempenho miocárdico que engloba intervalos de tempo relacionados à função sistólica e diastólica, refletindo a função cardíaca global⁷. O índice de Tei é definido pela soma do tempo de contração isovolumétrico (TCIV) com o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), divididos pelo tempo de ejeção (TEJ). Numerosos estudos demonstraram seu valor clínico como sensível indicador da gravidade da disfunção miocárdica⁸⁻¹⁰ e preditor prognóstico em diversas afecções cardíacas¹¹⁻¹⁴. Teoricamente, esse índice tem uma série de vantagens que podem ser bem aproveitadas na avaliação da função cardíaca de pacientes com IRC em HD. É de simples aquisição, reproduzível, independentemente da geometria da cavidade ventricular¹⁵, e não influenciado pela frequência cardíaca e pressão arterial¹⁶. Entretanto, estudos experimentais em humanos^{16,17} e animais^{18,19} têm demonstrado a suscetibilidade do índice às manipulações de carga. Durante a sessão de HD, ocorre uma diminuição abrupta do volume plasmático secundária à ultrafiltração, constituindo um modelo clínico interessante de redução da pré-carga.

Vários estudos analisaram a influência da redução da pré-carga pela HD nos índices Doppler ecocardiográficos isolados de função sistólica ou diastólica, avaliados por diversos parâmetros, como a fração de ejeção²⁰ e outros índices de contratilidade²¹, as velocidades e intervalos do fluxo transvalvar mitral ao Doppler pulsátil²²⁻²⁵, as velocidades do anel mitral ao Doppler tecidual²⁶⁻²⁸ e o volume de átrio esquerdo²⁹. Entretanto, poucos dados existem a respeito da influência da pré-carga sobre o índice de Tei em situação clínica de rápida variação da volemia. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito que a redução aguda da pré-carga mediada por uma sessão de HD causa no índice de Tei, bem como em outros índices de função sistólica e diastólica proporcionados pela Doppler ecocardiografia, testando se esses parâmetros são dependentes do volume intravascular.

MÉTODOS

Estudamos dezenove portadores de IRC encaminhados para ecocardiograma transtorácico (avaliação pré-transplante renal) que se encontravam em programa de HD de manutenção (sessões de quatro horas, três vezes por semana) durante pelo menos um mês no serviço de Nefrologia de nossa instituição. Foram incluídos no estudo pacientes clinicamente estáveis que estavam em ritmo

sinusal, sem antecedentes de insuficiência coronariana (pesquisada através de revisão de prontuário médico e anamnese detalhada), sem evidências de doença valvar cardíaca significativa (qualquer grau de estenose mitral ou aórtica; grau maior que discreto de insuficiência mitral ou aórtica), e sem derrame pericárdico. O projeto foi aprovado pela comissão de ética de nossa instituição e consentimento escrito foi obtido dos pacientes.

A estimativa do "peso seco" (volume a ser retirado por ultrafiltração) foi baseada em sinais clínicos de hidratação e comportamento da pressão arterial durante a sessão, aliados à bioimpedância elétrica³⁰. Foram usadas máquinas de diálise Altra Touch (Althin, Miami, Florida, Fl, USA) com dialisador de acetato celulose regulado com fluxo de sangue de 200 ml/minuto e fluxo do dialisato de 300 a 400 ml/minuto.

Verificamos pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, altura e peso, antes e depois da HD. O ultrafiltrado foi estimado pela diferença de peso antes e depois do procedimento, assumindo 1 kg = 1 litro, como em outros estudos prévios com HD²⁴⁻²⁶. A superfície corpórea foi calculada de acordo com a equação simplificada de Mosteller ($0,20247 \times \text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}$)³¹. O índice de massa corpórea foi calculado pela divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m).

O ecocardiograma foi realizado imediatamente antes e aproximadamente trinta minutos após a sessão de HD. Os exames foram feitos sem conhecimento dos dados clínicos do paciente, por um único examinador, cardiologista-ecocardiografista com nível 3 de treinamento, de acordo com as diretrizes estabelecidas pela força-tarefa da "American College of Cardiology/American Heart Association"³². Todos os exames foram obtidos com os pacientes posicionados em decúbito lateral esquerdo, utilizando-se ecocardiógrafo HDI 3000 (ATL-Philips Ultrasound Systems, Bothell, Washington, EUA) equipado com transdutor de 2,5 MHz, procedendo-se aos cortes ecocardiográficos usuais para se obter um completo estudo aos modos M, bidimensional e Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual) antes e depois da sessão. Os seguintes parâmetros foram obtidos a partir das aferições ao modo M: dimensão ântero-posterior do átrio esquerdo, espessura do septo interventricular e da parede posterior na diástole, dimensão diastólica final e sistólica final do VE. O átrio esquerdo foi considerado aumentado quando > 40 mm, e o VE foi considerado dilatado quando o diâmetro diastólico final era > 55 mm. A massa do VE foi obtida por meio da equação de Devereux, utilizando-se a convenção de Penn³³ e indexada para a superfície corpórea. O diagnóstico de hipertrofia do VE foi feito quando o índice de massa do VE era maior do que 134 e 110 g/m² de superfície corpórea para homens e mulheres, respectivamente³⁴. Calculamos o encurtamento porcentual do VE a partir dos diâmetros derivados do modo M, bem como a fração de ejeção pelo método do cubo³⁵. Consideramos disfunção sistólica do



VE quando a fração de ejeção era $< 65\%$. Registramos as velocidades do fluxo transvalvar mitral no corte apical de quatro câmaras com a amostra do Doppler pulsátil posicionada entre as extremidades das cúspides da valva mitral³⁶, solicitando-se ao paciente apnéia nesse momento. Medimos as velocidades de enchimento rápido precoce (E) e de contração atrial (A), a relação E/A e o TRIV. O índice de Tei foi calculado pela equação $a-b/b$, onde a = intervalo intermitral (tempo entre o final de um fluxo mitral e o início do subsequente); e b = TEJ (medida do intervalo de tempo do fluxo de ejeção aórtico, obtido em via de saída de VE)⁸. O TCIV foi calculado a partir da subtração: $a - (TRIV + TEJ)$.

As velocidades do anel mitral ao Doppler tecidual foram medidas no corte apical de quatro câmaras com uma amostra de volume de 2 a 4 mm posicionada na junção com a parede lateral³⁷ do VE. Regulamos filtro e ganho o mais baixo possível para otimizar o registro dos sinais miocárdicos de baixa velocidade e alta amplitude³⁶. Obtivemos a velocidade diastólica precoce (E') e tardia (A') do anel, além das relações E'/A' e E'/E'. Registramos também a velocidade sistólica do anel (S) para avaliação da função contrátil longitudinal. A média de três ciclos cardíacos foi calculada para todas as medidas Doppler ecocardiográficas.

A função diastólica do VE foi categorizada a partir da interpretação conjunta dos índices derivados do Doppler transvalvar mitral e Doppler tecidual em quatro padrões: normal (grau 0), alteração do relaxamento (grau 1), pseudonormal (grau 2) e restritivo (grau 3)³⁸. Com a relação E/A < 1 , foi classificado como grau 1. Com a relação E/A > 2 , foi considerado grau 3. Na distinção entre o padrão normal verdadeiro e o pseudonormalizado, utilizamos a presença simultânea da relação E'/A' < 1 e relação E'/E' > 10 para definir elevação das pressões de enchimento do VE^{37,39}. A onda S foi considerada anormal quando abaixo de 9 cm/s³⁹.

As variáveis contínuas foram testadas para o tipo de distribuição e tiveram seus resultados expressos como média e desvio-padrão (distribuição paramétrica) ou como mediana (distribuição não-paramétrica). As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem. As comparações feitas antes e depois da HD foram realizadas pelo teste t-Student pareado. Utilizamos o programa estatístico JMP 5.0 (SAS Institute Inc, USA) para as análises, e o nível de significância estatística foi definido como $p < 0,05$. A variabilidade intra-observador foi calculada em sete pacientes da amostra ($7,5 \pm 2$ dias após primeira medida) e apresentada em porcentual para os principais parâmetros (diferença absoluta entre duas medidas dividida pela média das duas observações).

RESULTADOS

Quinze pacientes completaram o estudo (dois foram excluídos por taquicardia sinusal, um por estenose aórtica, e um por refluxo mitral de grau moderado). Nenhum paciente tinha alteração da contratilidade segmentar

do VE em repouso. A tabela 1 lista as características clínicas e as alterações anatômicas diagnosticadas pelo ecocardiograma nos pacientes estudados. Em condições basais (pré-HD), oito pacientes apresentavam alteração do relaxamento (disfunção diastólica grau 1), seis tinham critérios para pseudonormalização do fluxo mitral pela análise concomitante ao Doppler tecidual do anel mitral (disfunção diastólica grau 2) e um apresentava relação E/A 2,5 (disfunção diastólica grau 3). Três pacientes tinham disfunção sistólica do VE pelo cálculo fração de ejeção; e em quatro indivíduos demonstrou-se diminuição da velocidade anular sistólica ao Doppler tecidual.

Após obtermos uma perda de peso média de $2,2 \pm 1,1$ kg com a ultrafiltração, houve mudança expressiva na dimensão diastólica (de $5,1 \pm 0,6$ para $4,7 \pm 0,6$ cm, $p < 0,001$) e dimensão sistólica (de $3,4 \pm 0,5$ para $2,9 \pm 0,4$ cm, $p < 0,001$) do VE, apontando para uma redução da pré-carga. A frequência cardíaca (de 83 ± 12 para 80 ± 13 batimentos/minuto, $p = 0,4$), a pressão arterial sistólica (de 163 ± 28 para 158 ± 24 mmHg, $p = 0,3$) e a pressão arterial diastólica (de 87 ± 14 para 87 ± 17 mmHg, $p = 0,98$) não variaram significativamente depois da diálise. Nenhum paciente apresentou hipotensão intradiálise necessitando interrupção do procedimento ou mudança na terapia.

A tabela 2 demonstra as médias dos diversos índices Doppler ecocardiográficos, incluindo o índice de Tei e seus componentes, antes e depois da sessão de HD, e as alterações percentuais a partir das condições basais. Depois da ultrafiltração, a onda E do fluxo mitral diminuiu (de 94 ± 22 para 78 ± 26 cm/s, $p < 0,05$), porém a onda A permaneceu inalterada (100 ± 34 para 103 ± 30

Parâmetros	n=15
Idade (anos)	53±14
Homens	8 (53%)
Tempo em Hemodiálise (meses)	15 (3-96)
Índice de Massa Corpórea	24±6
Hemoglobina (g/dl)	10,5±2,5
Causa da IRC	
Glomerulonefrite crônica	6 (40%)
Glomeruloesclerose hipertensiva	5 (33%)
Nefropatia diabética	3 (20%)
HAS e DM	1 (7%)
Drogas anti-hipertensivas	
Inibidor da enzima conversora da A-II	4 (27%)
Betabloqueadores	2 (13%)
Amlodipina	2 (13%)
Alterações anatômicas ao ecocardiograma	
Hipertrofia	15 (100%)
Dilatação do VE	3 (20%)
Dilatação do AE (modo M)	5 (33%)
Calcificação valvar mitral	3 (20%)
Calcificação valvar aórtica	2 (13%)
Calcificação mitral e aórtica	4 (27%)

	Pré-HD	Pós-HD	% modificação	Valor de p
	Doppler transvalvar mitral			
TRIV (ms)	101±14	113±17	12	<0,01
TCIV (ms)	53±9	50±13	-4,5	0,3
Tej (ms)	271±22	252±22	-7	<0,05
Índice de Tei	0,57±0,07	0,65±0,09	14	<0,01
E (cm/s)	94±22	78±26	-17	<0,05
A (cm/s)	100±34	103±30	2	0,6
E/A	1,1±0,5	0,8±0,3	-16	<0,01
	DT do anel mitral			
E (cm/s)	8,5±0,9	8,0±2	-5,1	0,3
A (cm/s)	12,4±2	11,9±2	-2	0,5
S (cm/s)	10,5±2	11,4±2	8	<0,05
E /A	0,73±0,2	0,70±0,2	-5,8	0,7
E/E'	11±2,6	10±4,9	-8,6	0,8
	Modo M			
EP (%)	34±5	37±3	11,2	<0,05
FE (%)	71±7	75±4	6,9	<0,01

HD-hemodilise; % modificação (pos-HD, pré-MD)/pré-MD/100; TRU= tempo de relaxamento involuntário; TRU= tempo de relaxamento voluntário; Te= tempo de ejeção; E= velocidade diastólica precoce mitral; A= velocidade diastólica tardia mitral; D= velocidade diastólica precoce do anel mitral; A= velocidade diastólica tardia do anel mitral; S= velocidade sistólica ventricular; E= velocidade de ejeção. Todos estes expressos como média $\pm$ desvio padrão.

cm/s, $p = 0,6$), resultando em um significativo decréscimo da relação E/A (de $1,1 \pm 0,5$ para $0,8 \pm 0,3$, $p < 0,01$). O índice de Tei aumentou (de $0,57 \pm 0,07$ para $0,65 \pm 0,09$, $p < 0,01$) à custa do prolongamento do TRIV (de 101 ± 14 para 113 ± 17 ms, $p < 0,01$) e encurtamento do TEJ (de 271 ± 22 para 252 ± 22 , $p < 0,05$). O TCIV não variou (53 ± 9 para 50 ± 13 ms, $p = 0,3$).

Os parâmetros diastólicos derivados do Doppler tecidual não mudaram significativamente depois da HD: E' (de $8,5 \pm 0,9$ para $8,0 \pm 2$ cm/s, $p = 0,3$), A' (de $12,4 \pm 2$ para $11,9 \pm 2$ cm/s, $p = 0,5$), E'/A' (de $0,73 \pm 0,2$ para $0,70 \pm 0,2$, $p = 0,7$) e E/E' (de $11 \pm 2,6$ para $10 \pm 4,9$, $p = 0,8$). Entretanto, a onda S aumentou (de $10,5 \pm 2$ para $11,4 \pm 2$ cm/s, $p < 0,05$). Observamos também um acréscimo do encurtamento porcentual e da fração de ejeção (de 34 ± 5 para $37 \pm 3\%$, $p < 0,05$; e $71 \pm 7\%$ para $75 \pm 4\%$, $p < 0,01$, respectivamente). A variabilidade intra-observador, expressa em porcentual, para as principais variáveis do estudo foi: TCIV + TRIV = $0,8 \pm 1,1$; TEJ = $2,2 \pm 2,5$; índice de Tei = 8 ± 2 ; E = $1,4 \pm 1$; A = $0,1 \pm 0,8$; $E' = 0,4 \pm 0,9$; $A' = 0 \pm 0,4$.

Discussão

Os pacientes em terapia hemodialítica constituem um grupo interessante para a avaliação dos efeitos da diminuição da pré-carga sobre os parâmetros de função cardíaca avaliados pelo Doppler ecocardiograma. O presente estudo investigou os efeitos desencadeados pela HD na determinação do índice de Tei, representativo da função miocárdica global, e nos índices isolados de

função sistólica e diastólica, em um grupo de pacientes com IRC em espera para transplante renal. A remoção de fluido resultou em redução média de peso de 2,2 kg (ou 2,2 litros de água corporal), provocando decréscimo do volume intravascular e queda da pré-carga, como se infere pela diminuição das dimensões do VE²⁵. A modificação no volume plasmático circulante provocou mudanças no índice de Tei, demonstrando sua suscetibilidade às condições de carga.

Os índices diastólicos derivados do fluxo transvalvar mitral, incluindo onda E, relação E/A e TRIV variaram significativamente, de forma semelhante a outros estudos que utilizaram a HD como modelo clínico de redução da pré-carga^{24-26,29}. Sabe-se que as velocidades derivadas do Doppler pulsátil mitral são extremamente volume-dependentes⁴⁰, e a rápida queda das pressões de enchimento provocada pela HD é capaz de expor a pseudonormalização do fluxo mitral^{27,41}. Observamos critérios para pseudonormalização do fluxo mitral antes da HD em seis pacientes do nosso grupo, dos quais cinco evidenciaram relaxamento alterado ao Doppler convencional após a sessão. Ratificamos, assim, que a HD não induz piora real da função diastólica ventricular esquerda, mas sim alterações dependentes da suscetibilidade dos parâmetros do Doppler mitral às variações da pré-carga, “desmascarando” a disfunção diastólica previamente existente em alguns casos.

Cumpramos ressaltar o papel do Doppler tecidual do anel mitral como método de avaliação da função diastólica relativamente independente da pré-carga³⁷, também evidenciado por nós neste estudo. Com o montante médio retirado pela ultrafiltração em nosso grupo.



não observamos mudança na velocidade de E' e A', similarmemente a publicações prévias^{27,29}. Outros autores, que utilizaram HD de alto fluxo e/ou maior perda volêmica²⁸, ou que incluíram portadores de isquemia miocárdica²⁶, obtiveram variações das velocidades anulares após a HD. Parece razoável afirmar que E' é pouco afetado pela HD comparado à E. O efeito da HD em E' pode ser ignorado se a quantidade de fluido removido não é excessiva.

Nos índices sistólicos derivados do Doppler pulsátil mitral observamos que o TCIV ficou inalterado e o TEJ apresentou encurtamento expressivo. Em razão da combinação das alterações nos intervalos do fluxo mitral (prolongamento do TRIV e encurtamento do TEJ), houve variação significativa do índice de Tei, que aumentou com a redução da pré-carga. Uma análise alternativa poderia propor uma piora do desempenho miocárdico após a sessão de HD por deterioração da função sistólica, como se pode sugerir pelo encurtamento da ejeção ventricular.

Algumas ponderações podem ser feitas contra essa hipótese. Em primeiro lugar, procuramos excluir fatores que pudessem levar a uma piora aguda do desempenho miocárdico, como a presença de valvopatias, pericardiopatia ou isquemia miocárdica. Embora a possibilidade de insuficiência coronariana não tenha sido pesquisada com a realização de outros testes não-invasivos ou invasivos, o grau de depleção do volume plasmático durante nosso experimento esteve provavelmente dentro de certos limites "fisiológicos", uma vez que não foi seguido de alterações significativas da frequência cardíaca e pressão arterial. A ocorrência de hipotensão arterial poderia ter levado a taquicardia reflexa, subsequente isquemia e piora dos parâmetros de função do VE.

Em segundo lugar, à suposição de que a diminuição do TEJ pudesse indicar piora da função sistólica opõe-se o aumento observado na fração de ejeção (função contrátil radial do miocárdio) e, principalmente, na velocidade da onda S do Doppler tecidual do anel mitral (função contrátil longitudinal). O provável mecanismo de encurtamento do TEJ está relacionado à diminuição do volume sanguíneo após a HD, o que reduz o volume diastólico final e o volume sistólico ejetado pelo VE²¹. Sabe-se que a HD pode induzir uma dissociação entre as alterações do enchimento ventricular e do estado contrátil²⁰. Desse modo, embora tenha ocorrido abreviação do TEJ decorrente de um reduzido enchimento ventricular esquerdo, a função contrátil aparentemente aumentou, provavelmente pela retirada das toxinas urêmicas. Esse efeito não é obtido quando se faz ultrafiltração isolada, a qual antagoniza o mecanismo de Frank-Starling e não remove as toxinas depressoras da função miocárdica²⁰. Portanto, apesar da melhora que observamos nos índices de função contrátil, houve um paradoxal prolongamento do índice de Tei.

Tais achados vêm corroborar a conhecida suscetibilidade

dos intervalos sistólicos às variações da pré-carga, incluindo o TEJ^{21,42}. Os efeitos da HD no desempenho sistólico do VE são variáveis e parecem depender em parte dos volumes ventriculares e função contrátil prévios à diálise. Alpert e cols. sugeriram que a função sistólica do VE melhora após sessão de HD somente naqueles pacientes com disfunção sistólica prévia, não se alterando significativamente em indivíduos com função normal⁴³. Vale ressaltar que esse estudo utilizou a velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras (derivada do modo M) como índice de função sistólica, e não a fração de ejeção. De outro modo, um estudo pequeno (dez pacientes) que empregou o mesmo método para avaliar uma população pediátrica em HD, sugeriu um aumento real da função contrátil miocárdica nesse grupo⁴⁴.

Em outro estudo mais recente, realizado em 128 renais crônicos com função sistólica basal normal, não se verificou variação do encurtamento porcentual e da fração de ejeção com a HD²⁸, porém o objetivo primário do artigo era pesquisar a função diastólica, e a presença de insuficiência coronariana não foi critério de exclusão. Nosso grupo mostrou melhora tanto na fração de ejeção quanto na velocidade anular sistólica ao Doppler tecidual. Em relação à fração de ejeção, tal melhora poderia ser aventada pela própria influência da pré-carga sobre o índice, já anteriormente demonstrada. Alternativamente, a inclusão de três pacientes com função sistólica reduzida em condição basal, subgrupo cujo aumento porcentual médio da fração de ejeção depois da diálise foi de 17%, poderia teoricamente ter criado um viés para o resultado geral do grupo. Obtivemos, todavia, também um aumento significativo e uniforme na onda S, o que está em concordância com publicação anterior que apontou melhora das velocidades sistólicas do miocárdio de renais crônicos após HD⁴⁵.

Parece razoável inferir que o aumento da onda S deva representar melhora real da contratilidade das fibras miocárdicas longitudinais, uma vez que o Doppler tecidual é um método relativamente independente da pré-carga, e o montante da variação volêmica induzida em nosso grupo não foi capaz de gerar mudança nas velocidades diastólicas do anel mitral. Com a possibilidade de se pesquisar não só a contratilidade miocárdica radial, mas também a função sistólica longitudinal mediante novas técnicas ecocardiográficas, como o Doppler tecidual e o "strain" miocárdico, um novo caminho se abre para a pesquisa e entendimento do comportamento do desempenho cardíaco em situações de variação da carga.

Estudo semelhante ao presente artigo, realizado por Koga e cols., objetivou também avaliar o impacto que as alterações da pré-carga induzidas pela HD acarretam na estimativa do índice de Tei⁴⁶. Avaliando 32 pacientes com idade média de 72 ± 9 anos, tempo de HD de 40 ± 35 meses e fração de ejeção normal, encontraram significativa redução da velocidade de E e relação E/A, associada a um aumento do índice de Tei (à custa do prolongamento de TRIV+TCIV e do encurtamento do

TEJ). Interessante destacar que, ao avaliarem dois grupos conforme a magnitude da perda de peso, se $\geq 1,5$ kg ou $< 1,5$ kg, encontraram mudança do índice de Tei somente no primeiro grupo. Não houve variação das dimensões e volumes do VE quando analisado o grupo geral (perda de peso $1,8 \pm 0,7$ kg), o que resultou em fração de ejeção inalterada após a sessão.

Nossa população foi composta em sua totalidade por portadores de hipertrofia miocárdica e disfunção diastólica, além de conter três pacientes com disfunção sistólica. Isso pode explicar as diferenças no valor basal do índice de Tei das populações avaliadas ($0,57 \pm 0,07$ contra $0,42 \pm 0,16$ no estudo japonês). Em nosso grupo obtivemos uma perda de peso maior ($2,2 \pm 1,1$ kg), permitindo redução mais expressiva do volume circulante, o que teve como consequência um alívio da sobrecarga de volume e diferente resposta da fração de ejeção. Portanto, o índice de Tei também se mostrou suscetível à redução da pré-carga em uma amostra mista, com portadores de disfunção sistólica e diastólica, como já havia sido demonstrado na população com função sistólica normal do estudo japonês. Esta variação parece depender da quantidade de volume retirado, qualquer que seja a função sistólica basal.

As principais limitações de nosso estudo foram o pequeno número de pacientes e o fato de que o ecocardiografista não realizou as medidas *off-line* e cego para o momento pré- ou pós-HD. Em relação ao tamanho da amostra, é importante notar que o pequeno "n" deveu-se, em parte, aos rigorosos critérios de seleção, e que isso

não impediu a obtenção de um alto poder estatístico para a variação no índice de Tei ("power" = 0,99). Fatores logísticos inerentes à organização dos serviços impediu o estudo cego, porém essa foi uma limitação presente em outros estudos com diálise^{26,27}. Além do mais, a presença de apenas um ecocardiografista realizando todos os exames ajudou a diminuir a variabilidade dos registros.

Nossos resultados mostraram que o índice de Tei é afetado pela diminuição do volume circulante induzida pela HD, resultando em um aumento do seu valor, o que poderia ser erroneamente interpretado como piora no desempenho miocárdico. Concluímos que, assim como outros parâmetros derivados do Doppler transvalvar mitral, esse índice pode ser afetado por alterações da pré-carga mediadas pela HD. Dentre os demais parâmetros avaliados, as velocidades diastólicas do anel mitral ao Doppler tecidual mostraram-se insensíveis à perda volêmica obtida neste estudo, e o comportamento das velocidades sistólicas sugeriu melhora da função contrátil do VE após o procedimento. Ao avaliar o valor absoluto do índice de Tei em um dado paciente sob HD de manutenção para se estimar o desempenho miocárdico global, deve-se interpretá-lo com parcimônia, correlacionando temporalmente com a sessão dialítica. Independentemente da sua suscetibilidade à pré-carga, seu valor prognóstico necessita ser testado nesse grupo de pacientes, tendo em vista a alta acurácia preditiva de mortalidade encontrada em outros cenários clínicos¹¹⁻¹⁴.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

- Alpert MA. Cardiac performance and morphology in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003; 325: 168-78.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 5: 2024-31.
- London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial.* 2003; 16: 85-94.
- Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 11-7.
- London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 Suppl 1: 29-36.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
- Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol.* 1995; 26: 135-6.
- Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995; 26: 357-66.
- Bruch C, Schmermund A, Marin D, et al. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2000; 21: 1888-95.
- Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15: 864-8.
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 658-64.
- Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 1071-6.
- Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 1157-61.
- Poulsen SH, Jensen SE, Tei C, Seward JB, Egstrup K. Value of the Doppler index of myocardial performance in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13: 723-30.
- Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997; 10: 169-78.
- Lutz JT, Giebler R, Peters J. The 'TEI-index' is preload dependent and can be measured by transoesophageal echocardiography during mechanical ventilation. *Eur J Anaesthesiol.* 2003; 20: 872-7.
- Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alterations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and



- diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12: 1065-72.
18. Lavine SJ. Effect of heart rate and preload on index of myocardial performance in the normal and abnormal left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18: 133-41.
19. Cheung MM, Smallhorn JF, Redington AN, Vogel M. The effects of changes in loading conditions and modulation of inotropic state on the myocardial performance index: comparison with conductance catheter measurements. *Eur Heart J.* 2004; 25: 2238-42.
20. Nixon JV, Mitchell JH, McPhaul Jr JJ, Henrich WL. Effect of hemodialysis on left ventricular function. Dissociation of changes in filling volume and in contractile state. *J Clin Invest.* 1983; 71: 377-84.
21. Gilmartin JJ, Duffy BS, Finnegan P, McCready N. Non invasive study of left ventricular function in chronic renal failure before and after hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1983; 20: 55-60.
22. Rozich JD, Smith B, Thomas JD, Zile MR, Kaiser J, Mann DL. Dialysis-induced alterations in left ventricular filling: mechanisms and clinical significance. *Am J Kidney Dis.* 1991; 17: 277-85.
23. Sadler DB, Brown J, Nurse H, Roberts J. Impact of hemodialysis on left and right ventricular Doppler diastolic filling indices. *Am J Med Sci.* 1992; 304: 83-90.
24. Gupta S, Dev V, Kumar MV, Dash SC. Left ventricular diastolic function in end-stage renal disease and the impact of hemodialysis. *Am J Cardiol.* 1993; 71: 1427-30.
25. Chakko S, Girgis I, Contreras G, Perez G, Kessler KM, Myerburg RJ. Effects of hemodialysis on left ventricular diastolic filling. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 106-8.
26. Agmon Y, Oh JK, McCarthy JT, Khandheria BK, Bailey KR, Seward JB. Effect of volume reduction on mitral annular diastolic velocities in hemodialysis patients. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 665-8, A11.
27. Graham RJ, Gelman JS, Donean L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond).* 2003; 105: 499-506.
28. Hung KC, Huang HL, Chu CM, et al. Evaluating preload dependence of a novel Doppler application in assessment of left ventricular diastolic function during hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 1040-6.
29. Barberato SH, Mantilla DE, Misocami MA, et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 1208-10.
30. Pecoits-Filho R, Gonçalves S, Barberato SH, et al. Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure. *Blood Purif.* 2004; 22: 285-92.
31. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1098.
32. Quinones MA, Douglas PS, Foster E, et al. American College of Cardiology/American Heart Association clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians - American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *Circulation.* 2003; 107: 1068-89.
33. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977; 55: 613-8.
34. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension.* 1987; 9: 119-26.
35. Pombo JF, Troy BL, Russell Jr RO. Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation.* 1971; 43: 480-90.
36. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15: 167-84.
37. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1527-33.
38. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 8-18.
39. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 290-7.
40. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10: 800-8.
41. Ie EH, Vletter WB, ten Cate FJ, et al. Preload dependence of new Doppler techniques limits their utility for left ventricular diastolic function assessment in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 1858-62.
42. Gillebert TC, Van de Veire N, De Buyzere ML, De Sutter J. Time intervals and global cardiac function. Use and limitations. *Eur Heart J.* 2004; 25: 2185-6.
43. Alpert MA, Van Stone J, Twardowski ZJ, et al. Comparative cardiac effects of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Cardiol.* 1986; 9: 52-60.
44. O'Regan S, Villemand D, Revillon L, Robitaille P, Ducharme G, Davignon A. Effects of hemodialysis on myocardial function in pediatric patients. *Nephron.* 1980; 25: 214-8.
45. Hayashi SY, Brodin LA, Alvestrand A, et al. Improvement of cardiac function after haemodialysis. Quantitative evaluation by colour tissue velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1497-506.
46. Koga S, Ikeda S, Matsunaga K, et al. Influence of hemodialysis on echocardiographic Doppler indices of the left ventricle: changes in parameters of systolic and diastolic function and Tei index. *Clin Nephrol.* 2003; 59: 180-5.

ARTIGO 3

"Relação entre a função diastólica do ventrículo esquerdo e o índice do volume de átrio esquerdo em pacientes de hemodiálise"

Publicado na Revista Brasileira de Ecocardiografia 2005; 18 (3): 15-22.

Relação entre a Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo e o Índice do Volume de Átrio Esquerdo em Pacientes em Hemodiálise

Relation Between Left Ventricular Diastolic Function and Indexed Left Atrial Volume in Hemodialysis Patients

Silvio H. Barberato¹, Miguel C. Riella², Roberto Pecoits-Filho³

RESUMO: **Objetivo:** Avaliar a associação entre a função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) e o índice do volume de átrio esquerdo (IVAE) nos pacientes em hemodiálise (HD) regular. **Método:** 70 pacientes em HD, clinicamente estáveis em ritmo sinusal, sem história de isquemia miocárdica, com função sistólica de VE preservada, e sem evidências de valvopatia ou pericardiopatia foram incluídos no estudo após revisão de prontuário e Doppler ecocardiograma completo com estimativa da função diastólica pela interpretação combinada de parâmetros do Doppler pulsátil convencional e tecidual do anel mitral, e medida do IVAE. **Resultados:** Avaliados 40 homens e 30 mulheres, com idade média de 45 ± 14 anos, e mediana do tempo em HD de 20 meses. O IVAE médio para o subgrupo de pacientes com função diastólica normal ($n=15$) foi 24 ± 3 ml/m², contra 36 ± 6 ml/m² ($p<0,001$) naqueles com disfunção diastólica ($n=55$). Houve uma relação crescente entre a gravidade da disfunção diastólica e o IVAE (24 ± 3 vs 28 ± 2 vs 44 ± 3 vs 47 ± 5 ml/m², do grau 0 até o grau 3, respectivamente; $p<0,0001$). Para diferenciar o padrão de fluxo mitral pseudonormal (grau 2) do normal (grau 0), o IVAE ≥ 34 ml/m² demonstrou 87% de sensibilidade, 93 % de especificidade e 90% de acurácia. O IVAE teve boa correlação com a relação E/E' septal ($r=0,43$, $p<0,001$) e lateral ($r=0,49$, $p<0,001$) do anel mitral. **Conclusão:** O IVAE correlacionou-se com a gravidade da disfunção diastólica do VE em pacientes em HD.

Descritores: Diástole, Átrio Esquerdo, Diálise Renal.

Summary. **Objectives:** Assess the association between left ventricular (LV) diastolic function and indexed left atrial volume (ILAV) in hemodialysis (HD) patients. **Methods:** 70 clinically stable HD patients with sinus rhythm, no history of ischemic myocardial disease, preserved LV systolic function, and no evidence of pericardial or valvular disease were included in the study after medical record review and comprehensive Doppler echocardiography and measurement of indexed LA volume. **Results:** Our sample comprised 40 men and 30 women, mean age of 45 ± 14 years, and median time on HD of 20 months. The ILAV for the subgroup of patients with normal diastolic function was 24 ± 3 ml/m² versus 36 ± 6 ml/m² ($p<0,001$) in those with diastolic dysfunction ($n=55$). There was a graded relation between severity of diastolic dysfunction and ILAV (24 ± 3 vs 28 ± 2 vs 44 ± 3 vs 47 ± 5 ml/m², from grade 0 to grade 3, respectively; $p<0,0001$). To For separate pseudonormal (grade 2) from normal (grade 0) diastolic patterns, ILAV ≥ 34 ml/m² showed 87% sensitivity, 93% specificity and 90% accuracy. The ILAV had good correlation with E/E' ratio both in septal ($r=0,43$, $p<0,001$) and lateral ($r=0,49$, $p<0,001$) sides of mitral annulus. **Conclusion:** the ILAV correlated with severity of LV diastolic dysfunction in HD patients.

Descriptors: Diastole, Left Atrium, Renal Dialysis.

Instituição:

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil, e Fundação ProRenal, Curitiba, Brasil

Correspondência:

Silvio Henrique Barberato
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Rua Imaculada Conceição, 1155
Curitiba - PR
CEP 80215-000
Fone/Fax: (41) 3301657
E-mail: silviohb@cardiol.br

¹ Pós Graduando em Ciências da Saúde pela PUC-PR; médico ecocardiografista do Hospital Universitário Cajuru da PUC-PR.

² Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina; Professor da PUC-PR.

³ Doutor em Nefrologia pela Universidade de São Paulo; Pós-Doutor pelo Karolinska Institute e pela University of Missouri System; Professor da PUC-PR.

INTRODUÇÃO

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) pode causar sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva em indivíduos com função sistólica preservada¹, e parece estar envolvida no desencadeamento da maioria dos episódios de hipotensão intradialítica em pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise (HD) regular². Assim, sua presença parece gerar um considerável acréscimo de morbidade neste grupo de pacientes, e deve ser rigorosamente pesquisada na prática clínica. Embora a Doppler-ecocardiografia convencional seja o método mais comumente empregado para avaliar a função diastólica ventricular esquerda, está longe de ser o mais acurado. Na avaliação das velocidades transvalvares do fluxo mitral, o Doppler pulsátil pode exibir a pseudonormalização do enchimento ventricular, situação em que altas pressões intraventriculares mascaram um relaxamento miocárdico anormal³.

A dilatação do átrio esquerdo (AE), em particular quando representada pelo volume do AE indexado para a superfície corpórea, tem sido reconhecida como um indicador tanto da magnitude quanto da duração das alterações da função diastólica⁴, além de funcionar como um excelente marcador de eventos cardiovasculares⁴⁻⁶. Demonstramos recentemente que o índice do volume do AE (IVAE) varia menos com as mudanças abruptas da pré-carga quando comparado ao Doppler pulsátil convencional⁷, o que o credencia como um índice apropriado para representar alterações duradouras da função diastólica nos pacientes hemodialíticos, sujeitos a freqüentes variações da volemia. Sugerimos que o tamanho do AE, estimado pelo IVAE, correlaciona-se com a disfunção diastólica do VE em pacientes em programa de HD. Nosso objetivo é avaliar a associação entre o IVAE e a graduação da função diastólica do VE determinada por uma combinação de dados provenientes do Doppler pulsátil transvalvar mitral e do Doppler tecidual do anel mitral. Esta técnica tem a propriedade de ser relativamente independente da pré-carga⁸, e pode, através da relação E/E', representar as pressões de enchimento ventricular esquerdo,

como demonstrado em estudos com avaliação hemodinâmica invasiva^{9,10}.

MÉTODOS POPULAÇÃO

Avaliamos 74 portadores de IRC clinicamente estáveis, em programa de hemodiálise de manutenção por tempo superior a 1 mês, encaminhados para ecocardiograma transtorácico ambulatorial como avaliação cardiovascular pré-transplante renal ou de rotina anual. Critérios de exclusão foram: qualquer ritmo cardíaco que não sinusal, evidências de doença valvular cardíaca significativa (qualquer grau de estenose mitral ou aórtica; grau maior do que discreto de insuficiência mitral ou aórtica), infarto agudo do miocárdio pregresso, fração de ejeção < 55% e derrame pericárdico. A comissão de ética de nossa instituição aprovou o protocolo do estudo e consentimento escrito foi obtido de todos os pacientes.

HEMODIÁLISE

Todos os pacientes eram submetidos à diálise 3 vezes por semana por aproximadamente 4 horas. A quantidade de fluido a ser retirado por ultrafiltração é calculada em nossa instituição através de estimativa clínica do "peso seco", baseada em sinais clínicos de hidratação e comportamento da pressão arterial durante a sessão, aliada à bioimpedância¹¹. Utilizamos máquina de diálise *Altra Touch* (Althin, Miami, Florida, FL, USA) com dialisador de acetato de celulose regulado com fluxo de sangue de 200 ml/minuto e fluxo do dialisato de 300 a 400 ml/minuto.

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Foram medidos a altura e o peso no momento do exame. A superfície corpórea foi calculada de acordo com a equação de Mosteller ($0,20247 \times \text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}$)¹². O índice de massa corpórea foi calculado pela divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m).

ECOCARDIOGRAMA

O ecocardiograma foi realizado nos dias interdialíticos (somente terça ou quinta-feira), com

horário marcado entre 12 e 18 horas, na vigência do regime de hemodiálise de manutenção. Os exames foram realizados pelo mesmo cardiologista ecocardiografista com nível 3 de treinamento de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo consenso da *American College of Cardiology/American Heart Association*¹³. Todos os exames foram feitos com os pacientes posicionados em decúbito lateral esquerdo utilizando-se ecocardiógrafo HDI 3000 (ATL-Philips Ultrasound Systems, Bothell, Washington, EUA) equipado com transdutor de 2,5 MHz, procedendo-se os cortes ecocardiográficos usuais para se obter um completo estudo aos modos M, bidimensional e Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual) simultaneamente ao registro contínuo do eletrocardiograma. Seguindo as recomendações da convenção de Penn¹⁴, obtivemos ao modo M a espessura do septo interventricular e da parede posterior na diástole, e os diâmetros diastólico e sistólico final do VE. A massa do VE foi obtida por meio da equação de Devereux¹⁵, e indexada para a superfície corpórea. O diagnóstico de hipertrofia do VE foi firmado quando o índice de massa do VE excedeu 134 e 110 g/m² para homens e mulheres, respectivamente¹⁶. Ainda ao modo M, o diâmetro antero-posterior do AE foi considerado aumentado quando > 40 mm, e o VE foi considerado dilatado quando seu diâmetro diastólico final era > 55 mm. A função sistólica do VE foi avaliada através do encurtamento percentual do VE, derivado das medidas do modo M, e posterior cálculo da fração de ejeção pelo método do cubo¹⁷. As velocidades do fluxo transvalvar mitral foram registradas no corte apical de 4 câmaras com a amostra do Doppler pulsátil posicionada entre as extremidades das cúspides da válvula mitral¹⁸ solicitando-se ao paciente respiração calma e controlada. Medimos as velocidades de enchimento rápido precoce (onda E) e de contração atrial (onda A), a relação E/A e os intervalos de tempo de desaceleração da onda E (TD) e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). As velocidades anulares ao Doppler tecidual foram registradas no corte apical de 4 câmaras com a amostra de volume de 2 a 4 mm posicionada na junção das paredes lateral e

septal do VE com o anel mitral^{9,19}. Filtro e ganho foram regulados no limite mais baixo possível para otimizar o registro dos sinais miocárdicos de baixa velocidade e alta amplitude¹⁸. Determinamos as velocidades diastólicas precoce (E') e tardia (A') e as relações E'/A' e E/E'. Para todas as medidas Doppler ecocardiográficas calculamos a média de 3 batimentos cardíacos.

O volume de AE foi obtido ao bidimensional através da planimetria de Simpson no corte apical de 4 câmaras no final da sístole²⁰, utilizando-se o quadro precedente à abertura da válvula mitral. O IVAE foi calculado através da razão entre o volume de AE e a superfície corpórea do paciente.

CLASSIFICAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

A função diastólica do VE foi categorizada a partir da interpretação conjunta dos índices derivados do Doppler transvalvar mitral e Doppler tecidual, com a finalidade de diminuir a influência da pré-carga na definição do estado funcional do enchimento ventricular. Graduamos a função diastólica ventricular esquerda em 4 padrões: normal (grau 0), alteração do relaxamento (grau 1), pseudonormal (grau 2) e restritivo (grau 3)²¹. Quando a relação E/A era <1 concomitante à relação E'/A' < 1 em ambos os lados do anel, a disfunção foi classificada como grau 1. Quando a relação E/A era > 2, foi considerada grau 3. Não fizemos distinção entre fluxo restritivo reversível ou irreversível. Na distinção entre o padrão normal verdadeiro e o pseudonormalizado, ambos com relação E/A entre 1-2, utilizamos a presença da relação E'/A' <1 e relação E/E' >10 em ambos os lados do anel mitral ao Doppler tecidual²².

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão (quando amostra dos dados tinha distribuição paramétrica), ou em mediana (dados com distribuição não paramétrica). Variáveis categóricas tiveram seus resultados expressos em porcentagem. O IVAE médio de indivíduos com e sem disfunção diastólica foi comparado pelo teste t de Student não pareado. Análise de variância foi usada para comparar as variáveis

entre os grupos de acordo com o grau de função diastólica. A associação entre o IVAE e os índices Dopplerecardiográficos foi feita por coeficiente de correlação de Pearson e regressão linear. Nível de significância estatística para rejeição da hipótese nula foi definida como $p < 0.05$.

RESULTADOS

Setenta pacientes completaram o estudo: um foi excluído por estenose aórtica, um por insuficiência mitral de grau moderado, um por taquicardia sinusal, e um por derrame pericárdico. Nenhum paciente tinha anormalidade da contratilidade segmentar do VE em repouso. A Tabela 1 lista as características clínicas e a Tabela 2 reúne os parâmetros ecocardiográficos da população do estudo. Nosso grupo foi constituído por 40 homens e 30 mulheres, com idade média de 45 ± 14 anos (variando de 19 a 75), e tempo mediano em HD de 20 meses (variando de 1 a 120). A etiologia da IRC foi considerada nefroesclerose hipertensiva em 20 pacientes (29%), nefropatia diabética em 6 (9%), combinação de ambas em 7 (10%), glomerulonefrite crônica em 14 (20%), rim policístico em 6 (9%), pielonefrite crônica em 5 (7%), e outras. A maioria dos pacientes (60, ou 86%) estava em uso de medicação anti-hipertensiva: inibidores da enzima conversora de angiotensina em 30 (43%), betabloqueadores em 16 (23%), alfabloqueadores em 12 (17%), antagonistas de canal de cálcio em

Características clínicas	n = 70
Idade (anos)	45 ± 14
Sexo masculino	40
Superfície corpórea (m ²)	$1,68 \pm 0,22$
IMC (kg/m ²)	$23,7 \pm 5,2$
Tempo em HD (meses)	20
Drogas anti-hipertensivas	
Inibidores da ECA	30
Betabloqueadores	16
Bloqueadores centrais	12
Bloqueadores do cálcio	10
Bloqueadores de AII	5

Tabela 1: Características clínicas da população do estudo.

Parâmetros ecocardiográficos	
Dimensão diastólica (mm)	50 ± 7
EP (%)	34 ± 6
FE (%)	70 ± 9
Índice de massa (g/m ²)	198 ± 67
AE modo M (mm)	$34,5 \pm 8,1$
Volume AE (ml)	54 ± 23
IVAE (ml/m ²)	32 ± 14
Onda E (cm/s)	81 ± 23
Onda A (cm/s)	81 ± 25
Relação E/A	$1,1 \pm 0,5$
TD (ms)	170
TRIV (ms)	116 ± 28
E' Septal (cm/s)	$8,2 \pm 2,1$
E' Lateral (cm/s)	$10,3 \pm 3,3$
E/E' septal	$10,5 \pm 4,6$
E/E' lateral	$8,4 \pm 3,4$

Tabela 2: Parâmetros Doppler ecocardiográficos da população.

8 (11%), e inibidores do receptor de angiotensina em 5 (7%), isoladamente ou em combinação. Hipertrofia do VE estava presente em 63 indivíduos (90%), sendo concêntrica em 55, excêntrica em 2 e uma combinação de ambas em 6. Somente 7 pacientes (10%) tinham índice de massa do VE normal.

A análise univariada mostrou correlação significativa entre o IVAE e vários índices Dopplerecardiográficos, bem como com o grau da função diastólica do VE (Tabela 3). As médias do volume do AE e do IVAE para a população estudada foram 54 ± 23 ml e 32 ± 14 ml/m², respectivamente. O IVAE médio para o subgrupo de pacientes sem disfunção diastólica ao Doppler (n=15) foi 24 ± 3 ml/m², contra 36 ± 6 ml/m² ($p < 0,001$) naqueles com anormalidades do enchimento ventricular (n=55). Obtivemos uma relação graduada entre o IVAE e a gravidade da disfunção diastólica do VE (Tabela 4 e Figura 1). A correlação entre o grau de função diastólica e o IVAE foi maior ($r=0,55$, $p < 0,0001$) do que com o volume de AE ($r=0,44$, $p < 0,001$). Por outro lado, não houve

Parâmetro	R	p
Grau de função diastólica	0,55	<0,0001
Onda E	0,44	<0,001
E/A	0,37	<0,05
E' Septal	- 0,25	<0,005
E' Lateral	- 0,27	<0,005
E/E' Septal	0,43	<0,001
E/E' Lateral	0,49	<0,001

Tabela 3: Correlação de Pearson entre o IVAE e as variáveis Doppler ecocardiográficas.

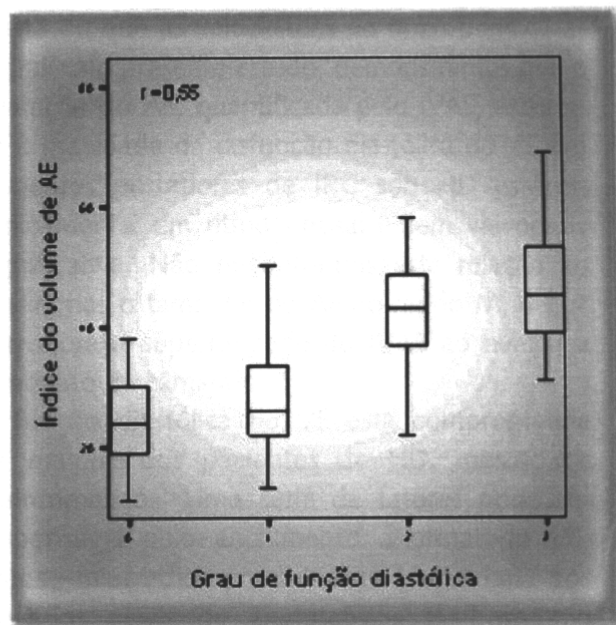


Figura 1: Relação entre o IVAE e a graduação da função diastólica.

	Grau 0 n=15	Grau 1 n=35	Grau 2 n=15	Grau 3 n=5	Valor de p
Fluxo Mitral					
Onda E (cm/s)	79 ± 4	67 ± 3	107 ± 4	104 ± 7	<0,0001
Onda A (cm/s)	60 ± 5	95 ± 3	80 ± 5	42 ± 8	<0,0001
E/A	1,3 ± 0,05	0,7 ± 0,04	1,4 ± 0,05	2,5 ± 0,09	<0,0001
TRIV (ms)	109 ± 7	121 ± 5	120 ± 7	82 ± 12	<0,05
Átrio Esquerdo					
Dimensão (mm)	32 ± 2,1	35 ± 1,4	37 ± 2,1	32 ± 3,6	0,36
VAE (ml)	42 ± 5,1	48 ± 3,3	74 ± 5,1	74 ± 9	<0,0001
IVAE (ml/m ²)	24 ± 3	28 ± 2	44 ± 3	47 ± 5	<0,0001
Doppler tecidual do anel mitral					
E' septal (cm/s)	11,1 ± 0,4	7,6 ± 0,3	7,3 ± 0,4	6,9 ± 0,7	<0,0001
E' lateral (cm/s)	14,7 ± 0,7	9,4 ± 0,4	8,7 ± 0,7	8,9 ± 0,9	<0,0001
A' septal (cm/s)	10,9 ± 0,6	12,9 ± 0,4	10,2 ± 0,6	8,2 ± 1,1	<0,0001
A' lateral (cm/s)	11,8 ± 0,8	13,2 ± 0,5	11,8 ± 0,8	9,3 ± 1,2	<0,05
E'/A' septal	1,0 ± 0,06	0,6 ± 0,04	0,8 ± 0,06	0,9 ± 0,09	<0,0001
E'/A' lateral	1,3 ± 0,07	0,7 ± 0,05	0,8 ± 0,08	1,0 ± 0,11	<0,0001
E/E' septal	7,4 ± 0,9	9,1 ± 0,6	15,4 ± 0,9	15,6 ± 1,5	<0,0001
E/E' lateral	5,7 ± 0,6	7 ± 0,4	12,6 ± 0,6	12,5 ± 0,9	<0,0001

Tabela 4: Distribuição dos parâmetros Doppler ecocardiográficos de acordo com o grau da função diastólica.

correlação entre o grau de função diastólica do VE e a dimensão antero-posterior do AE ao modo M ($p=0,36$). O IVAE teve boa correlação com a relação E/E' , tanto no lado septal ($r=0,43$, $p<0,001$) quanto lateral ($r=0,49$, $p<0,001$) do anel mitral (Tabela 3). A análise multivariada apontou a relação E/E' lateral como o único preditor ecocardiográfico independente do IVAE. A relação entre o IVAE e a relação E/E' lateral pôde ser representada pela seguinte equação de regressão linear neste estudo: $E/E' = 4,6 + 0,11 \times \text{IVAE}$.

O IVAE $\geq 27 \text{ ml/m}^2$ foi 67% sensível e 71% específico para a detecção da presença de disfunção diastólica no espectro geral da população avaliada. Entretanto, para a distinção entre os padrões de enchimento ventricular normal (grau 0) e pseudonormal (grau 2), o IVAE $\geq 34 \text{ ml/m}^2$ indicou a presença da disfunção diastólica (E/E' septal e lateral > 10) com 87% de sensibilidade, 93% de especificidade e 90% de acurácia. A área sob a curva receptor-operador foi 0,88 para o IVAE versus 0,71 para a dimensão do AE ($p<0,001$).

Finalmente, obtivemos também uma relação graduada do IVAE e as pressões de enchimento ventricular quando determinadas pela relação E/E' septal em 3 grupos conforme descrito por Ommen et al¹⁰: $26 \pm 2 \text{ ml/m}^2$ para $E/E' < 8$; $31 \pm 3 \text{ ml/m}^2$ para E/E' entre 8 e 15; e $45 \pm 3 \text{ ml/m}^2$ para $E/E' > 15$ ($p<0,001$). Ao considerarmos a detecção de pressões de enchimento muito aumentadas, como diagnosticado pela relação E/E' septal > 15 , o cut-off de 34 ml/m^2 teve 91% de sensibilidade e 79% de especificidade.

DISCUSSÃO

A dilatação do AE usualmente acompanha o desenvolvimento da disfunção diastólica do VE e representa um potente preditor de eventos clínicos adversos²³. O volume do AE é a melhor medida ecocardiográfica bidimensional disponível para estimar o tamanho real da câmara na prática clínica, superior ao diâmetro antero-posterior ao modo M²⁰. É um método que pode ser incorporado aos laboratórios de ecocardiografia sem custos adicionais como a ecocardiografia tridimensional, além de ser menos volume depen-

dente do que as velocidades do fluxo transvalvar mitral⁷. No presente estudo, demonstramos que a dilatação do AE, quantificada pelo IVAE, associa-se à gravidade da disfunção diastólica do VE em pacientes portadores de IRC sob HD estáveis clinicamente, em ritmo sinusal e sem valvopatia significativa. Não encontramos esta relação ao avaliarmos o tamanho do AE ao modo M, o que corrobora a superioridade do IVAE ao avaliar a dimensão da câmara²⁰.

A função diastólica do VE está comprometida na maioria dos pacientes de HD, mesmo os assintomáticos. Uma série de fatores pode ser responsável pelo enchimento anormal do VE: fibrose miocárdica proeminente (secundária aos elevados níveis de angiotensina II, hormônio paratireoidiano, endotelina, aldosterona, e catecolaminas plasmáticas), rigidez ventricular aumentada (decorrente desta fibrose), e lentificação do relaxamento²⁴. O tamanho e o volume da câmara atrial esquerda são afetados pela interação entre múltiplos fatores que influenciam simultaneamente o enchimento do VE. A deterioração das propriedades diastólicas do miocárdio, como o relaxamento e a complacência, causa posterior elevação das pressões de enchimento do VE. Conseqüentemente, a pressão no AE sobe, gerando aumento do volume da câmara²⁵. Neste contexto, o fluxo transvalvar mitral pode exibir o padrão de enchimento pseudonormal, a despeito da presença de disfunção diastólica subjacente.

O IVAE mostrou uma relação graduada com o perfil da função diastólica em nosso estudo, correlacionando-se com o grau da função e as pressões de enchimento do VE. Tsang et al⁴, utilizando o limite do IVAE $\geq 27 \text{ ml/m}^2$ em 140 adultos sem insuficiência renal, reportou sensibilidade e especificidade ligeiramente melhores para o diagnóstico de disfunção diastólica do que no presente estudo (89 e 86 % versus 67 e 71 %, respectivamente). Entretanto, algumas diferenças de amostra, como a média de idade no estudo americano de 58 ± 19 anos versus 45 ± 14 anos em nossa amostra, e a inclusão de 14% dos pacientes com insuficiência coronariana documentada, podem ajudar a explicar tais discrepâncias. Embora nossos pacientes fossem

freqüentemente acometidos por comorbidades, como hipertensão arterial e diabetes mellitus, a menor idade média pode significar um tempo menor de exposição aos fatores que alteram o enchimento ventricular esquerdo. Além disto, nós excluimos pacientes com história e/ou sintomas sugestivos de insuficiência coronariana, com o propósito de minimizar os efeitos da isquemia nos parâmetros Doppler ecocardiográficos.

Por outro lado, o IVAE ≥ 34 ml/m² proporcionou um parâmetro não invasivo bastante sensível e específico para detectar altas pressões de enchimento do VE determinadas pelo Doppler tecidual do anel mitral em pacientes hemodialíticos, separando o fluxo mitral normal do pseudonormal. Houve boa correlação do IVAE com a relação E/E', previamente validada em estudos hemodinâmicos como um acurado índice de enchimento ventricular²⁶. Esta correlação foi mais pronunciada na junção lateral do anel mitral, o que está em concordância com estudo prévio que mostrou que a relação E/E' lateral tinha maior correlação com a pressão capilar pulmonar (ou seja, a pressão em AE)²⁷. Isto pode se relacionar ao fato de que a pré-carga tem um efeito reduzido na velocidade de E' lateral comparado com E' septal após sessão única de HD, como relatado em estudo com pacientes portadores de IRC²⁸. Vale ressaltar que estudamos apenas pacientes com função sistólica do VE preservada, situação na qual a relação E/E' pode ter sua acurácia como preditor das pressões de enchimento parcialmente diminuída²⁶. Isto não invalida nossos achados; pelo contrário, ao se analisar pacientes com disfunção sistólica e diastólica associadas, a tendência é encontrarmos correlações ainda maiores⁵. Utilizamos valores de referência prévios⁴ porque o subgrupo de indivíduos sem disfunção diastólica em nosso estudo apresentou IVAE médio bastante semelhante aos descritos (24 ± 3 contra 22 ± 5 ml/m²).

Nossos dados sugerem que o IVAE é especialmente útil para desmascarar a presença da pseudonormalização do fluxo mitral. Ou seja, naqueles pacientes renais crônicos que se apresentem com função diastólica normal ao Doppler pulsátil convencional, a simples medida

do IVAE pode proporcionar informações valiosas a respeito das pressões de enchimento do VE, economizando tempo e diminuindo a necessidade da aplicação indiscriminada de tecnologias mais onerosas nos laboratórios de ecocardiografia. O IVAE pode ainda ter a vantagem de poder ser aplicado em qualquer momento entre as sessões de HD, uma vez que a medida dos valores tanto imediatamente antes quanto depois de sessão única de HD foi capaz de indicar alterações do enchimento do VE⁷. Do ponto de vista prático, a menor suscetibilidade às variações abruptas da pré-carga e a boa acurácia para detectar alterações do enchimento ventricular tornam o IVAE particularmente atrativo nos pacientes hemodialíticos, e em outros subgrupos cujo coração funcione sob regime de alta pré-carga, como os portadores de miocardiopatia dilatada.

O diagnóstico ecocardiográfico das anormalidades subclínicas da função diastólica do VE em pacientes sob HD de manutenção pode ser um importante passo para a caracterização de indivíduos em risco para insuficiência cardíaca congestiva e hipotensão intradiálitica²⁹. A avaliação do IVAE em pacientes de HD em ritmo sinusal e sem valvopatias poderá ajudar a identificar aqueles nos quais a disfunção diastólica do VE é o fator preponderante no desenvolvimento da sintomatologia congestiva, uma vez excluídas insuficiência coronariana e disfunção sistólica. Poderá também contribuir, em conjunto com o Doppler tecidual, para a distinção da sobrecarga volêmica pura de uma piora aguda de disfunção diastólica crônica, durante um episódio de insuficiência respiratória.

Algumas limitações podem ser apontadas em nosso artigo. Primeiro, o uso do Doppler tecidual do anel mitral representa uma extrapolação da motilidade diastólica regional para se avaliar a função diastólica global do VE. A exigência da estimativa em ambos os lados do anel mitral foi feita para se minimizar esta limitação²². Em segundo lugar, excluimos a presença de isquemia miocárdica com base em dados clínicos, eletrocardiográficos e análise da contratilidade segmentar do VE em repouso, sem a realização de qualquer teste funcional não invasivo. Por último, nossa

abordagem é transversal, o que torna impossível estabelecer relação etiológica entre as variáveis ecocardiográficas e o IVAIE e conhecer o valor prognóstico deste parâmetro no cenário clínico em questão.

CONCLUSÃO

Nossos resultados mostraram que o IVAIE (uma simples e acurada medida ecocardiográfica bidimensional do tamanho do AE) correlaciona-se com

o estado da função diastólica do VE em pacientes sob HD de manutenção, e é um instrumento útil no diagnóstico da pseudonormalização do fluxo mitral. Estudos posteriores são necessários para se avaliar o impacto que o método pode trazer na previsão da morbidade e mortalidade dos pacientes em HD, como tem sido demonstrado em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática⁵, cardiopatia isquêmica⁶ e após infarto agudo do miocárdio³⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003;107:659-63.
02. Schreiber MJ Jr. Clinical case-based approach to understanding intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001;4 (Suppl 4):S37-47.
03. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:800-8.
04. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9.
05. Rossi A, Ciccoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1425-30.
06. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:760-3.
07. Barberato SH, Mantilla DE, Misocami MA, Gonçalves SM, Bignelli AT, Riella MC et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 2004;94:1208-10.
08. Graham RJ, Gelman JS, Donegan L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:499-506.
09. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
10. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
11. Pecoits-Filho R, Gonçalves S, Barberato SH, Bignelli A, Lindholm B, Riella MC, et al. Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure. *Blood Purif* 2004;22:285-92.
12. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
13. Quinones MA, Douglas PS, Foster E, Gorcsan J 3rd, Lewis JF, Pearlman AS et al. American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians/American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. American College of Cardiology/American Heart Association clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians—American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *Circulation* 2003;107:1068-89.
14. Devereux RB, Reichel N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
15. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
16. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1222.
17. Pomo JF, Troy BL, Russell RO Jr. Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* 1971;43:480-9012.
18. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84.
19. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
20. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999;84:829-32.
21. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.
22. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:290-7.
23. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;92:835-41.
24. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 1:29-36.
25. Pagel PS, Kehi F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 2003;98:975-94.
26. De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, Van der Aa RP, Jaarsma W. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003;146:411-19.
27. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003;91:780-4.
28. Agmon Y, Oh JK, McCarthy JT, Khandheria BK, Bailey KR, Seward JB. Effect of volume reduction on mitral annular diastolic velocities in hemodialysis patients. *Am J Cardiol* 2000;85:665-8.
29. McMurray JJ, McDonagh TA, Davie AP, Cleland JG, Francis CM, Morrison C. Should we screen for asymptomatic left ventricular dysfunction to prevent heart failure? *Eur Heart J* 1998;19:842-6.
30. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207-12.

ARTIGO 4

"Usefulness of left atrial volume for the differentiation of normal from pseudonormal diastolic function pattern in hemodialysis patients"

Aceito para publicação no *Journal of American Society of Echocardiography*.

Usefulness Of Left Atrial Volume For The Differentiation Of Normal From Pseudonormal Diastolic Function Pattern in Hemodialysis Patients

Silvio H. Barberato, MD¹, Roberto Pecoits-Filho, MD, PhD¹

¹Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brazil

Reprint requests:

Silvio Henrique Barberato

Rua Saint Hilaire, 122, apto 203

Curitiba, PR, 80240140

Brazil

Phone/Fax: +55 41 32423150

Email:silviohb@cardiol.br

Summary

Background: Discrimination of normal from pseudonormal mitral flow is challenging in clinical practice, especially in a milieu of acute plasma volume changes, such as in hemodialysis (HD) patients. Left atrium enlargement has been recognized as a marker of the duration of left ventricular (LV) diastolic dysfunction. We hypothesize that left atrial volume index (LAVi) may be useful to differentiate normal from pseudonormal LV filling pattern in this scenario.

Methods: Fifty clinically stable HD patients (out of 138 evaluated in a routine exam) in sinus rhythm who had an early (E) to atrial (A) transmitral velocity ratio (E/A) between 1 and 2 on Doppler echocardiography were selected and divided to normal (n=28) and pseudonormal (n=22) groups based on mitral annulus tissue Doppler and pulmonary venous flow data. Receiver-operator curves for LAVi and other echocardiographic parameters were generated to compare the discriminating power between normal and pseudonormal mitral flow.

Results: The mean LAVi for subjects with normal mitral flow was 24 ± 6 against 48 ± 16 ml/m² in those with pseudonormalization ($p < 0.001$). LAVi had the best overall performance in comparison to several echocardiographic parameters (area under the curve 0.94, 0.84 to 1.0 95% confidence interval, $p < 0.001$). LAVi > 35 ml/m² was 91% sensitive and 89% specific for the detection of pseudonormalization in HD patients.

Conclusion: Enlargement of LA reflects the chronicity and burden of LV diastolic dysfunction in stable HD patients with E/A ratio apparently normal on conventional Doppler echocardiography. LAVi is a practical and useful parameter to discriminate normal from pseudonormal mitral flow.

Cardiovascular (CV) diseases are the main cause of morbidity and mortality in chronic kidney disease (CKD), despite of the recent advances in dialysis therapy.¹ This excess of CV hazard is the consequence of multiple factors that promote accelerated atherosclerotic process² and structural heart abnormalities.^{3, 4} In this setting, the precise assessment of cardiac function is required to define therapeutic strategies. Left ventricular (LV) diastolic dysfunction plays an important role as a cause of heart failure in subjects with preserved LV systolic function.⁵ Among patients in maintenance hemodialysis (HD), its presence and severity might also be linked to pulmonary congestion in subjects with an adequate fluid control, as well as with most cases of intradialytic hypotension.⁶ Therefore, advanced degrees of diastolic dysfunction, typically associated with increased LV filling pressures, should be promptly identified and treated to improve clinical outcome. Doppler echocardiography is commonly used in clinical routine for the interrogation of cardiac function and structure. However, Doppler mitral flow velocities are strongly load-dependent⁷, and may exhibit pseudonormalization of LV filling pattern despite of the presence of chronic diastolic dysfunction. This phenomenon is particularly challenging in HD patients, in whom the relatively high preload before the dialysis session often masks an abnormal LV relaxation.⁸

Alternative methods have been successfully used to overcome this limitation, and include assessment of pulmonary venous flow^{9, 10} and tissue Doppler imaging (TDI) of mitral annulus velocities.^{11, 12} The ratio of early mitral flow velocity (E) to early diastolic mitral annulus velocity (E') was the most reliable noninvasive predictor of elevated LV filling pressures in previous cardiac catheterization studies^{13, 14}, and the additional analysis of pulmonary vein flow derived-indexes allowed further characterization of LV filling

pressures.¹³ Nevertheless, due to logistic reasons, not all centers over the world have echocardiography laboratories equipped with or prepared to manage this new technology.

On the other hand, left atrium (LA) enlargement, in particular when expressed by left atrial volume index (LAVi) to body surface area, has been recognized as a marker of the chronicity of LV diastolic dysfunction.^{15, 16} It is a simple and practical measure that has the advantage of being less prone to preload changes rather than conventional pulsed-wave Doppler transmitral velocities.¹⁷ We hypothesize that HD patients with pseudonormal mitral flow have an abnormally increased LA size. The aim of this study was to test the utility of LAVi to differentiate pseudonormal from normal LV filling pattern.

METHODS

Patients

Study subjects were recruited from those routinely treated by hemodialysis in our institution who have been referred to a comprehensive transthoracic echocardiographic examination. Patients treated with hemodialysis for ≥ 1 month and having on the routine echocardiogram an early (E) to atrial (A) transmitral velocity ratio (E/A) between 1 and 2 on pulsed-wave Doppler were considered eligible for the study. The exclusion criteria were a non-sinus rhythm, clinical instability, active infection, evidence of pericardial or significant valvular disease (any aortic/ mitral stenosis or more than a mild degree of aortic/ mitral/ tricuspid regurgitation), and abnormal basal LV segmental wall motion. The most frequent indications for the exam were pre-transplantation evaluation, and suspected or clinically diagnosed congestive heart failure. Data regarding prior coronary artery disease documented by angiography (stenosis $> 50\%$), and clinical diagnosis of congestive heart failure, diabetes mellitus and arterial hypertension were collected according to detailed

analysis of medical records. All study patients were submitted to dialysis three times a week for 4 hours. The amount of fluid removal was based on a clinically determined “dry weight” in association with bioimpedance data.¹⁸ We used a cellulose acetate dialyzer with minimum blood flow rate of 200 ml/min and dialysate flow rate of 300 to 400 ml/min. The composition of dialysate was standard (137 mEq/liter of sodium, 3 mEq/liter of potassium, 3,6 mEq/liter of calcium, 1,5 mEq/liter of magnesium, 111 mEq/liter of chloride and 35 mEq/liter of bicarbonate. The dialysis machine utilized was Altra Touch model (Althin, Miami, FL). The ethical committee of our institution approved the study protocol, and written informed consent was obtained from the selected patients.

Demographic and biochemical data

Patient's height, weight, heart rate, and blood pressure were recorded on the day of examination. Body surface area was calculated by simplified Mosteller equation ($0,20247 \times \text{weight}^{0,425} \times \text{height}^{0,725}$).¹⁹ Body mass index was calculated by the ratio between weight (kg) and the square of height (m^2). Laboratory assessment included serum levels of hemoglobin, calcium, and phosphorus, obtained from fasting blood sample taken at a maximum of 24 hours after the echocardiogram.

Doppler Echocardiography

Echocardiograms were performed in the interdialytic day, midweek, between 8 a.m. and 1 p.m., as previously recommended.²⁰ The same experienced echocardiologist (S.H.B.) with level 3 training according to American College of Cardiology/American Heart Association competence statement on echocardiography²¹ performed all examinations with the patients positioned in left lateral decubitus. Commercially available ultrasound system (HDI 3000, ATL-Phillips Ultrasound, Bittel, Washington, EUA) equipped with a 2,5-4,0 MHz

transducer was used to perform a complete two-dimensional, M-mode and Doppler echocardiography study in all subjects. According to the Penn convention²², the following linear measurements were obtained from M-mode calculations: interventricular septal thickness in diastole, LV diastolic diameter, LV systolic diameter, and LV posterior wall thickness in diastole. The upper normal limit of LV diastolic diameter was arbitrarily set in 54 mm. The LV mass was calculated according to Devereux equation²³, and indexed by height in meters at the power of 2.7, assuming LV hypertrophy when LV mass index was greater than 51 g/height (m^{2.7}).²⁴ Mean wall thickness was calculated by formula: [(interventricular septal thickness + posterior wall thickness)/2]. LV systolic function was analyzed by ejection fraction, which was assessed by cubed method.²⁵ An ejection fraction (EF) < 55%, that corresponds to a fractional shortening < 25%, was considered abnormal.²⁶ Mitral flow pulsed-wave velocities were recorded from the apical four-chamber view with the sample volume positioned at the tips of mitral leaflets during quiet respiration. E, A, E/A ratio, deceleration time of early diastolic filling (DT), isovolumetric relaxation time (IRT), and A duration were measured according to the American Society of Echocardiography recommendations.²⁷ The myocardial performance index (MPI) was calculated using the formula $a-b/b$, where a = mitral closure-to-opening interval (time interval from cessation to onset of mitral flow); and b = aortic flow ejection time (ET, obtained at the LV outflow tract). Isovolumetric contraction time (IVCT) was determined from the following subtraction: $a - (IRT + ET)$.²⁸ Pulmonary vein systolic (S), diastolic (D), and atrial reversal (AR) velocities, as well as the AR duration, were obtained by placing the sample volume in the right paraseptal vein from the apical four-chamber. Afterward, TDI of diastolic and systolic annular mitral velocities (E', A', and S') were undertaken from the apical four-chamber view with a small (2 mm) sample volume placed

sequentially at the septal¹² and lateral¹¹ junction of the LV wall with the mitral annulus. Both filter and gain settings were set as low as possible for optimizing recording of low velocity, high amplitude myocardial signs. E'/A' and E/E' ratios displayed in our study represent the average value between these two sites.^{29, 30} All velocities and intervals were averaged over three cardiac cycles. Patients who had E/A ratio < 1 or > 2 were diagnosed as having abnormal LV relaxation and restrictive mitral flow, respectively, and were not included in the study. When E/A was between 1 and 2, further characterization of diastolic function was made to distinguish a normal from a pseudonormal pattern.

Definition of Pseudonormal Mitral Flow

Diagnosis of pseudonormalization was defined by: (1) $E/E' > 15$ ¹³; or (2) $E/E' \geq 11$ ^{11, 14, 31} in association with a pulmonary venous flow AR wave duration exceeding mitral flow A wave duration by at least 30 ms.¹⁰

LA evaluation

LA size was assessed by measuring M-mode anteroposterior dimension as recommended by the American Society of Echocardiography³², and diagnosed as enlarged if > 40 mm for men and > 38 for women.³³ LA volume was determined through two-dimensional single-plane Simpson's method using four-chamber view.³⁴ With ultrasound machine operating in second harmonic imaging, measurements were performed at the end systole from the frame preceding mitral valve opening. Because of a previous large population-based study showing that indexing to body surface area is an appropriate way to control for body weight when reporting LA volume³⁵, we conducted our investigation using the body surface area-based approach in this variable.

Statistical analysis

Results are expressed as mean $\pm$ standard deviation or median for continuous variables, and frequency percentage for categorical variables. Unpaired Student's t-test or Mann-Whitney rank sum test, if appropriate, were used to compare differences between numeric values in different groups. The association between LAVi and Doppler parameters was assessed by the Pearson or Spearman analysis accordingly. Comparison of prevalences was performed by the Chi-square test. Receiver-operator curves (ROC) for LAVi and other variables were generated to determine the optimal sensitivity and specificity for the diagnosis of pseudonormalization. Statistical significance was defined as a two-sided $p < 0.05$. Two statistical programs were used for analyses: JMP for Windows 5.0 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, USA), and SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

RESULTS

From 138 patients evaluated, 50 individuals with E/A ratio between 1 and 2 on pulsed-wave Doppler mitral flow were included in the study. Table 1 lists the comparisons of clinical and biochemical characteristics between the subjects with normal ($n=28$) and pseudonormal ($n=22$) pattern. There were no differences in the prevalence of male gender and coronary artery disease, as well as in weight, height, body mass index, and calcium and phosphorus serum levels. On the other hand, patients with pseudonormalization were older, had higher levels of blood pressure, longer period of time on dialysis, lower hematocrit, and presented with a higher prevalence of diabetes and heart failure. On Doppler echocardiography, patients with pseudonormalization had greater LV dimensions and mass, and lower ejection fraction and mitral annular velocities, as summarized in Table 2. The

conventional Doppler-derived indexes did not differ between the groups, although DT and MPI showed a trend toward that. The percentage of patients with LV systolic dysfunction was 41% in the pseudonormalized group versus 3.6% in the normal group ($p<0.001$).

The mean LAVi for the subgroup of subjects with normal mitral flow pattern was 24 ± 6 ml/m², while those with pseudonormalization had a mean LAVi of 48 ± 16 ml/m² ($p<0.001$). The frequency of a marked increase in LA size, represented by LAVi >32 ml/m²³⁶, was much higher in the pseudonormalization group (91%, or 20/22 patients, against 21%, or 6/28, $p<0.001$). Correlations between LAVi and diastolic function Doppler parameters were significant for E ($r=0.45$, $p<0.05$), Ar duration ($r=0.40$, $p<0.05$), MPI ($r=0.49$, $p<0.001$), E'/A' ($r=-0.52$, $p<0.001$), S' ($r=-0.56$, $p<0.001$), and E'/E' ($r=0.62$, $p<0.001$). The intraobserver variability of our echocardiography laboratory for the measurement of LAVi and other Doppler echocardiographic indexes has been previously described.^{17, 37}

Receiver-operator curves analysis showed that LAVi had the best overall performance in comparison to multiple echocardiographic parameters, including LA volume and LA dimension (table 4). LAVi > 35 ml/m² was 91% sensitive and 89% specific for the detection of pseudonormalization in HD patients (area under the curve 0.94, 0.84 to 1.0 95% confidence interval, $p<0.001$).

DISCUSSION

The differentiation between normal from pseudonormal mitral flow may be very difficult in clinical practice, especially when dealing with patients with relatively preserved systolic

function and subject to acute plasma volume changes, as in the most part of the HD population. Worsening of the degree of LV diastolic impairment or volume overload may produce the phenomenon of pseudonormalization, which complicates accurate echocardiographic diagnosis of diastolic dysfunction. In this context, conventional Doppler mitral flow may exhibit pseudonormalization of LV filling pattern despite the presence of moderate diastolic dysfunction. Several Doppler echocardiographic approaches have been reported to be useful in the prediction of pulmonary capillary wedge pressure and, ultimately, LV filling pressures. In particular, the time difference between the AR duration and the mitral flow A duration^{9, 10}, and the TDI of mitral annulus velocities^{13, 14} have been proved to be strongly correlated with invasive assessment of LV filling pressures. However, the acquisition of multiple echocardiographic indexes is time-consuming and generally demands expensive ultrasound technology, which may limit its application in busy echocardiography laboratories, particularly in centers with reimbursement difficulties.

This study shows that the enlargement of LA is likely to offer an average reflection of the LV filling pressures in stable HD patients with E/A ratio apparently normal on conventional Doppler echocardiography. Our data indicates the clinical utility of LAVi for discriminating normal from pseudonormal mitral flow on the basis of a noninvasive, easy-to-perform and unexpensive methodology. Cardiac anatomic alterations, as concentric LV hypertrophy and dilation, are frequently found among dialysis patients. Although systolic function is often normal in the hypertrophic ventricle, diastolic function usually is impaired.⁴ A number of reasons are responsible for the abnormal LV diastolic filling observed in dialysis patients: prominent myocardial fibrosis (secondary to elevated levels of angiotensin II, parathyroid hormone, endothelin, aldosterone, and plasma

catecholamines), increased LV stiffness, and delayed myocardial relaxation.⁴ Size and volume of LA chamber are affected by the interaction between multiple factors that simultaneously influence LV filling. The deterioration of LV diastolic properties, as relaxation and compliance, further leads to elevation of LV filling pressures. Consequently, LA pressure rises, leading to the augmented LA volume.³⁸ Chronic elevation of LV filling pressures is necessary to trigger a considerable atrial remodeling. Hence, it is likely that LA dilation that usually accompanies the development of LV diastolic dysfunction represents the long-term presence of diastolic impairment.¹⁶ Although we have found significant correlations between LAVi and some Doppler indexes, the latter represent the status of diastolic function at the time of interrogation, whereas LAVi may better reflect the cumulative effect of filling pressures over time. This may be the reason why LAVi is appropriate for the detection of more advanced diastolic dysfunction (pseudonormal and restrictive mitral flow).³⁹

Measurement of LAVi is a more accurate echocardiographic method to estimate true LA size rather than M-mode anteroposterior diameter³⁴ and moreover, as our study confirmed, to discriminate pseudonormalization. A single measure of LAVi was the most reliable way to differentiate pseudonormal from normal mitral flow compared to other echocardiographic indexes previously reported, such as MPI⁴⁰ and S'.⁴¹ The finding of a LAVi >35 ml/m² provided the most sensitive and specific approach to unmask pseudonormalization in HD patients. Also using a noninvasive approach, Tsang and colleagues¹⁵ evaluated 140 nonrenal patients and found 86% of sensitivity and 66% of specificity using almost the same cutoff value for LAVi (> 34 ml/m²). Similar mean LAVi was observed in subjects with normal LV diastolic function in both Tsang's and in our

study (22 ± 5 versus 24 ± 6 ml/m², respectively). Beyond the little difference in cutoff value, other reasons might have contributed to the better specificity verified in our study. Their study used septal E/E' as a reference while ours assessed the average value of septal and lateral sides of mitral annulus. This approach was able to optimize accuracy in patients with underlying ischemic heart disease.²⁹ We speculate that the inclusion of 14% of subjects with documented coronary heart disease in their investigation (against only 6 % in ours) might have influenced the accuracy of the method. Also, the more severe structural heart abnormalities usually found in HD patients may have highlighted our findings.

In conclusion, LAVi is easy to obtain and does not require Doppler data to conclude the likely presence of chronic elevation of filling pressure. There are important clinical implications of this study. Firstly, the assessment of LAVi in HD patients with sinus rhythm may help to identify subjects in whom LV filling pressures are elevated, which may occur with both systolic and diastolic dysfunction. In conjunction to TDI data, it is able to distinguish pure fluid overload from a sudden worsening of diastolic function during an acute episode of dyspnea. Finally, since increased LAVi has been recently documented as a major predictor of prognosis in some clinical populations^{36, 42, 43}, as well as in HD patients⁴⁴, this tool should be used in the risk stratification of those patients.

Limitations

The present study has several potential shortcomings. The main limitation is the lack of a gold standard, which would be the invasive hemodynamic measurement of diastolic pressures in heart chambers, although Dokainish and colleagues¹⁴ have previously shown a fair correlation between LAVi and pulmonary capilar wedge pressure ($r=0.54$, $p < 0.001$) in a heterogeneous population of patients admitted in the intensive care unit. However, the

invasive approach in all HD patients is unpractical and precluded by ethical reasons. The E/E' ratio has been shown to be the most reliable noninvasive predictor of elevated LV end-diastolic pressure in catheterization-based investigations, and the analysis of AR minus A duration added incremental information to the characterization of diastolic dysfunction.¹³ ¹⁴ In a invasive study with 125 candidates for renal transplant, Sharma and colleagues⁴⁵ found that the E/E' ratio was the most accurate estimate of LV filling pressures. While both LAVi and E' are relatively load independent markers of diastolic function, E/E' may be influenced by fluid retention and hypervolemia. To avoid misleading the study results, we performed careful clinical evaluation of hydration status, interdialytic weight gain control, and bioimpedance.¹⁸ Finally, we excluded from the analysis patients with arrhythmias, myocardial infarction, and significant valvular disease so the findings may not be applicable to the overall dialysis population.

CONCLUSION

In conclusion, LAVi is a valuable tool to unmask pseudonormalization of mitral flow in HD patients. It is a practical echocardiographic parameter capable of screening for an advanced degree of diastolic dysfunction. Beyond assessment of diastolic function status, we believe (unpublished data), and other authors⁴⁴ have recently reported that, it can impact on the prediction of prognosis in HD subjects. Therefore, we propose that this emerging index should be included in the routine evaluation of risk assessment in CKD population.

REFERENCES

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-69.
2. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1927-39.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112-9.
4. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 1:29-36.
5. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003; 107:659-63.
6. de Simone G. Left ventricular geometry and hypotension in end-stage renal disease: a mechanical perspective. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2421-7.
7. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:800-8.
8. Graham RJ, Gelman JS, Donelan L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105:499-506.

9. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1687-96.
10. Yamamoto K, Nishimura RA, Burnett JC, Jr., Redfield MM. Assessment of left ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography: contribution of duration of pulmonary venous versus mitral flow velocity curves at atrial contraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:52-9.
11. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527-33.
12. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474-80.
13. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102:1788-94.
14. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004; 109:2432-9.
15. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90:1284-9.

16. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1972-82.
17. Barberato SH, Mantilla DE, Misocami MA, et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 2004; 94:1208-10.
18. Pecoits-Filho R, Goncalves S, Barberato SH, et al. Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure. *Blood Purif* 2004; 22:285-92.
19. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317:1098.
20. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49:1428-34.
21. Quinones MA, Douglas PS, Foster E, et al. American College of Cardiology/American Heart Association clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians--American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *Circulation* 2003; 107:1068-89.
22. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-8.

23. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-8.
24. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1251-60.
25. Pombo JF, Troy BL, Russell RO, Jr. Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* 1971; 43:480-90.
26. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47:186-92.
27. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:167-84.
28. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26:357-66.
29. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003; 91:780-4.
30. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:290-7.

31. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:927-31.
32. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-83.
33. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-63.
34. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999; 84:829-32.
35. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1036-43.
36. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2207-12.
37. Barberato SH, Pecoits Filho R. [Influence of preload reduction on Tei index and other Doppler echocardiographic parameters of left ventricular function.]. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86:425-431.

38. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 2003; 98:975-94.
39. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:87-92.
40. Abd-El-Rahim AR, Otsuji Y, Yuasa T, et al. Noninvasive differentiation of pseudonormal/restrictive from normal mitral flow by Tei index: a simultaneous echocardiography-catheterization study in patients with acute anteroseptal myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:1231-6.
41. Wierzbowska-Drabik K, Drozd J, Plewka M, Trzos E, Krzeminska-Pakula M, Kasprzak JD. The utility of pulsed tissue Doppler parameters for the diagnosis of advanced left ventricular diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2006; 23:189-96.
42. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1008-14.
43. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1425.
44. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Hypertens* 2006; 24:1173-80.
45. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and

predicts mortality in end-stage renal disease. J Am Soc Echocardiogr 2006; 19:266-73.

Table 1- Clinical and biochemical differences between normal and pseudonormal groups.

<i>Variable</i>	Normal (n=28)	Pseudonormal (n=22)	p value
	40±17	53±13	0.02
Age (years)			
Male sex	12 (43%)	15 (68%)	0.07
Height (cm)	165±12	163±10	0.8
Weight (kg)	64±17	63±15	0.9
Body mass index (kg/m²)	23±4	24±4	0.8
Time on HD (months)	21	32	<0.01
Systolic arterial pressure (mmHg)	131±24	162±28	0.01
Diastolic arterial pressure (mmHg)	80±12	93±14	0.05
Heart rate (beats/minute)	77±12	76±11	0.8
Diabetes	1(3.6%)	8 (36%)	<0.01
Arterial hypertension	7 (25%)	12 (54.5%)	0.03
Coronary artery disease	1 (3.6%)	2 (9%)	0.6
Congestive heart failure	1 (3.6%)	12 (54.5%)	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	12.1±5	8.9±2	0.05
Hematocrit (%)	33±5	27±6	<0.01
Calcium phosphorus product	48±15	43±20	0.5

Table 2- Doppler echocardiographic differences between normal and pseudonormal group.

	Normal (n=28)	Pseudonormal (n=22)	p value
<i>M mode calculations</i>			
LVd (mm)	48±6	54±7	0.001
LVs (mm)	31±6	38±7	<0.001
Mean WT (mm)	1.17±0.2	1.41±0.2	<0.001
LVMI (g/height ^{2,7})	66±21	111±38	<0.001
Percentage of EF	73±7	65±10	<0.01
Mitral inflow			
E (cm/s)	82±14	90±18	0.1
A (cm/s)	63±14	65±20	0.9
E/A	1.3±0.2	1.4±0.3	0.2
IRT (ms)	102±18	110±30	0.3
DT (ms)	211±51	186±52	0.09
MPI	0.53±0.1	0.66±0.3	0.07
PA systolic pressure	20±6	38±11	0.01
Pulmonary venous flow			
S (cm/s)	45±7	51±15	0.2
D (cm/s)	41±10	52±20	0.1
S/D	1.1±0.3	1.2±0.7	0.9
AR duration (ms)	118±27	166±50	0.02
AR-A (ms)	17±8	38±4	0.04
Tissue Doppler velocities			
S' (cm/s)	10.8±2.8	7.1±1.1	<0.001
E' (cm/s)	11.9±2.8	7.2±1.1	<0.001
A' (cm/s)	11±3	10±3	0.9
E'/A' (cm/s)	1.1±0.3	0.7±0.2	<0.001
E/E'	7.3±3	15.2±4	<0.001
Left Atrium			
LAD (mm)	32±7	40±6	<0.001
LAV (ml)	41±16	79±28	<0.001
LAVi (ml/m ²)	24±6	48±16	<0.001

LVd- left ventricular diastolic diameter, LVs- left ventricular systolic diameter, WT- wall thickness, EF- ejection fraction, E- early mitral flow velocity, A- atrial mitral flow velocity, IRT- isovolumetric relaxation time, DT- deceleration time of early diastolic filling, MPI- myocardial performance index, PA- pulmonary artery, S- systolic pulmonary vein velocity, D- diastolic pulmonary vein velocity, AR- atrial reversal pulmonary vein velocity, S'- systolic mitral annular velocity, E'- early diastolic annular velocity, A'- late diastolic annular velocity, LAD- left atrial dimension, LAV- left atrial volume, LAVi- LAV index.

Table 3- Differential diagnosis of pseudonormal from normal mitral flow.

<i>Variable</i>	Cutoff value	AUC area	95% CI	p value	Sensitivity	Specificity	Accuracy
E'/A'	<0.66	0.12	0.02-0.21	<0.001	59	14	34
EF	<65	0.24	0.1-0.38	<0.01	54	17	34
DT (ms)	<165	0.35	0.19-0.51	0.08	64	32	46
S' (cm/s)	<5.6	0.10	0.01-0.19	<0.001	96	11	48
MPI	>0.57	0.64	0.47-0.81	0.1	64	68	62
LVd (mm)	>52.5	0.75	0.62-0.89	<0.01	59	71	66
LVMI (g/ht^{2.7})	>72	0.89	0.80-0.98	<0.001	86	61	72
LAD (cm)	>36.5	0.80	0.67-0.93	<0.001	86	75	80
LAV (ml)	>57.5	0.92	0.84-0.99	<0.001	91	82	86
LAVi (ml/m²)	>35	0.94	0.84-1	<0.001	91	89	90

AUC- area under the curve, CI- confidence interval, E'/A'-ratio of early to late mitral annular velocity, EF-ejection fraction, DT- deceleration time of early diastolic filling, S'- systolic mitral annular velocity, MPI- myocardial performance index, LVd- left ventricular diastolic diameter, LVMI-left ventricular mass index, LAD- left atrial dimension, LAV-left atrial volume, LAVi- left atrial volume index.

ARTIGO 5

“Valor prognóstico do índice do volume de átrio esquerdo em pacientes de hemodiálise”

Aceito para publicação nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.

VALOR PROGNÓSTICO DO ÍNDICE DO VOLUME DE ÁTRIO ESQUERDO EM PACIENTES DE HEMODIÁLISE

Silvio H. Barberato e Roberto Pecoits Filho

**Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do
Paraná , Curitiba, Brasil**

Correspondência:

Silvio Henrique Barberato

Rua Saint Hilaire, 122, apto 203

Curitiba, PR, 80240140

Brasil

Fone/Fax: +55 41 32423150

Email: silviohb@cardiol.br

Resumo

Objetivos: Avaliar o valor prognóstico do índice do volume de átrio esquerdo (IVAE) no curso clínico dos pacientes de hemodiálise (HD), comparando com parâmetros clínicos e ecocardiográficos previamente estabelecidos.

Métodos: Ecocardiogramas foram realizados em 118 pacientes de HD que foram acompanhados por 19 ± 8 meses. O desfecho pesquisado foi composto de mortalidade geral e eventos cardiovasculares não fatais. O valor prognóstico independente do IVAE foi testado pela análise multivariada de Cox.

Resultados: O IVAE e outros parâmetros clínicos e ecocardiográficos foram preditores do prognóstico na análise univariada. Na análise multivariada, o IVAE foi preditor independente do prognóstico (*hazard ratio* 1,03 por ml/ m², 95% de intervalo de confiança: 1,01 a 1,05, $p=0,014$); e adicionou informação incremental ao modelo contendo preditores tradicionais de risco cardiovascular, como a massa ventricular esquerda, fração de ejeção e variáveis clínicas ($p=0.02$).

Conclusões: O IVAE é preditor independente do prognóstico em pacientes de HD, provendo informação incremental aos dados clínicos e Doppler ecocardiográficos tradicionais.

Palavras-chave: Átrio esquerdo; diálise; avaliação de risco; Doppler ecocardiografia.

Summary

Objectives: The aim of the study was to assess the prognostic value of left atrial volume index (LAVi) in the clinical outcome of patients undergoing hemodialysis, comparing with the standard Doppler echocardiographic and clinical data.

Methods: Echocardiograms were performed in 118 hemodialysis patients who were followed for 19 ± 8 months. The primary end-point was a composite of all-cause death and nonfatal cardiovascular events. Multivariate Cox proportional hazard analysis was used to verify the independent prognostic power of LAVi.

Results: LAVi and other conventional echocardiographic parameters of systolic and diastolic function were predictive of prognosis on univariate analysis. On multivariate analyses, LAVi was an independent predictor of prognosis (hazard ratio 1.03 per ml/ m², 95% confidence interval 1.01 to 1.05, p=0.014), and added incremental information to a model containing standard predictors of cardiovascular risk, such as left ventricular mass index, ejection fraction, and clinical variables (p=0.02).

Conclusions: LAVi is a marker of clinical outcome in hemodialysis patients, and provides independent and incremental prognostic information to Doppler echocardiographic and clinical data.

Keywords: Left atrium; dialysis; risk assessment; Doppler echocardiography.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de óbito nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica em terapia de substituição renal pela hemodiálise (HD)^{1, 2}. O excesso de risco cardiovascular neste grupo resulta da interação entre os tradicionais fatores de risco para doença cardiovascular e os fatores de risco peculiares da doença renal crônica (DRC)¹. Embora estes pacientes apresentem um estado de aterosclerose acelerada³, alterações cardíacas estruturais, como hipertrofia e dilatação ventricular esquerda (levando à disfunção diastólica e sistólica), contribuem para a incidência de insuficiência cardíaca congestiva e altas taxas de morbimortalidade^{4, 5}. A Doppler ecocardiografia tem sido amplamente utilizada na avaliação da estrutura e função cardíacas ao longo de várias décadas, demonstrando importante papel para a caracterização de indivíduos sob maior risco cardiovascular. Os estudos que utilizaram o método para a predição do risco cardiovascular na população de pacientes de HD concentraram-se principalmente na importância da hipertrofia^{4, 6} e disfunção sistólica^{7, 8} do ventrículo esquerdo (VE). Recentemente, postulou-se que a dilatação do átrio esquerdo (AE), melhor representada pela mensuração planimétrica do índice do volume de AE (IVAE) ao ecocardiograma bidimensional⁹, está relacionada à duração da disfunção diastólica da câmara ventricular esquerda^{10, 11}, e representa um potente marcador de risco cardiovascular na população geral^{11, 12} e em algumas populações clínicas¹³⁻¹⁶. Como a função diastólica do VE parece estar comprometida na maioria dos pacientes de HD, mesmo aqueles que se apresentam assintomáticos⁵, especulamos que o IVAE poderia ser útil na estratificação do

risco cardiovascular deste grupo. O objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico do IVAE em pacientes de HD, comparando com parâmetros clínicos e Doppler ecocardiográficos previamente estabelecidos.

MÉTODO

População

Os indivíduos foram recrutados entre aqueles tratados rotineiramente na unidade de hemodiálise de nossa universidade. Pacientes portadores de DRC em programa de hemodiálise de manutenção por pelo menos 1 mês que aceitaram ser submetidos ao ecocardiograma foram considerados elegíveis. Os critérios de exclusão foram: malignidades, infecção ativa, presença de ritmo cardíaco não sinusal, derrame pericárdico e evidências de doença valvular cardíaca significativa (presença de prótese valvar, qualquer grau de estenose mitral ou aórtica e grau maior do que discreto de insuficiência mitral ou aórtica ou tricúspide). O comitê de ética em pesquisa de nossa instituição aprovou o protocolo do estudo e consentimento informado foi obtido de todos os pacientes. Todos os indivíduos foram submetidos à HD em máquinas de diálise Altra Touch (Althin, Miami, Florida, FI, USA) com dialisador de acetato celulose regulado com fluxo de sangue mínimo de 200 ml/minuto e fluxo do dialisato de 300 a 400 ml/minuto contendo composição padrão. A estimativa do “peso seco”, visando o montante de volume a ser retirado por ultrafiltração, é feita rotineiramente em nossa instituição por meio de sinais clínicos de hidratação, comportamento da pressão arterial durante a sessão e aferição periódica da bioimpedância¹⁷. Medimos pressão arterial sistólica

e diastólica, frequência cardíaca, peso e altura no momento do exame. A superfície corpórea foi calculada de acordo com a equação simplificada de Mosteller ($0,20247 \times \text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}$)¹⁸. O índice de massa corpórea foi calculado pela divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m), considerando-se obesidade quando > 30 .

Doppler ecocardiograma

Todos os exames foram realizados por examinador único (S.H.B.) em dia interdialítico (somente terça ou quinta-feira) com horário marcado entre 12 e 18 horas, como previamente recomendado ¹⁹. Utilizamos ecocardiógrafo HDI 3000 (ATL-Philips Ultrasound Systems, Bothell, Washington, EUA) equipado com transdutor de 2,5 –4 MHz , capaz de operar com imagem fundamental e segunda harmônica, para realizar estudo aos modos M, bidimensional e Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual). De acordo com a convenção de Penn²⁰, as seguintes medidas lineares foram obtidas ao modo M: espessura do septo interventricular, espessura da parede posterior, diâmetro diastólico final e diâmetro sistólico final do VE. O limite superior do diâmetro diastólico final foi definido em 55 mm. A massa do VE foi obtida por meio da equação de Devereux²¹ e indexada pela altura em metros elevada à potência de 2,7, diagnosticando hipertrofia quando o índice de massa do VE (IMVE) foi maior que $51 \text{ g/m}^{2,7}$ ²². Para a definição do padrão geométrico do VE, calculamos a espessura relativa de parede pela fórmula: $(2 \times \text{espessura média da parede}) / \text{diâmetro diastólico final do VE}$; onde espessura média = $(\text{espessura do septo interventricular} + \text{espessura da$

parede posterior na diástole)/2. O valor de referência foi 0,45, separando hipertrofia excêntrica (abaixo de 0,45) da concêntrica (acima de 0,45)²³. Quando IMVE estava normal e espessura relativa aumentada, classificamos como remodelamento concêntrico²³. A função sistólica do VE foi analisada pelo cálculo da fração de ejeção pelo método de Teichholz²⁴ cujo limite inferior foi definido em 50%. As velocidades do fluxo transvalvar mitral foram registradas no corte apical de 4 câmaras com a amostra do Doppler pulsátil posicionada entre as extremidades das cúspides da válvula mitral, solicitando-se ao paciente respiração calma e controlada. De acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia²⁵, medimos as velocidades de enchimento rápido precoce (E), velocidade de contração atrial (A), relação E/A e o intervalo de tempo de desaceleração da onda E (TD). O TD < 140 ms, associado com padrão de enchimento restritivo, foi classificado como anormal²⁶. As velocidades do anel mitral ao Doppler tecidual foram registradas no corte apical de 4 câmaras com uma amostra de volume de 1 a 2 mm na junção das paredes septal²⁷ e lateral²⁸ do VE com o anel mitral. Determinamos a velocidade diastólicas precoce (E') e tardia (A') do anel, além das relações E'/A' e E/E'. Disfunção diastólica foi definida como: (1) E/A < 1 (alteração do relaxamento); (2) E/A > 2 (fluxo restritivo); (3) E/A entre 1 e 2 em associação à E/E' > 10 (pseudonormalização)²⁹. O tamanho do AE foi avaliado pela dimensão anteroposterior ao modo M (anormal quando > 40 mm), como previamente recomendado³⁰; e pelo cálculo do volume de AE por meio da planimetria bidimensional usando a técnica de Simpson biplanar⁹, no quadro precedente à abertura da valva mitral. O IVAE foi obtido pela razão entre o volume

de AE e a superfície corpórea¹², sendo que valores acima de 32 ml/m² têm sido indicativos de maior risco cardiovascular^{11, 13, 14}. Todas as medidas Doppler ecocardiográficas apresentadas no estudo correspondem à média de 3 ciclos cardíacos.

Análise estatística

Os resultados estão expressos como média e desvio padrão (para variáveis contínuas com distribuição paramétrica), mediana (para variáveis contínuas com distribuição não paramétrica) e porcentagem (para variáveis categóricas). De acordo, a comparação dos valores numéricos entre grupos diferentes foi realizada pelo teste t de Student não pareado, Mann-Whitney ou qui-quadrado. O valor prognóstico independente do IVAE foi testado pela análise multivariada de sobrevida de Cox. Para selecionar as variáveis para a análise do risco proporcional, procedemos inicialmente comparações entre os grupos com e sem o desfecho do estudo. Incluímos especificamente a relação E/E' no modelo devido a estudo prévio apontando associação deste índice com maior mortalidade em candidatos ao transplante renal³¹. Os preditores univariados significativos foram adicionados ao modelo de Cox (entrada e retenção com significância de 0,1 e 0,05, respectivamente) em vários estágios, simulando o raciocínio clínico. Assim, o primeiro passo utilizou variáveis clínicas e bioquímicas como fatores de risco basais. Em seguida, variáveis Doppler ecocardiográficas tradicionais foram adicionadas. Finalmente, os últimos passos consistiram na introdução seqüencial da relação E/E' e do IVAE como variáveis contínuas. O valor incremental no poder

preditivo de cada estágio do modelo foi examinado pela mudança no valor do qui-quadrado. Construímos curvas de Kaplan-Meier para O IVAE como variável categórica adotando valor de partição de 32 ml/m². O nível de significância estatística foi definido como $p < 0.05$. Empregamos o programa estatístico "SPSS 13.0 for Windows" (SPSS INC, Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Avaliamos 131 indivíduos. Nove pacientes foram excluídos (três por arritmias, três por insuficiência mitral importante, um por estenose aórtica, um por estenose mitral, um por derrame pericárdico), e quatro pacientes mudaram de cidade e perderam o seguimento. As características demográficas, clínicas, bioquímicas e Doppler ecocardiográficas dos 118 remanescentes, que formaram a população do estudo, estão expostas na tabela 1. Nosso grupo consistiu de 64 homens e 54 mulheres, com idade média de 48 ± 15 anos e duração mediana em HD de 22 meses (1-120). A etiologia da DRC foi atribuída à nefroesclerose hipertensiva (40%), glomerulonefrite crônica (24%), nefropatia diabética (19%), rim policístico (8%), pielonefrite crônica (6%), e outras afecções (3%). A maioria dos pacientes (76%) estava em uso de medicação anti-hipertensiva, em especial os inibidores da enzima conversora (45%), betabloqueadores (19%), alfabloqueadores (13%), antagonistas dos canais de cálcio (13%) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (10%), isolados ou em associação.

Doença cardiovascular prévia

Quarenta e oito pacientes (41%) tinham cardiopatia prévia (insuficiência cardíaca em 32%, infarto em 5% e angina em 3%). Além disto, 2% tinham história de acidente vascular cerebral e nenhum tinha insuficiência arterial periférica. Obesidade foi constatada em 11%.

Alterações Doppler ecocardiográficas

A figura 1 demonstra a prevalência das principais alterações ecocardiográficas observadas em nosso grupo. A dilatação do VE esteve presente em 26 pacientes (22%), hipertrofia em 106 (90%), disfunção sistólica em 21 (18%) e disfunção diastólica em 96 (81%). De acordo com a espessura relativa da parede, a modificação geométrica mais freqüente foi hipertrofia concêntrica (77%), seguida de hipertrofia excêntrica (13%) e remodelamento concêntrico (4%). Somente 6% tinham geometria normal do VE. A dilatação do AE foi diagnosticada ao modo M em 32 indivíduos (27%). O IVAE médio foi $34 \pm 15 \text{ ml/m}^2$ (mediana 31, variação de 17-89), e o valor acima de 32 ml/m^2 foi encontrado em 50% da população estudada.

Prognóstico

Durante o seguimento médio de 19 ± 8 meses, houve 20 óbitos e 17 eventos cardiovasculares não fatais, conferindo uma taxa global de desfechos de 31%. As

mortes foram atribuídas a causas cardiovasculares (12 óbitos; sendo sete por infarto agudo do miocárdio, quatro por morte súbita e um por acidente vascular cerebral hemorrágico) e infecciosas (oito). Entre os eventos cardiovasculares não fatais, houve três por angina, um por infarto agudo do miocárdio, 10 internações por insuficiência cardíaca descompensada e três casos de acidente vascular cerebral isquêmico. A tabela 2 mostra as diferenças entre os subgrupos com e sem desfecho. Os pacientes que sofreram os eventos do estudo eram mais velhos (56 ± 15 contra 45 ± 13 anos, $p < 0,001$); estavam por mais tempo sob HD (mediana de 24 contra 11 meses, $p = 0,014$); tinham maior prevalência de sexo masculino (67% contra 48%, $p = 0,047$), cardiopatia prévia (soma de insuficiência cardíaca, infarto e angina: 73% contra 12%, $p < 0,001$) e diabetes (35% contra 12%, $p = 0,004$); além de menor dosagem de albumina ($3,4 \pm 0,4$ contra $3,9 \pm 0,6$, $p = 0,02$). Não houve diferenças no índice de massa corpórea ($p = 0,5$), pressão arterial sistólica ($p = 0,7$), pressão arterial diastólica ($p = 0,8$), hemoglobina ($p = 0,2$) e produto cálcio-fósforo ($p = 0,4$). Ao ecocardiograma, o subgrupo de pacientes com desfecho tinha maior diâmetro diastólico do VE (53 ± 6 contra 48 ± 7 mm, $p < 0,001$), IMVE (109 ± 44 contra 85 ± 34 g/m^{2.7}, $p = 0,002$), dimensão anteroposterior do AE (39 ± 6 contra 34 ± 6 mm, $p = 0,001$) e IVAE (42 ± 15 contra 30 ± 14 ml/m², $p < 0,001$). Em concordância, a fração de ejeção foi menor e E/E' foi maior naquele subgrupo (57 ± 9 contra 64 ± 6 %, $p < 0,001$; e 13 ± 4 contra 8 ± 4 , $p < 0,001$). A frequência de TD < 140 ms foi similar entre os subgrupos ($p = 0,2$), mas houve tendência estatística para TD mais curto em pacientes com desfechos (175 ± 51 contra 197 ± 62 ms, $p = 0,05$). Após a seleção dos preditores significativos (tabela 2), o modelo clínico básico incluiu idade, sexo masculino, cardiopatia

prévia, diabetes, tempo de duração em HD e albumina. Em seguida, adicionamos fração de ejeção, IMVE e TD ao modelo, seguidos de E/E' e, finalmente, o IVAE. Para evitar colinearidade estatística, procuramos não utilizar variáveis correlacionadas como, por exemplo, o diâmetro diastólico final do VE que participa no cálculo da fração de ejeção e do IMVE.

Os preditores independentes do prognóstico, com as respectivas "*hazard ratio*" e 95% de intervalo de confiança (IC) estão listados na tabela 3. Fração de ejeção, IMVE e E/E' não foram preditores independentes do desfecho depois que o IVAE foi adicionado à análise. No modelo final, O IVAE foi o único preditor ecocardiográfico independente de morte e eventos cardiovasculares não fatais combinados, associando-se a "*hazard ratio*" de 1,03 por ml/m² (95% de IC, 1,01-1,05, p=0,014) a partir de 32 ml/m². Entre as demais variáveis, cardiopatia prévia e tempo de duração em HD (acima de 21 meses) atingiram significância estatística. O valor incremental fornecido ao modelo pelo IVAE pode ser visto na figura 2 (o valor do qui-quadrado aumentou de 69 para 77 no passo final, p=0,02). A taxa de desfecho foi significativamente maior naqueles com IVAE > 32 ml/m² em comparação ao subgrupo com IVAE ≤ 32 ml/m² (51 % contra 12 %, respectivamente, p<0,001). A figura 3 mostra as curvas ajustadas de Kaplan-Meier para sobrevida livre do desfecho usando o valor de partição de 32 ml/m². A sobrevida anual livre de eventos foi estimada em 98 % para indivíduos com IVAE ≤ 32 ml/m² contra 79 % naqueles com IVAE > 32 ml/m² (p<0,001). A tabela 4 enumera as principais características clínicas, Doppler ecocardiográficas e bioquímicas de acordo com este valor de partição. Os pacientes com IVAE > 32

ml/m² tiveram maior prevalência do sexo masculino, insuficiência cardíaca e alterações ecocardiográficas do VE, como hipertrofia, disfunção sistólica e aumento de E/E'. Em contraste, não houve diferenças na idade, parâmetros bioquímicos e prevalência de hipertensão arterial, diabetes e obesidade. A taxa de mortalidade foi mais alta naqueles com IVAE > 32 ml/m² (30,5% contra 3,4%, p<0,001). Houve somente 2 mortes entre 59 pacientes com IVAE ≤ 32 ml/m², o que contrastou com as 18 mortes observadas nos 59 pacientes com IVAE > 32 ml/m².

DISCUSSÃO

A avaliação ecocardiográfica do AE e sua relação com o risco cardiovascular têm sido revalorizadas nos últimos anos. O principal achado do presente estudo é que o IVAE é capaz de prover informação prognóstica independente e incremental aos dados clínicos e ecocardiográficos tradicionais na população de pacientes de HD. De todos os parâmetros ecocardiográficos avaliados, o IVAE teve o melhor desempenho para prever o curso clínico deste grupo, reconhecidamente de alto risco cardiovascular. A massa ventricular esquerda, comprovadamente um robusto marcador de mortalidade nesta população^{4, 6}, não foi preditor independente do desfecho quando o IVAE foi incluído na análise. A presença do IVAE aumentado foi também superior a outros indicadores de risco, como a fração de ejeção e o TD. Este achado corrobora relatos prévios apontando o IVAE como parâmetro mais eficaz que a análise da

função sistólica na predição da mortalidade em pacientes após infarto agudo do miocárdio^{13, 14} e com miocardiopatia dilatada^{15, 16}.

Algumas especulações podem ser feitas para entender o extraordinário poder prognóstico do IVAE. Sabe-se que existe uma correlação positiva entre o tamanho do AE e as propriedades passivas do VE³². A deterioração progressiva das propriedades diastólicas do miocárdio gera elevação das pressões de enchimento do VE. Conseqüentemente, a pressão no AE sobe, gerando aumento do volume da câmara³². Portanto, é bastante provável que o tamanho do AE funcione como marcador da cronicidade da disfunção diastólica. Em concordância com esta proposição, relatamos recentemente que o IVAE é menos sensível às alterações agudas da pré-carga que os parâmetros derivados do Doppler pulsátil do fluxo mitral³³. Adicionalmente, demonstramos que o IVAE tem correlação com a gravidade da disfunção diastólica em pacientes de HD³⁴ e possui o melhor desempenho na detecção da pseudonormalização do fluxo mitral em comparação com diversos índices previamente testados³⁵. Assim, opondo-se aos índices Doppler ecocardiográficos derivados do fluxo mitral, reconhecidamente volume-dependentes e fornecedores de informação momentânea a respeito do enchimento ventricular^{33, 36}, o IVAE parece funcionar como um marcador mais estável da função diastólica, relacionado à "bagagem" cardiovascular adquirida ao longo do tempo. Isto pode explicar também sua superioridade preditiva sobre a relação E/E' , índice não invasivo de maior confiabilidade na estimativa da pressão diastólica final do VE^{31, 37}, mas responsivo às modificações agudas da pré-carga.

É provável que em coortes clínicas, com significativa prevalência de doença cardiovascular, a dilatação atrial esquerda possa representar não só a disfunção

diastólica de longo prazo, mas também o resultado da ação de outros fatores que implicam pior prognóstico. Em estudo utilizando modelo experimental em insuficiência cardíaca, Khan e colaboradores³⁸ demonstraram a instalação de remodelamento no AE semelhante ao que ocorre na câmara ventricular. A ativação neuro-humoral provoca alterações de matriz extracelular, hipertrofia dos miócitos atriais, estabelecimento de fibrose e desencadeamento de progressiva dilatação do átrio esquerdo³⁸. A partir das evidências acumuladas, é razoável interpretar um AE cronicamente dilatado como a expressão do ônus da disfunção diastólica e do remodelamento em pacientes com ritmo sinusal e sem valvopatia mitral significativa.

Recentemente, Tripepi e colaboradores³⁹ publicaram um estudo prospectivo semelhante, no qual analisaram 199 pacientes em HD e 50 em diálise peritoneal, encontrando associação independente do IVAE com a função diastólica e maior mortalidade geral. Este estudo sugeriu que a indexação do volume de AE pela altura elevada à potência de 2,7 adicionou informação prognóstica e foi superior à indexação pela superfície corpórea. Conduzimos nosso estudo usando a abordagem da superfície corpórea devido a um estudo populacional prévio (mais de 2000 pacientes) que mostrou que o ajuste para o tamanho corporal usando a altura não foi capaz de anular a influência do gênero no tamanho do átrio, enquanto com a superfície corpórea isto ocorreu¹². Além do mais, a indexação para a altura elevada à potência de 2,7 foi descrita por de Simone e colaboradores²² levando em conta a geometria do VE, não tendo sido validada para o AE. Finalmente, é importante lembrar que o método de indexação baseado

na altura foi superior ao da superfície corpórea para prever mortalidade geral, mas não para a incidência de eventos cardiovasculares³⁹.

Limitações

Nenhum dos pacientes incluídos tinha alteração da contratilidade segmentar em regiões basais do VE, mas 8% apresentavam antecedente de doença arterial coronariana. Para otimizar a acurácia na avaliação da função diastólica global pelo Doppler tecidual, utilizamos o valor médio de E' obtido em ambos os lados do anel²⁹. O cálculo da fração de ejeção foi baseado em medidas lineares e não técnica bidimensional planimétrica. Entretanto, como outros estudos não foram capazes de demonstrar superioridade da fração de ejeção por planimetria sobre o IVAE na avaliação prognóstica^{14, 16}, e tendo em vista o número relativamente pequeno de pacientes com antecedente de insuficiência coronariana em nossa amostra, é improvável que nosso resultado final tenha sido comprometido. Pacientes com arritmia e valvopatia significativa foram excluídos de nossa análise, o que elimina fatores de confusão, mas pode ter tornado nossa amostra menos representativa da totalidade da população em HD.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o IVAE foi preditor independente do prognóstico em pacientes recebendo terapia renal substitutiva por HD, fornecendo informação complementar aos dados clínicos e ecocardiográficos tradicionais. Nossa proposição final é que o IVAE seja incorporado à avaliação de rotina deste grupo

de pacientes para melhor estratificação do risco cardiovascular, visando à redução da morbimortalidade.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos Alexandre Bignelli, Simone Gonçalves e Marcio Misocami pela colaboração no recrutamento dos pacientes.

LEGENDAS

Figura 1. Porcentagens das principais alterações da anatomia e função do ventrículo esquerdo encontradas ao ecocardiograma. VE, ventrículo esquerdo.

Figura 2. Valor incremental do índice do volume de átrio esquerdo (IVAE) na predição do prognóstico. Dados ecocardiográficos tradicionais incluem índice de massa ventricular esquerda, fração de ejeção e tempo de desaceleração. E/E', razão entre a velocidade de enchimento precoce transvalvar mitral e a velocidade diastólica precoce do anel mitral.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de desfecho baseadas no valor de partição do índice do volume de átrio esquerdo (IVAE) de 32 ml/m² (p<0,001).

Tabela 1. Principais características basais da população do estudo.

	Total (n=118)
Idade (anos)	48 ± 15
Gênero masculino (%)	54
Índice de massa corpórea	24 ± 5
Duração da diálise (meses)	22*
PA sistólica (mmHg)	140 ± 25
PA diastólica (mmHg)	86 ± 12
Cardiopatia prévia (%)	41
Diabetes mellitus (%)	19
Hemoglobina (g/dl)	10,8 ± 3,1
Albumina (mg/L)	3,8 ± 0,6
Produto Ca x P	51 ± 22
DDVE (mm)	50 ± 7
IMVE (g/ m^{2,7})	93 ± 39
Porcentual da fração de ejeção	61 ± 8
Átrio esquerdo	
Dimensão anteroposterior (mm)	36 ± 6
IVAE (ml/m ²)	34 ± 15
Doppler	
E/A	1,0 ± 0,7
TD (ms)	190 ± 9
E/E'	10 ± 4
Dados apresentados em média ± DP, porcentagens ou mediana com variação. PA, pressão arterial; Ca x P, cálcio fósforo; DDVE, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; IMVE, índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE, índice do volume de átrio esquerdo; E, velocidade de enchimento precoce transvalvar mitral; A, velocidade de contração atrial transvalvar mitral; TD, tempo de desaceleração; E/E', razão entre E e a velocidade diastólica precoce do anel mitral. *-mediana.	

Tabela 2. Comparação das características demográficas, clínicas, bioquímicas e Doppler ecocardiográficas de pacientes com e sem o desfecho do estudo.

	Sem desfecho (n=81)	Com desfecho (n=37)	Valor de p
Idade (anos)	45 ± 13	56 ± 15	<0,001
Gênero masculino (%)	48	67	0,047*
IMC	24 ± 6	25 ± 5	0,5
Duração da diálise(meses)	11	24	0,014†
Diabetes (%)	12	35	0,004*
Cardiopatia prévia (%)	12	73	<0,001*
PA sistólica (mmHg)	152 ± 26	148 ± 24	0,7
PA diastólica (mmHg)	88 ± 12	86 ± 11	0,8
Hemoglobina (g/dl)	11±3,3	10±2,1	0,2
Produto Ca x P	49 ± 22	56 ± 18	0,2
Albumina (mg/L)	3,9 ± 0,6	3,4 ± 0,4	0,02
DDVE (mm)	48 ± 7	53 ± 6	<0,001
Dilatação do VE (%)	15	30	0,05*
Porcentual da fração de ejeção	64 ± 6	57 ± 9	<0,001
IMVE (g/ m ^{2,7})	85 ± 34	109 ± 44	0,002
E/A	0,98 ± 0,4	1,5 ± 1	0,01
TD (ms)	197 ± 62	175 ± 51	0,05
TD < 140 ms (%)	14	24	0,18*
E'/A'	0,79 ± 0,3	0,80 ± 0,3	0,7
E/E'	8 ± 4	13 ± 4	<0,001
E/E' > 15 (%)	17	33	0,02*
DAE (mm)	34 ± 6	39 ± 6	0,001
Dilatação do AE ao modo M (%)	22	38	0,08*
IVAE (ml/m ²)	30 ± 14	42 ± 15	<0,001
IVAE > 32ml/m ² (%)	36	81	<0,001*

Dados em média ± DP, porcentagens ou mediana. IMC, índice de massa corpórea; PA, pressão arterial; Ca x P, cálcio fósforo; DDVE, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; IMVE, índice de massa do ventrículo esquerdo; E/A, razão entre as velocidades de enchimento precoce e de contração atrial do fluxo transvalvar mitral; TD, tempo de desaceleração; E'/A', razão entre as velocidades diastólica precoce e tardia do anel mitral; DAE, dimensão anteroposterior do átrio esquerdo (AE); IVAE, índice do volume de AE. *-porcentagens comparadas por análise de chi-quadrado; †- medianas comparadas por teste de Mann-Whitney; médias comparadas por test t de Student para os demais.

Tabela 3. Preditores independentes do prognóstico pela análise multivariada de Cox.

	HR	IC 95%	Valor de p
Cardiopatía prévia	1,91	1,79-1,96	< 0,001
Duração da diálise (por mês)	1,03	1,01-1,04	0,006
IVAE (por ml/m²)	1,03	1,01-1,05	0,014

HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; IMVE, índice de massa do ventrículo esquerdo; FE, fração de ejeção; TD, tempo de desaceleração; E/E', razão entre a velocidade de enchimento precoce transvalvar mitral e a velocidade diastólica precoce do anel mitral.

Table 4: Principais características clínicas, Doppler ecocardiográficas e bioquímicas de acordo com o IVAE.

Variável	IVAE ≤ 32 ml/m ²	IVAE > 32 ml/m ²	Valor de p
Número de pacientes	59	59	
Idade (anos)	46 $\pm$ 14	51 $\pm$ 15	0,09
Gênero masculino (%)	44	67	<0,05
Diabetes mellitus (%)	14	27	0,1
Hipertensão arterial (%)	50	50	0,7
Cardiopatia prévia (%)	12	56	<0,001
Infarto do miocárdio (%)	1,5	9,6	0,09
Angina (%)	1,5	5,8	0,4
Insuficiência cardíaca (%)	14	56	<0,001
Obesidade (%)	12	11	0,9
Hipertrofia do VE (%)	82	100	<0,001
Disfunção sistólica (%)	6	30	<0,01
Disfunção diastólica (%)	68	73	0,68
Hemoglobina (g/dl)	11,3 $\pm$ 3,6	10,2 $\pm$ 2	0,1
Albumina (mg/L)	3,9 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 0,6	0,9
Produto Ca x P	48 $\pm$ 14	55 $\pm$ 29	0,2
E/A	0,93 $\pm$ 0,4	1,44 $\pm$ 0,9	<0,01
TD (ms)	192 $\pm$ 53	188 $\pm$ 67	0,7
E' (cm/s)	9,3 $\pm$ 2,8	7,6 $\pm$ 1,6	<0,01
E/E'	7,9 $\pm$ 2,6	12 $\pm$ 4	<0,01

Dados apresentados em média $\pm$ DP, porcentagens ou mediana com variação. VE, ventrículo esquerdo; Ca x P, cálcio fósforo; E, velocidade de enchimento precoce transvalvar mitral; A, velocidade de contração atrial transvalvar mitral; TD, tempo de desaceleração; E', velocidade diastólica precoce do anel mitral.

Figura 1.

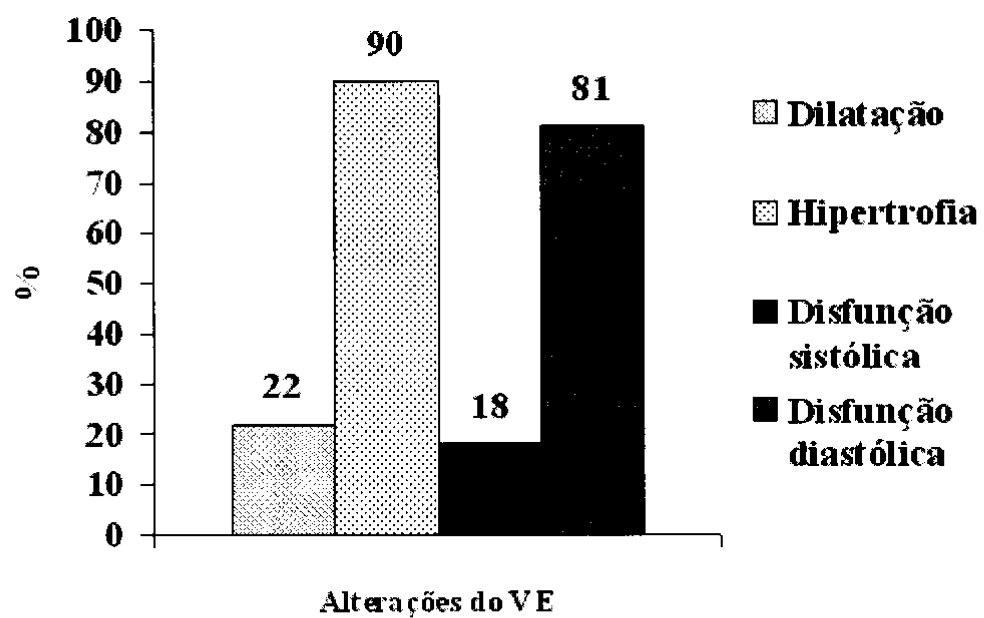


Figura 2.

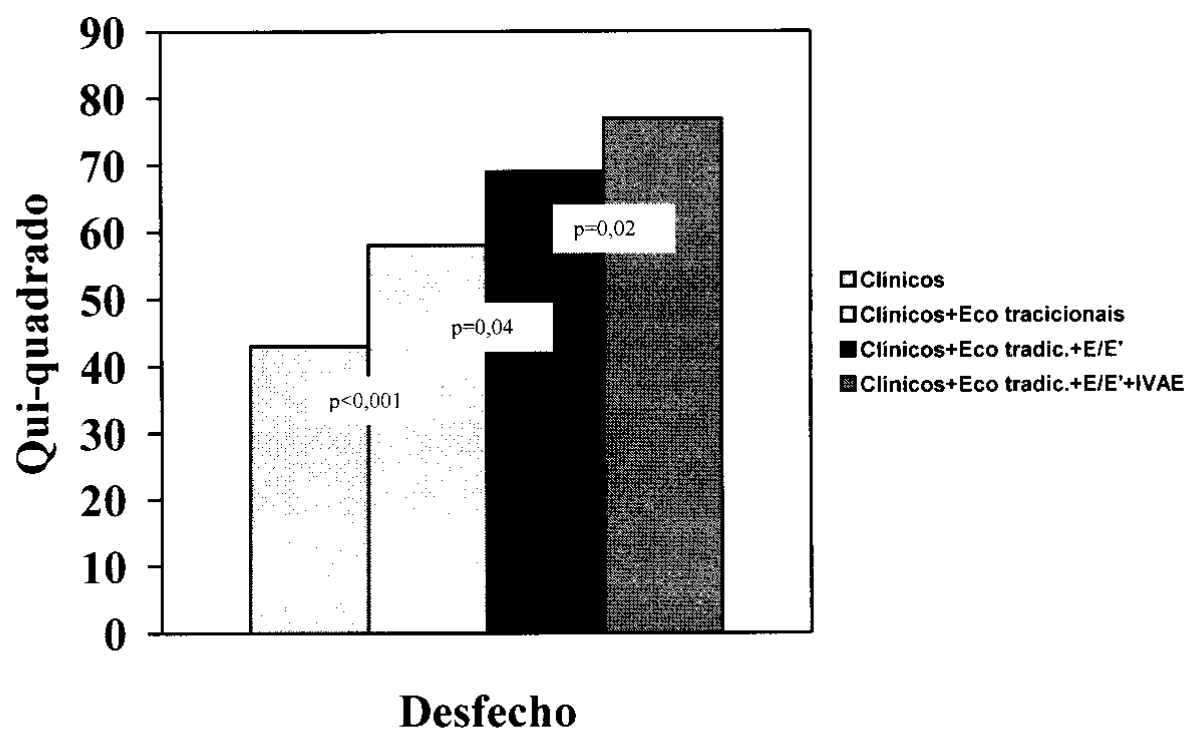
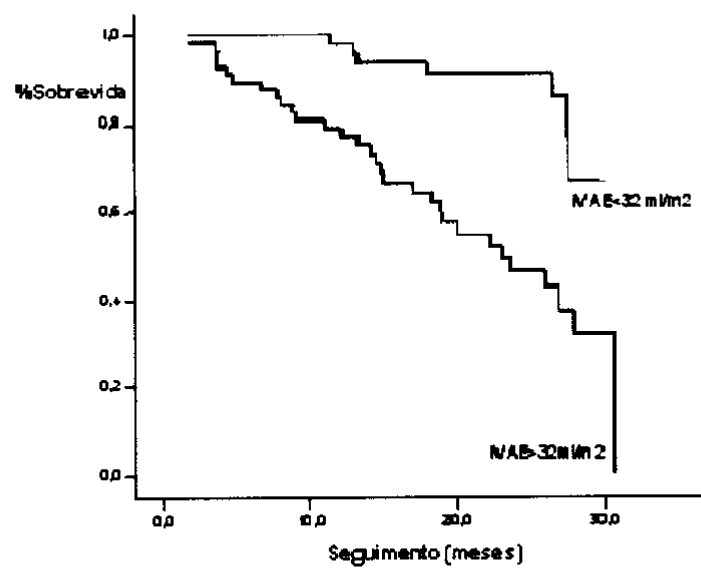


Figura 3.



REFERÊNCIAS

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-69.
2. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16:85-94.
3. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1927-39.
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47:186-92.
5. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 1:29-36.
6. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36:286-90.
7. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47:884-90.
8. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1029-37.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-63.

10. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8:37-47.
11. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90:1284-9.
12. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1036-43.
13. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2207-12.
14. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:327-34.
15. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1425.
16. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94:760-3.
17. Pecoits-Filho R, Goncalves S, Barberato SH, et al. Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure. *Blood Purif* 2004; 22:285-92.
18. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317:1098.
19. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49:1428-34.
20. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-8.

21. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-8.
22. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1251-60.
23. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987; 75:126-33.
24. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37:7-11.
25. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:167-84.
26. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:736-60.
27. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:927-31.
28. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527-33.
29. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:290-7.

30. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-83.
31. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predicts mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:266-73.
32. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 2003; 98:975-94.
33. Barberato SH, Mantilla DE, Misocami MA, et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 2004; 94:1208-10.
34. Barberato SH, Riella MC, Pecoits Filho R. Relação entre a função diastólica do ventrículo esquerdo e o índice do volume de átrio esquerdo em pacientes de hemodiálise. *Rev Bras Ecocardiogr* 2005; 3: 15-22.
35. Barberato SH and Pecoits Filho R. Usefulness of left atrial volume for the differentiation of normal from pseudonormal diastolic function pattern in hemodialysis patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; *in press*.
36. Barberato SH, Pecoits Filho R. Influência da redução da pré-carga sobre o índice de desempenho miocárdico e outros parâmetros Doppler ecocardiográficos da função ventricular esquerda. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86:425-431.
37. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
38. Khan A, Moe GW, Nili N, et al. The cardiac atria are chambers of active remodeling and dynamic collagen turnover during evolving heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:68-76.

39. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Hypertens* 2006; 24:1173-80.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo dos anos, a ecocardiografia acrescentou conhecimento à estratificação de risco dos pacientes com doença renal crônica terminal em hemodiálise de manutenção. Tanto a avaliação da geometria^{3, 14, 15} quanto da função sistólica^{16, 62} do ventrículo esquerdo são capazes de agregar informação à avaliação clínica e laboratorial nestes indivíduos. Entretanto, a avaliação da função diastólica foi limitada pela influência das condições de carga sobre os índices convencionais derivados do Doppler transvalvar mitral^{18, 20}. Embora as velocidades do fluxo mitral sejam úteis em várias circunstâncias clínicas na população geral, como nos pacientes com fração de ejeção diminuída, estes parâmetros são menos confiáveis quando a função sistólica é normal, as pressões de enchimento são aumentadas e variações volêmicas frequentes ocorrem^{2, 63}. Consideramos importante estudar adequadamente a função diastólica de pacientes em hemodiálise, pois este dado foi de utilidade prognóstica em outras populações clínicas de alto risco cardiovascular^{12, 61, 64}. Novos métodos de avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo surgiram nos últimos anos em meio a especulações de menor vulnerabilidade à pré-carga^{21, 23, 29, 35, 36}.

Esta tese nasceu da necessidade de, em primeiro lugar, testar a influência da pré-carga sobre estes índices; e em segundo lugar, aplicá-los na estratificação do risco cardiovascular de renais crônicos em hemodiálise de manutenção. Em termos gerais, os artigos 1 e 2 investigaram a suscetibilidade dos novos índices à redução da pré-carga, enquanto o artigo 3 avaliou a relação dos índices entre si e com outros parâmetros tradicionais da função diastólica. O artigo 4 abordou tema problemático no estudo da função diastólica de pacientes hemodialíticos, a pseudonormalização do fluxo mitral. Finalmente, o estudo 5 examinou o valor prognóstico do Doppler tecidual e do volume de átrio esquerdo na evolução clínica dos pacientes de hemodiálise.

O primeiro estudo desta tese procurou testar uma hipótese levantada na literatura relacionada à diastologia^{35, 36}, mas não comprovada em um cenário clínico conhecido, formulando a seguinte pergunta: se a dilatação do átrio

esquerdo demonstra a cronicidade da disfunção diastólica, então o volume de átrio esquerdo é menos volume-dependente do que as velocidades do Doppler mitral? O artigo 1 analisou o efeito da redução aguda da pré-carga mediada por uma sessão de hemodiálise no volume de átrio esquerdo, em comparação aos índices derivados do fluxo transvalvar mitral (velocidades E, A e relação E/A) e Doppler tecidual do anel mitral (velocidades E', A' e relação E/E'). Demonstramos que, apesar do índice do volume de átrio esquerdo ter variado com a abrupta redução da volemia, a magnitude da mudança foi menor do que com os parâmetros do fluxo mitral. Além disto, enquanto a relação E/A apontava para pseudonormalização do fluxo mitral em situação pré-diálise, o índice do volume de átrio esquerdo se mostrou indicativo de disfunção diastólica tanto antes quanto depois do procedimento. Isto está em concordância com a hipótese de que o volume de átrio esquerdo registra a "história" das pressões de enchimento aumentadas do ventrículo esquerdo, sendo um método eficaz para diagnosticar disfunção diastólica de longa duração. Por outro lado, E' e A' não tiveram variação significativa com o ultrafiltrado obtido. Inserindo nossos achados no contexto das evidências existentes na literatura, é razoável concluir que as velocidades diastólicas derivadas do Doppler tecidual do anel mitral (E' e A') são "relativamente" independentes da pré-carga, o que credencia o método como a melhor técnica não invasiva para se avaliar a fisiologia da diástole na prática clínica contemporânea. A ausência de resposta do método à queda do volume circulante nos artigos 1 e 2 está em concordância com estudo prévio de Graham e colaboradores²⁹. Estes pesquisadores sugeriram que quando a perda volêmica durante uma sessão de hemodiálise fica restrita a certos limites "fisiológicos", ou seja, não capazes de gerar alterações significativas de frequência cardíaca e pressão arterial, o Doppler tecidual é imune às variações da pré-carga. Embora o método forneça informações mais confiáveis a respeito do relaxamento miocárdico do que os índices derivados do Doppler pulsátil mitral convencional, ainda assim pode sofrer variações decorrentes de grandes perdas volêmicas, denominadas "não fisiológicas". A excessiva redução do volume sanguíneo circulante é capaz de desencadear taquicardia reflexa em alguns pacientes, o que pode precipitar

isquemia em portadores de insuficiência coronariana prévia, com subsequente alteração aguda do relaxamento ventricular e variação real nas velocidades aferidas pelo método³¹. Por outro lado, no artigo 2, avaliamos pacientes hemodialíticos antes e depois de uma sessão de ultrafiltração com o objetivo de analisar os efeitos da redução aguda da pré-carga sobre o índice de desempenho miocárdico, ou índice de Tei. Encontramos aumento significativo do índice de Tei, secundário ao prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico e encurtamento do tempo de ejeção, sem variação no tempo de contração isovolumétrico. Comprovamos, assim, que o índice de Tei é afetado pela alteração da pré-carga induzida pela sessão de hemodiálise, assim como as velocidades derivadas do Doppler transvalvar mitral. Tais achados vêm corroborar a conhecida suscetibilidade dos intervalos de tempo às variações da pré-carga^{56, 65} e estão em concordância com estudo prévio⁶⁶, que também objetivou avaliar o impacto das alterações da pré-carga na estimativa do índice de Tei. Avaliando apenas pacientes com fração de ejeção normal, estes autores também encontraram aumento do índice de Tei (à custa do prolongamento do intervalo intermitral e do encurtamento do tempo de ejeção). Interessante destacar que, ao avaliarem em grupos conforme a magnitude da perda de peso, se $\geq 1,5$ kg ou $< 1,5$ kg, encontraram mudança do índice de Tei somente no primeiro grupo. Em nossa amostra, todos os pacientes tinham hipertrofia miocárdica e disfunção diastólica; e três pacientes apresentavam disfunção sistólica associada. Portanto, o índice de Tei também se mostrou suscetível à redução da pré-carga em uma amostra mista, mais representativa da população de pacientes de hemodiálise, contendo portadores de disfunção diastólica e sistólica, semelhante ao que havia sido demonstrado no estudo anterior. Esta variação parece depender da quantidade de volume retirado, qualquer que seja a função sistólica basal. Ao se avaliar o valor absoluto do índice de Tei em um dado paciente em hemodiálise de manutenção para se estimar o desempenho miocárdico global, deve-se interpretá-lo com parcimônia, correlacionando temporalmente com a sessão dialítica. O aumento do seu valor após a ultrafiltração pode ser erroneamente interpretado como piora no desempenho miocárdico, fato que pode ser refutado pela melhora nos índices de

função sistólica observado em nosso estudo. Concluimos que, assim como outros parâmetros derivados do Doppler transvalvar mitral, este índice pode ser afetado por alterações do volume circulante mediadas pela hemodiálise. Tal suscetibilidade à pré-carga, aliada à presença de fração de ejeção relativamente preservada na maioria dos pacientes de hemodiálise, sugerem que o índice de Tei pode não retornar máxima informação prognóstica neste cenário clínico em particular.

O comportamento peculiar em relação à pré-carga demonstrado no artigo 1 implica importante aplicabilidade prática para o Doppler tecidual e o índice do volume de átrio esquerdo em Nefrologia e Cardiologia. Ambos os métodos são relativamente irresponsivos às condições de carga, podendo ser úteis para avaliar a função diastólica de pacientes cujo ventrículo esquerdo depende de altas pressões de enchimento para adequar o débito cardíaco. Inúmeras doenças cardíacas levam, em sua fase final, a este mecanismo, como ocorre nas miocardiopatias com insuficiência cardíaca congestiva. Extrapolando tais achados para uma situação clínica cotidiana, como a administração de diuréticos endovenosos no tratamento de um paciente edemaciado, é de se esperar maior confiabilidade na avaliação ecocardiográfica da função diastólica por meio de dados provenientes do Doppler tecidual do anel mitral e volume de átrio esquerdo. Voltando ao contexto do paciente de hemodiálise, estes dois métodos podem interrogar a função diastólica em qualquer momento do seguimento clínico, seja antes ou depois da sessão de hemodiálise, auxiliando no diagnóstico diferencial de renais crônicos com sintomatologia de insuficiência cardíaca. Do ponto de vista clínico, pode ser duvidoso distinguir pura sobrecarga de volume de uma piora súbita da função diastólica durante um episódio agudo de dispnéia. Enquanto o índice do volume de átrio esquerdo e a velocidade diastólica E' ao Doppler tecidual são parâmetros relativamente volume-independentes, a relação E/E' pode ser influenciada por retenção de fluido e hipervolemia. Entretanto, enquanto E' e E/E' representam o estado da função diastólica no momento da interrogação (refletindo, respectivamente, o relaxamento miocárdico e as pressões de enchimento), o índice do volume de átrio esquerdo parece refletir a média

cumulativa das pressões de enchimento ao longo do tempo. Da interpretação combinada destas variáveis e as tradicionalmente pesquisadas pelo ecocardiograma (concernentes à massa e função sistólica ventricular), novas abordagens podem surgir em determinada situação clínica, acarretando mudanças de estratégia terapêutica.

No estudo 3 investigamos a associação entre o estado da função diastólica do ventrículo esquerdo e o volume de átrio esquerdo em pacientes de hemodiálise. Encontramos relação crescente e graduada entre o grau de função diastólica e o índice do volume de átrio esquerdo, o que não aconteceu com a dimensão do átrio esquerdo ao modo M. Este dado está em concordância com estudo prévio apontando a aferição volumétrica ao ecocardiograma bidimensional como método superior ao unidimensional³⁴ na estimativa do tamanho da câmara. A boa correlação encontrada neste estudo entre o índice do volume de átrio esquerdo e a relação E/E', previamente validada como acurado índice de pressão de enchimento ventricular^{22, 28}, nos chamou a atenção para uma potencial utilização do volume de átrio esquerdo ainda não explorada. A partir destes achados, formulamos a hipótese de que o volume de átrio esquerdo, assim como já demonstrado com o Doppler tecidual, poderia ser útil na identificação da pseudonormalização do fluxo mitral, originando o artigo 4. Após estudarmos 50 pacientes de hemodiálise em ritmo sinusal que apresentavam relação E/A aparentemente normal ao Doppler transvalvar mitral, o índice do volume de átrio esquerdo demonstrou o melhor desempenho no diagnóstico diferencial da pseudonormalização. É razoável inferir que o índice do volume de átrio esquerdo refletiu a cronicidade da disfunção diastólica nestes indivíduos. Os achados deste estudo trouxeram importantes implicações clínicas e logísticas. Em primeiro lugar, o índice do volume de átrio esquerdo é um parâmetro não invasivo capaz de indicar provável elevação crônica de pressões de enchimento. Do ponto de vista hemodinâmico, a elevação da pressão diastólica intraventricular é o fenômeno responsável pela manifestação da insuficiência cardíaca, qualquer que seja a causa subjacente⁶⁷. Em segundo lugar, este parâmetro é de simples aquisição, disponível à beira de leito e pode dispensar a necessidade de técnicas derivadas

do Doppler. Tais características tornam o volume de átrio esquerdo amplamente acessível aos laboratórios de ecocardiografia, pois não requer tecnologia avançada, grande consumo de tempo ou aumento de custos.

Esta tese culmina com a questão do impacto prognóstico dos índices analisados nos artigos precedentes. A carência de estudos avaliando o valor prognóstico destes novos índices em portadores de doença renal crônica terminal levou à elaboração do estudo 5, no qual testamos a utilidade dos achados de nossas pesquisas anteriores na estratificação do risco cardiovascular desta população. Nossa hipótese, de que a relação E/E' e o volume de átrio esquerdo pudessem prever a evolução clínica de pacientes de hemodiálise de forma superior aos parâmetros Doppler ecocardiográficos tradicionais, foi analisada pela coleta de um desfecho combinado de morte e eventos cardiovasculares não fatais em 118 pacientes após acompanhamento médio de 19 ± 8 meses. Embora a relação E/E' tenha agregado valor à análise ecocardiográfica tradicional, somente o índice do volume de átrio esquerdo foi preditor independente de morte e eventos cardiovasculares ao final da análise multivariada de Cox (*"stepwise forward"*). Este parâmetro forneceu informação prognóstica complementar aos dados clínicos, massa ventricular, fração de ejeção, Doppler mitral e relação E/E'. Este achado corrobora relatos prévios que sugeriram que o volume de átrio esquerdo é superior à análise da função sistólica na predição da mortalidade em pacientes após infarto agudo do miocárdio^{38, 39}. É provável que em coortes clínicas, com significativa prevalência de doença cardiovascular, o remodelamento atrial possa representar não só a disfunção diastólica de longo prazo, mas também o resultado da ação de outros fatores que implicam pior prognóstico. Em estudo utilizando modelo experimental em insuficiência cardíaca, Khan e colaboradores⁶⁸ demonstraram a instalação de remodelamento atrial esquerdo semelhante ao que ocorre na câmara ventricular. A ativação neuro-humoral provoca alterações de matriz extracelular, hipertrofia dos miócitos atriais, estabelecimento de fibrose e desencadeamento de progressiva dilatação do átrio esquerdo⁶⁸. A partir das evidências acumuladas na literatura e de nossos achados, é plausível interpretar um átrio esquerdo cronicamente dilatado como a expressão do ônus da disfunção

diastólica e do remodelamento. Outras condições associadas com a dilatação do átrio esquerdo, como as afecções da valva mitral e arritmias, foram critérios de exclusão em nossa pesquisa.

Durante o processo de avaliação editorial do artigo 5, Tripepi e colaboradores⁶⁹ publicaram um estudo prospectivo semelhante, no qual os autores citam nosso artigo 1 entre suas referências. Analisando 199 pacientes em hemodiálise e 50 em diálise peritoneal ambulatorial contínua, encontraram que o volume de átrio esquerdo teve associação independente com a função diastólica e maior mortalidade geral. Este estudo postulou que a indexação pela altura elevada à potência de 2,7 adicionou informação prognóstica à massa ventricular e fração de ejeção, sendo superior neste aspecto à indexação pela superfície corpórea. Conduzimos nosso estudo usando a abordagem da superfície corpórea devido a um estudo populacional prévio (mais de 2000 pacientes) que mostrou que o ajuste para o tamanho corporal usando a altura não foi capaz de anular a influência do gênero no tamanho do átrio, enquanto com a superfície corpórea isto ocorreu³⁷. Se por um lado, a hipervolemia (que aumenta o peso corporal) pode subestimar o índice do volume de átrio esquerdo pelo aumento do denominador da equação; por outro lado, a alta prevalência de má nutrição em pacientes de hemodiálise pode superestimar o valor deste parâmetro, compensando os efeitos anteriores. Embora tais efeitos opostos não tenham sido investigados, os pacientes incluídos no estudo 5 foram avaliados periodicamente pelo serviço de Nefrologia para que mantivessem seu “peso seco”. Além do mais, a indexação para a altura elevada à potência de 2,7 foi descrita por de Simone e colaboradores⁷⁰ baseando-se em proporções alométricas, obtidas por equações matemáticas, que levaram em conta a geometria do ventrículo esquerdo, não tendo sido validadas para o átrio esquerdo. Finalmente, é importante notar que, mesmo no que diz respeito à massa ventricular, o método de indexação baseado na altura foi superior ao baseado na superfície corpórea para prever mortalidade geral, mas não para a incidência de eventos cardiovasculares⁷¹. Por estas razões, acreditamos que a indexação pela superfície corpórea não tenha afetado o resultado final do artigo 5,

cujo desfecho pesquisado foi um combinado de morte e eventos cardiovasculares não fatais.

Em conclusão, nossos resultados confirmam a utilidade do Doppler tecidual do anel mitral e do volume de átrio esquerdo na análise da função cardíaca e estratificação de risco dos pacientes recebendo terapia renal substitutiva por hemodiálise, que possuem uma extraordinária incidência de morbidade e mortalidade cardiovasculares, de fisiopatologia ainda pouco conhecida. Em particular, o volume de átrio esquerdo demonstrou ser uma ferramenta promissora na estimativa do risco cardiovascular. Nossa proposição final é que estes novos parâmetros sejam incorporados à avaliação de rotina deste grupo de pacientes, tanto na estratificação do risco de mortalidade como na avaliação de resposta ao tratamento, visando a redução da mortalidade.

CONCLUSÕES

1- O Doppler tecidual do anel mitral e o índice do volume de átrio esquerdo foram parâmetros de função cardíaca menos suscetíveis à redução da pré-carga do que aqueles derivados do Doppler mitral, incluindo o índice de Tei.

2- O índice do volume de átrio esquerdo correlacionou-se com a gravidade da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes de hemodiálise, mostrando-se útil e prático para diferenciar padrão de enchimento normal do pseudonormal.

3- O índice do volume de átrio esquerdo foi preditor independente de morte e eventos cardiovasculares, fornecendo informação prognóstica complementar aos dados clínicos e ecocardiográficos tradicionais.

REFERÊNCIAS

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-69.
2. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16:85-94.
3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47:186-92.
4. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1606-15.
5. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN. Heart failure and ischemic heart disease in chronic uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4:105-10.
6. McCullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:591-600.
7. Herzog CA. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. *Semin Nephrol* 2005; 25:363-6.
8. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 1:29-36.
9. Yamada H, Goh PP, Sun JP, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:1238-44.
10. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1565-74.
11. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left

ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1948-55.

12. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2005-11.
13. de Simone G. Left ventricular geometry and hypotension in end-stage renal disease: a mechanical perspective. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2421-7.
14. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36:286-90.
15. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2024-31.
16. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47:884-90.
17. Alpert MA. Cardiac performance and morphology in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; 325:168-78.
18. Gupta S, Dev V, Kumar MV, Dash SC. Left ventricular diastolic function in end-stage renal disease and the impact of hemodialysis. *Am J Cardiol* 1993; 71:1427-30.
19. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:800-8.
20. Chakko S, Girgis I, Contreras G, Perez G, Kessler KM, Myerburg RJ. Effects of hemodialysis on left ventricular diastolic filling. *Am J Cardiol* 1997; 79:106-8.
21. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527-33.

22. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102:1788-94.
23. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474-80.
24. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:609-17.
25. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:927-31.
26. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Thomas JD, Klein AL. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:108-14.
27. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001; 88:53-8.
28. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004; 109:2432-9.
29. Graham RJ, Gelman JS, Donelan L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105:499-506.

30. Hung KC, Huang HL, Chu CM, et al. Evaluating preload dependence of a novel Doppler application in assessment of left ventricular diastolic function during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1040-6.
31. Agmon Y, Oh JK, McCarthy JT, Khandheria BK, Bailey KR, Seward JB. Effect of volume reduction on mitral annular diastolic velocities in hemodialysis patients. *Am J Cardiol* 2000; 85:665-8, A11.
32. Ie EH, Vletter WB, ten Cate FJ, et al. Preload dependence of new Doppler techniques limits their utility for left ventricular diastolic function assessment in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1858-62.
33. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 2003; 98:975-94.
34. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999; 84:829-32.
35. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8:37-47.
36. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90:1284-9.
37. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1036-43.
38. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2207-12.
39. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:327-34.

40. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1425.
41. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94:760-3.
42. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26:135-6.
43. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:169-78.
44. Bruch C, Schmermund A, Marin D, et al. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:1888-95.
45. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26:357-66.
46. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:864-8.
47. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:658-64.
48. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82:1071-6.
49. Poulsen SH, Jensen SE, Tei C, Seward JB, Egstrup K. Value of the Doppler index of myocardial performance in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:723-30.

50. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81:1157-61.
51. Lutz JT, Giebler R, Peters J. The 'TEI-index' is preload dependent and can be measured by transoesophageal echocardiography during mechanical ventilation. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20:872-7.
52. Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:1065-72.
53. Lavine SJ. Effect of heart rate and preload on index of myocardial performance in the normal and abnormal left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:133-41.
54. Cheung MM, Smallhorn JF, Redington AN, Vogel M. The effects of changes in loading conditions and modulation of inotropic state on the myocardial performance index: comparison with conductance catheter measurements. *Eur Heart J* 2004; 25:2238-42.
55. Nixon JV, Mitchell JH, McPhaul JJ, Jr., Henrich WL. Effect of hemodialysis on left ventricular function. Dissociation of changes in filling volume and in contractile state. *J Clin Invest* 1983; 71:377-84.
56. Gilmartin JJ, Duffy BS, Finnegan P, McCreedy N. Non invasive study of left ventricular function in chronic renal failure before and after hemodialysis. *Clin Nephrol* 1983; 20:55-60.
57. Rozich JD, Smith B, Thomas JD, Zile MR, Kaiser J, Mann DL. Dialysis-induced alterations in left ventricular filling: mechanisms and clinical significance. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:277-85.
58. Sadler DB, Brown J, Nurse H, Roberts J. Impact of hemodialysis on left and right ventricular Doppler diastolic filling indices. *Am J Med Sci* 1992; 304:83-90.
59. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19:990-1003.

60. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101:2118-21.
61. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105:1387-93.
62. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1029-37.
63. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003; 91:780-4.
64. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:820-6.
65. Gillebert TC, Van de Veire N, De Buyzere ML, De Sutter J. Time intervals and global cardiac function. Use and limitations. *Eur Heart J* 2004; 25:2185-6.
66. Koga S, Ikeda S, Matsunaga K, et al. Influence of hemodialysis on echocardiographic Doppler indices of the left ventricle: changes in parameters of systolic and diastolic function and Tei index. *Clin Nephrol* 2003; 59:180-5.
67. Oh JK. Echocardiography as a noninvasive Swan-Ganz catheter. *Circulation* 2005; 111:3192-4.
68. Khan A, Moe GW, Nili N, et al. The cardiac atria are chambers of active remodeling and dynamic collagen turnover during evolving heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:68-76.
69. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Hypertens* 2006; 24:1173-80.

70. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1251-60.
71. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2768-74.

ANEXOS

1- PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA COMPLEMENTAR

1.1- Trabalhos resumidos relacionados à tese publicados em anais de eventos

1- BARBERATO, Silvio H.; PECOITS FILHO, Roberto. *Impacto do índice do volume de átrio esquerdo na avaliação prognóstica de portadores de doença renal crônica em hemodiálise*. In: 61º Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2006, Recife. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2006, v.87, supl.1, p.3.

2- BARBERATO, Silvio H.; RIELLA, Miguel C.; PECOITS FILHO, Roberto. *Valor prognóstico do índice do volume de átrio esquerdo em pacientes de hemodiálise*. In: 18º Congresso Brasileiro de Ecocardiografia, 2006, São Paulo. Revista Brasileira de Ecocardiografia 2006, n.2, p.56.

3- BARBERATO, Silvio H.; PECOITS FILHO, Roberto. *Impacto do índice do volume de átrio esquerdo na predição do prognóstico de pacientes em hemodiálise*. In: Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia, 2006, Curitiba.

4- BARBERATO, Silvio H.; RIELLA, Miguel C.; PECOITS FILHO, Roberto. *Índice do volume de átrio esquerdo na avaliação da função diastólica ventricular esquerda de pacientes de hemodiálise: correlação com a relação E/E'*. In: 60º Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2006, Porto Alegre. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2006, v.85, p.64.

5- BARBERATO, Silvio H.; RIELLA, Miguel C.; PECOITS FILHO, Roberto. *Avaliação não invasiva das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo através do índice do volume de átrio esquerdo: estudo comparativo com o Doppler tecidual em pacientes em hemodiálise*. In: Congresso Internacional de Cardiologia do Paraná/ 33º Congresso Paranaense de Cardiologia, 2005, Curitiba. Informativo do Congresso Internacional de Cardiologia do Paraná, 2005.

6- BARBERATO, Silvio H.; GONÇALVES, Simone M.; RIELLA, Miguel C.; PECOITS FILHO, Roberto. *Índice do volume de átrio esquerdo em pacientes*

renais crônicos assintomáticos sob hemodiálise: correlação com a função diastólica do ventrículo esquerdo. In: 17º Congresso Brasileiro de Ecocardiografia, 2005, Curitiba. Revista Brasileira de Ecocardiografia 2005, v.2, n.2, p.76.

7- GONÇALVES, Simone; PECOITS FILHO, Roberto; BARBERATO, Silvio H.; RIELLA, Miguel C. *Association between renal function, fluid overload and systemic inflammation in chronic kidney disease patients.* In: Congreso Latinoamericano de Nefrología e Hipertensión, 2004, Punta Del Leste, Uruguai. Nefrología Latinoamericana 2004, v.11, n.1, p.236

8- BARBERATO, Silvio H.; BIGNELLI, Alexandre T.; GONÇALVES, Simone; RIELLA, Miguel C.; PECOITS FILHO, Roberto. *Doppler tecidual do anel mitral no diagnóstico da alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo em renais crônicos com fluxo mitral aparentemente normal ao Doppler convencional.* In: Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2004, Salvador. Jornal Brasileiro de Nefrologia 2004.

9- BARBERATO, Silvio H.; RIELLA, Miguel C.; PECOITS FILHO, Roberto. *Impact of a single dialysis session on mitral annular tissue Doppler velocities and left atrial volume: searching for preload independent parameters of diastolic function in hemodialysis patients.* In: Congreso Latinoamericano de Nefrología e Hipertensión, 2004, Punta Del Leste. Nefrología Latinoamericana 2004, v.11, n.1, p.4.

10- BARBERATO, Silvio H.; BIGNELLI, Alexandre T.; MANTILLA, Diego V.; MISOCAMI, Marcio; GONÇALVES, Simone M.; RIELLA, Miguel C.; PECOITS FILHO, Roberto. *Impacto da redução aguda da pré-carga sobre o volume de átrio esquerdo de pacientes sob hemodiálise.* In: 59º Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2004, Rio de Janeiro. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2004, v.83, p.52.

1.2- Capítulos de Livro

1- BARBERATO, Silvio H.; ABENSUR, Hugo. *Diálise Peritoneal na Insuficiência Cardíaca Congestiva*. In: *Diálise Peritoneal*. Editores: RIELLA, M.C., PECOITS-FILHO, R.; ABENSUR, H. Editora Guanabara Koogan, *in press*.

2- GONÇALVES, Simone; BARBERATO, Silvio H.; PECOITS-FILHO, Roberto. *Aterosclerose em Insuficiência Renal Crônica: evidências de uma doença inflamatória*. In: *Atualidades em Nefrologia 8*. Editores: CRUZ, J.; CRUZ; BARROS, R. Editora Sarvier, 8ª edição, São Paulo, 2004.

1.3- Artigos não relacionados à tese publicados em colaboração dentro da linha de pesquisa.

1- GONÇALVES S, PECOITS-FILHO R, PERRETO S, BARBERATO SH, STINGHEN AE, LIMA EG, FUERBRINGER R, SAUTHIER, RIELLA MC. *Associations between renal function, volume status and endotoxaemia in chronic kidney disease patients*. *Nephrol Dial Transplant* 2006, *in press*.

2- PECOITS-FILHO R, GONCALVES S, BARBERATO SH, BIGNELLI A, LIDHOLM B, RIELLA MC, STENVINKEL P. *Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure*. *Blood Purif*. 2004; 22:285-92.

2- PRÊMIOS

2.1- Prêmio “Rubens Maciel”.

61º Congresso Brasileiro de Cardiologia (melhor tema livre), 2006, Sociedade Brasileira de Cardiologia.

2.2- Melhor Tema Livre.

17º Congresso Brasileiro de Ecocardiografia, 2005, Departamento de Ecocardiografia da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

2.3- Prêmio “Jonas Talberg” (melhor artigo).

17º Congresso Brasileiro de Ecocardiografia, 2005, Departamento de Ecocardiografia da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

2.4- Prêmio “*Prof. Dr. Gastão Pereira da Cunha*”.

33º Congresso Paranaense de Cardiologia, 2005, Sociedade Paranaense de Cardiologia.

ANEXOS II

FIGURA 1. Doppler tecidual do anel mitral demonstrando a velocidade diastólica precoce (E') e tardia (A') do anel mitral.

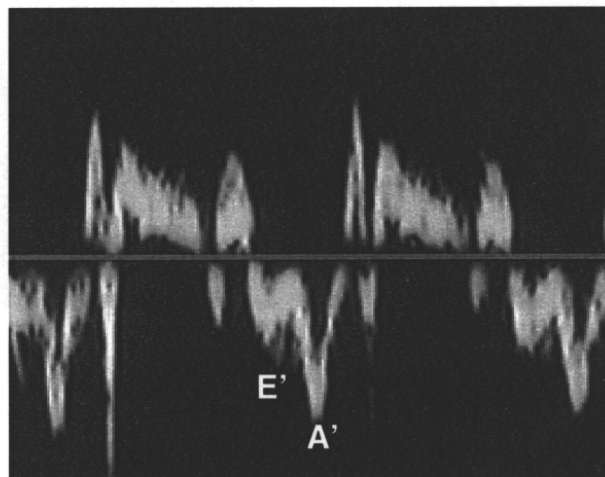


FIGURA 2. Índice de Tei: Doppler pulsátil do fluxo transvalvar mitral para medida do intervalo intermitral (a); Doppler pulsátil na via de saída do ventrículo esquerdo para medida do tempo de ejeção (b). Índice=(a-b)/b.

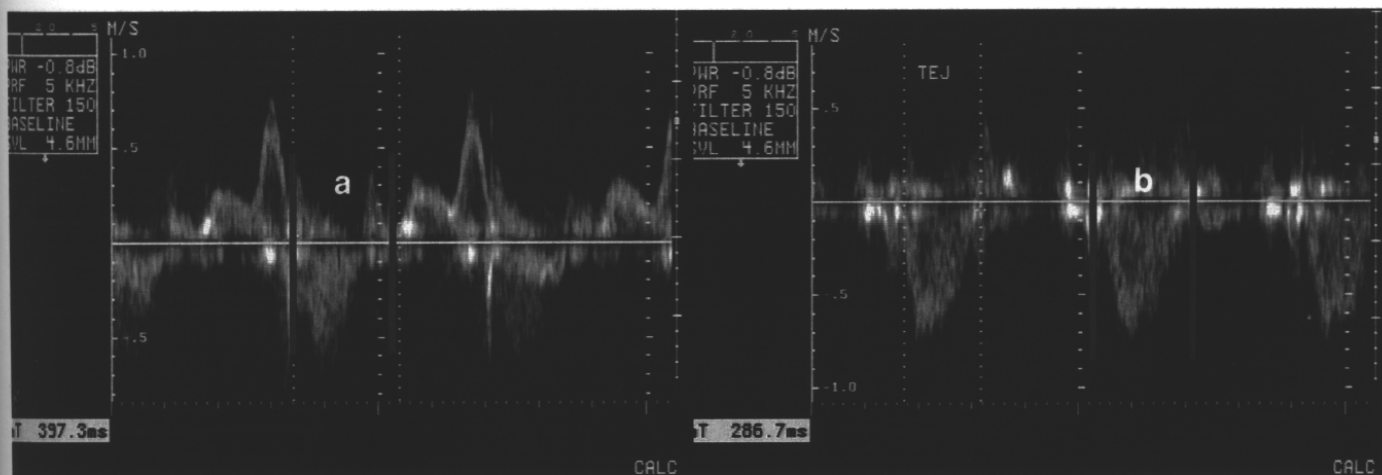
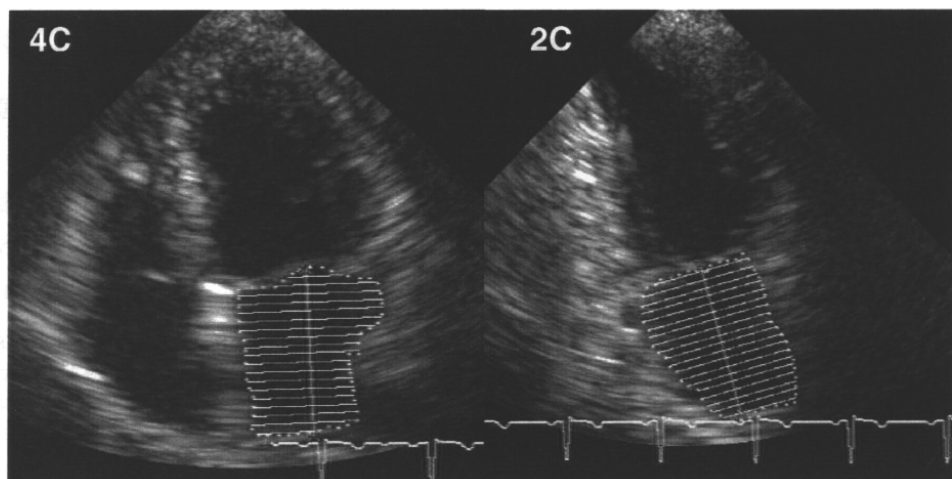


FIGURA 3. Medida do volume de átrio esquerdo pela técnica biplanar de Simpson nos cortes apicais 4 (4C) e 2 (2C) câmaras.



Impact of Residual Renal Function on Volume Status in Chronic Renal Failure

Roberto Pecoits-Filho^{a,c} Simone Gonçalves^{a,b} Silvio H. Barberato^{a,b}
Alexandre Bignelli^{a,b} Bengt Lindholm^c Miguel C. Riella^{a,b}
Peter Stenvinkel^c

^aCentro de Ciências Biológicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, and ^bRenal, Diabetes and Hypertension Research Center of ProRenal Foundation, Curitiba, Brazil; ^cDivisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Key Words

Residual renal function · Fluid overload · Fluid status · Inflammation · Renal disease, progression · Cardiovascular disease

Abstract

During the past few years, it has become increasingly evident that residual renal function (RRF) is an important and independent predictor of poor outcome in patients with chronic kidney disease (CKD). Although the causes of this observation are not fully understood, it appears that the loss of RRF impairs both fluid removal and clearance of solutes, which in turn leads to uremic toxicity and increased morbidity and mortality. There is increasing evidence that patients with CKD develop signs of fluid overload already in the early phases of the disease, and this may be a stimulus for inflammatory activation. Recently, an inflammatory component was identified in uremic atherosclerotic and non-atherosclerotic cardiovascular disease (CVD), which have been consistently associated with poor clinical outcome in patients with CKD. Signs of systemic inflammation occur in parallel to the impairment in renal function, and the pathophysiology is most likely multifactorial, including a decrease in

cytokine clearance, advanced glycation end-product accumulation, oxidative stress, and principal fluid overload. Additionally, inflammation seems to be a predictor of accelerated loss of renal function. In this article, we discuss the evidence showing that patients with CKD generally have fluid overload, the mechanisms by which impaired renal function may lead to a chronic inflammatory state, and the available information linking fluid overload to accelerated loss of renal function and CVD through inflammation. Inflammation may lead to the development of complications of CKD, in particular CVD, but on the other hand may also lead to a faster progression of renal disease. Strategies aiming to reduce fluid overload may be useful to reduce cardiovascular morbidity and mortality, but also preserve RRF.

Copyright © 2004 S. Karger AG, Basel

Introduction

The understanding of the pathophysiology, treatment, and complications of chronic kidney disease (CKD) has broadened considerably in recent years. Improvements in patient care have substantially increased survival, changing the profile of complications encountered by nephrolo-

KARGER

Fax + 41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2004 S. Karger AG, Basel
0253-5068/04/0223-0285\$21.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/bpu

Roberto Pecoits-Filho, MD, PhD
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Rua Imaculada Conceição, 1155
Curitiba, PR 80215 (Brazil)
Tel./Fax +55 41 3301657, E-Mail robertof@rla01.pucpr.br

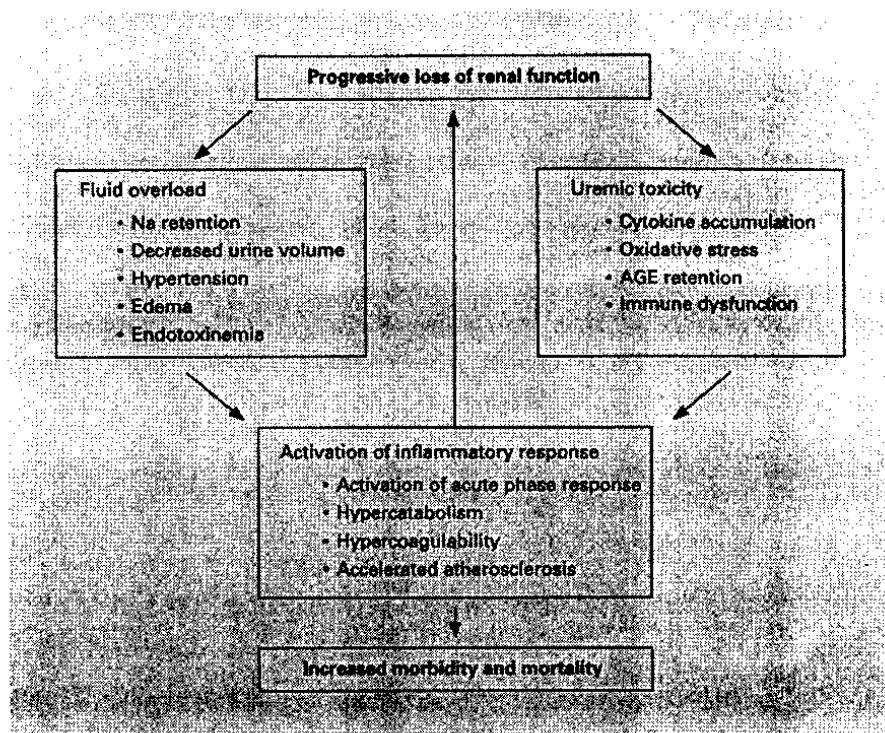


Fig. 1. Schematic view of how the progressive loss of renal function may lead to increased morbidity and mortality in chronic kidney disease.

gists from electrolyte and infection problems to cardiovascular disease (CVD) [1]. There has also been significant improvement in the understanding of the pathophysiology of progressive renal disease, and in the epidemiologic characterization of this population, which tends to be older and have a higher incidence of comorbidities [2]. The high rates of cardiovascular morbidity and mortality suggest that CKD patients, particularly those with CKD in the advanced phase (CKD stage 5), suffer from accelerated atherogenesis [3]. However, non-atherosclerotic causes of CVD are also very common in CKD stage 5. Cardiomyopathy, particularly due to left ventricular hypertrophy (LVH), is present in the majority of patients starting dialysis therapy, and occurs mainly as a result of fluid overload [4].

During the past few years, it has become increasingly evident that residual renal function is an important and independent predictor of poor outcome in patients with CKD. Several reports confirm these findings in patients on hemodialysis (HD) [5] and peritoneal dialysis [6]. Although the causes of this observation are not fully understood, it appears that the loss of residual renal function impairs both fluid removal and clearance of solutes, which in turn leads to uremic toxicity and increased morbidity and mortality (fig. 1).

Recently an inflammatory component was identified in uremic atherosclerotic and non-atherosclerotic CVD [7]. In fact, signs of an activated immune system can be observed in early stages of CKD, and elevated levels of inflammatory mediators have been consistently associated with poor clinical outcome in patients with CKD [7]. Additionally, inflammation seems to be a predictor of accelerated loss of renal function [8], although this is not a consistent finding [9]. Based on the aforementioned, we hypothesize that fluid overload develops early in the course of CKD as a consequence of renal function impairment, and is indeed associated with signs of inflammation, which leads to both accelerated CVD and rapid progression to renal failure. In this article, we discuss the evidence showing that patients with CKD generally have fluid overload, the mechanisms by which impaired renal function may lead to a chronic inflammatory state, and the available information linking fluid overload to accelerated loss of renal function and CVD through inflammation.

Evaluation of Fluid Status in CKD Patients

In dialysis patients, routine evaluation of fluid status is primarily dependent on the clinically estimated parameter of 'dry weight.' This estimate is imprecise and its use frequently leads to the hazardous consequences of both under- and overhydration. In patients in a predialysis phase, the estimation of fluid status in clinical practice is even more imprecise [10].

Chest radiography is a simple way to estimate volume status in CKD. Patients with a vascular pedicle width of >70 mm coupled with a cardiothoracic ratio of >0.55 are more than three times more likely to have a pulmonary wedge pressure above 18 mm Hg [11]. Although application of the vascular pedicle width measurement obtained from chest radiographs can increase the accuracy of intravascular volume status assessment by 15–30%, it can only provide indirect qualitative information and should not be used as the only parameter. Echocardiographic examination of inferior vena cava diameter (IVCD) is a noninvasive and widely available tool, and it has correlated well with right atrial pressure [12] and circulating blood volume [13] in dialysis patients. Although IVCD correlates well with intravascular volume [14], one important limitation is its inaccuracy in heart failure patients. Patients with an IVCD of <8 mm/m² were considered underhydrated and patients with an IVCD of >11.5 mm/m² were considered overhydrated [15].

Plasma cardiac natriuretic peptide hormones are interesting markers of volume status, and are elevated in fluid overload, heart failure and LVH [16]. Plasma atrial natriuretic peptide levels correlate well with blood pressure and, although some studies have pointed out that sustained postdialysis elevations would indicate inadequate fluid removal, this was not very specific [17]. Therefore, atrial natriuretic peptide should not be used to evaluate volume status in CKD due to its poor sensitivity and unknown specificity. On the other hand, brain natriuretic peptide (BNP) is produced in the cardiac ventricles and released in response to increased wall tension. Rapid measurement of BNP is highly useful to confirm or exclude diagnosis of congestive heart failure (CHF) in patients with acute dyspnea [18]. Concordantly, BNP seems useful for the identification of dialysis patients with LVH and left ventricular dysfunction and prediction of overall and cardiovascular mortality in this group [19], although recent studies showed limited potential for the assessment of hydration in patients with CKD [20].

The bioimpedance approach to evaluation of fluid status, which estimates the amount of total body water

(TBW) and extracellular fluid (ECF), was validated in CKD patients [21]. The usefulness of the ECF/TBW relation as a volume marker has been previously described [22]. Among the benefits are ease of use, good reproducibility, measurement of interstitial space and intracellular fluid, good correlation with isotope dilution, potential to be normalized, and simultaneous assessment of nutritional status. The limitations of the method, however, include its vulnerability to temperature and ion changes during HD, underestimation of ultrafiltration volume by ECF measurements after HD, and underestimation of volume removed from the trunk (since this segment has a small contribution to total body resistance because of its large cross-sectional area) [10]. Although bioimpedance correlates well with gold standard methods, there have also been some discrepancies in the literature [23].

The volume of TBW and ECF can be measured by dilution of deuterium oxide and sodium bromide, which are frequently considered the gold standards in clinical studies of body water distribution, but lack practicability. The patient is given an oral solution at a dose estimated from anthropometric measurements, and blood samples are taken after a few hours when steady state is reached. Although these methods offer a more precise evaluation of the fluid status in CKD patients, studies in larger populations should be performed before they become the recommended practice. In summary, based on the available information, it appears reasonable to recommend that fluid status in CKD patients should be evaluated using bioimpedance and IVCD. Other markers should be further evaluated before applied in clinical practice.

Loss of Renal Function Induces Fluid Overload in CKD Patients

CHF occurs in about 30% of patients with CKD stage 5, and is closely linked to fluid overload [24] and to a poor prognosis [24]. Heart failure occurs particularly in patients with left ventricular systolic dysfunction (dilated left ventricle), but also in those with a normal resting ejection fraction (non-dilated left ventricle). Likewise, hypertension is quite common in CKD stage 5, and it is principally correlated to hypervolemia.

With the loss of renal function, salt and water excretion are impaired and blood pressure rises, explaining the 83% prevalence of hypertension in the Modification of Diet in Renal Disease study [25]. A close relationship between hypertension and glomerular filtration rate (GFR) was also found in this study. Furthermore, sodium, renin

Fig. 2. Signs of fluid overload and changes in urine volume in patients in different CKD stages.

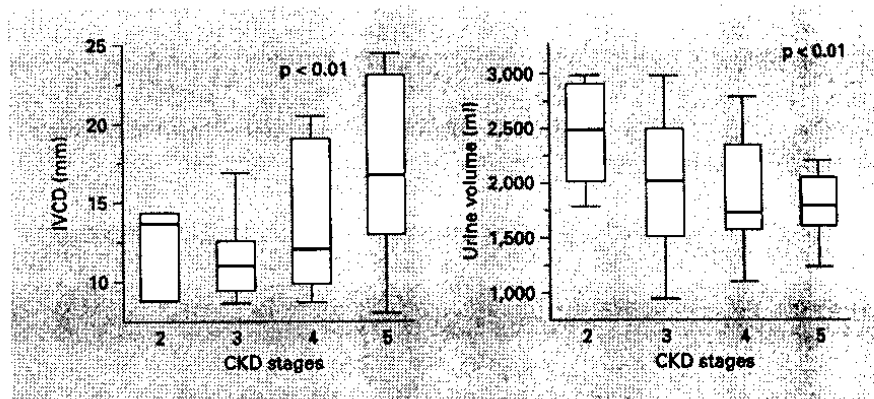
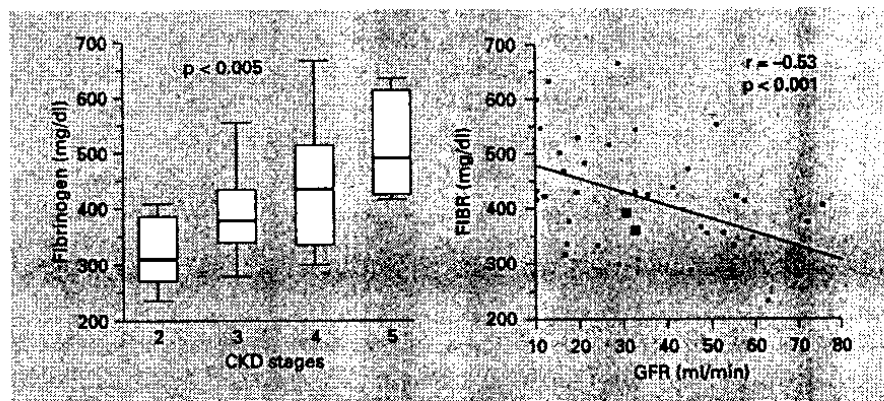


Fig. 3. Increase in signs of inflammatory activation as represented by the plasma fibrinogen levels occurring in parallel with the impairment in renal function.



activity, and sympathetic activity accounted for more than 60% of the mean blood pressure increase. The vast majority of CKD stage 5 patients are hypertensive when starting renal replacement therapy, and this is an independent predictor of death [26].

In a recent unpublished study, we have analyzed signs of fluid overload in CKD patients in different stages using IVCD. In this study on patients with GFR ranging between 10 and 75 ml/min, 59% of the patients were considered fluid-overloaded according to the previous definition [15]. When only patients with CKD stages 4 and 5 were analyzed, the prevalence of fluid overload rose to 71%. Interestingly, there was a linear increase in IVCD occurring in parallel to a decrease in urine volume when CKD stages 2–5 were analyzed (fig. 2). This observation suggests a link between the impairment of fluid and salt removal and the development of fluid overload in CKD.

Association between Inflammation and Residual Renal Function

Because of the strong associations between various inflammation markers and mortality in the CKD population [27–30], it is of obvious importance to clarify the mechanisms responsible for the increased and sustained inflammatory response. Both the high prevalence of elevated C-reactive protein (CRP) in the predialysis phase [30], and the fact that CRP levels vary over time independent of the dialysis procedure [31] suggest that factors unrelated to dialysis therapy are responsible in large part for the elevated CRP levels found in dialysis patients. Indeed, a recent study showed that changes in CRP levels during HD are independent of both the degree of dialysate contamination, and the material and the flux characteristics of the membranes used [32], suggesting that other factors such as residual renal function may be a major cause of inflammation in CKD patients. In a recent population-based cohort study of 5,888 elderly subjects, Shlipak et al. [33] demonstrated that renal insufficiency is independently associated with elevation of both inflam-

matory and procoagulant biomarkers. Notably, levels of interleukin (IL)-6 seemed to have an inverse association with renal function [33]. Moreover, in a study by Catena et al. [34], increased plasma levels of fibrinogen were present in 382 hypertensive patients with mildly decreased creatinine clearance. We [35] and others [36, 37] have demonstrated significant correlations between renal function and various inflammatory biomarkers, such as CRP, IL-6, fibrinogen and tumor necrosis factor (TNF)- α , in smaller cohorts of CKD patients with varying degrees of renal impairment. Finally, in an ongoing study, we have observed a significant linear increase in plasma fibrinogen comparing patients in different stages of CKD (fig. 3).

Several lines of evidence suggest that the kidney may play an important role in the handling and clearance of other inflammatory biomarkers, such as proinflammatory cytokines. First, CKD patients have lower urinary IL-6 receptor excretion than healthy controls [38]. Second, in diabetic patients, a small reduction in GFR is accompanied not only by an increase in insulin resistance but also by increased plasma levels of both IL-6 and TNF- α [39]. Moreover, experimentally induced renal impairment in rats has been shown to affect the clearance of both TNF- α [40] and IL-1 [41]. Taken together, these findings imply that decreased renal clearance of cytokines may be a major determinant of the observed proinflammatory status in chronic kidney failure patients. Indeed, Bolton et al. [42] found in a multiple regression analysis that serum creatinine was the sole determinant of plasma IL-6 levels in a group of predialysis and dialysis patients.

Fluid Overload Is Associated with Inflammation in CKD

Fluid overload, which is a common condition in CKD stage 5, may be associated with the decreased residual renal function [43]. In fact, an important association between residual renal function and LVH has recently been identified, suggesting that renal function may be closely linked to the development of fluid overload [44]. Additionally, Chung et al. [45] observed that patients who had a greater loss of renal function during the first year of peritoneal dialysis had more inflammation at baseline than patients with more stable residual renal function. Thus, it could be hypothesized that the proinflammatory cytokines generated in response to factors such as reduced tissue perfusion and altered gut permeability and congestion (as a consequence of impaired renal function), may

play an important role in the activation of a proinflammatory response as renal failure progresses. Indeed, Niebauer et al. [46] found that chronic CHF was associated with elevated levels of plasma proinflammatory cytokines and that diuretic treatment controlling volume status in these patients was associated with a significant decrease in systemic endotoxin levels. We recently identified a relationship between plasma levels of IL-6 and left ventricular mass [47]. Circulating levels of IL-6 measured before the initiation of renal replacement therapy were shown to be a strong predictor of mortality in both HD and peritoneal dialysis [27], and the relationship between IL-6 levels and ventricular mass may indicate a link between inflammation and myocardial hypertrophy.

Other Indirect Links between Renal Function and Inflammation

Other potential indirect causes of inflammation associated with residual renal function include the accumulation of compounds that can trigger the inflammatory response. For example, advanced glycation end-products (AGEs) accumulate as renal function deteriorates [48], and a link between AGEs such as pentosidine and inflammation have been suggested [49]. Finally, it should also be noted that the increased oxidative stress that occurs as a consequence of decreased renal function might also contribute to an activation of the inflammatory response [50].

Fluid Overload, Inflammation and CVD in CKD: An Integrated Point of View

LVH and systolic dysfunction are highly prevalent in CKD and both lead to CHF and reduced life expectancy [4]. It has become clear that the known biological effects of inflammatory mediators can explain many features of chronic heart failure. Firstly, in many forms of left ventricular dysfunction, there is a rapid myocardial expression of proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, and TNF- α [51]. Secondly, when expressed in experimental models at the concentrations observed in non-uremic heart failure, factors such as TNF- α produce effects that mimic clinical features of CHF including progressive left ventricular dysfunction, pulmonary edema, myocardial remodeling, and cardiomyopathy [52]. Moreover, the failing heart produces large quantities of TNF- α , and a direct relationship has been shown between the level of TNF- α

expression and the severity of CHF [53]. Notably, TNF- α administered to animal models at concentrations observed in CHF produced effects parallel to those seen in patients with CKD [53]. In a situation of volume overload, myocardial expression of proinflammatory cytokines is triggered by an elevation of left ventricular wall stress [51]. Since the development of CHF was averted by anticytokine therapy [53], it could be hypothesized that the proinflammatory cytokines play an important pathogenic role in CHF. Changes in proinflammatory cytokines and acute-phase reactants in CHF are dynamic (i.e., increased levels occur mainly with decompensation). Thus, we hypothesize that fluid overload, activation of the inflammatory response, and the development of CVD interact in uremic patients to generate the exaggerated morbidity and mortality in this population [54].

Does Chronic Systemic Inflammation Mediate Progression of Renal Disease?

As chronic systemic inflammation may be a significant cause of atherosclerosis [55], recent interest has also focused on the putative role of low-grade systemic inflammation in the progression of renal disease (i.e., glomerulosclerosis, a disease process with a striking resemblance to atherosclerosis). Although one study found no association between elevated CRP and progression of non-diabetic kidney disease [9], at least two other studies suggest that systemic inflammation may affect progression of kidney disease. Firstly, in a small study of type-2 diabetic subjects, elevated serum levels of neopterin and pentosidine (two putative inflammatory markers) predicted a doubling of serum creatinine [56]. Secondly, Stuveling et al. [8] reported from a large non-diabetic population ($n = 7,317$) that elevated levels of CRP might play an independent role in the susceptibility and maintenance of progressive renal disease. The reason(s) why elevated CRP levels may be associated with progression of CKD are not known. However, it could be speculated that elevated CRP may reflect a local inflammatory response in the kidney. Indeed, recent studies suggest that CRP per se may have deleterious local effects, as it localizes in the kidney in glomerular disease [57], attenuates nitric oxide production, and upregulates angiotensin I receptors in vascular smooth muscle [58]. In this respect it is of interest that inflamed kidneys represent an unknown site for CRP formation *in vivo* [59], and that CRP in the urine has become a useful tool in the diagnosis of early allograft rejection [60]. Thus, elevated CRP levels may not only be

an innocent marker of systemic and/or local inflammation but may also directly contribute to the glomerulosclerotic process.

Since systemic and local inflammation may be associated with progression of CKD, it could be hypothesized that systemic anti-inflammatory treatment strategies may arrest progression of renal disease and better preserve residual renal function. Indeed, recent evidence suggests that various anti-inflammatory treatment strategies may be of benefit in preserving renal function. First, pentoxifylline, (a TNF inhibitor) has been shown to attenuate renal disease progression in rats [61]. Second, a recent randomized controlled study [62] showed that ramipril, which may have significant anti-inflammatory properties in CKD [63], reduced the rate of decline of residual renal function in peritoneal dialysis patients. Third, pravastatin, which also may have significant anti-inflammatory properties in CKD, has been shown to slow renal function loss in individuals with moderate to severe kidney disease [64]. Finally, recent studies have shown that systemic administration of bone morphogenic protein-7 (a member of the transforming growth factor superfamily) not only reduces an upregulated activity of proinflammatory cytokines in tubular cells [65], but also reverses chronic renal injury in a mouse model [66]. Thus, controlled randomized studies are warranted to evaluate if various anti-cytokine treatment strategies may be an efficient approach to arrest the progression of renal disease in humans.

Summary and Conclusions

In summary, there is increasing evidence that patients with CKD develop signs of fluid overload in the early phases of the disease progression, and this may be a stimulus for inflammatory activation. Signs of systemic inflammation occur in parallel to the impairment in renal function, and the pathophysiology is most likely multifactorial, involving factors such as a decrease in cytokine clearance, AGE accumulation, oxidative stress, and principally fluid overload. Inflammation may lead to the development of complications of CKD in particular CVD, but on the other hand may also lead to a faster progression of renal disease.

References

- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-S119.
- System URD: Excerpts from the USRDS 1999 annual data report. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(suppl 1):S87-S89.
- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Schribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290:697-701.
- Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transpl* 1996;11:1277-1285.
- Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD: Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:85-90.
- Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, de Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT: Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. The NECOSAD Study Group. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1927-1939.
- Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B: Coronary artery disease in end-stage renal disease: No longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1927-1939.
- Stuvelling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D: C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 2003;63:654-661.
- Sarnak MJ, Poindexter A, Wang SR, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, Greene T, Levey AS: Serum C-reactive protein and leptin as predictors of kidney disease progression in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 2002;62:2208-2215.
- Jaeger JQ, Mehta RL: Assessment of dry weight in hemodialysis: An overview. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:392-403.
- Ely EW, Haponik EF: Using the chest radiograph to determine intravascular volume status: The role of vascular pedicle width. *Chest* 2002;121:942-950.
- Cherix EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, van Hooff JP: Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:563-568.
- Leunissen KM, Menheere PP, Cherix EC, van den Berg BW, Noordzij TC, van Hooff JP: Plasma alpha-human atrial natriuretic peptide and volume status in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:382-386.
- Kouw PM, Kooman JP, Cherix EC, Olthoff CG, de Vries PM, Leunissen KM: Assessment of postdialysis dry weight: A comparison of techniques. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:98-104.
- Mandelbaum A, Ritz E: Vena cava diameter measurement for estimation of dry weight in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(suppl 2):24-27.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328.
- Fishbane S, Natke E, Macsaka JK: Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis* 1996;28:257-261.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
- Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giacone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS: Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1508-1515.
- Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ, Kim MJ: Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1257-1266.
- Katzarski K, Charra B, Laurent G, Lopot F, Divino-Filho JC, Nisell J, Bergstrom J: Multi-frequency bioimpedance in assessment of dry weight in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(suppl 2):20-23.
- Cooper BA, Aslani A, Ryan M, Zhu FY, Ibels LS, Allen BJ, Pollock CA: Comparing different methods of assessing body composition in end-stage renal failure. *Kidney Int* 2000;58:408-416.
- Cox-Reijven PL, Kooman JP, Soeters PB, van der Sande FM, Leunissen KM: Role of bioimpedance spectroscopy in assessment of body water compartments in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:832-838.
- Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-890.
- Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G: Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: The modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996;28:811-821.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18.
- Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P: Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1684-1688.
- Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:469-476.
- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-658.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulsen F, Diez-falussy U, Wang T, Berghlund L, Jørgeström T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-1911.
- Kaysen GA, Dublin JA, Müller HG, Rosales LM, Levin NW: The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:346-352.
- Van Tellingen A, Grooteman MP, Schoorl M, Bartels PC, Van Der Ploeg T, Wee PM, Nube MJ: Intercurrent clinical events are predictive of plasma C-reactive protein levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:632-638.
- Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87-92.
- Catena C, Zingaro L, Casaccio D, Secchi LA: Abnormalities of coagulation in hypertensive patients with reduced creatinine clearance. *Am J Med* 2000;109:556-561.
- Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P: Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1212-1218.
- Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Roux-Lombard P, Zingraff J, Moynot A, Verger C, Dahmane D, de Groote D, Jungers P, et al: Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol* 1995;154:882-892.
- Panichi V, Migliori M, De Pictro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, Metelli MR, Giovannini L, Tetta C, Palla R: C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail* 2001;23:551-562.
- Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesti V, Cimmaruta C, Marzano L, Minutolo R, Cuomo V, Guida B, Andreucci M, Rossi G: Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6 soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000;58:417-424.
- Svensson M, Yu ZW, Eriksson JW: A small reduction in glomerular filtration is accompanied by insulin resistance in type I diabetes patients with diabetic nephropathy. *Eur J Clin Invest* 2002;32:100-109.
- Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA: Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in murine model. *J Immunol* 1993;150:2007-2017.

- 41 Poole S, Bird TA, Selkirk S, Gaines-Das RE, Choudry Y, Stephenson SL, Kenny AJ, Saklatvala J: Fate of injected interleukin 1 in rats: Sequestration and degradation in the kidney. *Cytokine* 1990;2:416-422.
- 42 Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, Pinkney JH: Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1189-1197.
- 43 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16-S23.
- 44 Wang AY, Wang M, Woo J, Law MC, Chow KM, Li PK, Lui SF, Sanderson JE: A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:639-647.
- 45 Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J, Lindholm B: Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2240-2245.
- 46 Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838-1842.
- 47 Pecoits-Filho R, Lindholm B, Axelsson J, Stenvinkel P: Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1042-1045.
- 48 Miyata T, Ueda Y, Shinzato T, Iida Y, Tanaka S, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C, Maeda K: Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: Renal implications in the pathophysiology of pentosidine. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1198-1206.
- 49 Suliman ME, Heimbürger O, Barany P, Anderstam B, Pecoits-Filho R, Rodriguez Ayala E, Qureshi AR, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P: Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1614-1622.
- 50 Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM: The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524-1538.
- 51 Paulus WJ: Cytokines and heart failure. *Heart Fail Monit* 2000;1:50-56.
- 52 Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL: Basic mechanisms in heart failure: The cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996;2:243-249.
- 53 Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, McTiernan C: The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537-544.
- 54 Bergström J, Lindholm B: Malnutrition, cardiac disease, and mortality: An integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998;32:834-841.
- 55 Ross R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- 56 Weiss MF, Rodby RA, Justice AC, Hricik DE: Free pentosidine and neopterin as markers of progression rate in diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1998;54:193-202.
- 57 Nakahara C, Kanemoto K, Saito N, Oyake Y, Kamoda T, Nagata M, Matsui A: C-reactive protein frequently localizes in the kidney in glomerular diseases. *Clin Nephrol* 2001;55:365-370.
- 58 Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmítko P, Li RK, Mickie DA, Verma S: C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107:1783-1790.
- 59 Jabs WJ, Logcring BA, Gerke P, Kreft B, Wolber EM, Klinger MH, Fricke L, Steinhoff J: The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol* 2003;33:152-161.
- 60 Steinhoff J, Einecke G, Niederstadt C, de Groot K, Fricke L, Machnik H, Sack K: Renal graft rejection or urinary tract infection? The value of myeloperoxidase, C-reactive protein, and alpha2-macroglobulin in the urine. *Transplantation* 1997;64:443-447.
- 61 Lin SL, Chen YM, Chien CT, Chiang WC, Tsai CC, Tsai TJ: Pentoxifylline attenuated the renal disease progression in rats with remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2916-2929.
- 62 Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 2003;139:105-112.
- 63 Stenvinkel P, Andersson P, Wang T, Lindholm B, Bergström J, Palmblad J, Heimbürger O, Cederholm T: Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor-alpha production in advanced chronic renal failure? *J Intern Med* 1999;246:503-507.
- 64 Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC: Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1605-1613.
- 65 Gould SE, Day M, Jones SS, Dorai H: BMP-7 regulates chemokine, cytokine, and hemodynamic gene expression in proximal tubule cells. *Kidney Int* 2002;61:51-60.
- 66 Zeisberg M, Bottiglio C, Kumar N, Maeshima Y, Strutz F, Müller GA, Kalluri R: Bone Morphogenic Protein-7 Inhibits Progression of Chronic Renal Fibrosis Associated with two Genetic Mouse Models. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003;285:F1060-F1067.

Original Article

Associations between renal function, volume status and endotoxaemia in chronic kidney disease patients

Simone Gonçalves^{1,2}, Roberto Pecoits-Filho^{1,2}, Sônia Perreto³, Silvio H Barberato^{1,2,3}, Andréa E. M Stingham¹, Emmanuel G. A Lima¹, Roseana Fuerbringer², Sirlene M. Sauthier² and Miguel C. Riella^{1,2}

¹Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, ²Renal, Diabetes and Hypertension Research Center of ProRenal Foundation and ³Centro Paranaense de Ecocardiografia, Curitiba, Brazil

Abstract

Inflammation is an important predictor of increased cardiovascular morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD), but the mechanisms behind the chronic activation of the immune system are not clearly understood. CKD patients develop fluid overload, which has been proposed to be a stimulus for inflammatory activation due to the translocation of macromolecules from the gut. We hypothesize that fluid overload is associated with signs of systemic inflammation and endotoxaemia in stages 1–5 CKD patients. The aim of this prospective study was to evaluate the associations between renal function, fluid status [evaluated by the inferior vena cava diameter (IVCD) and the collapsibility index (CI)], systemic inflammation [plasma levels of C-reactive protein (CRP), fibrinogen and albumin] and endotoxaemia (through the *Limulus* ameocyte lysate enzymatic assay) in a group of CKD patients in our out-patient clinic. The population consisted of 74 (mean of 57; range 23–83 years of age; 47% males) CKD patients with glomerular filtration rate (based on the mean of urea and creatinine clearances) of 34 ml/min. Both albumin ($Rho = 0.25$; $P = 0.05$) and fibrinogen ($Rho = -0.48$; $P < 0.0001$) were significantly correlated to glomerular filtration rate (GFR). According to the IVCD, 84% of the patients were fluid overloaded, while 83% were considered overloaded by the CI. Signs of endotoxaemia were detected in all patients. Endotoxin levels were higher in patients with signs of fluid overload (0.85 ± 0.11 ng/l) when compared with patients with normal values of IVCD (0.61 ± 0.05 ng/l; $P < 0.05$). Endotoxin levels correlated to both IVCD ($Rho = 0.33$, $P < 0.005$) and CI ($Rho = -0.25$, $P < 0.05$). There was no correlation between endotoxin

levels and GFR, CRP or fibrinogen. In summary, although most CKD patients presented signs of fluid overload that was associated with endotoxaemia, there was no association between endotoxaemia and systemic inflammation, suggesting the endotoxaemia may not be the main determinant of the inflammatory status in this group of patients.

Keywords: cardiovascular disease; endotoxin; fluid overload; glomerular filtration rate; inflammation

Introduction

Although there have been significant recent advances in dialysis therapy and in the understanding of the pathophysiology of chronic kidney disease (CKD), the rates of cardiovascular (CV) morbidity and mortality are still unacceptably high. The annual mortality rate of patients with CKD on dialysis is extremely high, and even after stratification for comorbidities, represents 10–20 times the risk described in the general population [1]. Interestingly, the Framingham risk factors for CV disease, such as hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus and smoking are prevalent in CKD patients, but do not fully explain the CV burden in CKD [2–4]. Therefore, much recent research has focused on non-traditional risk factors, such as anaemia, malnutrition, mineral metabolism disturbances, oxidative stress and inflammation. Of those, signs of systemic inflammation have consistently proven to be associated with a high CV mortality rate in patients with normal renal function [5] and particularly in those with CKD [6].

CKD has been considered an inflammatory disease, since multiple inflammatory stimuli present in CKD patients can cause the cellular release of cytokines such as interleukin (IL)-1, IL-6 and tumour necrosis factor (TNF)- α . These cytokines increase the synthesis and the release of positive-phase proteins such as

Correspondence and offprint requests to: Roberto Pecoits-Filho, MD, PhD, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Rua Imaculada Conceição, 1155 Curitiba, PR 80215-901, Brazil. Email: r.pecoits@pucpr.br

C-reactive protein (CRP), serum amyloid A and fibrinogen and decrease the synthesis and the release of negative acute-phase proteins such as albumin and transferrin, in a process named acute-phase response. High plasma levels of pro-inflammatory cytokines or acute-phase reactants can be observed in the early stages of CKD [7], and increase with the progression of the disease [8], for reasons not yet clarified.

During the past few years, it has become increasingly evident that impaired renal function is also an important and independent predictor of poor outcome in patients with CKD, including patients on haemodialysis [9] and peritoneal dialysis [10]. However, the impact of renal dysfunction on CV disease most likely begins with minor renal dysfunction manifested by proteinuria (albuminuria) or a mildly reduced glomerular filtration rate (GFR) [11]. Indeed, a substantial amount of data have accumulated in recent years which suggest that even minor renal dysfunction is an important independent risk of CV disease [12]. In parallel to the fall in GFR, patients develop impairment in the renal capacity to handle water and salt, resulting in fluid overload and high blood pressure [13], which is highly prevalent in dialysis patients and associated with poor clinical outcome [14]. There is increasing evidence that patients with CKD develop signs of fluid overload right at the early phases of the disease, and this may be a stimulus for inflammatory activation, that may lead to both accelerated CV disease and rapid progression to renal failure [15].

Patients with fluid overload, such as patients with congestive heart failure, present signs of systemic inflammation that reduce when the disease is compensated [16]. This inflammatory state appears to be associated with an altered gut barrier permeability that occurs as a consequence of the oedema, allowing the translocation of macromolecules including endotoxins into the circulation. As a consequence of the presence of circulating endotoxins, the immune system may be activated, generating a chronic inflammatory status.

We hypothesize that fluid overload develops early in the course of CKD as a consequence of renal function impairment, and may be associated with altered gut permeability with bacterial translocation and endotoxaemia, which in turn may trigger immune activation leading to increased levels of inflammation markers. Thus, the aim of this study was to evaluate the associations between renal function, fluid status and endotoxin-mediated inflammation in patients with stages 1–5 CKD.

Patients and methods

This was a cross-sectional and observational study, performed in a group of pre-dialysis CKD patients, followed in the out-patient clinic of the Pro-Renal Foundation in the period between September 2002 and May 2004. To be eligible for the study, the patients willing to participate in the study

had to have CKD diagnosed for at least three months and had to be older than 18 years. Exclusion criteria were the clinical signs of active infection, liver dysfunction, autoimmune disease, malignancy, right chamber heart failure, tricuspid valve insufficiency and the use of anti-inflammatory or immunosuppressant drugs three months prior to the recruitment. Patients willing to participate in the study were contacted by their nephrologists and were sent to the protocol clinic, where the research team, composed of a research nurse and a trained nephrologist, performed the initial evaluation. Data regarding anthropometry, age, gender, primary kidney disease, smoking habit, history of dyslipidaemia, diabetes mellitus, hypertension, oedema and clinically detected cardiovascular disease (coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease and heart failure) were recorded by a detailed analysis of medical records, patient interview and physical examination. Eligible patients followed a standardized study protocol: in the following morning, blood samples were collected after an overnight fast for the determination of albumin according to the clinical chemistry routine. Renal function was evaluated through the estimation of GFR using two distinct determinations of the mean between creatinine and urea clearances. The concentration of CRP was measured by high-sensitivity automated nephelometric immunoassay (Dade Behring-BN II, Marburg, Germany). The sensitivity of the assay was 0.8 mg/l. Fibrinogen assessment was performed with an automated coagulometer (DADE Behring Coagulation Timer, Marburg, Germany). The remaining samples were stored in appropriate (endotoxin free) vials at -80°C until the analysis of endotoxin, which was performed using a commercially available kit [*Limulus* amoebocyte lysate (LAL), Chromogenic Endpoint Assay, Hycult Biotechnology, Uden, Netherlands]. This is a sensitive and specific method designed to detect and measure bacterial endotoxin in biological fluids including plasma. To neutralize endotoxin inhibitors, plasma was heated at 70°C for 5 min before being processed. The basis of the test is that endotoxin causes an opacity and gelation in LAL, based on an enzymatic reaction. Briefly, 50 μl of the sample (diluted 1:4) is added to the assigned wells, followed by the addition of 50 μl of reconstituted LAL reagent. In the presence of a colourless substrate, the enzymatic reaction will cause a yellow colour to develop. The reaction is stopped by the addition of 50 μl of a solution of acetic acid, and the absorbance at 405 nm is measured with a spectrophotometer. The endotoxin concentration of samples with unknown concentrations, which are run concurrently with the standards, can be determined from a standard curve. The minimum detection limit of the method is 1.4 pg/ml, with a measurable concentration range of 1–1000 pg/ml.

The echocardiographic examination was performed in the afternoon of the same day on which the blood samples were collected, to avoid interference of daily fluctuations of inflammation markers or fluid status. The anteroposterior inferior vena cava diameter (IVCD) was measured using two-dimensional and Doppler recordings 1.5 cm below the diaphragm in the hepatic segment. All measurements were performed in a supine position after 5–10 min of rest during normal expiration and inspiration while trying to avoid Valsalva manoeuvres. The IVCD was expressed as IVCD in expiration, adjusted for body surface area (BSA). Patients with an IVCD $>11.5\text{ mm/m}^2$ were considered fluid

overloaded [17]. In addition, the collapsibility index (CI) was determined as the percentage of decrease in IVCD in inspiration vs expiration. Patients with a CI lower than 40% were considered fluid overloaded. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Pontifícia Universidade Católica do Paraná, and an informed consent was obtained from each patient.

The normality of data distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test and the values are presented as mean $\pm$ SD or as median (range), unless otherwise specified. Student's *t*-test or Wilcoxon signed-ranked test were used to compare the differences between numerical values in different groups. Correlations between numerical values were assessed by the Pearson or Spearman analysis, accordingly. Multiple linear regression analysis was performed to identify the factors associated with CRP using log CRP as a dependent variable and albumin, fibrinogen, endotoxins, GFR and IVCD as independent variables. Comparisons of the prevalence in different groups were assessed by the chi-square test. Calculations were performed using the JMP package for Windows (version 7.0, USA) and a *P*-value ≤ 0.05 was judged to be significant.

Results

The study population consisted of 74 patients with a median age of 57 years. We observed a significant correlation between urine volume and GFR ($R = 0.25$; $P < 0.05$). Most patients were in stage 3 (46%) and stage 4 (24%) of CKD, and only one patient was in stage 1 CKD. Patients were taking angiotensin-II receptor blockers or angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) in 75% of the cases, diuretics in 55%, aspirin in 28% and statins in 12% of the cases. Main clinical and laboratory characteristics of the population are described in Table 1.

Table 1. Main clinical and laboratory characteristics of the study population

Number of patients	74
Age (years)	57 $\pm$ 12.6
Male gender	47%
Caucasians	91%
BMI (kg/m ³)	28 $\pm$ 4
Follow up [months (range)]	24 (2–372)
Primary kidney disease	
Nephrosclerosis	30%
Diabetic nephropathy	30%
Polycystic kidney disease	12%
Chronic glomerulonephritis	12%
Unknown	9%
Other	7%
Comorbidity	
Hypertension	89%
Diabetes mellitus	36%
Hyperlipidaemia	24%
CV disease	53%
Smokers	12%
Obesity	30%
Albumin (mg/l)	3.8 $\pm$ 0.5
Urinary volume (ml)	2081 $\pm$ 578.5
GFR (ml/min)	34(6–107)

The median value of CRP was 2.8 mg/l (range of 0.3–39.9 mg/l). According to the American Heart Association recommendations, a large proportion of patients (40%) were considered at an intermediate risk for CV disease (CRP > 1 mg/l), while 47% of patients were at high risk of CV disease (CRP > 3 mg/l). Only nine patients presented CRP levels lower than 1 mg/l. The median value of fibrinogen was 406 mg/dl (range 238–1003 mg/dl), and 51% of the patients presented fibrinogen levels above the normal range (400 mg/dl). Endotoxin was detected in all samples, in a median concentration of 0.84 ng/l (0.16–1.4 ng/l). Fibrinogen was significantly correlated to albumin ($Rho = -0.34$; $P < 0.005$) and to CRP ($Rho = 0.38$; $P < 0.005$). Endotoxin levels did not correlate to the levels of inflammation markers.

Both albumin ($Rho = +0.25$; $P = 0.05$) and fibrinogen ($Rho = -0.48$; $P < 0.0001$) were significantly correlated to GFR, while there was no association between CRP and renal function. Accordingly, patients with a GFR below the median presented lower levels of albumin and higher levels of fibrinogen when compared with the patients with a GFR higher than the median (3.76 ± 0.07 vs 3.98 ± 0.07 ; $P < 0.05$ and 467 ± 19 vs 377 mg/dl; $P < 0.005$, respectively) (Figure 1). Endotoxin concentration was not correlated to GFR and was not different in patients with high or low GFR. To further explore these observations, we log-transformed the not normally distributed data and performed a multiple regression analysis with CRP as the dependent variable and albumin, fibrinogen, endotoxins, GFR and IVCD as independent variables (adjusted for use of statins, aspirin and ACE-I). In this model, only fibrinogen was associated with CRP levels.

Regarding fluid status, 24% of the patients presented clinically detected oedema and 58% of the patients were hypertensive despite the use of hypotensive medications. The mean IVCD was 16 ± 4 mm/m², and 84% of the patients were considered fluid overloaded. In addition, the CI was 29 ± 13 , and 83% of the patients were fluid overloaded according to this index. Left ventricle hypertrophy was observed in 48% of the patients. As expected, there was a negative correlation between IVCD and CI ($R = -0.39$; $P < 0.001$). No significant associations were observed when clinical and echocardiographic evaluations of fluid status were compared. Patients with a GFR below the median presented significantly lower CI (25 ± 2) when compared with patients with higher GFR (33 ± 2 ; $P < 0.05$) (Figure 2).

Although we could not identify correlations between inflammation markers and signs of fluid-overload, there was a significant association between endotoxin concentrations and both IVCD ($Rho = 0.33$; $P < 0.005$) and CI ($Rho = -0.23$; $P < 0.05$). Accordingly, fluid-overloaded patients presented higher endotoxin levels (defined by IVCD: 0.85 ± 0.11 ng/l or by CI: 0.89 ± 0.05 ng/l) when compared with patients with normal fluid status (defined by IVCD: 0.61 ± 0.05 ; $P < 0.05$ or by CI: 0.47 ± 0.05 ng/l; $P < 0.0001$) (Figure 3).

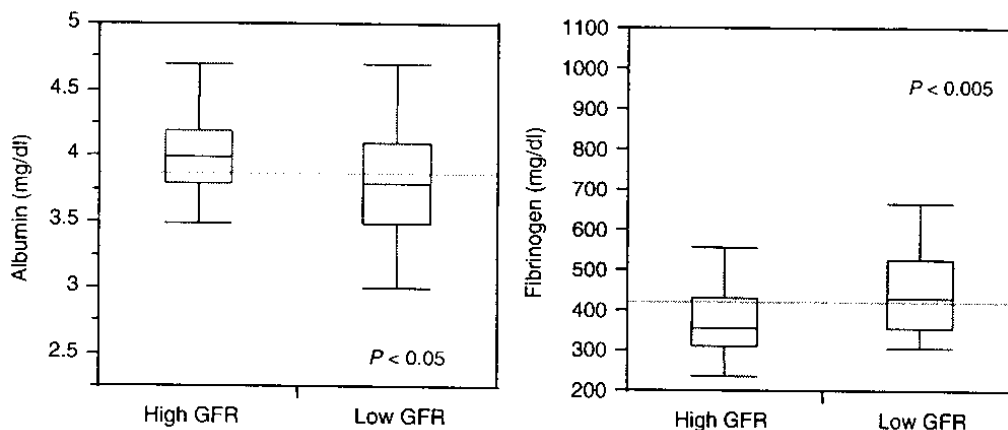


Fig. 1. Albumin and fibrinogen plasma levels in groups divided according to the median GFR.

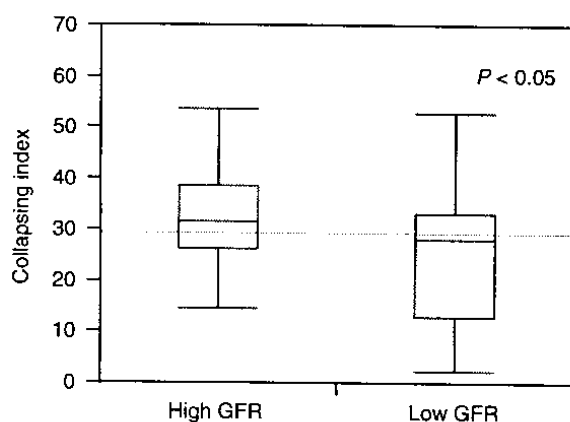


Fig. 2. Collapsing index in patients with GFR below and above the median.

Discussion

Inflammation is an important predictor of increased CV morbidity and mortality in patients with CKD, but the mechanisms behind the chronic activation of the immune system are not clearly understood. CKD patients are frequently fluid overloaded, as a consequence of the impairment in the renal capacity to handle sodium and water, and this altered fluid status has been proposed to be a stimulus for inflammatory activation due to the translocation of macromolecules from the hyper-permeable oedematous gut. In this study, we looked at the associations between renal function, fluid status and systemic inflammation, and found that although most CKD patients presented signs of fluid overload that was associated with endotoxaemia, there were no clear links between circulating endotoxin levels and markers of systemic inflammation.

In physiological conditions, inflammation is the body's local and finely tuned reaction to the invasion by an infectious agent, antigen challenge or even just physical, chemical or traumatic damage, which must be precisely regulated since both deficiencies and excesses

in an inflammatory response may cause morbidity and mortality [18]. About 30–50% of patients in advanced (stage 5) CKD have serological evidence of an activated inflammatory response [6], and the introduction of dialysis treatment may have an enhancer effect. Interestingly, recent data suggest that signs of a chronic and low-grade inflammation are already present at early stages of CKD [19], and the reduction of renal function *per se* may be associated with an increase in inflammatory response, since increasing concentrations of plasma pro-inflammatory cytokines and other inflammatory biomarkers are observed both in mild [20] and advanced [21] renal failure. When serum levels of IL-1 and TNF- α were compared in patients prior to the initiation of dialysis and in those on long-term therapy, no differences were found [8]. Moreover, the deterioration of renal function has been associated with a significant increase in serum cytokine levels in CKD patients, and creatinine clearance correlates with the circulating levels of various cytokines and their soluble receptors in patients with varying degrees of renal failure [6,22]. The present study confirmed these observations, showing that there was a close relationship between GFR and both fibrinogen and albumin in a representative population, presenting a wide variation in GFR and a high degree of co-morbidity, such as diabetes, hypertension, CV disease and obesity. Regardless of the marker utilized, the prevalence of inflammation was always high, and related to the degree of renal dysfunction in the case of albumin and fibrinogen. Although there was a positive correlation between CRP and fibrinogen, we could not demonstrate the same relationship between CRP levels and renal function, as observed with albumin and fibrinogen. This unexpected observation may be justified by the fact that levels of CRP have a shorter half-life in comparison to fibrinogen and albumin, and are more likely to fluctuate in response to clinical events, such as hidden infections, physical activity and even momentary changes in fluid status. The unexpected lack of correlation between albumin and CRP could be further

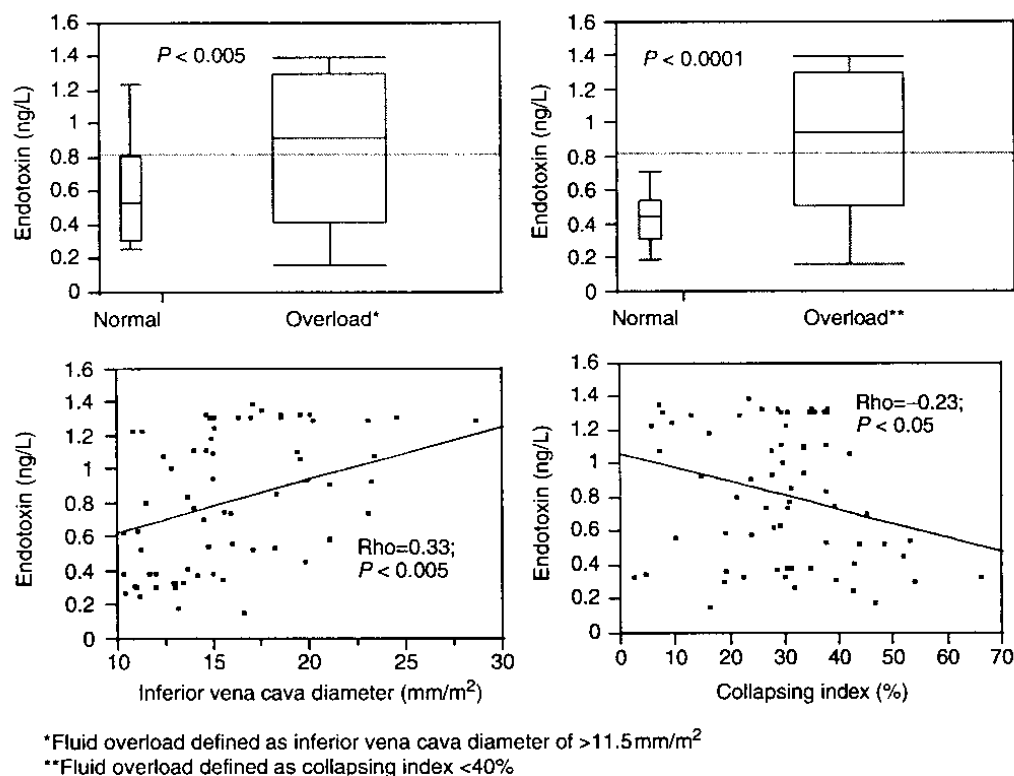


Fig. 3. Correlation between endotoxin levels and parameters of fluid status.

explained by the dual role of albumin as a marker of nutritional status and inflammation. It is also possible that the lack of correlation between GFR and CRP and between CRP and albumin was due to an insufficient number of observations. Although there was no difference in the levels of inflammation markers in patients using and not using drugs that are known to affect the inflammatory status (data not shown), it is possible that this confounding factor had an influence on the results of our study. In the multivariate analysis performed in this study to analyse factors associated with CRP levels, fibrinogen, but not albumin, GFR, fluid overload and circulating endotoxin, were associated with CRP. These results confirm the univariate analysis and may again be due to the small sample size of the study.

Markers of a chronically activated immune system are closely linked to several complications of CKD, such as accelerated atherosclerosis, vascular calcification, insulin resistance, increased muscle catabolism, loss of appetite, bone remodelling and increased peritoneal membrane permeability [23]. Interestingly, all the aforementioned pathological states are strongly associated with increased morbidity and mortality in CKD. Additionally, inflammation may be a predictor of accelerated loss of renal function [24], although this is not a consistent finding [3]. In recent studies, it has been repeatedly demonstrated that various inflammation biomarkers such as CRP, IL-6, fibrinogen, albumin, white blood cell count and hyaluronan are

powerful predictors for mortality in dialysis patients, whereas indices of dialysis adequacy and nutrition are much weaker predictors of risk factors [25]. On the basis of available evidence, the systemic inflammatory response in CKD is critical to several pathological processes, and by implication, reduction of the systemic inflammatory response in CKD could be effective in reducing the risk of mortality in CKD. Since both albumin and fibrinogen are important risk factors for poor clinical outcome in CKD patients, it is important to clarify in future studies if preserving the renal function will have an impact on these risk factors and, ultimately, will provide a reduction in morbidity and mortality in CKD patients.

In CKD patients in advanced stages treated with haemodialysis or peritoneal dialysis, it is obvious that a number of both dialysis-related (such as dialyser or dialysate bio-incompatibility and quality of dialysis water) and dialysis-unrelated factors (such as fluid overload, uraemic toxicity, comorbidities and chronic infections) have been proposed as contributors to a state of chronic inflammation [25]. One important and still unexplored potential cause of inflammation in CKD patients is fluid overload [26], which appears to be exacerbated with the progression of renal disease [27]. In our study, we analyzed the presence of fluid overload using the measurement of IVCD and the calculation of the CI, which are non-invasive, simple and fast methods that correlate well with right atrial pressure [17] and circulating blood volume [28].

We observed in our study population an extremely high prevalence of signs of fluid overload. In addition, the echocardiographic evaluation significantly increased the sensitivity of the diagnostic of fluid overload, when compared with the physical examination. Interestingly, we observed that the patients with lower GFR presented more striking signs of fluid overload when compared with the patients with more preserved renal function, suggesting that the impaired capacity of the kidneys to remove water and salt from the organism may play a role in the development of fluid accumulation in pre-dialysis CKD.

Potentially, fluid overload may be in itself associated with immune activation [26]. This activation has been proposed to occur because of bacterial or endotoxin translocation in patients with severe gut edema as a result of severe volume overload [29]. Endotoxin circulation potentially leads to an increased production of pro-inflammatory cytokines [30]. This hypothesis is in keeping with a study showing that dialysis patients with a history of heart failure had higher CRP levels [27]. Patients with fluid overload, such as patients with congestive heart failure and normal renal function, present increased concentration of endotoxin and cytokines during acute oedematous exacerbation [26]. After the treatment with diuretics and clinical compensation, a significant reduction in the concentration of inflammatory mediators and endotoxin levels was observed. No studies focusing on the relationship between fluid status, endotoxaemia and inflammation were performed in the CKD population until the present. Endotoxins are macromolecules (lipopolysaccharides, LPS) present in the wall of Gram-negative bacteria. The LPS can bind to lipoprotein or to the LPS-binding protein (LBP) in the circulation, but only the LPS-LBP complex can activate the membrane receptors (toll-like receptors; Tlr) in the cells of the immune system, cardiomyocytes and endothelial cells. This cell response is mediated by the CD14 and leads to the activation of nuclear factor- κ B, which in turn plays a main role in the activation and transcription of genes from innate immune response. In this study, we hypothesized that the circulating endotoxin generated as a consequence of reduced tissue perfusion and altered gut permeability and congestion, may play an important role in the activation of a pro-inflammatory response as renal failure progresses. Our data do not confirm the hypothesis, since no correlation was observed between circulating endotoxin levels and markers of systemic inflammation. There are several reasons to justify this lack of association between endotoxaemia and systemic inflammation. First, levels of circulating endotoxin may be too low in this group of patients to clinically justify detectable differences in the levels of markers of inflammation, as opposed to the higher levels observed in patients with severely decompensated congestive heart failure [26]. Also, circulating endotoxin in patients with CKD could be biologically inactive, similar to the IL-1 β in dialysis patients, in whom the IL-1 β converting enzyme is impaired [31]. Finally, the stimuli to produce

acute-phase reactants are clearly multifactorial in CKD patients, including diabetes, ischaemic CV disease, chronic infections, uraemic toxicity and many other factors. Therefore, it may be difficult to demonstrate the association of a single factor among many others in studies with a relatively small sample size such as the present.

Moreover, we did not observe an association between signs of fluid overload and markers of systemic inflammation. On the other hand, signs of fluid overload correlated closely with the presence of endotoxin in the circulation of the patients in our study. Although this is an indirect observation, it is possible that endotoxaemia may be related to a possible altered gut permeability observed in CKD patients.

In summary, a large proportion of CKD patients in stages 1–5 presented signs of systemic inflammation and fluid overload, which increase in advanced stages of CKD. Although endotoxin levels were clearly related to fluid overload, we did not observe an association between endotoxaemia and systemic inflammation, suggesting that endotoxaemia may not be the main determinant of the inflammatory status in this group of patients, reinforcing the idea that inflammation in CKD is multifactorial, with each causal component contributing only modestly. Further studies in a larger population group will be needed to explore the relationship between inflammation, fluid status and renal function.

Acknowledgements. We thank Diego Valderrama, Margarete Mara da Silva, Luciana Soares Percegon, Alexandre Bignelli and Paulo Fortes for the collaboration recruiting patients for the study. This study was supported by a grant from the Renal, Diabetes and Hypertension Research Center of Pro-Renal Foundation, Brazil. During these studies, R.P.F. was a recipient of a scholarship from CNPq (*Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico*), Brazil.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112–S119
2. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G *et al.* Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353–362
3. Sarnak MJ, Poindexter A, Wang SR *et al.* Serum C-reactive protein and leptin as predictors of kidney disease progression in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 2002; 62: 2208–2215
4. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR *et al.* Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918–1927
5. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126
6. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. End-stage renal disease: a state of chronic inflammation and hyperleptinemia. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 527–528

7. Stenvinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *J Ren Nutr* 2003; 13: 144–148
8. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45: 890–896
9. Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 85–90
10. Jager KJ, Merkus MP, Huisman RM *et al.* Nutritional status over time in haemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1272–1279
11. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169
12. Pinkau T, Hilgers KF, Veelken R, Mann JF. How does minor renal dysfunction influence cardiovascular risk and the management of cardiovascular disease? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 517–523
13. Kooman JP, van der Sande FM, Leunissen KM. Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in dialysis patients. Reflections on pathophysiological mechanisms. *Blood Purif* 2004; 22: 55–59
14. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884–890
15. Pecoits-Filho R, Goncalves S, Barberato SH *et al.* Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure. *Blood Purif* 2004; 22: 285–292
16. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K *et al.* Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol* 1999; 22: 811–813
17. Cherix EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, van Hooff JP. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 563–568
18. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853–859
19. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL *et al.* Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009–1016
20. Shlipak MG, Fried LF, Crump C *et al.* Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003; 107: 87–92
21. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P *et al.* Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1212–1218
22. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT *et al.* Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol* 1995; 154: 882–892
23. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY, Heimbürger O, Lindholm B. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Perit Dial Int* 2004; 24: 327–339
24. Stuvling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 2003; 63: 654–661
25. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1927–1939
26. Niebauer J, Volk H-d, Kemp M *et al.* Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838–1842
27. Wang AY, Wang M, Woo J *et al.* A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 639–647
28. Katzarski KS, Charra B, Luik A *et al.* Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14: 369–375
29. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999; 115: 836–847
30. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236–241
31. Linnenweber S, Lonnemann G. Effects of dialyzer membrane on interleukin-1beta (IL-1beta) and IL-1beta-converting enzyme in mononuclear cells. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: S282–S285

Received for publication: 4.12.05

Accepted in revised form: 19.4.06