Zaida Noemy Cabrera Jimenez

**Variação do índice tornozelo-
braquial pré e pós-hemodiálise:
correlação com água corporal, cálcio
do dialisato e sistema nervoso
autônomo**

Tese apresentada ao Departamento de
Clínica Médica da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Profa. Dra. Rosilene Motta Elias

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cabrera Jimenez, Zaida Noemy

Variação do índice tornozelo-braquial pré e pós-hemodiálise : correlação com água corporal, cálcio do dialisato e sistema nervoso autônomo / Zaida Noemy Cabrera Jimenez. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Nefrologia.

Orientadora: Rosilene Motta Elias.

Descritores: 1.Diálise renal 2.Índice tornozelo-braço 3.Frequência cardíaca 4.Sistema nervoso autônomo 5.Água corporal 6.Cálcio

USP/FM/DBD-349/16

DEDICATÓRIA

... Á Deus pelo dom da vida que é a maior viagem de todas.

... Aos meus queridos pais Ricardo e Martha, meus irmãos Franz, Beatriz, Clori Luz e Richard por compreender todos os momentos de ausência e por todo o apoio que sempre me deram.

“Não me troque pela saudade... Pense, acredite que a cada momento vazio, eu estou ao seu lado, sempre te protegendo e te amando.”

(Gabriel Petrone)

...Aos meus amados filhos Santiago e Benjamin que trazem tanta luz para minha vida, um amor especial.

...Ao meu querido esposo Juan Carlos, por acompanhar-me nesta longa jornada, não desanimando nos momentos difíceis.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthín Luther King)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, pela sua presença constante em todos os momentos e em todos os passos da minha vida, iluminando e guiando meu caminho ou por tantas graças alcançadas.

À minha orientadora, Profa. Dra. Rosilene, pelo apoio irrestrito em todos os momentos do meu doutorado. Por ter confiado em mim e no meu trabalho, pelo grande ensinamento como pessoa e pesquisadora.

Aos membros da banca de qualificação: Prof. Dr. Rodrigo Bueno de Oliveira, Profa. Dra. Maria Eugenia F. Canziani, Prof. Dr. Giovanio Vieira da Silva por terem aceitado participar da avaliação deste trabalho, pelas numerosas contribuições e críticas fundamentais que auxiliaram na continuidade desse projeto.

Ao Prof. Dr. Mario Osvaldo Vrandecic Peredo por ter acreditado em mim, pelo exemplo de caráter, determinação, pelos ensinamentos e lição de vida que sempre passou “Nada custa mais do que vale” !!! , muito obrigada por tudo! Sem a sua ajuda talvez nada disso teria sido possível !

À Dra. Valeria Hong pela valiosa colaboração na realização da avaliação vascular dos pacientes inclusos no estudo.

Ao Dr. Bruno Caldin da Silva pela valiosa ajuda na elaboração de dados do Finometer®.

À minha querida amiga Beatriz Saraiva pelo apoio incondicional nas horas em que mais precisei dela.

Ao corpo médico, de enfermagem e demais funcionários do setor de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da USP, pelo acompanhamento de todos os procedimentos de diálise que foram fundamentais para esta tese, na pessoa do Prof. Dr. Manuel Carlos Martins de Castro.

Aos pacientes que aceitaram participar deste estudo, por se colocarem à disposição da ciência, sem os quais não teríamos alcançado nosso objetivo.

Aos que me formaram nefrologista, no hospital Biocor Instituto de Belo Horizonte Minas Gerais: Prof. Dr. Alberto Paulocci, Dr. Hércio Antonio Tavares Filho, Dra. Michele Hostalacio Duarte, Prof. Dr. Flavio Justo Maciel, pelos ensinamentos e amizade sincera.

À equipe do LIM 16, pela grande ajuda em etapas fundamentais desta tese, em especial à Fabiana G. Graciolli, Luciene dos Reis, Wagner Vasques Dominguez e Ivone Braga de Oliveira.

Ao programa de Pós-Graduação da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na pessoa do Dr. Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann pelo apoio e suporte acadêmico.

Ao Pedro e a Eliana, secretários da Pós graduação, pela imensa disponibilidade, e pelo inestimável auxílio nas tarefas burocráticas .

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao CNPq, pelo suporte necessário.

A todos que, apesar de não citados, opinaram e me incentivaram ao longo de todo o caminho percorrido até a elaboração desta tese.

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando á beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”.

(Isaac Newton)

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xiii
LISTA DE FIGURAS.....	xvi
LISTA DE TABELAS	xviii
RESUMO.....	xx
SUMMARY	xxiii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Índice de pressão tornozelo-braquial e risco de mortalidade	5
1.2. Índice de pressão tornozelo-braquial alto – enrijecimento da artéria	6
1.3 Velocidade de onda de pulso.....	7
1.4. Variabilidade de frequência cardíaca.....	10
2. OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2 Objetivos específicos	17
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	18
3.1 Pacientes	19
3.2 Desenho do estudo.....	21
3.3 Coleta de dados clínicos.....	22
3.4. Coleta dos exames laboratoriais.....	23
3.5 Coleta dos detalhes dialíticos	24
3.6 Medida de ITB	24
3.7 Registro das variáveis hemodinâmicas.....	27
3.8 Bioimpedância Elétrica	29
3.9 Velocidade de onda de pulso (VOP).....	31
4. RESULTADOS	34
4.1. Características clínicas e demográficas da população estudada	35
4.2. Características laboratoriais	36
4.3 Dados dialíticos.....	38
4.4 Medida do ITB	39
4.4.1 ITB em cada etapa do estudo	39
4.4.2. Variabilidade do ITB pré vs. pós-diálise – avaliação como variável contínua	40

4.4.3. Variabilidade do ITB pré vs. pós diálise – avaliação como variável categórica.....	42
4.5 Variáveis hemodinâmicas obtidas com o Finapress®	43
4.6 Variabilidade de frequência cardíaca – análise do componente frequência obtido com o Finapress®.....	46
4.7 Análise corporal com bioimpedância elétrica (BIA).....	47
4.8 Avaliação vascular	48
5. DISCUSSÃO	50
6. CONCLUSÕES	63
7. REFERÊNCIAS.....	65

ANEXOS

Anexo I	I
Anexo II.....	II
Anexo III.....	III
Anexo IV.....	IV

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ITB	Índice tornozelo braço
DM	Diabetes mellitus
Ca	Cálcio
Cai	Cálcio iônico
Na	Sódio
K	Potássio
P	Fósforo
DRC	Doença renal crônica
mEq	Miliequivalentes
NT- Pró BNP	Porção terminal do peptídeo natriurético cerebral
PTH	Paratormônio
Ht	Hematócrito
Hb	Hemoglobina
PCR	Proteína c reativa
DCV	Doença cardiovascular
VR	Valor de referencia
et. al	e outros
cols	Colaboradores
mmHg	Milímetros de mercúrio
bpm	Batimentos por minuto
PA	Pressão arterial
Cm	Centímetros
MSD	Membro superior direito
MSE	Membro superior esquerdo
MIE	Membro inferior esquerdo
MID	Membro inferior direito
PD	Pé direito
TP	Tibial posterior
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
FC	Frequência cardíaca
DC	Débito cardíaco
VS	Volume sistólico
LF	Low frequency
HF	High frequency
RPT	Resistência periférica total
FMS	Finapres medical system
VOP	Velocidade de onda de pulso
IA@75	Índice de amplificação ajustado para frequência cardíaca de 75 bpm
PP	Pressão de pulso
DE	Duração de ejeção
DCC	Duração do ciclo cardíaco

ITPS	Índice de tempo de pressão sistólica
ITPD	Índice de tempo de pressão diastólica
RVSE	Razão de viabilidade subendocárdica
IMC	Índice de massa corpórea
TRS	Terapia renal substitutiva
FA	Fosfatase alcalina
HD	Hemodiálise
UF	Ultrafiltração
L	Litros
BIA	Bioimpedância
vs.	Versus
ACT	Água corporal total
AIC	Água intracelular
AEC	Água extracelular

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxo de pacientes do estudo	20
Figura 2. Desenho esquemático do estudo	22
Figura 3 Aparelho oscilométrico automático OMRON modelo 705 CP eletrônico e digital	25
Figura 4 ITB: Relação entre a pressão arterial sistólica dos tornozelos e a dos braços.....	26
Figura 5 Monitorização dos parâmetros hemodinâmicos com o monitor Finometer (Finometer, FMS, Finapres Medical System, Holland).	28
Figura 6 Manguito de pressão digital (painel à esquerda) e tela do Finometer® durante um exame em tempo real (painel à direita).	29
Figura 7 Análise de bioimpedância segmentar através do aparelho de InBody S10	30
Figura 8 Ilustração do aparelho SphygmoCor®, sendo o painel à direita mostrando o transdutor posicionado na artéria radial	32
Figura 9 Curva derivada do SphygmoCor®.....	33
Figura 10 Representação gráfica do comportamento do índice de pressão tornozelo-braquial nas duas fases do estudo, pré e pós diálise	41
Figura 11 Variabilidade percentual das variáveis hemodinâmicas nas duas etapas do estudo.....	45
Figura 12 Relação entre a variabilidade de baixa frequência (LF) sobre a variabilidade de alta frequência (HF) de pré para pós-diálise em ambas as etapas do estudo.....	47

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Interpretação dos resultados do ITB.....	27
Tabela 2 Características clínicas e demográficas dos pacientes (N=30).	35
Tabela 3 Dados bioquímicos nas duas etapas do estudo	37
Tabela 4 Dados referentes a ultrafiltração e variação de peso nas duas etapas do procedimento.....	38
Tabela 5 Comportamento do índice de pressão tornozelo braquial (ITB)	39
Tabela 6 Dados hemodinâmicos obtidos com o Finapress®.....	43
Tabela 7 Delta da variação dos dados hemodinâmicos obtidos com o Finapress®.....	44
Tabela 8 Dados de Bioimpedância.....	48
Tabela 9 Avaliação vascular.....	49

RESUMO

RESUMO

Cabrera Jimenez ZN. *Variação do índice tornozelo-braquial pré e pós hemodiálise: correlação com água corporal, cálcio do dialisato e sistema nervoso autônomo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: O índice de pressão tornozelo-braquial (ITB) é definido como a relação da maior pressão arterial sistólica nos membros inferiores sobre a maior pressão arterial sistólica nos membros superiores. O ITB, quando alterado, seja baixo ou alto, é capaz de marcar pacientes em hemodiálise (HD) com maior risco de mortalidade. Porém, alterações agudas deste índice na HD são pouco estudadas. Acreditamos que uma maior variabilidade do ITB possa refletir alterações funcionais dos vasos ou do sistema nervoso autônomo. Uma maior concentração de cálcio no dialisato, poderia levar a um maior estímulo simpático e influenciar o comportamento das variações agudas do ITB. O objetivo central do presente estudo foi analisar o comportamento do ITB pré vs. pós-diálise, tanto de forma absoluta quanto categórica (aumentar vs. baixar), em uma população de pacientes incidentes em HD, comparando uso de dialisato com concentrações de cálcio (Ca) 3,5 e 2,5 mEq/l.

Métodos: Este foi um estudo prospectivo em que os pacientes foram estudados na HD do meio da semana, em duas semanas consecutivas, com banho na concentração de Ca de 3,5 e 2,5 mEq/l. Dados clínicos, demográficos, bioquímicos, além do ITB pré e pós HD, análise de fluidos corporais (por bioimpedância) e análise do sistema nervoso autônomo através de variabilidade de frequência cardíaca (obtida com Finometer®) foram obtidos.

Resultados: Foram estudados 30 pacientes, com idade média de 47 ± 16 anos hipertensos na totalidade, 10% diabéticos. Anemia, hipocalcemia e altos níveis de fração N-terminal de peptídeo natriurético cerebral foram observados. A maior parte dos pacientes apresentaram pré diálise um ITB normal (entre 0,9 e 1,3), enquanto ITB alto ($>1,3$) foi encontrado em 16,7 a 23,3% e ITB baixo ($<0,9$) em 3,3 a 13,4% dos casos, dependendo da fase do estudo (Ca 3,5 ou 2,5 mEq/l). Não houve diferença na média do ITB pré vs. pós HD tanto com Ca

3,5 quanto com Ca 2,5 mEq/l ($p=0,888$ e $p=0,712$, respectivamente). Não encontramos diferença entre o número de pacientes que aumentou e diminuiu o ITB com as duas concentrações de Ca ($p=0,889$). Um aumento da relação baixa frequência/alta frequência, que indica maior estímulo simpático, foi mais frequente com o uso de Ca 3,5 mEq/l ($p=0,026$). Pacientes que aumentaram esta relação tiveram 4,5 vezes maior risco de apresentarem queda do ITB ($p=0,031$) com o Ca 3,5 mEq/l. A avaliação vascular através da velocidade de onda de pulso não se correlacionou com variações intra-dialíticas do ITB.

Conclusão: Apesar de concentrações maiores de Ca no dialisato estarem associadas a uma melhor estabilidade hemodinâmica durante a HD, isto possivelmente ocorre em decorrência da hiperatividade simpática, que pode levar a consequências deletérias a longo prazo. A atividade simpática com o uso de Ca 3,5 mEq/l se associou com queda do ITB de pré para pós HD. Se este comportamento agudo do ITB pode trazer consequências a longo prazo ainda não sabemos e novos estudos serão necessários.

Descritores: diálise renal; índice tornozelo braço; frequência cardíaca; sistema nervoso autônomo; água corporal; cálcio.

SUMMARY

ABSTRACT

Cabrera Jimenez ZN. *Variation of the ankle-brachial index before and after hemodialysis: correlation with body water, dialysate calcium and autonomic nervous system* [thesis]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Introduction: The ankle-brachial index (ABI) is defined as the ratio of the higher systolic blood pressure in the lower limbs and the higher systolic blood pressure in the upper limbs. Both low and high ABI can predict mortality among patients on hemodialysis (HD). However, little is known about acute changes in this index during HD. We believe that greater variability of ABI may reflect functional changes of vessels or changes in the autonomic nervous system. A higher dialysate calcium concentration could lead to an increase of sympathetic activity and influence the behaviour of acute variations of the ABI. The aim of this study was to analyze the ABI pre- vs. post-dialysis, both as continuous and categorized (increased vs. decreased) variable, in a population of incident hemodialysis patients, comparing the use of dialysate calcium (Ca) concentration of 3.5 and 2.5 mEq/L.

Methods: this was a prospective study, in which patients were studied in the midweek HD session, in two consecutive weeks, with Ca 3.5 and 2.5 mEq/l. Clinical, demographic, biochemical, and also pre and post HD ITB, fluid volume analysis (by bioimpedance) and analysis of the autonomic nervous system (by heart rate variability obtained with Finometer®) were evaluated.

Results: 30 patients were studied, mean age 47 ± 16 years, all hypertensive, and 10% diabetics. Anemia, hypocalcemia and high levels of N-terminal brain natriuretic peptide were observed. Most patients had a normal pre dialysis ABI (0.9 to 1.3), while ABI high (> 1.3) was found in 16.7 to 23.3% and low (< 0.9) in 3.3 to 13.4% of cases, depending on the study phase (Ca 3.5 or 2.5 mEq/l). There was no difference in ABI average pre vs. post HD with Ca 3.5 and Ca 2.5 mEq/L ($p = 0.888$ and $p = 0.712$, respectively). We found no difference between the percentage of patients in which ABI has increased or decreased ($p = 0.889$). An increase in the ratio low frequency/high frequency, indicating a higher sympathetic stimulation, was more frequent with the use of Ca 3.5 mEq/l ($p =$

0.026). Patients that have increased this ratio had 4.5 times higher risk of presenting fall in ABI during HD with the Ca 3.5 mEq/l ($p = 0.031$). The vascular assessment by pulse wave velocity had no correlation with intra-dialysis variations of ABI.

Conclusion: Although higher concentrations of Ca in the dialysate are associated with better hemodynamic stability during HD, this happens possibly due to the sympathetic hyperactivity, which can have deleterious long-term consequences. Sympathetic activity with the use of Ca 3.5 mEq/l seems to be associated with fall of the ITB during HD. If this acute behaviour of ABI can lead to long-term consequences is still unknown and deserve further studies.

Descriptors: renal dialysis ankle-brachial index heart rate variability, autonomic nervous system body water calcium.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A mortalidade de pacientes em diálise permanece inaceitavelmente alta apesar de todos os avanços tecnológicos dos últimos anos (1). A doença cardiovascular (DCV) constitui a principal causa de mortalidade na população com doença renal crônica (DRC), especialmente naqueles em diálise (2, 3), sendo responsável pelo óbito de mais de 50% destes pacientes. O risco de morte calculado para DCV em um paciente com DRC de 30 anos de idade é o equivalente ao risco calculado para um indivíduo sem disfunção renal entre 70 e 80 anos de idade.

O espectro da DCV pode ser descrito como a combinação de alterações da perfusão miocárdica (processo isquêmico), alteração da função do miocárdio (processos metabólicos), alterações estruturais (hipertrofia ou dilatação ventricular) e aterosclerose que afetam o sistema vascular periférico e central. Na DRC, há evidências de que todos estes processos podem ocorrer simultaneamente e que contribuem para a maior ocorrência da DCV nessa população (4, 5).

Alguns fatores corroboram para justificar a alta taxa de mortalidade nessa população, podendo ser divididos em fatores tradicionais, fatores não tradicionais e fatores específicos da diálise. Fatores tradicionais estão comumente presentes na população em diálise e explicam pelo menos em parte, esta alta mortalidade. Entre estes fatores podemos citar a idade, o sexo, o tabagismo, a dislipidemia, a hipertensão arterial, a obesidade, o diabetes

mellitus e a história familiar de DCV. Estes fatores são responsáveis pelo aparecimento e pela progressão da lesão aterosclerótica e sua calcificação, tanto na população geral como nos portadores de DRC (6). Entre os fatores não tradicionais podemos citar a inflamação, o acúmulo de inibidores endógenos da síntese de óxido nítrico, a apneia do sono, a desnutrição, entre outros (7-9). Existem ainda os fatores relacionados a uremia, como a anemia, a sobrecarga de volume e os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (DMO-DRC), que podem contribuir para o agravamento de lesões cardiovasculares preexistentes ou mesmo induzir o aparecimento das mesmas (10-14).

Um fator que pode estar implicado na mortalidade de pacientes em hemodiálise é a ativação simpática (15), que já foi relacionada com hipertrofia de ventrículo esquerdo (16) e com hipervolemia. (17).

Além dos fatores descritos acima, é possível que o processo de hemodiálise em si possa contribuir para uma piora da taxa de mortalidade destes pacientes. Sabe-se que um procedimento dialítico convencional (três vezes por semana, com duração de 4 horas) está relacionado à um maior risco de morte. A maior mortalidade nestes pacientes ocorre no final do maior intervalo inter-dialítico, ou imediatamente após a sessão de diálise (5, 18-20). Isso faz com que a hiperpotassemia e os desequilíbrios eletrolíticos sejam responsabilizados como fatores que predispõem a essa maior mortalidade.

Entre outras possíveis causas de aumento do risco de morte na hemodiálise, destacamos o conteúdo de cálcio no dialisato (21, 22). Isto já foi demonstrado em pacientes incidentes em hemodiálise (23), onde se comparou

três concentrações de cálcio no dialisato 3,5 mEq/l, 3,0 mEq/l e 2,5 mEq/l. Concentrações mais altas (3,5 mEq/l) foram associadas com maior risco de morte tanto de causa geral como cardiovascular além de maior risco de hospitalização por causa infecciosa. Embora o estudo tenha sido observacional, a amostra expressiva de 1182 pacientes alerta para o risco do uso de cálcio alto no dialisato. Por outro lado, concentrações de cálcio no dialisato menores que 2,5 mEq/l se associam com morte súbita, de tal forma que um Ca alto deve ser evitado pelo risco de morte e calcificação vascular e um cálcio baixo pelo risco de arritmia (24, 25).

Um maior conteúdo de cálcio no dialisato promove maior tolerabilidade hemodinâmica, enquanto o inverso ocorre com um menor conteúdo de cálcio no dialisato. Desta forma, postulamos que um maior conteúdo de cálcio no dialisato promova maior ativação do sistema nervoso autônomo, explicando em parte a maior mortalidade atribuída a este dialisato.

Um procedimento dialítico leva a uma diminuição de pressão arterial, em decorrência de ultrafiltração (26). Assim, a atividade simpática é importante, pois é responsável por manter a pressão arterial dentro de limites compatíveis com a vida, estimulando uma maior vasoconstrição periférica e alterações da frequência cardíaca. Sabemos que alterações hemodinâmicas, principalmente a hipotensão arterial intra-dialítica, podem facilitar o aparecimento de isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral e mesmo morte em casos extremos (27, 28). Observamos em estudo anterior que pacientes com maior labilidade da pressão arterial, estudada na forma de mudanças do índice tornozelo-braquial

durante a diálise, apresentaram maior mortalidade (29). Na ocasião, não conseguimos identificar os fatores que estariam contribuindo para este desfecho, seja o conteúdo de cálcio no dialisato ou a atividade simpática.

Por fim, o presente estudo foi proposto para comparar dois conteúdos de cálcio no dialisato (3,5 e 2,5 mEq/l), tentando correlacionar o comportamento hemodinâmico com a ativação simpática e com o índice de pressão tornozelo-braquial (ITB). Ressalta-se que a literatura já propõe uma associação entre ITB e variabilidade de frequência cardíaca, uma medida do sistema nervoso autônomo (30, 31), descrita em mais detalhes à frente.

1.1. Índice de pressão tornozelo-braquial e risco de mortalidade

Projeto de pesquisa realizado previamente em nosso serviço de diálise do Hospital das Clínicas propôs o uso do ITB, método simples e barato, na estratificação de risco de mortalidade, em uma população incidente em hemodiálise. O ITB é definido como a relação da maior pressão arterial sistólica nos membros inferiores sobre a maior pressão arterial sistólica nos membros superiores (32). Apesar de haver diferentes classificações para avaliação do ITB, mais comumente valores abaixo de 0,9 e acima de 1,3 refletem a presença de doença arterial periférica (33), ou um vaso menos compressível, respectivamente. Entre pacientes em hemodiálise, tanto o ITB baixo quanto o alto estão associados com maior mortalidade (34) em pacientes em

hemodiálise, como verificado em estudo prévio deste grupo (35). Neste estudo prévio, demonstramos que o ITB foi altamente reprodutível com baixa variabilidade intra-observador (36). Porém, nossos resultados mostraram uma grande variabilidade do ITB em alguns pacientes, que chegaram até mesmo a mudar de classificação entre baixo, normal e alto comparando pré e pós-diálise. Esse achado não foi o foco principal da investigação, não tendo sido melhor estudado na ocasião. Uma constatação importante, no entanto, foi o fato de que pacientes que tiveram maior variabilidade do ITB apresentaram menor sobrevida (29).

1.2. Índice de pressão tornozelo-braquial alto – enrijecimento da artéria

O enrijecimento arterial, em inglês “*stiffness*”, pode estar envolvido na variabilidade do ITB durante a sessão de diálise. Sabe-se que o “enrijecimento” da artéria é um importante fator de mortalidade cardiovascular (37, 38). A calcificação vascular (CV) é um achado frequente em pacientes submetidos à hemodiálise (39) e à diálise peritoneal (40), ocorrendo geralmente em dois locais distintos: nas camadas íntima e média dos vasos. A CV ocorre mesmo na fase pré-dialítica (41).

O preciso mecanismo que leva à calcificação não está totalmente elucidado na população com DRC. O conteúdo de cálcio do dialisato pode estar envolvido como dito anteriormente. Nesse sentido, maior concentração de

cálcio no dialisato está relacionado a alterações de pressão arterial (42) e velocidade de onda de pulso (43), outro fator de medida de “enrijecimento arterial”. A porcentagem de aumento da velocidade de onda de pulso se associou com aumento do cálcio do dialisato.

Estudos tem demonstrado que 60 a 80% dos pacientes em diálise apresentam calcificação documentada por algum exame de imagem (39, 44). A calcificação da camada íntima ocorre quando produtos minerais são depositados dentro ou ao redor das placas ateroscleróticas na íntima da parede do vaso. Estudos utilizando ultrassom intravascular demonstraram calcificação circunferencial que precede o estreitamento do lúmen decorrente da placa aterosclerótica (45).

Um estudo demonstrou que um ITB $> 1,3$ se relaciona com maior calcificação vascular em pacientes em hemodiálise, avaliada através de tomografia de coronárias (46). Se, porém, o uso de uma concentração maior de cálcio leva à longo prazo a um ITB $> 1,3$ não se sabe.

1.3 Velocidade de onda de pulso

Para uma avaliação vascular, é importante recorrer a métodos capazes de detectar alterações na fisiologia e na anatomia dos vasos. Dentre as abordagens mais promissoras, encontram-se os métodos de avaliação endotelial e os que permitem o estudo anatômico e funcional das grandes artérias pela ultrassonografia, incluindo a determinação da velocidade da onda

de pulso (VOP) (47). A VOP representa a pressão proveniente da ejeção ventricular, que caminha pelos vasos, gerando uma onda de pulso. Esta onda aumenta com o enrijecimento arterial, onde a onda de pulso é de maior amplitude e se correlaciona com uma complacência vascular diminuída. A VOP representa a relação entre enrijecimento, elasticidade e complacência, da seguinte forma:

$$VOP = \frac{\text{Enrijecimento}}{\text{Complacência} + \text{elasticidade}}$$

Além do estudo de grandes vasos, o endotélio também tem ganhado atenção especial, uma vez que desempenha importantes funções na regulação da pressão arterial, do tônus vascular, da hemodinâmica e da coagulação. A detecção da disfunção endotelial ganha ainda mais importância clínica porque é considerada precursora da aterosclerose (45).

A reatividade vascular pode ser adequadamente aferida pela ultrassonografia de alta resolução aplicada a artérias musculares, como a braquial. Esta técnica permite medir o grau de dilatação arterial induzida pela aplicação de estímulos que aumentam a liberação de óxido nítrico pelo endotélio. O endotélio é estimulado a produzir e liberar óxido nítrico pelo aumento do fluxo sanguíneo e consequente incremento do *shear stress*, resultando em vasodilatação. Este fenômeno é denominado vasodilatação mediada pelo fluxo e depende primariamente da integridade do endotélio. A disfunção endotelial pode ser definida como um estado de vasoespasmo,

inflamação, proliferação vascular anormal, adesão e agregação de plaquetas e leucócitos, que predispõem ao desenvolvimento da aterosclerose e da hipertensão arterial. O endotélio, portanto, está envolvido diretamente na modulação da ativação plaquetária, adesão de leucócitos, trombose e regulação do tônus vasomotor pela produção de substâncias vasoativas, particularmente o óxido nítrico, a endotelina, prostaciclina e angiotensinogênio (48). O óxido nítrico, por sua vez, é considerado uma molécula-chave antiaterogênica produzida pelo endotélio saudável. No entanto, seu efeito protetor é perdido se o endotélio é danificado (49).

A alteração da função do endotélio precederia o desenvolvimento das alterações ateroscleróticas morfológicas e poderia também contribuir para o desenvolvimento da lesão e das complicações clínicas, tais como infarto, acidente vascular encefálico e morte súbita. Avaliação da função endotelial da artéria braquial por Doppler é considerada técnica padrão ouro na atualidade (50, 51).

A estrutura e o grau de rigidez das grandes artérias podem ser verificados por técnicas que empregam o ultrassom vascular. Estas técnicas são relevantes sob o ponto de vista clínico porque elas detectam alterações que precedem o aparecimento da aterosclerose e que se correlacionam com doença aterosclerótica instalada em outros territórios vasculares (52). As alterações detectadas nos vasos se correlacionam com a ocorrência de eventos cardiovasculares futuros e servem para avaliar o efeito do tratamento sobre a evolução das doenças das grandes artérias. Outra técnica análoga

permite medir a VOP entre dois pontos pré- determinados da árvore vascular, em geral a carótida e a artéria femoral. Tanto a VOP como a medida da distensão das carótidas fornece informações sobre o grau de rigidez arterial.

1.4. Variabilidade de frequência cardíaca

O controle do sistema cardiovascular é realizado, em parte, pelo sistema nervoso autônomo (SNA), o qual fornece nervos aferentes e eferentes ao coração, na forma de terminações simpáticas por todo o miocárdio e na forma de terminações parassimpáticas para o nódulo sinusal, o miocárdio atrial e o nódulo atrioventricular (53).

O SNA desempenha um papel importante na regulação dos processos fisiológicos do organismo humano tanto em condições normais quanto patológicas. Dentre as técnicas utilizadas para sua avaliação, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem emergido como uma medida simples e não invasiva dos impulsos autonômicos, representando um dos mais promissores marcadores quantitativos do balanço autonômico. A VFC descreve as oscilações no intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), assim como oscilações entre frequências cardíacas instantâneas consecutivas. Trata-se de uma medida que pode ser utilizada para avaliar a modulação do SNA sob condições fisiológicas, tais como em situações de vigília e sono, diferentes posições do corpo, treinamento físico e também em condições patológicas.

Mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde. Uma alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Uma baixa VFC, por outro lado, é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, implicando a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo.

A influência do SNA sobre o coração é dependente de informações que partem, dentre outros, dos baroreceptores, quimioceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador. (54).

Este controle neural está intimamente ligado à frequência cardíaca (FC) e atividade reflexa barorreceptora (53).

A partir das informações aferentes, por meio de uma complexa interação de estímulo e inibição, respostas das vias simpática e parassimpática são formuladas e modificam a frequência cardíaca (FC), adaptando-a as necessidades de cada momento. O aumento da FC é consequência da maior ação da via simpática e da menor atividade parassimpática, ou seja, inibição vagal, enquanto que, a sua redução depende basicamente do predomínio da atividade vagal (53, 55). Alterações na FC, definidas como VFC são normais e esperadas, indicando a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, dentre eles respiração, exercício físico, estresse mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono e

ortostatismo, bem como em compensar desordens induzidas por doenças (55, 56). De forma geral, a VFC pode ser utilizada para identificar fenômenos relacionados ao SNA em indivíduos saudáveis, atletas e portadores de doenças (57, 58).

A análise da VFC se decompõe em componentes oscilatórios fundamentais, sendo que os principais são (59, 60):

a) Componente de alta frequência (*High Frequency* - HF), com variação de 0,15 a 0,4Hz, que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração;

b) Componente de baixa frequência (*Low Frequency* – LF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;

c) Componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* - VLF) e ultrabaixa frequência (*Ultra Low Frequency* - ULF) - índices menos utilizados cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico influência do sistema simpático e sob certa influência vagal, embora influências do barorreceptor também tenham sido postuladas.

A pressão arterial (PA) é determinada principalmente pelo débito cardíaco multiplicado pela resistência periférica. A inervação simpática do coração controla a FC, a contratilidade ventricular e o volume sistólico.

A pressão, definida como força/unidade de área é uma entidade física. A PA, portanto, depende de fatores físicos como o volume sanguíneo e a capacitância da circulação, sendo resultante da combinação instantânea entre o volume minuto cardíaco (ou débito cardíaco = FC x volume sistólico), a resistência periférica e a capacitância venosa, que condiciona a pré-carga e, portanto, o volume sistólico. Cada um destes determinantes primários da PA é por sua vez determinado por uma série de fatores (61).

A manutenção (componente tônico), bem como a variação momento a momento da PA (componente fásico) dependem de mecanismos complexos e redundantes que determinam ajustes apropriados da frequência e contratilidade cardíacas, do estado contrátil dos vasos de resistência e de capacitância e da distribuição de fluido dentro e fora dos vasos.

A variação do tônus vascular depende de diferentes fatores funcionais. Dentre eles, destaca-se a atividade simpática gerada centralmente e modulada por aferências de diferentes reflexos e por substâncias vasopressoras ou vasodepressoras circulantes ou produzidas pelas células da musculatura lisa ou endoteliais. Um considerável número de evidências dá suporte ao aumento da atividade simpática precocemente na hipertensão (62, 63).

Sabe-se que embora muitos reflexos estejam envolvidos na modulação da atividade simpática, os barorreceptores arteriais (alta pressão) são considerados os mais importantes mecanismos de controle reflexo da PA, momento a momento. A deformação da parede dos vasos induzida por aumentos da PA gera potenciais de ação que são conduzidos ao núcleo do

trato solitário no sistema nervoso central. A partir daí, são produzidas respostas de aumento da atividade vagal e queda da FC bem como de redução da atividade simpática para o coração e vasos, contribuindo para a bradicardia, reduzindo a contratilidade cardíaca e a resistência vascular periférica e aumentando a capacitância venosa.

O controle reflexo da circulação comandado pelos barorreceptores tem sido reconhecido também como um importante marcador de risco após evento cardiovascular. De fato, o estudo ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*) forneceu evidências clínicas do valor prognóstico da sensibilidade do barorreflexo e da VFC na mortalidade cardíaca pós infarto do miocárdio, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e de arritmias ventriculares (64).

Dessa forma, intervenções no sentido de melhorar a sensibilidade do barorreflexo e/ou a participação do parassimpático cardíaco no controle da PA e da FC têm sido vistas como novas estratégias no manejo das doenças cardiovasculares (65). Entre pacientes em diálise, aumento da pressão arterial durante a sessão se relaciona com uma hiperatividade simpática (66).

Em resumo, como a VFC está ligada à mortalidade em pacientes em hemodiálise (67), esperamos estudar o sistema nervoso simpático e tentar explicar as flutuações pressóricas pré e pós-diálise, tentando correlacioná-las com variações agudas do ITB. Informações de dados hemodinâmicos não invasivos através do uso do aparelho Finapress® e dados de volemia, fornecidos por bioimpedância serão obtidos. Entender o comportamento agudo

do ITB durante a HD e o possível papel do conteúdo de cálcio no dialisato pode ser um passo importante no entendimento do papel da reatividade vascular de pacientes incidentes em hemodiálise.

Desta forma, planejamos um estudo com o objetivo de comparar e avaliar mudanças no ITB de pré para pós-diálise em duas ocasiões distintas: uso de dialisato com Ca 3,5 mEq/l e uso de Ca 2,5 mEq/l.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo central do presente estudo foi analisar o comportamento do ITB pré vs. pós-diálise, tanto de forma absoluta quanto categórica (aumentar vs. baixar), em uma população de pacientes incidentes em hemodiálise, comparando uso de dialisato com concentrações de cálcio 3,5 e 2,5 mEq/l.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram correlacionar a variabilidade do ITB com:

1. Taxa de ultrafiltração;
2. Parâmetros clínicos e demográficos;
3. Distribuição de água corporal;
4. Variabilidade de frequência cardíaca;
5. Parâmetros de avaliação vascular;

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Foram avaliados pacientes com DRC incidentes em hemodiálise no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a partir de agosto de 2013. Estes pacientes iniciam hemodiálise no serviço enquanto aguardam uma vaga definitiva em outra clínica de diálise. Eles são provenientes do pronto socorro ou de qualquer enfermaria do Hospital e devem estar estáveis e de alta hospitalar para que possam ser aceitos no setor de hemodiálise provisório.

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios:

Critérios de inclusão:

- Paciente com DRC em hemodiálise há menos de 3 meses;
- Obtenção de leitura adequada no Finometer®;
- Aceitar a participação no projeto e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de exclusão:

1. Transplantado renal;
2. Polineuropatia;
3. Infecção aguda;
4. Insuficiência cardíaca clinicamente descompensada;

5. Arritmia Cardíaca, particularmente fibrilação atrial;
6. Recusa em participar no estudo.

Foram abordados ao todo 169 candidatos, dos quais 139 foram excluídos baseados nos critérios descritos acima. Ao final, 30 pacientes foram incluídos no estudo e completaram as duas fases (Figura 1).

Figura 1 Fluxo de pacientes do estudo

3.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo em que se compararam duas intervenções consecutivas: dialisato com Ca 3,5 e 2,5 mEq/l. Os pacientes foram estudados na diálise do meio da semana, em duas semanas consecutivas. Na primeira semana de estudo utilizamos concentração de cálcio no dialisato de 3,5 mEq/l e na semana seguinte concentração de cálcio no dialisato de 2,5 mEq/l.

Nos primeiros 20 minutos do início da sessão de diálise foram realizadas as medidas do ITB, medidas de bioimpedância e obtidos dados hemodinâmicos não invasivos (Finometer®). Amostras de sangue foram coletadas pré e pós-diálise. Análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas seguindo técnicas padronizadas. Desenho esquemático do estudo está demonstrado abaixo, na Figura 2.

Figura 2. Desenho esquemático do estudo

3.3 Coleta de dados clínicos

Os dados clínicos dos pacientes foram coletados em formulário, anotados e arquivados com todas as precauções necessárias para manter o sigilo das informações. Fizeram parte dos dados clínicos levantados: idade, gênero, doença de base, hipertensão, história familiar para DCV, sedentarismo, história de doença coronariana e cerebrovascular (ficha de coleta de dados específica em anexo I).

Doença coronariana e cardiovascular foi definida como história de angina ou infarto ou descompensação de insuficiência cardíaca. Doença cerebrovascular foi definida como história de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório.

Sedentarismo foi definido como ausência de exercício físico regular, o que inclui caminhada, por pelo menos 20 minutos duas vezes por semana.

Presença de doença arterial periférica foi avaliada de acordo com história de claudicação intermitente ou revascularização de membro inferior.

3.4. Coleta dos exames laboratoriais

Amostra de sangue venoso periférico foi colhida através do acesso vascular de hemodiálise no início e no final da sessão, nas duas etapas.

Foram analisados: paratormônio (PTH), cálcio total (Ca), cálcio iônico (Cai), hemoglobina (Hb), hematócrito (HT), proteína C reativa (PCR), sódio (Na), renina, aldosterona, pré e pós-hemodiálise. Fator natriurético cerebral (NT-pro BNP) foi coletado somente pré-diálise, assim como fósforo e fosfatase alcalina.

As técnicas e valores de referência (VR) dos exames analisados estão descritos abaixo:

- hemograma (automatizado/microscopia), ureia (VR: 10-50 mg/dl - cinético automatizado), creatinina (VR: 0,70-1,20 mg/dl - colorimétrico cinético), proteína C reativa - PCR - (VR: inferior a 5,0 mg/l - imunoturbidimétrico), cálcio sérico total - CaT - (VR = 8,6-10,2 mg/dl); fósforo - P - (VR = 2,7-4,5mg/dl); cálcio iônico - Cai - (VR: 4,6-5,3 mg/dl - eletrodo íon seletivo), fósforo - P - (VR: 2,7-4,5 mg/dl-enzimático colorimétrico automatizado), paratormônio - PTH - (VR: 16-87 pg/ml - imunoquimioluminométrico), porção N terminal do peptídeo

natriurético cerebral (NT-pro BNP) (VR: inferior a 100 pg/mL - eletroquimioluminescência, ROCHE) ; renina (VR 2,8-39,9 μ UI/ml método quimioimunoensaio); aldosterona (VR até 23,1 ng/dl, método quimioluminescência).

3.5 Coleta dos detalhes dialíticos

Todos os pacientes envolvidos no estudo receberam diálise inicialmente no HC-FMUSP até sua transferência para outro centro de diálise.

A prescrição de diálise era: fluxo de sangue 350 ml/min, fluxo de dialisato 500 ml/min (dialisato com bicarbonato 32 mEq/L e K 2,0 mEq/L), duração de diálise 3,5 horas, com dialisador de baixa eficiência, ultrafiltração de acordo com o peso seco, em máquina com controle de ultrafiltração tipo Fresenius modelo 4008S, dividida em 2 etapas:

- Etapa 1 Cálcio no dialisato 3,5 mEq/L (Fresenius)
- Etapa 2 Cálcio no dialisato 2,5 mEq/L (Fresenius)

3.6 Medida de ITB

A determinação do ITB foi realizada pelo método oscilométrico automático com aparelho OMRON modelo 705 CP eletrônico e digital de medida de pressão arterial, com inflação e deflação automática de ar, no qual a detecção da pressão e da onda de pulso se dá através de um transdutor de pressão tipo capacitância. A variação da pressão é de 0-280 mmHg e de

frequência cardíaca 40- 200 bpm (Figura 3). Este aparelho já foi validado (68), sendo o método oscilométrico de comprovada confiabilidade para realização da medida do ITB (69). O aparelho foi o mesmo já utilizado pela pesquisadora anteriormente, com mínima variabilidade intra-observador. (36), além de ter se mostrado um método capaz de prever sobrevida em pacientes incidentes em hemodiálise (35).

Figura 3 Aparelho oscilométrico automático OMRON modelo 705 CP eletrônico e digital

O ITB foi calculado a partir da relação entre o maior valor da pressão arterial sistólica nos membros superiores e inferiores direito e esquerdo seguindo os seguintes passos:

1. O paciente foi colocado em repouso sentado na poltrona, com as pernas estendidas, durante 5 minutos;
2. Foram selecionados os manguitos adequados ao tamanho das circunferências do braço do tornozelo;
3. Foram posicionados os dois aparelhos oscilométricos de medida de pressão arterial (PA) no braço e perna direitos. Os manguitos foram

posicionados no braço de 2 a 3 cm acima da fossa antecubital e ao redor de 2 a 3 cm dos maléolos;

4. Foram acionados os aparelhos de medida de pressão arterial (PA) simultaneamente;
5. Os valores de PA foram anotados para posterior cálculo do ITB;
6. O procedimento foi repetido do lado esquerdo do corpo (Figura 4).

Figura 4 ITB: Relação entre a pressão arterial sistólica dos tornozelos e a dos braços

Adaptado de Makdisse, M. Índice Tornozelo- Braquial Importância e Uso Na Prática Clínica.

O ITB é a razão entre a pressão no tornozelo e no braço e é utilizado na avaliação indireta da patência e normalidade das artérias dos membros inferiores. O denominador utilizado o cálculo do ITB foi a maior pressão sistólica detectada nas artérias braquiais (direita ou esquerda) enquanto que o numerador foi a maior pressão sistólica no tornozelo direito ou esquerdo (pediosa ou tibial posterior):

Os valores derivados do ITB foram interpretados conforme as recomendações descritas na tabela 1.

Tabela 1 Interpretação dos resultados do ITB.

Valor do ITB	Interpretação
>1,30	Doença aterosclerótica difusa, calcificação da média e rigidez da parede vascular. Comum em diabéticos, idosos e DRC.
0,91 a 1,30	Normal
< 0,90	Doença arterial obstrutiva periférica

3.7 Registro das variáveis hemodinâmicas

Utilizamos o monitor de pressão Finometer® (Finometer® FMS, Finapres Medical System, Holland) para análise de hemodinâmica não invasiva (Figura 5).

Figura 5 Monitorização dos parâmetros hemodinâmicos com o monitor Finometer (Finometer, FMS, Finapres Medical System, Holland).

Os registros das variáveis hemodinâmicas, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC) e resistência periférica total (RPT) foram efetuados de maneira contínua e não invasiva, batimento a batimento. O equipamento utiliza como princípio básico a técnica de fotopletismografia digital, gerando curvas de pressão arterial derivadas da pulsação da artéria digital, colocando-se um manguito de pressão circundando a falange média da mão (direita ou esquerda) (Figura 6), conforme descrito por Penaz e desenvolvido por Wesseling (70-73). O equipamento é provido de um programa (Software BeatScope®) capaz de gerar os dados de PAM, PAD, DC, RPT tendo como base valores derivados da curva da pressão arterial e

informações sobre idade, sexo, peso e altura. Ainda que esses valores sejam indiretos, existem informações na literatura sobre a validação do método com medidas diretas e invasivas, demonstrando boa acurácia e valores sobreponíveis à curva de pressão da artéria braquial (74-76).

Figura 6 Manguito de pressão digital (painel à esquerda) e tela do Finometer® durante um exame em tempo real (painel à direita).

Em detalhe a tela mostra os valores de DC, e FC, PAS e PAD. No centro, em vermelho, observa-se a curva de pressão arterial após calibração

3.8 Bioimpedância Elétrica

A avaliação dos dados bioelétricos foi realizada através do monitor de composição corporal InBody S10, Biospace® disponibilizado no Ambulatório de Nefrologia do HCFMUSP.

As medições foram feitas pré e pós-diálise, em mesmo ambiente nas duas etapas do estudo. O indivíduo permanecia na poltrona da diálise, com os membros afastados formando um ângulo de 30° após relaxar por 5 a 10 minutos, enquanto se organizava o teste. Foram inseridos no equipamento dados como sexo, idade, peso e altura do paciente (estes confirmados em balança da unidade e régua medidora). Os quatro eletrodos forma posicionados nas regiões da pele, previamente limpas e secas com algodão embebido em álcool a 70% (77). A Figura 7 ilustra o aparelho de bioimpedância utilizado no estudo.

Figura 7 Análise de bioimpedância segmentar através do aparelho de InBody S10

3.9 Velocidade de onda de pulso (VOP)

A VOP foi realizada no Instituto do Coração, por um mesmo observador, experiente na realização de tal medida.

A VOP foi obtida automaticamente pelo registro de ondas de pulsos simultâneas captadas por sensores externos sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial e calculada como a distância entre os dois pontos de medida dividida pelo tempo percorrido entre os mesmos, fornecido pelo software do aparelho (Complior, Gonesse, França).

A VOP foi avaliada no segmento arterial carotídeo-femoral, representando a medida do trânsito da onda de pulso pela aorta. A medida é feita por meio de posicionamento simultâneo de dois captadores mecanográficos nas artérias carótida e femoral situadas a uma distância conhecida. Estes captadores contêm membranas que são deformadas sucessivamente pelo choque da onda de pulso, e esta deformação é transformada inicialmente em sinal elétrico e posteriormente transmitida a um programa de cálculo informatizado. Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador, e o aparelho determina o início da onda nos dois locais pela tangente a fase ascendente inicial da onda de pressão, e deduz, em função da distância medida, a velocidade de onda de pulso.

Aparelho SphygmoCor® (SphygmoCor System, AtCor Medical, New South Wales, Australia) (Figura 8) também foi utilizado na análise de onda de pulso, fornecendo os seguintes parâmetros adicionais:

- Índice de amplificação (IA) - (do inglês *augmentation index*), medido pela diferença entre os dois picos de pressão da onda progressiva e da onda refletida, expresso como porcentagem da pressão de pulso.
- Índice de amplificação ajustado para frequência cardíaca de 75bpm (IA@75)
- Pressão de pulso (PP), diferença de pressão entre pico sistólico e diastólico final.
- Duração de ejeção (DE)
- Razão de viabilidade subendocárdica (IVSE) - (do inglês *subendocardial viability ratio*)

Figura 8 Ilustração do aparelho SphygmoCor®, sendo o painel à direita mostrando o transdutor posicionado na artéria radial

A Figura 9 abaixo ilustra uma curva derivada do SphygmoCor®, de maneira a esclarecer como é calculado o IVSE, a partir da relação entre o tempo diastólico e sistólico do ciclo cardíaco, ou seja, entre o tempo de oferta e

consumo de oxigênio pelo miocárdio, de tal forma que quanto menor este índice, maior o risco de isquemia subendocárdica, justamente a região mais vulnerável para este risco. O IVSE, razão da área diastólica e a área sistólica da onda de pulso, é considerado uma estimativa de perfusão coronariana.

Figura 9 Curva derivada do SphygmoCor®

PP = pressão de pulso, DE = duração de ejeção, DCC = duração do ciclo cardíaco, ITPS = índice de tempo de pressão sistólica, ITPD = índice de tempo de pressão diastólica, RVSE = razão de viabilidade subendocárdica. $RVSE = ITPD / ITPS$

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características clínicas e demográficas da população estudada

A seguir iremos descrever o resultado obtido de 30 pacientes incluídos no estudo, cujos dados clínicos e demográficos estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2 Características clínicas e demográficas dos pacientes (N=30).

Variável	
Sexo feminino, n (%)	10 (33,3)
Idade, anos	47 ± 16
Doença renal de base	
Nefroesclerose Hipertensiva	8 (26,7)
Glomerulopatia crônica	5 (16,7)
Diabetes melitus	3 (10)
Lupus eritematoso sistêmico	3 (10)
Doença renal Policística do adulto	3 (10)
Mieloma múltiplo	1 (3,3)
Outras	5 (16,7)
Indeterminada	2 (6,6)
Tempo em diálise (dias)	30 (19,40)
IMC, kg/m²	22,9 ± 4,0
Peso, Kg	61,1 ± 14,6
Hipertensão, n (%)	30 (100)
Tabagismo, n (%)	2 (6,7)
História de doença coronariana, n (%)	4 (13,3)
História de doença cerebrovascular, n (%)	1 (3,3)
História de doença arterial periférica, n (%)	1 (3,3)
Sedentarismo	26 (86,7)
Historia familiar para DCV, n (%)	10 (33,3)

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou n (%) conforme indicado. IMC= Índice de massa corpórea; DCV = doença cardiovascular.

Como ficou demonstrado na Tabela 2, a maior parte dos pacientes era do sexo masculino, relativamente jovens, sendo mais da metade dos casos de doença renal representada por hipertensão, glomerulonefrite crônica e diabetes melitus. A totalidade dos pacientes tinha diagnóstico de hipertensão arterial. O IMC era normal na média, mas dois pacientes tinham valores entre 25 e 30 kg/m² e dois pacientes tinham IMC entre 30 e 35 kg/m².

4.2. Características laboratoriais

A tabela 3 apresenta as características laboratoriais da população estudada, em ambas as etapas do estudo pré e pós diálise, com banho de cálcio 3,5 mEq/L e banho de cálcio 2,5 mEq/L. Exceção somente para o NT-pro BNP, que foi colhido somente pré diálise e para o fósforo e fosfatase alcalina cujos valores foram coletados somente uma vez. Não houve nenhuma diferença estatística nos valores pré diálise entre as duas etapas do estudo. Ou seja, podemos dizer que os pacientes participaram das duas etapas com exames bioquímicos de entrada semelhantes.

Tabela 3 Dados bioquímicos nas duas etapas do estudo

Variável	Ca 3,5 mEq/l		Ca 2,5 mEq/l	
	Pré HD	Pós HD	Pré HD	Pós HD
Hemoglobina (g/dL)	9,6 ± 1,7	10,1 ± 2,1*	9,4 ± 2,4	9,7 ± 2,0*
Hematócrito (%)	30,0 ± 4,9	31,1 ± 6,2*	29,1 ± 7,2	30,1 ± 5,6*
Cálcio total (mg/dL)	8,7 ± 0,7	10,2 ± 1,0*	8,7 ± 0,5	9,3 ± 1,2
Cálcio iônico (mg/dL)	4,67 ± 0,53	5,53 ± 0,46	4,96 ± 0,83	4,75 ± 0,43
Fósforo (mg/dL)			4,3 ± 1,2	
Fosfatase Alcalina			90 (67;113)	
Ureia (mg/dL)	116 ± 39	45 ± 24*	127 ± 33	39 ± 11*
PTH (pg/mL)	207 (121;354)	37 (25;143)*	170 (102;293)	152 (58;297)
Renina (μUI/ml)	16 (3; 25)	16 (6;40)	15 (4; 34)	24 (3;36)
Aldosterona (ng/dl)	13,3 (5,0;45,7)	16,5 (6,0;40,0)	13,6 (4,3;37,1)	8,6 (3,3;35,2)
NT-pro BNP (pg/mL)	2042 (1141;9019)		2730 (1007;6994)	
Sódio (mEq/L)	139 ± 4	137 ± 2*	139 ± 5	138 ± 3
PCR (mg/dL)	5 (1,4;21,5)	4,3 (1,4;19,3)*	5,3 (1,2;13,7)	5,5 (1,1;14,5)

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (25;75) de acordo com a distribuição paramétrica ou não, respectivamente. * p<0,05 pré vs. pós-diálise em cada etapa. PTH- Paratormônio, NT pro BNP- fração N terminal do peptídeo natriurético cerebral; PCR- proteína C reativa.

Os níveis de NT-pro BNP estavam acima dos valores de referência (até 125 pg/ml se menos de 75 anos de idade e até 450 pg/ml se mais 75 anos de idade) praticamente na totalidade dos pacientes (93,33%) em ambas as etapas do estudo.

Comparando pré e pós-diálise, houve uma redução da ureia e um aumento da hemoglobina e hematócrito, com ambas concentrações de cálcio no dialisato, em decorrência do processo dialítico. Observamos ainda um

aumento dos níveis de cálcio e queda do PTH, que atingiu significância com o uso de dialisato de 3,5 mEq/l. O sódio diminuiu de forma significativa somente com o banho 3,5 mEq/l, assim como uma redução dos níveis de PCR também foi identificada nesta concentração de dialisato.

4.3 Dados dialíticos

A ultrafiltração total assim como a taxa de ultrafiltração e a variação de peso nas duas etapas do protocolo estão representadas na Tabela 4. Como esperado houve redução significativa de peso com a diálise. O delta de variação, entretanto, não foi diferente entre as duas etapas do estudo, assim como a taxa de ultrafiltração e a ultrafiltração total.

Tabela 4 Dados referentes a ultrafiltração e variação de peso nas duas etapas do procedimento

Variável	Ca 3,5 mEq/l		Ca 2,5 mEq/l	
	Pré HD	Pós HD	Pré HD	Pós HD
Peso	63,2 ± 14,7	61,1 ± 14,6*	63,3 ± 14,7	61,1 ± 14,6*
Ultrafiltração, l	2,1 ± 0,8		2,2 ± 0,7	
Ultrafiltração, ml/kg/h	10,2 ± 4,3		10,2 ± 4,1	

4.4 Medida do ITB

4.4.1 ITB em cada etapa do estudo

A tabela 5 descreve o ITB médio em cada etapa do estudo, assim como valores pré e pós-diálise. Nesta tabela também estão descritos como os pacientes foram classificados de acordo com o ITB.

Tabela 5 Comportamento do índice de pressão tornozelo braquial (ITB)

Variável	Ca 3,5 mEq/l		Ca 2,5 mEq/l	
	Pré HD	Pós HD	Pré HD	Pós HD
ITB	1,19 ± 0,14	1,19 ± 0,12	1,21 ± 0,12	1,20 ± 0,18
ITB, n (%)				
<0.9 (BAIXO)	1 (3,3%)	0	0	2 (13,4%)
0.9-1.3 (NORMAL)	24 (80%) 5 (16,7%)	24 (80%) 6 (20%)	23 (76,7%)	21 (63,3%)
>1.3 (ALTO)			7 (23,3%)	7 (23,3%)

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou n (%).

Como podemos notar, na média, os valores do ITB estão dentro da faixa da normalidade. Entretanto, alguns pacientes apresentam este índice baixo ou aumentado em algumas ocasiões.

4.4.2. Variabilidade do ITB pré vs. pós-diálise – avaliação como variável contínua

Chamou a atenção o comportamento do ITB durante as diálises em cada etapa do estudo, o que inclusive foi o objetivo principal desta pesquisa. Uma ilustração gráfica deste comportamento de variabilidade do ITB nas duas fases do estudo assim como pré e pós-diálise está apresentada na Figura 10. Não houve diferença significativa no ITB pré vs. pós-hemodiálise (HD) tanto na etapa Ca 3,5 mEq/l quanto 2,5 mEq/l ($p=0,888$ e $p=0,712$, respectivamente). Na etapa 3,5 mEq/l, observamos que 10 pacientes aumentaram o ITB comparando pré e pós diálise enquanto que na etapa 2,5 mEq/l, 8 pacientes tiveram este comportamento, o que não foi significativamente diferente ($p=1$).

Figura 10 Representação gráfica do comportamento do índice de pressão tornozelo-braquial nas duas fases do estudo, pré e pós diálise

Esta mudança no ITB fez com que 5 pacientes na etapa com Ca 3,5 mEq/l mudassem de classificação (um foi de baixo para normal, dois foram de normal para alto e dois foram de alto para normal), enquanto 7 pacientes na etapa Ca 2,5 mEq/l mudaram a classificação (um foi de alto para baixo, dois pacientes foram de alto para normal, um foi de normal para baixo, enquanto três foram de normal para alto). A variabilidade observada na etapa de Ca 2,5 mEq/l vs. Ca 3,5 mEq/L não foi diferente (23,3 vs. 16,7% dos pacientes, $p=0,748$).

Olhando o valor absoluto da mudança pré vs. pós diálise, ou seja o delta de variação do ITB ($\text{delta} = \text{ITB pós} - \text{pré HD}$), este foi $-0,004 \pm 0,14$ na etapa com Ca 3,5 mEq/l e $-0,016 \pm 0,23$ na etapa com Ca 2,5 mEq/l ($p=0,893$). O delta de ITB na etapa Ca 2,5 mEq/l se correlacionou com o IMC ($r=0,430$, $p=0,025$). Nenhuma variável testada se correlacionou com o delta de ITB na etapa de Ca 3,5mEq/l.

4.4.3. Variabilidade do ITB pré vs. pós diálise – avaliação como variável categórica

Em seguida analisamos os pacientes de acordo com comportamento intradialítico de aumentar ou não o ITB. O número de pacientes cujo ITB aumentou com a diálise não foi diferente comparando o banho de Ca 3,5 e 2,5 mEq/l ($p=0,889$). Nenhuma variável clínica, demográfica ou bioquímica se associou com o comportamento de aumentar ou reduzir o ITB com a diálise. Entre os dados de distribuição de fluidos, somente o volume de fluidos na perna foi diferente, sendo maior entre os pacientes que diminuíram o ITB na etapa 3,5 mEq/l ($8,7 \pm 2,6$ vs. $6,3 \pm 1,5$, $p=0,024$).

Comparamos a seguir o comportamento do ITB (caiu vs. subiu), frente à VFC (alta frequência representando o parassimpático e baixa frequência representando o simpático), avaliada pelo Finometer®. Analisamos a relação baixa/alta frequência, que quando aumenta denota um menor estímulo parassimpático e, portanto, maior estímulo simpático. Os pacientes que tiveram aumento desta relação tiveram um risco de 4,5 vezes maior de apresentarem queda do ITB ($p=0,031$), o que ocorreu somente com o banho de Ca 3,5 mEq/l. O percentual de aumento da relação baixa/alta frequência foi maior com o banho 3,5 do que com 2,5 mEq/l (100 vs. 70,6, risco 2,8 vezes, $p=0,026$).

Em resumo, o uso de banho de Ca 3,5 mEq/l favoreceu maior estímulo simpático, que se associou com queda do ITB de pré para pós diálise.

4.5 Variáveis hemodinâmicas obtidas com o Finapress®

Dados hemodinâmicos estão descritos na Tabela 6. Não houve diferença estatística entre os parâmetros hemodinâmicos avaliados pré diálise nas duas etapas no estudo.

Como esperado, observamos uma diminuição da pressão arterial sistólica e média tanto com o uso de Ca 3,5 quanto 2,5 mEq/l. Na etapa de Ca 2,5 mEq/l, houve uma diminuição do volume sistólico e débito cardíaco, o que não foi observado na etapa de Ca 3,5 mEq/l.

Tabela 6 Dados hemodinâmicos obtidos com o Finapress®

Variável	Ca 3,5 mEq/l		Ca 2,5 mEq/l	
	Pré HD	Pós HD	Pré HD	Pós HD
PAS (mmHg)	154,6 ± 33,7	156,0 ± 24,8*	157,5 ± 29,6	149,3 ± 29,8*
PAD (mmHg)	80,3 ± 14,1	80,3 ± 14,1	82,1 ± 15,4	80,4 ± 11,8
PAM (mmHg)	106,2 ± 19,1	108,1 ± 15,8*	107,5 ± 17,8	102,2 ± 17,8*
FC (bpm)	69,1 ± 12,9	71,0 ± 12,9*	77,7 ± 20,9	72,4 ± 12,9*
VS (ml/min)	96,1 ± 24,5	99,9 ± 33,3	99,5 ± 27,7	82,1 ± 22,0*
DC (l/min)	6,5 ± 2,1	6,8 ± 3,0	7,0 ± 1,9	5,8 ± 1,6*
RPT (dyn/cm ⁵)	1604 (1055, 2447)	1871 (1045, 2789)	1490 (1084, 2103)	1848 (1229, 3485)

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (25,75) de acordo com a distribuição paramétrica ou não, respectivamente. PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, PAM = pressão arterial média, FC = frequência cardíaca, VS= volume sistólico, DC=Débito cardíaco, RPT= resistência periférica total. * p<0,05 vs. pré diálise na mesma etapa

Em análise tipo *general linear model*, analisamos o comportamento de cada uma das variáveis obtidas com o Finapress®, comparando pré vs. pós diálise assim como banho Ca 3,5 vs. Ca 2,5 mEq/l. Nenhuma diferença significativa foi obtida com estas análise. Houve somente uma tendência de interação entre resistência vascular periférica e banho de Cálcio (maior resistência com uso de Ca 3,5 mEq/l, $p=0,068$).

A seguir analisamos o delta das variáveis hemodinâmicas, cujos valores estão representados na Tabela 7.

Tabela 7 Delta da variação dos dados hemodinâmicos obtidos com o Finapress®

Variável	Ca 3,5 mEq/l	Ca 2,5 mEq/l	P
Delta PAS (mmHg)	10,5 (-9,1; 18,4)	-6,5 (-19,4; 6,8)	0,079
Delta PAD (mmHg)	-0,1 (-1,5; 9,7)	-6,4 (-11,4; 8,3)	0,463
Delta PAM (mmHg)	4,0 (-6,0; 12,2)	-3,2 (-9,8; 1,3)	0,051
Delta VS (ml/min)	0,1 (-20,1; 14,3)	-15,2 (-21,6; 4,5)	0,214
Delta DC (l/min)	0,1 (-2,1; 1,7)	-1 (-2,2; 0,3)	0,154
Delta RPT (dyn/cm ⁵)	2,5 (-981; 1274)	278 (85; 1695)	0,103

Valores apresentados como mediana (25; 75) de acordo com a distribuição paramétrica ou não, respectivamente. PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, PAM = pressão arterial média, VS= volume sistólico, DC=Débito cardíaco, RPT= resistência periférica total.

Com o uso de Ca 3,5 mEq/l, houve maior estabilidade hemodinâmica com menor queda da PAM e uma tendência à menor queda da PAS. Entretanto, não observamos nenhuma diferença nos deltas das demais variáveis hemodinâmicas. A seguir fizemos uma análise destes mesmos deltas, porém calculando a variação percentual ao invés de absoluta (Figura 11). Com isto, a maior estabilidade hemodinâmica com o uso de banho com Ca 3,5mEq/l ficou ainda mais evidente.

Figura 11 Variabilidade percentual das variáveis hemodinâmicas nas duas etapas do estudo

4.6 Variabilidade de frequência cardíaca – análise do componente frequência obtido com o Finapress®

Analizamos a relação entre a variabilidade de baixa frequência (LF – *low frequency*) sobre a variabilidade de alta frequência (HF – *high frequency*) de pré para pós-diálise em cada uma das etapas do trabalho. Reforçando, um aumento nesta relação representa menor estímulo parassimpático e, portanto maior simpático.

A mediana da relação LF/HF foi 0,84 (0,48; 1,78) pré-diálise e 1,11 (0,42; 1,63) pós-diálise, com o uso de Ca 2,5mEq/l. Com o uso de Ca 3,5mEq/l, esta relação foi 1,0 (0,41-1,57) pré diálise e 0,98 (0,67-1,37) pós diálise. O delta (pós-pré-diálise) foi, portanto -0,16 (-0,59-0,36) e 0,13 (-0,71-0,51) com Ca 2,5 e 3,5mEq/l, respectivamente. Conforme demonstrado na figura 12 abaixo, houve mudança significativa somente com o uso de Ca 3,5mEq/l.

Figura 12 Relação entre a variabilidade de baixa frequência (LF) sobre a variabilidade de alta frequência (HF) de pré para pós-diálise em ambas as etapas do estudo

4.7 Análise corporal com bioimpedância elétrica (BIA)

A Tabela 8 a seguir mostra os valores obtidos com a BIA. Não houve diferença estatística em nenhum dos parâmetros avaliados comparando pré diálise na etapa com Ca 3,5 e 2,5 mEq/l. Houve uma redução de volume em todas as variáveis de medidas de volume em ambas as etapas do estudo.

Tabela 8 Dados de Bioimpedância

Variável	Ca 3,5 mEq/l		Ca 2,5 mEq/l	
	Pré HD	Pós HD	Pré HD	Pós HD
ACT (L)	36,5 ± 6,8	33,7 ± 6,4*	36,8 ± 6,4	33,8 ± 6,4*
AIC (L)	22,1 ± 4,3	20,7 ± 4,1*	22,2 ± 4,0	21,9 ± 6,6
AEC (L)	14,5 ± 2,6	13,0 ± 2,5*	14,6 ± 2,4	13,0 ± 2,3*
AEC/ACT	0,40 ± 0,01	0,39 ± 0,01*	0,40 ± 0,01	0,38 ± 0,02*

Valores apresentados como média ± desvio padrão. ACE= água extracelular, ACT= água corporal total, AEC = água extracelular, AIC= água intracelular. * p<0,05 vs. pós diálise na mesma etapa.

4.8 Avaliação vascular

Estes dados foram obtidos somente em 18 indivíduos (60%), representados na tabela 9 abaixo.

Houve correlação entre a VOP e a idade ($r=0,728$, $p=0,001$), assim como com a hemoglobina pré diálise ($r=0,507$, $p=0,038$).

Nenhuma variável obtida pela avaliação vascular se correlacionou com o ITB ou sua variabilidade.

Tabela 9 Avaliação vascular

Variável	Média ± desvio padrão	Mínimo/ máximo
VOP (m/s)	8,95 ± 2,60	6,35/15,77
PAS central, (mmHg)	128,9 ± 21,3	106/130
PAD central, (mmHg)	88,4 ± 11,9	67/110
Pressão de pulso (mmHg)	40,5 ± 16,1	25/75
IA@75	25,5 ± 11,4	2/41
IVSE	174 ± 45	123/292

VOP= velocidade de onda de pulso, PAS= pressão arterial sistólica, PAD, pressão arterial diastólica, IA@75= índice de amplificação corrigido pela frequência cardíaca, IVSE=índice de viabilidade subendocárdica.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Em se tratando de uma população incidente em hemodiálise, acreditamos que um melhor entendimento de fatores que levam à alta mortalidade observada nesta população se faz necessário. Nesse sentido, o ITB, que é um método diagnóstico não invasivo, de simples execução e baixo custo, surge como uma ferramenta importante.

A população deste estudo é relativamente jovem, com baixa prevalência de diabetes, o que sabemos, não reflete o universo de pacientes com DRC, no Brasil e no mundo (78). Acreditamos que o fato do estudo ter sido feito em um Hospital universitário explica o perfil diferente destes pacientes. De qualquer modo, mesmo não tendo alta prevalência de diabetes, a totalidade dos nossos pacientes era hipertensa, com um percentual relativamente alto de história de doença coronariana, tabagismo e sedentarismo. Isso faz com que, mesmo sendo jovem, o risco cardiovascular se torne bastante elevado.

Em relação aos exames laboratoriais, como esperado, observamos que os pacientes estudados encontravam-se anêmicos. É importante salientar que estavam iniciando um processo dialítico, muitas vezes com diagnóstico recente de DRC, em início de terapia preconizada com ferro e eritropoietina.

O NT-pro BNP, peptídeo produzido por estímulos de dilatação cardíaca, isquemia miocárdica ou por meio da ativação simpática e do sistema renina-angiotensina–aldosterona é usado como marcador de severidade em insuficiência cardíaca (79). Os níveis elevados do NT-pro BNP sinalizam sobrecarga atrial e ventricular. No presente estudo, o NT-pro BNP pode estar

marcando hipervolemia, comum em pacientes com DRC iniciando terapia dialítica.

A maior parte dos nossos pacientes apresentou ITB normal, porém um percentual não desprezível de ITB alto também foi identificado, o que não é incomum em pacientes em hemodiálise. Porém, deve-se salientar que algumas dúvidas na literatura existem em relação ao modo da obtenção da medida (Doppler ou método oscilométrico) e aos valores utilizados na sua classificação.

O ITB classicamente é medido através de Doppler vascular, introduzido em 1968 por Carter (80), sendo desde então o método considerado padrão ouro para sua obtenção. A dificuldade do método, porém, reside no excessivo tempo gasto na sua determinação, na variabilidade temporal da pressão arterial e por ser um método operador dependente (81). Tendo em vista estas dificuldades, nosso grupo previamente realizou medidas através de método oscilométrico, em uma população incidente em hemodiálise, obtendo baixa variabilidade intra-observador (36). Mais importante, também mostramos que as medidas obtidas com este método foram capazes de marcar a sobrevida destes pacientes (35).

Quanto aos níveis utilizados na classificação do ITB entre normal baixo e alto, também há controvérsias na literatura. De acordo com as diretrizes do *American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA)* e o *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)* (82), o ITB é considerado normal quando entre 1,1 e 1,3. Utilizamos

no presente estudo valores normais entre 0,9 e 1,3, mesmo valor utilizado em publicações anteriores da autora (35, 36, 83) e de outros (84-87).

O ITB se mostrou capaz de prever mortalidade em pacientes incidentes em hemodiálise mediante um estudo prospectivo prévio (35). O ITB também já foi associado a outros marcadores de aterosclerose como escore de cálcio, e espessura de carótidas (88). A sensibilidade e especificidade do ITB em estratificar o risco cardiovascular variam entre diversos estudos. Uma revisão sistemática de estudos de base populacional obteve como resultado baixa sensibilidade e alta especificidade para mortalidade cardiovascular (41% e 87% respectivamente) (89). Desta forma, o método não deveria ser utilizado como triagem para estratificação de risco, mas sim para adicionar informações no risco de cada indivíduo (90).

Independente de como o ITB é classificado, valores menores se relacionam a doença arterial obstrutiva periférica e valores mais altos se associam à calcificação vascular. Um ITB elevado, portanto, sugere calcificação vascular e menor compressibilidade dos vasos arteriais. Sabidamente, estas alterações assim como calcificações em artérias coronárias, ocorrem em especial na camada média, refletem a aterosclerose e estão associadas a desfechos cardiovasculares, sendo consideradas marcadores independentes de mortalidade (90-92). Interessante notar que o ITB, quando associado a outros marcadores tradicionais de mortalidade cardiovascular, consegue melhorar a acurácia em prever eventos cardiovasculares (92).

Todos estes dados entretanto são associados a uma medida única do ITB, em populações distintas. Além disso, não se discute na literatura, especificamente em pacientes em hemodiálise se o índice deve ser obtido antes, durante ou após a diálise. O interesse do presente estudo foi, diferente dos estudos descritos anteriormente, descrever as alterações agudas do ITB durante as sessões de hemodiálise. A motivação para tal estudo veio a partir de achados da tese de mestrado desta autora (83), que nos deixaram intrigados, uma vez que mostrou que a maior variabilidade do ITB durante a hemodiálise marcou um grupo de pacientes com maior mortalidade no primeiro ano de hemodiálise. Nosso desafio foi tentar associar possíveis causas para esta variabilidade do ITB, novamente em uma população incidente em diálise.

Sabemos que o ITB é derivado de medidas de PA, que sofrem alteração em decorrência da ultrafiltração a que são submetidos os pacientes em diálise. Uma dos fatores, portanto, que tentamos estudar para explicar a variabilidade do ITB foi a hemodinâmica. Porém, com exceção da retirada de volume de membros inferiores, que foi maior nos pacientes que diminuíram o ITB, nenhuma outra variável de volemia, taxa de ultrafiltração ou de pressão arterial se correlacionou com o ITB. O achado de retirada de volume de membros inferiores foi obtido somente com o uso de dialisato com Ca 3,5 mEq/l, que mostrou como esperado, uma maior tolerabilidade à retirada de fluidos e maior estabilidade pressórica.

A hemodiálise em si, embora utilizada mundialmente e indispensável para manutenção da vida em pacientes com DRC estágio 5, pode ser, por si só, um risco adicional de morte (5, 18), principalmente na população incidente.

Entender as razões desta mortalidade se faz necessário. Além de fatores hemodinâmicos associados a esta modalidade de diálise, também abordamos aspectos da estrutura de vasos, conteúdo de cálcio no dialisato e estímulo simpático.

Observamos que o conteúdo maior de cálcio levou a um aumento do cálcio sérico e queda de PTH. Isso possivelmente resulta de uma maior oferta de cálcio com uso de maiores concentrações no dialisato. Entretanto, o balanço positivo cálcio com concentrações no dialisato de 3,5 mEq/l não é achado unânime e depende de vários outros fatores. O balanço de cálcio durante a hemodiálise depende da taxa de ultrafiltração, do gradiente entre o cálcio sérico e o da concentração no banho de diálise, além de fatores do metabolismo mineral como o PTH (93). Em geral, costuma-se inferir que o uso de cálcio na concentração de 3,5 mEq/l promove um balanço de cálcio positivo durante a sessão, enquanto o tratamento com solução de diálise com cálcio de 2,5 mEq/l promove um balanço negativo (94, 95). Porém, como dito anteriormente, isso não seja uma regra. Sessões de hemodiálise com cálcio de 2,5 ou 3,0 mEq/l estão geralmente associadas com um balanço de cálcio mais próximo ao neutro, embora, novamente isso não seja uma regra. O conteúdo de cálcio no dialisato idealmente deve ser individualizado (96).

A concentração de cálcio na solução de diálise controla o balanço de cálcio, altera a concentração de cálcio ionizado no líquido extracelular e, conseqüentemente, influencia a liberação de PTH pela glândula. Assim, a prescrição individualizada da concentração de cálcio na solução de diálise deve ser encarada como uma importante aliada na busca da manutenção dos níveis

de PTH dentro da faixa-alvo. Devemos lembrar que um balanço demasiadamente positivo de cálcio tem sido associado com aceleração da calcificação vascular (97). Na escolha entre as soluções de 2,5 ou 3,0 mEq/L devem ser considerados, principalmente, se o paciente está usando quelante de fósforo à base de cálcio e o nível de PTH.

Confirmando dados de literatura, observamos que o uso de Ca 3,5 mEq/l levou a uma maior estabilidade hemodinâmica, com menor queda da PAM e uma tendência à menor queda da PAS. Sabe-se que o conteúdo de cálcio do dialisato está relacionado a alterações de pressão arterial (42) e velocidade de onda de pulso (43), que é outro fator de medida de “enrijecimento arterial”, tendo sido demonstrado que a porcentagem de aumento da VOP se associou com aumento do cálcio do dialisato. Se por um lado o maior conteúdo de cálcio do dialisato leva a uma maior estabilidade hemodinâmica, por outro lado, a oferta de maior conteúdo de cálcio durante a diálise poderia favorecer calcificação vascular. Estudos tem demonstrado que 60 a 80% dos pacientes em diálise, tem calcificação vascular documentada por algum exame de imagem (39, 44). Portanto, o conteúdo de cálcio ideal no dialisato ainda não está totalmente esclarecido e individualizar a conduta parece ser a medida mais apropriada até o momento.

Avaliamos se o conteúdo de cálcio no dialisato influencia, de alguma forma a variabilidade do ITB. Observamos uma frequente mudança de classificação de ITB entre baixo, normal e alto durante as diálises, o que ocorreu com os dois conteúdos de cálcio no dialisato. Como salientado anteriormente, este fato é intrigante, uma vez que já havíamos constatado

maior mortalidade de pacientes com este comportamento de “mudar de forma importante o ITB durante a diálise de tal modo a mudar sua classificação” em um estudo anterior deste serviço (29). Até este ponto, imaginamos que o conteúdo de cálcio não tivesse nenhuma interferência neste achado, uma vez que nenhuma diferença foi observada quando tratamos os dados de forma contínua. Ou seja, o delta de variação do ITB foi similar em qualquer conteúdo de cálcio estudado. Tentando entender melhor o comportamento do ITB, analisamos em seguida o seu comportamento em aumentar ou diminuir durante a diálise. Sabemos que a pressão arterial em geral cai durante a diálise. Se imaginarmos que a queda seja similar em membros superiores e inferiores, não deveria ter mudança no ITB. Como o ITB é uma relação da pressão arterial das pernas sobre os braços, este índice aumenta se a queda da pressão em membros inferiores for menor e reduz se ocorrer o oposto. Dessa forma, quem teve queda de ITB retirou maior conteúdo de fluidos dos membros inferiores, de acordo com a bioimpedância.

Correlacionando as variações agudas do ITB e o comportamento do sistema nervoso autônomo, observamos que o uso de maior concentração de Ca no dialisato (3,5 mEq/l) levou a um maior estímulo simpático, medido através do aumento da relação LF/HF. Além disso, observamos que pacientes que tiveram aumento desta relação tiveram um risco de 4,5 vezes de apresentarem queda do ITB com o uso de banho de Ca 3,5 mEq/l. Este resultado denota maior estímulo simpático com esta concentração de Ca. Ressalta-se aqui que estamos falando de variação aguda do ITB durante a

hemodiálise, o que pode não refletir o que ocorre em longo prazo com estes pacientes.

O ITB já foi correlacionado com a VFC em pessoas com doença cardiovascular (30, 98), onde os valores da VFC e ITB são ambos reduzidos. Sabe-se que em pacientes com DRC, a modulação autonômica cardíaca está deprimida na DRC e deteriora à medida que a doença progride. Um SNA disfuncional também tem sido reconhecido como um mecanismo importante que contribui para o mau prognóstico em pacientes com DRC; com diversos estudos relatando uma redução na VFC associada ao desenvolvimento de arritmias complexas (99). A sensibilidade reduzida do barorreflexo cardíaco tem sido amplamente relatada em pacientes com DRC em terapia dialítica (100-102). No entanto, poucos estudos tem abordado a função do SNA em pacientes incidentes em HD. O SNA é o principal responsável pela regulação nervosa da função circulatória, através de seus ramos simpático e parassimpático. Por exemplo, uma diminuição da pressão arterial, causada por vasodilatação periférica, altera o estímulo das fibras dos barorreceptores arteriais, os quais desinibem a ação simpática sobre o coração e reduzem o tônus vagal, aumentando a frequência cardíaca (103, 104).

Os pacientes em hemodiálise estão sujeitos a vários fatores que podem influenciar negativamente a sua condição clínica geral e a função autonômica (100). Alguns fatores que poderiam alterar a VFC entre pacientes em hemodiálise já foram estudados, entre eles o uso de betabloqueadores, que aparentemente não teve influência (105). Ao contrário, já se mostrou associação da VFC com capacidade aeróbia nesta população (106), sugerindo

que a falta de condicionamento físico seja capaz de modular a VFC. A hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca e HAS que coexistem frequentemente com a DRC podem também determinar redução da VFC. Hayano e col., em um estudo prospectivo de 31 pacientes em hemodiálise com cardiopatia isquêmica comprovada por angiografia coronariana, identificaram a redução da VFC como um fator de risco independente para morte súbita e mortalidade por todas causas (107). Se a redução da VFC é parte do mecanismo que leva ao aumento da mortalidade ou é meramente um marcador de mau prognóstico, não está completamente esclarecido. No entanto, os dados sugerem que a análise da VFC possa detectar pacientes urêmicos com risco cardiovascular aumentado, os quais poderiam se beneficiar de uma investigação mais completa. Um exemplo de intervenção apropriada nesse cenário seria a redução do consumo de oxigênio e da HVE, através do controle dos fluidos, dos níveis tensionais e da anemia.

A disfunção do SNA pode ser o resultado da calcificação vascular secundária a alterações nos níveis de circulação de cálcio, fosforo e PTH que ocorrem no início da DRC (99). Elevação do PTH aumenta o nível de cálcio intracelular em cardiomiócitos e em células do músculo liso, contribuindo assim para a fibrose do miocárdio e calcificação vascular (108). Estas alterações interferem com a função do SNA, tal como sugerido pela diminuição da VFC em pacientes com hiperparatireoidismo secundário (109).

Outra condição associada à redução da VFC e função autonômica cardíaca é a anemia, com base em um estudo realizado por Furuland e colaboradores (110), no qual o tratamento com eritropoietina levou a uma

melhora na VFC. A baixa VFC tem sido associada a internações hospitalares relacionadas à DRC (111) e é também considerada um fator prognóstico independente para morte cardíaca súbita (107). Não encontramos correlação da VFC com a hemoglobina, mas não podemos negar que a anemia em pacientes incidentes estudados aqui possa ter contribuído para uma menor VFC.

A VOP é a medida da velocidade de propagação da onda de pulso ao longo da árvore arterial, medida não invasiva para avaliar rigidez arterial. Esta por sua vez é determinada pela função vascular, como o tônus do músculo liso e o conteúdo de colágeno e elastina que compõem a estrutura da parede dos vasos. Adicionalmente, a rigidez arterial mantém relação diretamente proporcional a pressão arterial e inversamente proporcional à distensibilidade das artérias. Há poucos estudos que avaliam a VOP em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica e seus resultados ainda são inconclusivos. No nosso estudo, a VOP não se mostrou um bom índice para determinar o comportamento do ITB. A única associação encontrada foi um aumento da VOP à medida que a idade aumenta, o que não é uma surpresa, já tendo sido descrita na literatura (112-114). Esse achado pode ser devido a fatores de enrijecimento arterial em decorrência da idade. É importante salientar que a VOP já é um marcador estabelecido de eventos cardiovasculares e mortalidade entre pacientes em hemodiálise (115-117). Se a associação de VOP e medidas de ITB aumenta a acurácia em prever eventos, ainda não está esclarecido e depende de estudos desenhados para este fim.

Analisando nossos dados em conjunto, concluímos que o uso de banho de Ca 3,5 mEq/l favoreceu um maior estímulo simpático, que por sua vez se associou a uma queda do ITB de pré para pós diálise. Adicionalmente, o aumento na relação LF/HF foi associada a uma diminuição do ITB, sugerindo que o Ca elevado do dialisato foi capaz de aumentar a atividade simpática, explicando também a maior estabilidade hemodinâmica atribuída a uma maior concentração de cálcio (118). Ou seja, a maior estabilidade hemodinâmica associada ao uso de dialisato com Ca 3,5 mEq/l, pode ser devida a um maior estímulo simpático (refletido pelo aumento da relação LF/HF e possivelmente pela queda do ITB). Se agudamente o estímulo simpático é de extrema importância em resposta à ultrafiltração, por outro lado, os efeitos em longo prazo podem não ser totalmente isentos de complicações. Na verdade, uma atividade simpática aumentada já foi associada com desfechos desfavoráveis e hipertensão arterial nesta população (119). A hiperativização simpática é conhecida como responsável por aumentar o estímulo arritmogênico e, com isso, o risco de se desenvolverem arritmias ventriculares e morte súbita (120).

Em contrapartida, a estimulação vagal se opõe a essas mudanças e reduz os efeitos da estimulação simpática, prolongando a refratariedade, elevando o limiar para fibrilação ventricular e reduzindo a automaticidade (121).

Em resumo, mostramos a grande variabilidade do ITB durante a diálise, que parece não ser dependente nem das condições dos vasos e nem da taxa de ultrafiltração. A variabilidade do ITB, particularmente sua queda aguda de pré para pós diálise, parece marcar os pacientes de maior risco, é favorecida

pelo uso de maior concentração de cálcio (3,5 mEq/l), além de indicar um maior estímulo simpático. Se estas alterações a longo prazo podem explicar a grande mortalidade de pacientes em hemodiálise ainda não sabemos. De qualquer modo, é possível que a maior variabilidade marcando uma maior mortalidade devido a um maior estímulo simpático, facilitado pelo uso de maiores concentrações de cálcio no dialisato.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Após a análise dos dados, podemos concluir:

1. Houve grande variabilidade do ITB, fazendo com que alguns pacientes mudassem inclusive de classificação;
2. A variabilidade do ITB não sofreu influência da taxa de ultrafiltração;
3. Pacientes com queda do ITB foram os que tiveram maior remoção de fluidos de membros inferiores;
4. Uso de dialisato com concentração de cálcio 3,5 mEq/l foi associado com 2,4 vezes mais chance de estímulo simpático;
5. Houve um risco de 4,5 vezes maior de maior estímulo simpático nos pacientes que apresentaram queda do ITB;
6. Parâmetros de avaliação vascular não conseguiram discernir os pacientes quanto ao comportamento do ITB.

7. REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1833-45. PubMed PMID: 21047227.
2. Workgroup KD. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005 Apr;45(4 Suppl 3):S1-153. PubMed PMID: 15806502.
3. Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology, diagnosis, and management of cardiac disease in chronic renal disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2000 Oct;10(2):169-80. PubMed PMID: 11005939.
4. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther*. 1997 Jul;4(3):194-211. PubMed PMID: 9239425.
5. Di Lullo L, Rivera R, Barbera V, Bellasi A, Cozzolino M, Russo D, et al. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: From pathophysiology to treatment strategies. *Int J Cardiol*. 2016 Aug 15;217:16-27. PubMed PMID: 27174593.
6. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jul;13(7):1918-27. PubMed PMID: 12089389.
7. Beberashvili I, Erlich A, Azar A, Sinuani I, Feldman L, Gorelik O, et al. Longitudinal Study of Serum Uric Acid, Nutritional Status, and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jun 6;11(6):1015-23. PubMed PMID: 27026520. Pubmed Central PMCID: 4891753.
8. Tuohy CV, Montez-Rath ME, Turakhia M, Chang TI, Winkelman JW, Winkelmayr WC. Sleep disordered breathing and cardiovascular risk in older patients initiating dialysis in the United States: a retrospective observational study using medicare data. *BMC Nephrol*. 2016;17:16. PubMed PMID: 26861778. Pubmed Central PMCID: 4748630.
9. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial*. 2010 Sep-Oct;23(5):498-509. PubMed PMID: 21039875.
10. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients-is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Apr;15(4):454-7. PubMed PMID: 10727537.
11. Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132589. PubMed PMID: 26173073. Pubmed Central PMCID: 4501756.
12. Agarwal R. Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. *Hypertension*. 2010 Sep;56(3):512-7. PubMed PMID: 20625076. Pubmed Central PMCID: 2929660.
13. Weir MR. Hypervolemia and blood pressure: powerful indicators of increased mortality among hemodialysis patients. *Hypertension*. 2010 Sep;56(3):341-3. PubMed PMID: 20625072.
14. Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig JC, Macaskill P, Tonelli M, et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015 Dec;66(6):962-71. PubMed PMID: 26003472.

15. Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic nervous system function and dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2013 May-Jun;26(3):333-43. PubMed PMID: 23627490.
16. Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S, et al. Sympathetic overactivity and sudden cardiac death among hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2010 Jun 25;142(1):80-6. PubMed PMID: 19168236.
17. Ferrario M, Moissl U, Garzotto F, Cruz DN, Clementi A, Brendolan A, et al. Effects of fluid overload on heart rate variability in chronic kidney disease patients on hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2014;15:26. PubMed PMID: 24490775. Pubmed Central PMCID: 3916802.
18. Fotheringham J, Fogarty DG, El Nahas M, Campbell MJ, Farrington K. The mortality and hospitalization rates associated with the long interdialytic gap in thrice-weekly hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2015 Sep;88(3):569-75. PubMed PMID: 25970155.
19. Charytan DM, Foley R, McCullough PA, Rogers JD, Zimetbaum P, Herzog CA, et al. Arrhythmia and Sudden Death in Hemodialysis Patients: Protocol and Baseline Characteristics of the Monitoring in Dialysis Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Apr 7;11(4):721-34. PubMed PMID: 26763255. Pubmed Central PMCID: 4822675.
20. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(12):2268-73. PubMed PMID: 16672908.
21. Langote A, Ahearn M, Zimmerman D. Dialysate Calcium Concentration, Mineral Metabolism Disorders, and Cardiovascular Disease: Deciding the Hemodialysis Bath. *Am J Kidney Dis.* 2015 Aug;66(2):348-58. PubMed PMID: 25958080.
22. Merle E, Roth H, London GM, Jean G, Hannedouche T, Bouchet JL, et al. Low parathyroid hormone status induced by high dialysate calcium is an independent risk factor for cardiovascular death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2016 Mar;89(3):666-74. PubMed PMID: 26880460.
23. Kim HW, Kim SH, Kim YO, Jin DC, Song HC, Choi EJ, et al. Impact of Dialysate Calcium Concentration on Clinical Outcomes in Incident Hemodialysis Patients. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(40):e1694. PubMed PMID: 26448019. Pubmed Central PMCID: 4616755.
24. Thornley-Brown D, Saha M. Dialysate content and risk of sudden cardiac death. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 Nov;24(6):557-62. PubMed PMID: 26406807.
25. Kim ED, Parekh RS. Calcium and Sudden Cardiac Death in End-Stage Renal Disease. *Semin Dial.* 2015 Nov-Dec;28(6):624-35. PubMed PMID: 26257009.
26. Silva BC, Freitas GR, Silva VB, Abensur H, Luders C, Pereira BJ, et al. Hemodynamic behavior during hemodialysis: effects of dialysate concentrations of bicarbonate and potassium. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(5):490-6. PubMed PMID: 25532082.
27. 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 Jul;14(7):1927-39. PubMed PMID: 12819254.
28. de Simone G. Left ventricular geometry and hypotension in end-stage renal disease: a mechanical perspective. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Oct;14(10):2421-7. PubMed PMID: 14514719.

29. Jimezez Z. Índice de pressão tornozelo-braquial em pacientes renais crônicos incidentes em hemodiálise: Universidade de Sao Paulo; 2011.
30. Ahn JH, Kong M. The Relationship among Pulse Wave Velocity, Ankle-Brachial Pressure Index and Heart Rate Variability in Adult Males. *Korean J Fam Med*. 2011 Nov;32(7):406-11. PubMed PMID: 22745879. Pubmed Central PMCID: 3383151.
31. Nakao M, Nomura K, Karita K, Nishikitani M, Yano E. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and heart rate variability in young Japanese men. *Hypertens Res*. 2004 Dec;27(12):925-31. PubMed PMID: 15894832.
32. Mohler ER, 3rd. Peripheral arterial disease: identification and implications. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 27;163(19):2306-14. PubMed PMID: 14581250.
33. Lange S, Trampisch HJ, Haberl R, Darius H, Pittrow D, Schuster A, et al. Excess 1-year cardiovascular risk in elderly primary care patients with a low ankle-brachial index (ABI) and high homocysteine level. *Atherosclerosis*. 2005 Feb;178(2):351-7. PubMed PMID: 15694945.
34. Chen SC, Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, Liu WC, Wang CS, et al. Ankle brachial index as a predictor for mortality in patients with chronic kidney disease and undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2010 Apr;15(3):294-9. PubMed PMID: 20470297.
35. Jimenez ZN, Pereira BJ, Romao JE, Jr., Makida SC, Abensur H, Moyses RM, et al. Ankle-brachial index: a simple way to predict mortality among patients on hemodialysis--a prospective study. *PLoS One*. 2012;7(7):e42290. PubMed PMID: 22860108. Pubmed Central PMCID: 3408472.
36. Jimenez ZN, de Castro I, Pereira BJ, de Oliveira RB, Romao JE, Jr., Elias RM. When is the best moment to assess the ankle brachial index: pre- or post-hemodialysis? *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(4):242-6. PubMed PMID: 22223351.
37. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999 May 11;99(18):2434-9. PubMed PMID: 10318666.
38. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1852-60. PubMed PMID: 12675863.
39. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996 Mar;27(3):394-401. PubMed PMID: 8604709.
40. Ammirati AL, Dalboni MA, Cendoroglo M, Draibe SA, Fernandes Canziani ME. Coronary artery calcification, systemic inflammation markers and mineral metabolism in a peritoneal dialysis population. *Nephron Clin Pract*. 2006;104(1):c33-40. PubMed PMID: 16685142.
41. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA, Cendoroglo M, Draibe SA, Cuppari L, et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Sep;21(9):2464-71. PubMed PMID: 16735378.
42. van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM. Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis*. 1998 Jul;32(1):125-31. PubMed PMID: 9669433.

43. LeBeouf A, Mac-Way F, Utescu MS, Chbinou N, Douville P, Desmeules S, et al. Effects of acute variation of dialysate calcium concentrations on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Dec;24(12):3788-94. PubMed PMID: 19654232. Pubmed Central PMCID: 2781154.
44. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 20;39(4):695-701. PubMed PMID: 11849871.
45. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):938-42. PubMed PMID: 11641313.
46. Breznik S, Ekart R, Hren M, Ruprecht M, Balon BP. Radiographic assessment of vascular calcification, aortic pulse wave velocity, ankle-brachial index and fibroblast growth factor-23 in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2013 Aug;17(4):378-83. PubMed PMID: 23931875.
47. Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, Wolfe R, Muske C, McNeil JJ, et al. Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2007 Oct;50(4):622-30. PubMed PMID: 17900462.
48. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension*. 1986 Jan;8(1):37-44. PubMed PMID: 3080370.
49. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006 Apr 4;113(13):1708-14. PubMed PMID: 16585403.
50. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1285-95. PubMed PMID: 17353456.
51. Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, Donald AE. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):647-52. PubMed PMID: 18827914. Pubmed Central PMCID: 2515424.
52. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol*. 1994 Oct 15;140(8):669-82. PubMed PMID: 7942769.
53. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med*. 2003;33(12):889-919. PubMed PMID: 12974657.
54. Cooke WH, Cox JF, Diedrich AM, Taylor JA, Beightol LA, Ames JEt, et al. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *Am J Physiol*. 1998 Feb;274(2 Pt 2):H709-18. PubMed PMID: 9486278.
55. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*. 2006 Dec;44(12):1031-51. PubMed PMID: 17111118.
56. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest*. 2000 Jan;117(1):205-25. PubMed PMID: 10631221.
57. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PubMed PMID: 8598068.

-
58. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002 Jul;84(1):1-14. PubMed PMID: 12104056.
 59. Catai AM, Chacon-Mikahil MP, Martinelli FS, Forti VA, Silva E, Golfetti R, et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz J Med Biol Res.* 2002 Jun;35(6):741-52. PubMed PMID: 12045841.
 60. Hedelin R, Bjerle P, Henriksson-Larsen K. Heart rate variability in athletes: relationship with central and peripheral performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Aug;33(8):1394-8. PubMed PMID: 11474344.
 61. Kaplan N. *Primary Hypertension: Pathogenesis.* 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
 62. DeQuattro V, Feng M. The sympathetic nervous system: the muse of primary hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002 Mar;16 Suppl 1:S64-9. PubMed PMID: 11986898.
 63. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 6;59(10):901-9. PubMed PMID: 22381425.
 64. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998 Feb 14;351(9101):478-84. PubMed PMID: 9482439.
 65. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2002 Aug 20;106(8):945-9. PubMed PMID: 12186798.
 66. Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic activation and baroreflex function during intradialytic hypertensive episodes. *PLoS One.* 2012;7(5):e36943. PubMed PMID: 22629345. Pubmed Central PMCID: 3358286.
 67. Torraca S, Sirico ML, Guastaferrro P, Morrone LF, Nigro F, Blasio AD, et al. Variability of pulse wave velocity and mortality in chronic hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2011 Jul;15(3):326-33. PubMed PMID: 21518244.
 68. Coleman A, Freeman P, Steel S, Shennan A. Validation of the Omron 705IT (HEM-759-E) oscillometric blood pressure monitoring device according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit.* 2006 Feb;11(1):27-32. PubMed PMID: 16410738.
 69. Beckman JA, Higgins CO, Gerhard-Herman M. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index provides accuracy necessary for office practice. *Hypertension.* 2006 Jan;47(1):35-8. PubMed PMID: 16344373.
 70. Jellema WT, Imholz BP, van Goudoever J, Wesseling KH, van Lieshout JJ. Finger arterial versus intrabrachial pressure and continuous cardiac output during head-up tilt testing in healthy subjects. *Clin Sci (Lond).* 1996 Aug;91(2):193-200. PubMed PMID: 8795443.
 71. Langewouters GJ, Settels JJ, Roelandt R, Wesseling KH. Why use Finapres or Portapres rather than intra-arterial or intermittent non-invasive techniques of blood pressure measurement? *J Med Eng Technol.* 1998 Jan-Feb;22(1):37-43. PubMed PMID: 9491357.

-
72. Wesseling KH. Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z Kardiol*. 1996;85 Suppl 3:38-44. PubMed PMID: 8896298.
 73. Guelen I, Westerhof BE, Van Der Sar GL, Van Montfrans GA, Kiemeneij F, Wesseling KH, et al. Finometer, finger pressure measurements with the possibility to reconstruct brachial pressure. *Blood Press Monit*. 2003 Feb;8(1):27-30. PubMed PMID: 12604933.
 74. Schutte AE, Huisman HW, van Rooyen JM, Malan NT, Schutte R. Validation of the Finometer device for measurement of blood pressure in black women. *J Hum Hypertens*. 2004 Feb;18(2):79-84. PubMed PMID: 14730321.
 75. Imholz BP, Wieling W, Langewouters GJ, van Montfrans GA. Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory. *Clin Auton Res*. 1991 Mar;1(1):43-53. PubMed PMID: 1821665.
 76. Imholz BP, Wieling W, van Montfrans GA, Wesseling KH. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovasc Res*. 1998 Jun;38(3):605-16. PubMed PMID: 9747429.
 77. Gudivaka R, Schoeller D, Kushner RF. Effect of skin temperature on multifrequency bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 1996 Aug;81(2):838-45. PubMed PMID: 8872654.
 78. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266. PubMed PMID: 11904577.
 79. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation*. 2004 Sep 28;110(13):1780-6. PubMed PMID: 15381643.
 80. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases of the lower extremities. *Circulation*. 1968 Apr;37(4):624-37. PubMed PMID: 5649086.
 81. Ray SA, Srodon PD, Taylor RS, Dormandy JA. Reliability of ankle:brachial pressure index measurement by junior doctors. *Br J Surg*. 1994 Feb;81(2):188-90. PubMed PMID: 8156330.
 82. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67. PubMed PMID: 17223489.
 83. Jimenez ZN. Índice de pressão tornozelo-braquial em pacientes renais crônicos incidentes em hemodiálise: Universidade de São Paulo; 2012.
 84. Abbott JD, Lombardero MS, Barsness GW, Pena-Sing I, Buitron LV, Singh P, et al. Ankle-brachial index and cardiovascular outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial. *Am Heart J*. 2012 Oct;164(4):585-90 e4. PubMed PMID: 23067918. Pubmed Central PMCID: 3474978.
 85. E.R. DSSaMI. Peripheral Arterial and Cerebrovascular Disease. In: - JTD, editor. *Handbook of Chronic Kidney Disease Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 260-7.
 86. Silvestro A, Diehm N, Savolainen H, Do DD, Vogeleva J, Mahler F, et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischemia. *Vasc Med*. 2006 May;11(2):69-74. PubMed PMID: 16886836.

-
87. Adragao T, Pires A, Branco P, Castro R, Oliveira A, Nogueira C, et al. Ankle-brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jan;27(1):318-25. PubMed PMID: 21551082.
 88. Allison MA, Aboyans V, Granston T, McDermott MM, Kamineni A, Ni H, et al. The relevance of different methods of calculating the ankle-brachial index: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2010 Feb 1;171(3):368-76. PubMed PMID: 20042436. Pubmed Central PMCID: 2842203.
 89. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jul;25(7):1463-9. PubMed PMID: 15879302.
 90. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Oct 26;56(18):1506-12. PubMed PMID: 20951328. Pubmed Central PMCID: 2962558.
 91. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006 Jan 24;113(3):388-93. PubMed PMID: 16432070.
 92. Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):197-208. PubMed PMID: 18612117. Pubmed Central PMCID: 2932628.
 93. Karohl C, de Paiva Paschoal J, de Castro MC, Elias RM, Abensur H, Romao JE, Jr., et al. Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr;25(4):1244-51. PubMed PMID: 20118484.
 94. Izumi M, Shirai K, Ito K, Miyamoto T, Matsumoto A, Takenaka Y, et al. Is 2.5 mEq/L the optimal calcium concentration of dialysate in the use of sevelamer hydrochloride? A study of the dialysate calcium concentration recommended by K/DOQI guidelines. *Ther Apher Dial*. 2005 Feb;9(1):24-31. PubMed PMID: 15828902.
 95. Fujimori A, Yorifuji M, Sakai M, Oyama M, Nakao N, Tokuyama M, et al. Low-calcium dialysate improves mineral metabolism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2007 Jan;67(1):20-4. PubMed PMID: 17269595.
 96. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Apr;19(4):785-96. PubMed PMID: 15031331.
 97. Querfeld U. The clinical significance of vascular calcification in young patients with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2004 May;19(5):478-84. PubMed PMID: 15015069.
 98. Goernig M, Schroeder R, Roth T, Truebner S, Palutke I, Figulla HR, et al. Peripheral arterial disease alters heart rate variability in cardiovascular patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 Jul;31(7):858-62. PubMed PMID: 18684283.
 99. Green D, Roberts PR, New DI, Kalra PA. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis*. 2011 Jun;57(6):921-9. PubMed PMID: 21496983.
 100. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int*. 1981 Aug;20(2):246-53. PubMed PMID: 7026874.

-
101. Chandra P, Sands RL, Gillespie BW, Levin NW, Kotanko P, Kiser M, et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb;27(2):700-9. PubMed PMID: 21765187. Pubmed Central PMCID: 3616757.
 102. Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron*. 1987;45(3):202-6. PubMed PMID: 3574569.
 103. Glick G, Braunwald E. Relative Roles of the Sympathetic and Parasympathetic Nervous Systems in the Reflex Control of Heart Rate. *Circ Res*. 1965 Apr;16:363-75. PubMed PMID: 14270571.
 104. Leon DF, Shaver JA, Leonard JJ. Reflex heart rate control in man. *Am Heart J*. 1970 Dec;80(6):729-39. PubMed PMID: 5477617.
 105. Thomson BJ, McAreavey D, Neilson JM, Winney RJ, Ewing DJ. Heart rate variability and cardiac arrhythmias in patients with chronic renal failure. *Clin Auton Res*. 1991 Jun;1(2):131-3. PubMed PMID: 1822760.
 106. Deligiannis A, Kouidi E, Tourkantonis A. Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. *Am J Cardiol*. 1999 Jul 15;84(2):197-202. PubMed PMID: 10426340.
 107. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, Sakata S, et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Jun;14(6):1480-8. PubMed PMID: 10383012.
 108. London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, et al. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1987 Dec;32(6):900-7. PubMed PMID: 2963169.
 109. Polak G, Strozecki P, Grzesk G, Manitius J, Grabczewska Z, Przybyl R. Effect of parathormone on heart rate variability in hemodialysis patients. *Auton Neurosci*. 2004 Sep 30;115(1-2):94-8. PubMed PMID: 15507410.
 110. Furuland H, Linde T, Englund A, Wikstrom B. Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol*. 2008 Jan-Feb;21(1):45-52. PubMed PMID: 18264936.
 111. Brotman DJ, Bash LD, Qayyum R, Crews D, Whitsel EA, Astor BC, et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep;21(9):1560-70. PubMed PMID: 20616169. Pubmed Central PMCID: 3013524.
 112. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985 Feb;71(2):202-10. PubMed PMID: 3965165.
 113. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1374-80. PubMed PMID: 11300449.
 114. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004 Jun;43(6):1239-45. PubMed PMID: 15123572.

-
115. Chiu D, Abidin N, Johnstone L, Chong M, Kataria V, Sewell J, et al. Novel Approach to Cardiovascular Outcome Prediction in Haemodialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2016;43(3):143-52. PubMed PMID: 27064437.
116. Shin MC, Lee MY, Huang JC, Tsai YC, Chen JH, Chen SC, et al. Association of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and Cardiomegaly With Aortic Arch Calcification in Patients on Hemodialysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(19):e3643. PubMed PMID: 27175684. Pubmed Central PMCID: 4902526.
117. Korjian S, Daaboul Y, El-Ghoul B, Samad S, Salameh P, Dahdah G, et al. Change in Pulse Wave Velocity and Short-Term Development of Cardiovascular Events in the Hemodialysis Population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016 May 25. PubMed PMID: 27226148.
118. Sherman RA, Bialy GB, Gazinski B, Bernholc AS, Eisinger RP. The effect of dialysate calcium levels on blood pressure during hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1986 Oct;8(4):244-7. PubMed PMID: 3532771.
119. Herzog CA. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. *Semin Nephrol*. 2005 Nov;25(6):363-6. PubMed PMID: 16298256.
120. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987 Feb 1;59(4):256-62. PubMed PMID: 3812275.
121. Schwartz PJP, S.G. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DPJ, J., editor. *J.(Eds) Filadélfia: WB Saunders; 1990. p. 330.*

FICHA DE COLETA DE DADOS**Etiqueta:****Nome:**

Gênero ☐ Feminino ☐ Masculino		Idade (anos):		Peso (Kg):	Altura(m):	IMC (kg/ m2)	Cor:
Registro:		Início Diálise:		Telefone:			
COMORBIDADES							
Cardiovascular ☐ ICC ☐ IAM ☐ HAS ☐ DAOP ☐ TVP ☐ Dislipidemia ☐ História familiar DAC ☐ CRVM Prévia ☐ ICP Prévia ☐ Outras:	Pulmonar ☐ DPOC ☐ HAS ☐ TEP ☐ Outras	Renal - Metabólica Causa IRC..... ☐ DM ☐ Hipotireoidismo	Hepática ☐ Cirrose Neurológica ☐ AVE ☐ Demência ☐ Epilepsia ☐ AIT ☐ Neoplasia	Medicação ☐ Betabloqueador ☐ Bloqueador Ca+ ☐ IECA ☐ ATII ☐ Outros			
Tabagismo ☐		Etilismo ☐	Neoplasia ☐		Fístula AV ☐	Cateter:	

PROTOCOLO MEDIDA ITB

PACIENTE (colar Etiqueta)	DATA	M.S.DIREITO		M.I.DIREITO	
		PRÉ-HD	PÓS-HD	PRÉ-HD	PÓS-HD
	TIME 1				
	TIME2				
		M.S. ESQUERDO		M.I.ESQUERDO	
		PRÉ-HD	PÓS-HD	PRÉ-HD	PÓS-HD
	TIME 1				
	TIME 2				

PACIENTE (colar Etiqueta)	DATA	M.S.DIREITO		M.I.DIREITO	
		PRÉ-HD	PÓS-HD	PRÉ-HD	PÓS-HD
	TIME 1				
	TIME2				
		M.S. ESQUERDO		M.I.ESQUERDO	
		PRÉ-HD	PÓS-HD	PRÉ-HD	PÓS-HD
	TIME 1				
	TIME 2				

PACIENTE (colar Etiqueta)	DATA	M.S.DIREITO		M.I.DIREITO	
		PRÉ-HD	PÓS-HD	PRÉ-HD	PÓS-HD
	TIME 1				
	TIME2				
		M.S. ESQUERDO		M.I.ESQUERDO	
		PRÉ-HD	PÓS-HD	PRÉ-HD	PÓS-HD
	TIME 1				
	TIME 2				

PACIENTE (colar Etiqueta)	DATA	M.S.DIREITO		M.I.DIREITO	
		PRÉ-HD	PÓS-HD	PRÉ-HD	PÓS-HD
	TIME 1				
	TIME2				
		M.S. ESQUERDO		M.I.ESQUERDO	
		PRÉ-HD	PÓS-HD	PRÉ-HD	PÓS-HD
	TIME 1				
	TIME 2				

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD

(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Variação do Índice tornozelo-braquial pré e pós hemodiálise: correlação com água corporal, cálcio do dialisato e sistema nervoso autônomo.....

PESQUISADOR :

CARGO/FUNÇÃO:INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP:

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO X

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA :

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem o objetivo de estudar a sua pressão arterial em braços e pernas durante a hemodiálise e se isso muda de acordo com o tanto de cálcio que usamos na máquina;

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

Coleta de sangue: Para este estudo nós vamos precisar colher sangue antes e após a sua sessão de hemodiálise, como o senhor faz de rotina uma vez por mês. A diferença é que vamos precisar de três tubos a mais de sangue antes e após a diálise (o que significa 30 ml de sangue ou seis colheres de sobremesa ao todo). Isso será feito novamente na semana seguinte.

Medida de pressão arterial: Antes e após a diálise nós vamos medir a sua pressão nas pernas e nos braços. Se o senhor(a) tiver uma fístula no braço, por onde o senhor(a) faz a diálise, nós só vamos medir a pressão no outro braço. Todo este procedimento será feito uma única vez no início e no fim da diálise do meio da semana, em duas semanas seguidas. Ou seja, duas vezes, uma vez em cada semana do estudo.

Medida da frequência cardíaca: nós vamos ver batimento a batimento do coração, através de um pequeno aparelho colocado no seu dedo. Este aparelho será usado durante 10 minutos no início e no fim da sua diálise, uma vez na semana, por duas semanas.

Bioimpedância: este aparelho consegue determinar a quantidade de água no corpo. Um fio é colocado nos seus tornozelos e nos seus punhos. Não dá choque e não dói. A medida dura cerca de 1 a 2 minutos.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

Caso o senhor tenha coleta de sangue a pedido dos médicos do setor de diálise, isso não será mudado. O sangue é colhido do seu cateter ou do seu braço se o senhor(a) tiver uma fístula para diálise. A única diferença será o volume de sangue, pois vamos precisar de uma quantidade maior, como explicado acima; **O senhor vai realizar a sua sessão de diálise como de rotina, incluindo a medicação que o senhor(a) usa e o tanto que o senhor tem que perder na sessão.**

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3; O desconforto que pode ocorrer com este estudo é pelo aparelho no dedo, que pode incomodar o senhor(a). Não existe nenhum risco para a medida de pressão, mas o senhor(a) pode sentir um pequeno desconforto durante as medidas. **Existe risco da sua pressão baixar durante a diálise, risco este que o senhor já corre ao fazer a hemodiálise. A sua pressão vai ser medida como de rotina a cada 30 minutos e em qualquer queda ou sintoma que o senhor(a) tiver de queda de pressão a equipe da diálise irá te atender prontamente.**

5 – Benefícios para o participante: Não há benefício direto para o participante, mas com a conclusão do estudo **talvez isso possa ajudar a entender a queda de pressão que pode ocorrer durante a diálise;**

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

Caso o senhor (a) não aceite participar deste estudo, o senhor (a) irá fazer normalmente a sua diálise, como de costume, **sem nenhum prejuízo para o seu tratamento.**

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Rosilene Motta Elias, que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, quinto andar do prédio de ambulatórios, setor de hemodiálise; Telefone(s) 2661-7167. Se você tiver alguma

consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Nenhum material biológico será armazenado neste estudo.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Variação do Índice tornozelo-braquial pré e pós hemodiálise: correlação com água corporal, cálcio do dialisato e sistema nervoso autônomo”

Eu discuti com a Dra. Rosilene Motta Elias sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data...../...../.....

Assinatura da testemunha

Data...../...../.....

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data...../...../.....

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 314.435

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96, cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 25 de Junho de 2013

Assinador por:
Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

**High Dialysate Calcium Concentration May Cause More Sympathetic Stimulus
during Hemodialysis**

Zaida NC Jimenez¹, Bruno C Silva¹, Luciene dos Reis¹, Manuel CM Castro¹, Camila D Ramos¹, Valeria Costa-Hong², Luiz A Bortolotto², Fernanda Consolim-Colombo^{2,3}, Wagner V Dominguez¹, Ivone B Oliveira¹, Rosa MA Moysés^{1,3}, Rosilene M Elias¹

1. Nephrology Division, Universidade São Paulo, São Paulo, Brazil.
2. Instituto de Coração (InCor), São Paulo, Brazil.
3. Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brazil.

Running title: Sympathetic activity during hemodialysis

Main body manuscript: 2667 words

Abstract: 290 words

Conflict of interest: nothing to declare

Financial support: none

Corresponding Author:

Rosilene Motta Elias, M.D., Ph.D.
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Nefrologia.
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º andar,
São Paulo, SP, Brazil,
CEP 05403-000
Phone: +55-11-3085 5350 Fax: +55-11-3096 7683 Mobile : +55-11-98187 5578
E-mail: rosilenemotta@hotmail.com

33
34 **ABSTRACT**

35
36 **Background/aims:** Acute activation of sympathetic activation during hemodialysis is
37 important to maintain blood pressure (BP), albeit long-term overactivity contributes to
38 higher mortality. Low heart rate variability (HRV) is associated with higher mortality in
39 patients on dialysis, as well as abnormal ankle-brachial index (ABI). In this study, we
40 assessed HRV and ABI pre and post dialysis in incident patients on hemodialysis using
41 high (1.75mmol/l) and low (1.25mmol/l) dialysate calcium concentration (DCa).

42 **Methods:** HRV was measured as the ratio between low frequency and high frequency
43 power (LF/HF). Thirty patients (age 47 ± 16 years, 67% men) were studied in two
44 consecutive mid-week hemodialysis sessions.

45 **Results:** Mean BP variation was positive with high and negative with DCa 1.25 [4.0 (-
46 6.0, 12.2 mmHg) vs. -3.2 (-9.8, 1.3 mmHg); $p=0.050$]. Decrease of ABI from pre to post
47 HD was related to higher sympathetic activity ($p=0.031$). The increase in the ratio LF/HF
48 was higher with DCa 1.75 (58.3% vs. 41.7% in DCa 1.75 and 1.25, respectively, RR 2.8;
49 $p=0.026$).

50 **Conclusion:** although a high DCa is associated to better hemodynamic tolerability during
51 hemodialysis, this occur at the expense of increased sympathetic activity, which can
52 explain, at least partially the high mortality attributed to increased calcium dialysate
53 concentration.

54
55 **Key words:** heart rate variability, hemodynamics, autonomic nervous system, ankle-
56 brachial index

Introduction

Cardiovascular mortality risk is high in patients on maintenance dialysis, which is even higher in those starting therapy [1]. Multiple traditional and novel cardiovascular risk factors contribute to explain the high susceptibility of dialysis patients to cardiovascular death, including left ventricular hypertrophy, electrolytes abnormalities, fluid overload, sleep apnea and sympathetic overactivity [2]. The latest has an important role in conventional hemodialysis sessions, as is responsible to maintain the blood pressure (BP) despite the ultrafiltration.

Low heart rate variability (HRV), a measure of autonomic nervous system, in the setting of end-stage renal disease (ESRD), is associated with higher cardiovascular mortality [3-5]. Albeit reduction of HRV may be related to alterations in cardiovascular structure, it is also associated with changes in hemodynamic profile during hemodialysis [5]. Indeed, changes in HRV have been used to predict hemodynamic instability, [3] and it is also associated with left ventricular hypertrophy [6].

Ankle brachial index (ABI), another marker of mortality in patients on hemodialysis [7] correlated with measurement of HRV in both, normal subjects [8] [9] and in patients with high cardiovascular risk [10]. The ABI, which is the higher systolic BP at the ankle, divided by the higher systolic BP at the arm, is usually calculated pre dialysis. Yet, ABI can vary during hemodialysis, so that even the classification among low, normal and high values can modify [11]. A lower ABI usually indicates peripheral artery disease, whereas an elevated ABI indicates arterial sclerosis due to a more pronounced calcification of the vessel wall. Both low and high ABI are associated with increased mortality in patients on hemodialysis [7, 12]. Since there is an interaction

between the autonomic nervous system and the vascular response [13], acute changes in ABI during hemodialysis may be a result of the sympathetic response to ultrafiltration.

Given that high dialysate calcium (DCa) concentration is related to better hemodynamic tolerability during hemodialysis, we hypothesized that higher DCa might lead to a higher sympathetic activity, which may explain acute changes in ABI during hemodialysis. If true, the high mortality rate imputed to high dialysate calcium concentration [14, 15] would be partially explained by the increased sympathetic activity.

Patients and methods

Study population

This was a prospective study that included consecutive incident patients on hemodialysis, defined as less than 30 days since the first hemodialysis session, at the Hospital das Clinicas da Universidade de Sao Paulo. Exclusion criteria were patients who had symptomatic congestive heart failure (New York Heart Association Functional Classification class III and IV), lower limb amputation or atrial fibrillation. The protocol was approved by the Local Ethical Board (#11534213.0.0000.0068), and consisted in analyses of ABI and HRV pre and post hemodialysis in two consecutive mid-week dialysis: the first with high concentration (DCa=1.75 mmol/l) and the second with low concentration (DCa=1.25 mmol/l). Between these dialysis sessions, patients underwent dialysis with DCa 1.75 mmol/l.

All dialysis sessions were performed using Fresenius 4008S machines and high flux polysulfone membranes (Fresenius Medical Care™, Bad Homburg, Germany).

Blood flow was set to 350 mL/minute and dialysate flow to 500 mL/minute, duration 4 hours, schedule 3 times a week. Ultrafiltration was prescribed according to dry weight.

Laboratory blood tests were done before and after each study dialysis session using standardized techniques and included urea, hemoglobin, hematocrit, total and ionized calcium. Renin and aldosterone were measured by immunochemiluminometric and chemiluminescence methods, respectively; parathyroid hormone (PTH) was measured by eletroquimioluminescence; n-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) was measured by enzyme immunoassay.

Ankle Brachial Pressure Index Measurement

All measurements were made in the same dialysis room with a controlled temperature ($22 \pm 2^{\circ} \text{C}$) and with patients in a sitting position with legs straight. The measurements were done using two oscillometric devices (Omron 705 CP; Omron Corp., Tokyo, Japan) simultaneously to measure the blood pressure in the upper and lower extremities, as previously described by our group [7, 11]. Cuffs were comfortably set in place, adjusted to the arm above the cubital malleolus with the cuff directed towards the brachial artery trajectory, and directed toward the trajectory of the posterior tibial artery. One oscillometric pressure reading was measured at each extremity. For those cases with error(s), a second reading was tried. In case of an arteriovenous fistula, only the contralateral limb was assessed. The same examiner in all situations performed the protocol. During the study, only raw blood pressure values were recorded and stored on a database for later ABI calculation. ABI was calculated as the ratio between the higher

lower limb and upper limb systolic BP. ABI was considered low, normal and high with values <0.9 , $0.9-1.3$ and ≥ 1.3 , respectively.

Heart rate variability measurements

We used finger beat-to-beat monitor Finometer® (Finapres Medical Systems BV, Arnhem, The Netherlands) that recorded non-invasively the arterial pulse waves to assess HRV. The measurement was taken pre and post dialysis. The same trained physician analyzed the beat-to-beat interval records with the Kubius HRV v.2.2™ Software (University of Eastern Finland, Kuopio, Finland), blinded to the exposures (DCa 1.75 or Dca 1.25). Ectopic beats were excluded from analysis, so that only normal sinus recording was used to assess HRV. As the acquisition time in each exam was short, the spectral HRV analysis was performed and the following components were used: low frequency power (LF- 0.05-0.15 Hz) and high frequency power (HF - 0.15-0.5 Hz) [16]. LF denotes sympathetic activity while HF denotes mainly the parasympathetic modulation of heart rate, and an increase in the ratio LF/HF was used as indicator of higher sympathetic activity. Finometer® also obtained BP pre and post hemodialysis [16].

Statistical analysis

Biochemical, hemodynamic and heart rate variability variables obtained with DCa 1.75 and DCa 1.25 were compared by paired t-test or Wilcoxon test as appropriate, according to Kolmogorov-Smirnov test. The same was done to compare values pre and post dialysis. ABI was treated as continuous and categorical variable (increase vs.

decreased from pre to post dialysis). The χ^2 or Fisher exact test was used to compare nominal variables as appropriate. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). A p value of ≤ 0.05 was considered significant. Analyses were performed using SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) and Prism 6 (GraphPad Software, Inc) statistical software packages.

Results

The mean age of the study population was 47 ± 16 years, 67% were men, and was on hemodialysis for 30 (19, 40) days. The underline kidney disease was hypertensive nephrosclerosis in 27%, chronic glomerulonephritis in 17%, diabetes, lupus and polycystic kidney disease in 10% each, other diseases including pyelonephritis and multiple myeloma were found in 20%, and unknown disease in the remaining 6% of cases. The totality of patients was hypertensive and was on medication, which included beta-blockers in 18 patients (60%), and angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker in 13 patients (43%). There was no change in any of these medications during the study. The mean body mass index was normal ($22.9 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$), although two patients had values between 25 and 30 kg/m^2 and another two had values between 30 and 35 kg/m^2 .

Biochemical values pre and post dialysis with DCa 1.75 and DCa 1.25 are shown in Table 1. There was no difference when comparing all biochemical values pre dialysis between DCa 1.75 and DCa 1.25. Total ultrafiltration as well as ultrafiltration rate was similar when comparing DCa 1.75 and DCa 1.25 (2.1 ± 0.8 vs. $2.2 \pm 0.7 \text{ L}$ and 10.2 ± 4.3 vs. $10.2 \pm 4.1 \text{ ml/kg/h}$, respectively; NS). As expected, there was an increase in

haemoglobin, hematocrit, and a decrease in urea post dialysis, with both DCa. Total calcium increased and PTH decreased after dialysis significantly only with DCa 1.75.

As shown in Table 2, there was a decrease in systolic and mean BP while on DCa 1.25 and a slightly increase while on DCa 1.75. The delta of the systolic BP on DCa 1.75 and DCa 1.25 was 10.5 (-9.1, 18.4) and -6.5 (-19.4, 6.8) mmHg, with a tendency toward to significance ($p=0.079$). In the same way, the delta of mean blood pressure was more positive with DCa 1.75 and more negative with DCa 1.25 [4.0 (-6.0, 12.2 mmHg) vs. -3.2 (-9.8, 1.3 mmHg); $p=0.050$].

ABI pre and post dialysis with DCa 1.75 was 1.19 ± 0.14 and 1.19 ± 0.12 , while pre and post dialysis with DCa 1.25 was 1.21 ± 0.12 and 1.20 ± 0.18 , respectively (NS). Patients were classified according to pre dialysis ABI as low, normal and high in 3.3, 80 and 16.7%, respectively while on DCa 1.75, whereas on DCa 1.25 ABI was low, normal and high in 0, 76.7 and 23.3%, respectively. Some patients increased (10 and 8 patients with DCa 1.75 and 1.25, respectively) while others decreased the ABI (20 and 22 patients with DCa 1.75 and 1.25, respectively). These changes were responsible to modify the classification of ABI as shown in Figure 1.

The ratio LF/HF pre and post dialysis with DCa 1.75 was 1.16 ± 0.85 and 1.31 ± 1.22 , respectively ($p<0.0001$). With DCa 1.25, LF/HF pre and post dialysis was 1.31 ± 1.18 and 1.17 ± 0.75 , respectively ($p=0.304$). Changes in the ratio LF/HF were illustrated in Figure 2. The increase in the ratio LF/HF, which denotes sympathetic activity of nervous system, was more evident with DCa 1.75 (58.3% vs. 41.7% in DCa 1.75 and 1.25 DCa, respectively, RR 2.8; $p=0.026$). The use of beta-blockers had no influence in this result.

Relationships between changes in ABI and changes in LF/HF, from pre to post dialysis were demonstrated in Figure 3. An increase in LF/HF, denoting higher sympathetic activity was associated with a decrease in ABI, which was observed while on high DCa (p=0.031).

Discussion

This study has given rise to some novel findings regarding sympathetic activity during hemodialysis. We have demonstrated that high DCa is associated with an increase in the ratio LF/HF, denoting higher sympathetic activity when compared to low DCa. In addition, the increased in the LF/HF was associated with a decrease in the ABI. Taken together, these findings suggest that high DCa increases sympathetic activity, and this explain the maintenance of better hemodynamic stability. Sympathetic activity was also associated with an acute decrease in ABI, which clinical significance is unknown. These findings expand on previous work in the literature, not only confirming the association between HRV and ABI [8-10, 13], but also showing that this is also applicable in the setting of ESRD patients on hemodialysis.

Our study was limited to incident patients on hemodialysis. This population is particularly subject to acute complications and higher mortality risk among all hemodialysis patients [1, 17]. Understand which factors are associated with this higher mortality is important to the care of these patients. After initiation of renal replacement therapy incident patients on hemodialysis are submitted to successive high ultrafiltration rates in order to achieve the “dry weight”. However, during this process, the patients are

subject to hypotension and cardiovascular complications, which may account to increased mortality risk. High DCa seems to be the ideal dialysate bath, as it promotes better hemodynamic stability. However, it should be considered that increase the DCa might be associated with a higher sympathetic activity, decrease arterial compliance and intradialytic hypertension [18, 19]. So that, the dialysis prescription should be individualized and the routine use of high DCa should be avoided unless clinically indicated [20], since for long-term, sympathetic overactivity can lead to hypertension and unfavourable outcomes [3].

ABI is a well-established marker of mortality among hemodialysis patients [7, 12, 21]. Acute changes on ABI from pre to post dialysis are not usually reported. ABI changes during hemodialysis may either merely reflect blood pressure response to ultrafiltration or the autonomic response capacity of a patient. If the later is true, a decrease in ABI from pre to post dialysis is due to sympathetic activity. Further studies are necessary to confirm this finding, and also to check if acute changes in ABI may be related to long-term mortality in patients on hemodialysis.

The increase in the ratio LH/HF was more frequent with a DCa 1.75. One can argue that this finding is expected, and explains the better hemodynamic tolerability associated with this dialysis bath. The increase in DCa seems to be associated with an increase in myocardial contractility as a result of acute increase in serum calcium [22]. The observed sympathetic overactivity that occurs with high DCa, at least thrice a week, for a patient on conventional hemodialysis, raises a concern regarding the benefit of increase DCa for a long-term.

Our study is subject to some limitations. First, subjects were relatively young. Therefore, our study population is not representative of a global population on dialysis. Second, we have enrolled a relatively small sample size. We could partially overcome this limitation by studying the same patient twice, which possibly reduced this weakness. Third, there are possible other factors that could contribute to the sympathetic activity that were not taken into account while interpreting the results. In this regard, the use of beta-blockers, the most usual drug that interfere in the autonomic response did not have any impact on our results. Again, there was no change in any medication from one to another hemodialysis session analyzed in the present study. The current study has also strength in demonstrating that high DCa is accompanied by a higher sympathetic activity than low DCa. Moreover, an acute decrease in ABI during dialysis seems also represent a sympathetic stimulus.

In conclusion, our findings suggest that high DCa is associated with increased sympathetic activity during hemodialysis. Further studies are required to determine whether reducing DCa in incident population on hemodialysis would decrease sympathetic activity, and whether this approach would bring an improvement in long-term survival.

Conflict of interest: nothing to declare

257 References

- 258 1 Himmelfarb J, Ikizler TA: Hemodialysis. The New England journal of medicine 2010;363:1833-
259 1845.
- 260 2 Herzog CA: Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients:
261 Perspectives of a cardiologist. Semin Nephrol 2005;25:363-366.
- 262 3 Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D: Sympathetic nervous system function and dysfunction
263 in chronic hemodialysis patients. Seminars in dialysis 2013;26:333-343.
- 264 4 Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M: Heart rate variability (hrv) in kidney failure:
265 Measurement and consequences of reduced hrv. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication
266 of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008;23:444-449.
- 267 5 Chan CT: Heart rate variability in patients with end-stage renal disease: An emerging predictive
268 tool for sudden cardiac death? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European
269 Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008;23:3061-3062.
- 270 6 Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukuda T, Okino K, Yamamoto N, Nakamura N,
271 Yoshikawa T, Takahashi H, Ono T: Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left
272 ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official
273 publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association
274 2004;19:2532-2538.
- 275 7 Jimenez ZN, Pereira BJ, Romao JE, Jr., Makida SC, Abensur H, Moyses RM, Elias RM: Ankle-
276 brachial index: A simple way to predict mortality among patients on hemodialysis--a prospective study.
277 PloS one 2012;7:e42290.
- 278 8 Ahn JH, Kong M: The relationship among pulse wave velocity, ankle-brachial pressure index and
279 heart rate variability in adult males. Korean journal of family medicine 2011;32:406-411.
- 280 9 Nakao M, Nomura K, Karita K, Nishikitani M, Yano E: Relationship between brachial-ankle pulse
281 wave velocity and heart rate variability in young Japanese men. Hypertension research : official journal of
282 the Japanese Society of Hypertension 2004;27:925-931.
- 283 10 Goernig M, Schroeder R, Roth T, Truebner S, Palutke I, Figulla HR, Leder U, Voss A: Peripheral
284 arterial disease alters heart rate variability in cardiovascular patients. Pacing and clinical electrophysiology
285 : PACE 2008;31:858-862.
- 286 11 Jimenez ZN, de Castro I, Pereira BJ, de Oliveira RB, Romao JE, Jr., Elias RM: When is the best
287 moment to assess the ankle brachial index: Pre- or post-hemodialysis? Kidney Blood Press Res
288 2012;35:242-246.
- 289 12 Adragao T, Pires A, Branco P, Castro R, Oliveira A, Nogueira C, Bordalo J, Curto JD, Prata MM:
290 Ankle--brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. Nephrology, dialysis,
291 transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal
292 Association 2012;27:318-325.
- 293 13 Khalaf K, Jelinek HF, Robinson C, Cornforth DJ, Tarvainen MP, Al-Aubaidy H: Complex
294 nonlinear autonomic nervous system modulation link cardiac autonomic neuropathy and peripheral
295 vascular disease. Front Physiol 2015;6:101.
- 296 14 Kim HW, Kim SH, Kim YO, Jin DC, Song HC, Choi EJ, Kim YL, Kim YS, Kang SW, Kim NH,
297 Yang CW, Kim YK: Impact of dialysate calcium concentration on clinical outcomes in incident
298 hemodialysis patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1694.
- 299 15 Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa
300 K, Bommer J, Piera L, Port FK: Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The dialysis
301 outcomes and practice patterns study. Kidney international 2005;67:1179-1187.
- 302 16 Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R: Heart rate variability today. Prog
303 Cardiovasc Dis 2012;55:321-331.
- 304 17 Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK, Gillespie
305 BW: Predictors of early mortality among incident us hemodialysis patients in the dialysis outcomes and
306 practice patterns study (dopps). Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN
307 2007;2:89-99.
- 308

- 18 Chou KJ, Lee PT, Chen CL, Chiou CW, Hsu CY, Chung HM, Liu CP, Fang HC: Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialysis hypertension. *Kidney international* 2006;69:1833-1838.
- 19 Sherman RA, Bialy GB, Gazinski B, Bernholz AS, Eisinger RP: The effect of dialysate calcium levels on blood pressure during hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1986;8:244-247.
- 20 Inrig JK: Intradialytic hypertension: A less-recognized cardiovascular complication of hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010;55:580-589.
- 21 Tanaka M, Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, Toriyama T, Kasuga H, Takeshita K, Yoshikawa D, Amano T, Murohara T: Ankle brachial pressure index but not brachial-ankle pulse wave velocity is a strong predictor of systemic atherosclerotic morbidity and mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Atherosclerosis* 2011;219:643-647.
- 22 Henrich WL, Hunt JM, Nixon JV: Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. *The New England journal of medicine* 1984;310:19-23.

Figure legends

Figure 1. Behavior of ankle brachial index (ABI) from pre to post dialysis with dialysate calcium concentration (DCa) 1.75 mmol/l and 1.25 mmol/l.

Figure 2. Behavior of the ratio low frequency/high frequency (LF/HF) from pre to post dialysis with dialysate calcium concentration (DCa) 1.75 mmol/l and 1.25 mmol/l

Figure 3. Relationships between ankle-brachial index (ABI) and the ratio low frequency/high frequency (LF/HF) behaviour from pre to post dialysis on dialysate calcium concentration (DCa) 1.75 mmol/l and 1.25 mmol/l

Table 1. Biochemical variables pre and post dialysis using high dialysate calcium concentration (DCa) 1.75 mmol/l and 1.25 mmol/l.

Variable	DCa 1.75 mmol/l		DCa 1.25 mmol/l	
	Pre HD	Post HD	Pre HD	Post HD
Haemoglobin, g/dl	9.6 ± 1.7	10.1 ± 2.1*	9.4 ± 2.4	9.7 ± 2.0*
Hematocrit, %	30.0 ± 4.9	31.1 ± 6.2*	29.1 ± 7.2	30.1 ± 5.6*
Total calcium, mg/dl	8.7 ± 0.7	10.2 ± 1.0*	8.7 ± 0.5	9.3 ± 1.2
Ionized calcium, mg/dl	4.67 ± 0.53	5.53 ± 0.46	4.96 ± 0.83	4.75 ± 0.43
Urea, mg/dl	116 ± 39	45 ± 24*	127 ± 33	39 ± 11*
PTH, pg/ml	207 (121, 354)	37 (25, 143)*	170 (102, 293)	152 (58, 297)
Renin, µUI/ml)	16 (3, 25)	16 (6, 40)	15 (4, 34)	24 (3, 36)
Aldosterone, ng/dl	13.3 (5.0, 45.7)	16.5 (6.0, 40.0)	13.6 (4.3, 37.1)	8.6 (3.3, 35.2)
NT-pro BNP, pg/ml	2042 (1141, 9019)		2730 (1007, 6994)	

Abbreviations: HD, hemodialysis; PTH, parathyroid hormone; NT-pro BNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Values are expressed as mean ± SD or median (25, 75) as appropriate. * p<0.05 vs. pre HD.

Table 2. Hemodialysis impact on blood pressure and weigh using high dialysate calcium concentration (DCa) 1.75 mmol/l and 1.25 mmol/l

Variable	DCa 1.75 mmol/l		DCa 1.25 mmol/l	
	Pre HD	Post HD	Pre HD	Post HD
Systolic blood pressure, mmHg	154.6 ± 33.7	156.0 ± 24.8*	157.5 ± 29.6	149.3 ± 29.8*
Diastolic blood pressure, mmHg	80.3 ± 14.1	80.3 ± 14.1	82.1 ± 15.4	80.4 ± 11.8
Mean blood pressure, mmHg	106.2 ± 19.1	108.1 ± 15.8*	107.5 ± 17,8	102.2 ± 17.8*
Weight, kg	63.2 ± 14.7	61.1 ± 14.6	63.3 ± 14.7	61.1 ± 14.6

Abbreviations: HD, hemodialysis; Values are expressed as mean ± SD or median (25, 75) as appropriate. * p<0.05 vs. pre HD.

Figure 1.

Figure 2.

Figure 3.