VITOR BRITO DA SILVA

**Associação entre concentração de cálcio no dialisato e função
ventricular sistólica durante a hemodiálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia
Orientadora: Profa. Dra. Rosilene Motta Elias

São Paulo

2019

VITOR BRITO DA SILVA

**Associação entre concentração de cálcio no dialisato e função
ventricular sistólica durante a hemodiálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia
Orientadora: Profa. Dra. Rosilene Motta Elias

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Vitor Brito da
Associação entre concentração de cálcio no
dialisato e função ventricular sistólica durante a
hemodiálise / Vitor Brito da Silva. -- São Paulo,
2019.

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

Programa de Nefrologia.

Orientador: Rosilene Motta Elias.

Descritores: 1.Diálise renal 2.Cálcio
3.Ecocardiografia 4.Soluções para diálise 5.Strain
longitudinal global 6.Disfunção ventricular esquerda

USP/FM/DBD-194/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, Rosimar e Helvécio, pelo carinho,
afeto, dedicação e cuidado que me deram durante
toda a minha existência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Prof.^a Dr.^a. Rosilene Motta Elias, por seu imenso apoio durante meu doutorado. Pela ajuda na elaboração da tese, pelos ensinamentos transmitidos, pela sua disponibilidade a todo o momento, por seu caráter, por sua dedicação sobre-humana a todos os pós-graduandos. Você é um pilar para muitos, um verdadeiro exemplo de competência, sempre indo muito além do que o dever impõe. Saliento o apoio incondicional prestado e as críticas construtivas, que foram fundamentais ao longo de todo o percurso. Nunca me esquecerei da sua incalculável contribuição para o meu crescimento pessoal e profissional, e serei eternamente grato por tudo.

Aos pacientes que aceitaram participar deste estudo, por se colocarem à disposição e por contribuírem para a ciência.

Ao colega Dr. Thiago Andrade de Macedo, pela colaboração inestimável nesta tese, com o árduo trabalho de realização e avaliação dos exames ecocardiográficos.

Ao Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager, pela ajuda na elaboração e viabilização do projeto e pelos apontamentos durante a fase de realização do mesmo.

À Prof.^a. Dr.^a. Rosa Maria Affonso Moysés, pela colaboração nas valorosas discussões e pelo aprendizado inestimável sobre o tema central da tese, o cálcio.

À colega e mestre Thalita Moura Santos Braga, pela disponibilidade e colaboração na avaliação nutricional dos pacientes estudados.

A toda a equipe do setor de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da USP, em especial a equipe de enfermagem pelo constante apoio durante os procedimentos de hemodiálise realizados, na pessoa do Dr. Bruno Caldin da Silva.

À toda equipe do LIM 16, pelo fundamental auxílio, em especial à Fabiana Graciolli, Wagner Vasques Dominguez e Ivone Braga de Oliveira.

À equipe do Laboratório de análises bioquímicas do Hospital das Clínicas pelas dosagens bioquímicas.

Aos membros da banca de qualificação: por terem aceitado participar da avaliação deste trabalho, pelas numerosas contribuições e críticas fundamentais que auxiliaram na continuidade desse projeto.

Ao programa de Pós-Graduação da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na pessoa do Dr. Prof. Dr. Luis Yu pelo suporte acadêmico.

Aos secretários da Pós graduação, Pedro e Eliana, pela disponibilidade e pelo auxílio nas questões burocráticas.

Aos amigos e colegas de profissão que compõem a “Stroke”, na figura do Dr. Ioannis Lontakis e de Humberto Fadiga, e a “NDT”, na figura da Dra. Ligia Battaini pela compreensão e pelo auxílio nos momentos de conciliação entre as atividades da pós-graduação e o trabalho.

À minha amiga, sócia e chefe, Dr^a. Maristela Carvalho da Costa, pela confiança, parceria e por sempre me ajudar com sua experiência e seus conhecimentos.

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

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

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

Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Doença cardiovascular em pacientes em hemodiálise.....	4
1.1.1 Hipertrofia e disfunção ventricular esquerda e fibrose miocárdica.....	4
1.1.2 Alterações macro e microvasculares	6
1.1.3 Disfunção miocárdica induzida pela hemodiálise	7
1.1.4 Nutrição, inflamação e doença cardiovascular em hemodiálise.....	9
1.1.5 Marcadores de distúrbio de metabolismo mineral e ósseo e doença cardiovascular em hemodiálise.....	10
1.2 Avaliação da função cardíaca em paciente em hemodiálise.....	12
1.3 Concentração de cálcio no dialisato	15
1.3.1 Aspectos históricos.....	15
1.3.2 Balanço e transferência de cálcio durante hemodiálise	16
1.3.3 Desfechos associados a concentração de cálcio no dialisato.....	18
1.4 Influência da concentração do cálcio no dialisato na hemodinâmica.....	19
1.4.1 Pressão arterial e resistência vascular periférica	19
1.4.2 Função ventricular esquerda.....	21
2 JUSTIFICATIVA	23
3 OBJETIVO	24
3.1 Objetivo geral	24
3.2 Objetivos específicos.....	24
4 MÉTODOS.....	25
4.1 Avaliação nutricional.....	26
4.2 Prescrição da hemodiálise	26
4.3 Intervenção	27
4.4 Variáveis clínicas.....	28
4.5 Medidas ecocardiográficas	29

4.6 Coletas laboratoriais	30
4.7 Determinação da transferência de cálcio (balanço de cálcio).....	31
4.8 Análise estatística	32
5 RESULTADOS	33
5.1 Características basais	33
5.2 Efeito da hemodiálise com diferentes d[Ca] em parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos.....	35
5.3 <i>Strain</i> longitudinal global basal.....	36
5.4 <i>Strain</i> longitudinal global no pico da hemodiálise	37
5.5 <i>Strain</i> longitudinal segmentar no pico da hemodiálise.....	41
5.6 Variação média do <i>strain</i> longitudinal global basal para o pico da HD (delta do SLG)	44
5.7 Análise do subgrupo de pacientes com PTH elevado	45
6 DISCUSSÃO	46
7 CONCLUSÕES	54
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
Apêndice I.....	65
Apêndice II	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração esquemática de fatores associados à disfunção ventricular durante a hemodiálise	3
Figura 2 – Alocação dos pacientes no estudo	28
Figura 3 – Imagem ilustrativa da realização do ecocardiograma durante o pico da hemodiálise	30
Figura 4 – Correlações entre o SLG basal e suas variáveis independentes. (A) Correlação entre SLG basal e troponina T; (B) Correlação entre SLG basal e transferrina sérica	37
Figura 5 – SLG basal (barra branca) e no pico da diálise com d[Ca] de 1,25 mmol/L (barra cinza) e 1,75 mmol/L (barra preta)	38
Figura 6 – Representação gráfica da função sistólica basal e no pico da diálise, utilizando d[Ca] 1,25 mmol/L e d[Ca] 1,75 mmol/L, com valores do pico do <i>strain</i> longitudinal no diagrama tipo “Bull’s eyes” de todos os segmentos do ventrículo esquerdo analisados	39
Figura 7 – Correlações entre o SLG no pico da diálise e variáveis independentes. (A) Correlação entre SLG no pico da diálise e SLG basal; (B) Correlação entre SLG no pico da diálise e transferrina sérica; (C) Correlação entre SLG no pico da diálise e proteína C reativa; (D) Correlação entre SLG no pico da diálise e cálcio sérico pós HD	40
Figura 8 – Correlação entre o número de AMPR’s no pico da diálise com ultrafiltração durante o procedimento	43
Figura 9 – Relação entre número de AMPR’s no pico da HD, ultrafiltração e cálcio sérico total pós-HD	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes do estudo	34
Tabela 2 – Parâmetros clínicos e bioquímicos pré e pós-HD com d[Ca] de 1,25 e 1,75 mmol/L	36
Tabela 3 – Regressão linear múltipla de fatores independentes associados ao <i>strain</i> longitudinal global no pico da diálise.....	41
Tabela 4 – <i>Strain</i> longitudinal segmentar basal e no pico da HD com d[Ca] 1,25 e d[Ca] 1,75 mmol/L	42

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

A2M	Alfa-2 macroglobulina
AMPR's	Alterações de motilidade da parede regional do ventrículo esquerdo
BRA2	Bloqueador do receptor de angiotensina II
°C	Grau Celsius
CaB	Balanco de cálcio
CAC	Calcificação coronariana
Cai	Cálcio iônico sérico
Cat	Cálcio total sérico
dCa	Cálcio no dialisato
d[Ca]	Concentração de cálcio no dialisato
DC	Débito cardíaco
DEP	Desnutrição energético-proteica
DMO-DRC	Distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica
DRC	Doença renal crônica
DRPAD	Doença renal policística autossômica dominante
ASG	Avaliação subjetiva global
EIMC	Espessura das camadas íntima e média carotídeas
FEVE	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblastos – 23
HD	Hemodiálise
HDF	Hemodiafiltração
HPT	Hiperparatireoidismo
HPTS	Hiperparatireoidismo secundário
HPTP	Hiperparatireoidismo primário
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corpórea
IMVE	Índice de massa de ventrículo esquerdo indexado pela área corporal
K	Potássio
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>

K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
MICS	Complexo inflamação e desnutrição (<i>do inglês malnutrition inflammation complex syndrome</i>)
MIA	Má nutrição, inflamação e arteriosclerose (<i>do inglês malnutrition inflammation atherosclerosis</i>)
Mg	Magnésio
MS	<i>Myocardial stunning</i>
Na	Sódio
OPG	Osteoprotegerina
P	Fósforo
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PP	Pressão de pulso
PTH	Paratormônio
SLG	<i>Strain</i> longitudinal global
SLS	<i>Strain</i> longitudinal segmentar
STE	Técnica de <i>speckle tracking</i>
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral-alfa
TnT	Troponina T
Vcf	Velocidade de encurtamento circunferencial
VE	Ventrículo esquerdo
VOPcr	Velocidade da onda de pulso carotídeo-radial
VOPcf	Velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral
Vs.	<i>Versus</i>

RESUMO

Silva VB. *Associação entre concentração de cálcio no dialisato e função ventricular sistólica durante a hemodiálise* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: A concentração de cálcio no dialisato ($d[Ca]$) pode ter influência sobre o sistema cardiovascular nos pacientes em hemodiálise (HD). O uso de alta $d[Ca]$, durante a HD gera melhor estabilidade hemodinâmica, porém pode levar à alteração no relaxamento do ventrículo esquerdo. **MÉTODOS:** Este é um estudo do tipo *crossover* observacional, em que pacientes em HD foram avaliados em 2 sessões consecutivas do meio da semana, com duração de 4 horas, com alta (1,75 mmol/L) e baixa (1,25 mmol/L) $d[Ca]$, com mesma ultrafiltração em ambos os procedimentos e temperatura do dialisato fixa (35,5°C). Nós avaliamos a influência da $d[Ca]$ no *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo medido por ecocardiografia bidimensional utilizando técnica de *speckle-tracking* durante o pico da hemodiálise (última hora do procedimento). **RESULTADOS:** Foram avaliados 19 pacientes (6 homens, 44 ± 13 anos). Alta $d[Ca]$ foi associada a menor queda de pressão arterial ao final do procedimento. Níveis de cálcio sérico pós-diálise foram maiores com $d[Ca]$ 1,75 mmol/L do que com 1,25 mmol/L ($11,5 \pm 0,8$ vs. $9,1 \pm 0,5$ mg/dL, respectivamente, $p < 0,01$). O SLG reduziu de $-19,8 \pm 3,7\%$, no basal, para $-17,3 \pm 2,9\%$ e $-16,1 \pm 2,6\%$ no pico da HD com $d[Ca]$ 1,25 e $d[Ca]$ 1,75 mmol/L, respectivamente ($p < 0,05$ tanto para $d[Ca]$ vs. basal, e $d[Ca]$ 1,25 vs. $d[Ca]$ 1,75 mmol/L). Os valores do *strain* longitudinal segmentar no pico da HD foram piores em vários segmentos durante HD com $d[Ca]$ 1,75 mmol/L quando comparamos com valores basais. A ocorrência de disfunção segmentar foi associada com a ultrafiltração durante HD. Fatores associados a um pior SLG no pico da HD em análise multivariada foram: níveis baixos de transferrina sérica, níveis elevados de proteína C-reativa e maior cálcio sérico total pós-diálise. Em análise de subgrupo, observou-se um pior desempenho do SLG no pico da diálise (acima da mediana), independente do $d[Ca]$, nos pacientes com PTH > 300 pg/ml (78,9% vs. 21,1% com PTH > 300 pg/ml e ≤ 300 pg/ml, respectivamente, $p = 0,009$). **CONCLUSÕES:** Apesar de altas $d[Ca]$ estarem associadas a maiores níveis pressóricos ao final da HD, a $d[Ca]$ de 1,75 mmol/L foi associada à elevação de cálcio sérico pós-diálise e contribuiu para um pior desempenho ventricular durante a HD. Novos estudos são necessários para avaliar se esse achado pode contribuir na patogênese da disfunção ventricular esquerda em longo prazo e miocárdio atordado induzido pela HD.

Descritores: diálise renal; cálcio; ecocardiografia; soluções para diálise; *strain* longitudinal global; disfunção ventricular esquerda.

ABSTRACT

Silva VB. *Association between dialysate calcium concentration and left ventricular systolic function during hemodialysis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: Dialysate calcium concentration (d[Ca]) might have a cardiovascular impact in patients on hemodialysis (HD) since a higher d[Ca] determines better hemodynamic tolerability and, on the other hand, it can induce a greater impairment on the left ventricular relaxation. **METHODS:** This is an observational crossover study. Patients under regular HD were assigned to two consecutive mid-week HD sessions, 4 hour duration, with high (1.75 mmol/L) and low (1.25 mmol/L) d[Ca] with the same ultrafiltration and temperature (35.5°C). We have assessed the influence of d[Ca] on left ventricular global longitudinal strain (GLS) by two-dimensional echocardiography using speckle-tracking imaging at the peak dialysis (last hour of HD). **RESULTS:** We evaluated 19 patients (6 men, 44±13 years). The 1.75 mmol/L d[Ca] was associated with better hemodynamic tolerability, with lighter drop of blood pressure. Post HD serum total calcium was higher with 1.75 mmol/L d[Ca] than with 1.25 mmol/L (11.5±0.8 vs. 9.1±0.5mg/dL, respectively, $p<0.01$). GLS decreased from -19.8±3.7% at baseline to -17.3±2.9% and -16.1±2.6% with 1.25 d[Ca] and 1.75 d[Ca] mmol/L, respectively ($p<0.05$ for d[Ca] vs. baseline and 1.25 d[Ca] vs. 1.75 d[Ca] mmol/L). In various segments, strain values were significantly worse at the peak HD with 1.75 mmol/L d[Ca] than baseline. Ultrafiltration volume was associated with segmental left ventricular dysfunction during HD. Factors associated with a worse GLS included low serum transferrin, high C-reactive protein and higher post dialysis serum total calcium in a multivariate analysis. Patients with a PTH higher than 300 pg/ml, when compared to the remaining group, presented worse GLS at the peak of HD (above the median), regardless the d[Ca] (78,9% vs. 21,1% with $PTH > 300$ pg/ml e ≤ 300 pg/ml, respectively, $p = 0,009$). **CONCLUSION:** Although higher dialysate calcium concentrations are associated with high pressoric levels post HD, d[Ca] of 1.75 mmol/L is associated with higher post dialysis serum calcium and contributes to a worse ventricular performance. Whether this finding would contribute to the occurrence of long-term left ventricular dysfunction and the pathogenesis of myocardial stunning during HD warrants new investigation.

Descriptors: renal dialysis; calcium; echocardiography; dialysate; global longitudinal strain; ventricular dysfunction, left.

1 INTRODUÇÃO

Pacientes com doença renal crônica (DRC) têm alto risco cardiovascular e estão expostos a altas taxas de mortalidade¹. Fatores de risco clássicos como hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e diabetes não justificam totalmente tais achados². Fatores de risco não tradicionais, associados à hemodiálise (HD), provavelmente estão relacionados com a alta mortalidade cardiovascular, caracterizada por altas taxas de morte súbita e desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC). De fato, a HD, *per se*, é um fator de estresse cardiovascular que pode precipitar episódios recorrentes de isquemia miocárdica, contribuindo para o desenvolvimento de disfunção do ventrículo esquerdo (VE) em longo prazo³.

A mecânica cardíaca avaliada por meio de ecocardiografia com técnica de *speckle tracking* (STE), com análise do *strain* longitudinal global (SLG), no pico da sístole do ventrículo esquerdo é um método mais sensível, quando comparado com a ecocardiografia convencional, para análise da função do VE^{4,5} e melhor preditor de mortalidade na população geral⁶ e em pacientes em HD⁷.

Se por um lado a disfunção ventricular esquerda induzida pela HD está associada a altos volumes de ultrafiltração durante o procedimento, ela pode ser reduzida por meio de resfriamento do dialisato⁸ ou por HD diária⁹. Esses achados sugerem que uma melhor estabilidade hemodinâmica durante o procedimento pode potencialmente evitar ou abrandar tal disfunção.

Manter o cálcio sérico em níveis fisiológicos é muito importante para diversos processos biológicos essenciais, incluindo tônus vascular, contratilidade muscular, contratilidade cardíaca e atividade de condução de estímulos no sistema nervoso. A

ocorrência tanto de hipercalcemia como de hipocalcemia nos pacientes em HD está associada a diversos efeitos deletérios^{10,11}. O cálcio, nos cardiomiócitos, é o elemento-chave do acoplamento excitação-contração, de modo que a hipercalcemia pode prejudicar o relaxamento ventricular¹². Entretanto, a influência da concentração de cálcio no dialisato ($d[Ca]$) na performance ventricular é negligenciada e fundamentada em estudos com ecocardiografia convencional^{10,13}. Desta forma, conduzimos este estudo *crossover* prospectivo para elucidar se a $d[Ca]$ poderia ter impacto sobre a função sistólica do VE durante a HD, avaliada pelo SLG.

Os fatores associados como a ocorrência de disfunção ventricular esquerda durante uma sessão de HD convencional serão discutidos abaixo e estão ilustrados na Figura 1. Esta tese irá focar no impacto da $d[Ca]$, comparando 1,25 e 1,75 mmol/L.

DMO-DRC; Distúrbio do metabolismo mineral e ósseo; SRAA, Sistema renina angiotensina aldosterona

Figura 1 – Ilustração esquemática de fatores associados à disfunção ventricular durante a hemodiálise

1.1 Doença cardiovascular em pacientes em hemodiálise

As doenças cardiovasculares são as principais responsáveis pelas elevadas taxas de mortalidade dos pacientes em HD, com morte súbita responsável por cerca de um terço dos casos¹⁴. Nesses pacientes, alguns fatores de risco clássicos como obesidade e hipertensão aparentam ser protetores, de forma paradoxal com relação à população geral². Além de outros fatores de risco tradicionais, como o diabetes melitus, fatores associados à própria DRC, como a hipervolemia, anemia, vasculopatia urêmica, o hiperparatireoidismo (HPT), distúrbios do metabolismo lipídico e, mais recentemente descrito, o acúmulo de toxinas urêmicas derivadas de microbiota intestinal (como a Trimetilamina N-oxidase), e fatores associados à própria HD (ainda não completamente compreendidos), podem contribuir para altas taxas de mortalidade cardiovascular nesses doentes^{3,15-17}. A disfunção cardiovascular caracteriza-se por miocardiopatia urêmica, incluindo HVE, fibrose miocárdica, disfunção diastólica e/ou sistólica, e alterações macro (arteriosclerose e aterosclerose) e/ou microvasculares (doença coronariana, redução de densidade capilar e disfunção endotelial).

A HD é um fator de estresse cardiovascular que pode precipitar episódios recorrentes de isquemia miocárdica, contribuindo, juntamente com fatores supracitados, em longo prazo, para o desenvolvimento de disfunção ventricular, fibrose e hibernação miocárdica, culminando em IC³.

1.1.1 Hipertrofia e disfunção ventricular esquerda e fibrose miocárdica

A HVE é um achado muito comum em pacientes em HD, podendo estar presente em até 74% destes¹⁸. A ativação neuro-hormonal derivada de estado hipervolêmico crônico, hipertensão arterial, anemia, alterações no metabolismo mineral e ósseo e

acúmulo de toxinas urêmicas contribuem para o desenvolvimento da HVE e da fibrose miocárdica nesses pacientes¹⁹. A presença de HVE pode levar a redução da reserva de fluxo coronariano e aumento de consumo miocárdico de oxigênio, facilitando a ocorrência de isquemia miocárdica, sendo associada, de forma independente, a eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes em HD^{20,21}. Em contraste com a população geral, em que é comum o achado de isquemia miocárdica com disfunção sistólica representada por redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE), nos casos de morte súbita, tal achado é menos comum entre pacientes em HD²². Uma coorte com pacientes incidentes em HD demonstrou que somente 13% deles possuía redução de FEVE²³. No recente estudo prospectivo japonês, *Mie Cardio-Renal and Vascular Echocardiographic Investigation in Patients Receiving Hemodialysis Therapy* (MIE-CARE HD), somente 9,7% dos pacientes tinha disfunção sistólica (FEVE <50%), com HVE presente em 66% dos casos (principalmente hipertrofia concêntrica) e a maioria dos pacientes (88%) tinha alterações geométricas de VE com disfunção diastólica (somente 3,4% com enchimento de VE normal)²⁴. Pacientes em diálise têm alta incidência de disfunção diastólica, fato observado por Farshid e seus colaboradores, que demonstraram que 86% dos pacientes em diálise tinham algum grau de disfunção diastólica, sendo 35% com disfunção diastólica $\geq$ grau 2, um preditor independente de mortalidade²⁵. Atualmente, tem-se dado mais importância às diferenças entre os pacientes com disfunção sistólica com redução de FEVE e os com HVE e disfunção diastólica, no entendimento de que são entidades distintas e não a primeira uma progressão da segunda²⁶.

1.1.2 Alterações macro e microvasculares

A aterosclerose é um distúrbio caracterizado por formação de placas na região intimal de vasos de médio e grande calibre com subsequente estreitamento e oclusão dos mesmos. Em pacientes dialíticos, as placas ou ateromas coronarianos são caracterizados por espessamento da camada média e intensa calcificação da intima, fato não observado em pacientes sem DRC, onde sua composição é mais fibroateromatosa²⁷. Por sua vez, a arteriosclerose é caracterizada pela calcificação difusa e dilatação da camada média da aorta e seus ramos principais. A calcificação vascular é uma complicação frequente em pacientes em HD, geralmente está associada à rigidez vascular, redução da complacência arterial e ao aumento na pressão de pulso (PP)²⁸. Aumento na rigidez aórtica e PP elevada nas artérias centrais são fatores de risco independentes de eventos cardiovasculares na população geral e em pacientes em HD²⁹. A fisiopatologia ainda não é totalmente esclarecida, entretanto o excesso de cálcio tem sido implicado como potencial mediador³⁰.

Somente uma pequena monta do risco cardiovascular observado nos pacientes com DRC é atribuído à aterosclerose acelerada³¹. Entretanto, podem coexistir alterações coronarianas funcionais (aumento de resistência coronariana secundária a HVE e disfunção endotelial) e estruturais (redução de lúmen das arteríolas miocárdicas e redução de densidade capilar), que podem predispor os cardiomiócitos ao risco de hipoxemia e consequente disfunção, em condições de alta demanda metabólica e baixo suprimento de oxigênio³²⁻³⁴. Um estudo prospectivo recente com pacientes em HD associou a presença de calcificação coronariana (CAC) à disfunção diastólica e disfunção sistólica (mensurada por SLG)³⁵.

1.1.3 Disfunção miocárdica induzida pela hemodiálise

Durante os últimos anos, com o avanço tecnológico, as sessões de diálise tem se encurtado, elevando a taxa de ultrafiltração durante o procedimento e levando a um estado de contração volêmica que, associado a uma alteração na capacidade de vasorregulação, devido à má reposta adaptativa ocasionada pelo ambiente urêmico, disfunção autonômica, inflamação, ao estresse oxidativo e à calcificação vascular, leva a um estresse hemodinâmico durante a HD com ocorrência de isquemia miocárdica e hipotensão intradialítica, evento associado à mortalidade em pacientes em HD³⁶⁻³⁹.

Alterações dinâmicas no seguimento ST, sugestivas de isquemia silenciosa, têm sido reportadas em pacientes em HD⁴⁰. Estudos prospectivos e observacionais, em sua maioria baseados em ecocardiografia realizada durante a diálise, demonstraram que a HD pode induzir a redução de fluxo coronariano, propiciando quadros de isquemia miocárdica, global ou segmentar, com surgimento de alterações de motilidade de parede regional do ventrículo esquerdo (AMPR's), levando à disfunção ventricular esquerda, que pode persistir mesmo após o final da HD e após o restabelecimento da perfusão coronariana. Essa disfunção prolongada é conhecida como *Myocardial Stunning* (MS), ou miocárdio atordoado. Tal evento pode ser recorrente e pode ocorrer mesmo na ausência de lesões angiograficamente identificáveis^{41,42}.

Burton e colaboradores relataram a ocorrência de AMPR's em 64% dos 70 pacientes em HD estudados, com recuperação parcial das alterações, para níveis pré-diálise, após término da sessão, o que implica na ocorrência de MS. Na análise multivariada, idade, redução de pressão arterial sistólica (PAS), volume de ultrafiltração e nível sérico de troponina T (TnT) estavam independentemente associados à ocorrência das AMPR's⁴². Entretanto, outro estudo não encontrou associação em alterações de

pressão arterial (PA), ultrafiltração ou nível de TnT com a ocorrência de AMPR's⁴³. Foi descrito também, em um estudo no qual 27% dos pacientes avaliados evoluíram com MS, que não houve diferença entre alteração intradialítica no volume sanguíneo e a ocorrência de AMPR's⁴⁴, corroborando achados de um estudo prévio que demonstrou alterações no fluxo sanguíneo miocárdico precocemente durante sessões de HD, mesmo antes de qualquer alteração na volemia⁴⁵. Mais recentemente, foi demonstrado redução de perfusão miocárdica e disfunção segmentar durante os primeiros 70 minutos da HD em pacientes avaliados por ressonância magnética, sugerindo que outros fatores além da ultrafiltração estariam relacionados a ocorrência da disfunção miocárdica induzida pela HD⁴⁶. Yuxin e colaboradores, utilizando uma técnica ecocardiográfica baseada em análise do *strain* ventricular, demonstraram a presença de AMPR's em 93% de 31 pacientes, associando sua gravidade ($\geq 50\%$ dos segmentos do VE acometidos) aos níveis de TnT e fósforo pré-diálise, ganho de peso interdialítico e à taxa de ultrafiltração. Após ajustes em regressão multivariada, somente o ganho de peso interdialítico se manteve como fator de risco independente⁴⁷.

A disfunção ventricular induzida pela HD é uma complicação que pode ser amenizada por técnicas que favoreçam a estabilidade hemodinâmica durante o procedimento. Selby e colaboradores demonstraram uma redução na sua ocorrência quando pacientes realizaram HD com temperatura de 35°C comparado a 37°C⁸ ou por HD diária⁹. Episódios recorrentes de isquemia miocárdica levam a um espectro de doença que abrange miocárdio atordado e hibernante, evoluindo para remodelamento e fibrose miocárdica com perda de função ventricular de forma irreversível em longo prazo. No caso do miocárdio hibernante, ainda há um alto grau de vulnerabilidade a um aumento de demanda energética ou redução de oferta de oxigênio, como o estresse hemodinâmico causado pela HD, o que gera episódios recorrentes de isquemia, levando

a mais lesão miocárdica, remodelamento, fibrose e disfunção ventricular esquerda permanente⁴⁵. Vários estudos têm reportado a associação de disfunção ventricular esquerda induzida pela HD com mortalidade global em pacientes em HD^{42,44}.

A disfunção diastólica, normalmente negligenciada, também tem sido igualmente associada a desfechos desfavoráveis em pacientes em HD^{25,48}. Geralmente, ela aparece mais precocemente do que a disfunção sistólica e os principais mecanismos envolvidos são a HVE e a fibrose miocárdica, já citados, bem como fatores associados à HD, que geram disfunção tanto sistólica como diastólica, por alterar o enchimento ventricular e por ocasionar isquemia transitória levando à redução de desempenho ventricular⁴⁹. Como a perfusão coronariana ocorre durante o relaxamento ventricular, uma disfunção diastólica durante a HD pode induzir a um ciclo vicioso de isquemia miocárdica com MS e disfunção sistólica, gerando mais disfunção diastólica⁵⁰.

1.1.4 Nutrição, inflamação e doença cardiovascular em hemodiálise

Existe uma alta prevalência de desnutrição energético-proteica (DEP) e inflamação em pacientes em HD. Ambas, referidas em conjunto como complexo inflamação desnutrição (MICS), podem estar associadas à arteriosclerose, compondo a chamada síndrome MIA (Má nutrição, Inflamação e Arteriosclerose)⁵¹. A DEP e a inflamação estão associadas à piora na qualidade de vida, elevada morbidade e mortalidade global e cardiovascular nesses pacientes^{52,53}. A prevalência de DEP entre pacientes em HD pode alcançar até 75% em alguns estudos, e sua avaliação inclui o uso associado de exames laboratoriais, índice de massa corporal, avaliação de massa muscular, ingestão proteica e escores nutricionais⁵⁴. A albumina sérica é indicador de estoque de proteína visceral e uma queda nos seus níveis é um marcador de DEP. Ela é

um marcador confiável do estado nutricional dos pacientes em HD e está associada a marcadores inflamatórios como citocinas e proteínas de fase aguda^{53,54}. Estudos têm sugerido uma associação entre hipoalbuminemia e disfunção ventricular induzida pela HD com ocorrência de maior frequência de AMPR's durante o procedimento⁴⁷.

Os pacientes em diálise estão expostos à alta incidência de eventos cardiovasculares, principalmente nas primeiras semanas do início da HD, fato que pode estar associado à reposta inflamatória sistêmica. Marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), estão elevados em pacientes em HD e estão associados de forma independente à ocorrência de disfunção ventricular esquerda e MS⁴⁴. Níveis de alfa-2 Macroglobulina (A2M), uma glicoproteína plasmática de fase aguda, têm sido associados à disfunção endotelial e inflamação⁵⁵. Outro fator associado à inflamação é a ocorrência de microisquemias regionais em trato gastrointestinal, derivadas do estresse circulatório associado à HD, que levam à translocação de endotoxinas. A exposição à endotoxinas resulta em liberação de citocinas pró-inflamatórias e tem sido associada à outras respostas fisiopatológicas, incluindo o estresse oxidativo, a disfunção endotelial e da autorregulação circulatória^{56,57}. Em pacientes em HD, a ocorrência de endotoxemia está associada com a ocorrência de MS, elevação de níveis de TnT e PCR⁵⁸.

1.1.5 Marcadores de distúrbio de metabolismo mineral e ósseo e doença cardiovascular em hemodiálise

Fisiologicamente, o paratormônio (PTH) atua nos cardiomiócitos, provocando um aumento no fluxo de cálcio para dentro das células, gerando ativação de uma série de eventos que levam à atenuação da atividade contrátil do cardiomiócito. Ele também

atua na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, através da redução no influxo de cálcio, gerando agudamente vasodilatação⁵⁹.

Os níveis elevados de PTH, tanto no hiperparatireoidismo primário (HPTP) quanto no secundário (HPTS), estão associados a complicações cardiovasculares^{60,61}. Os efeitos deletérios do excesso de PTH no sistema cardiovascular decorrem, de forma resumida, em consequência de:

1) Hipertensão arterial: vários estudos têm demonstrado que um excesso de secreção de PTH, como no HPTP, está associado ao aumento dos níveis pressóricos. Os mecanismos ainda não estão completamente elucidados, porém, provavelmente o PTH estimula um aumento nos níveis de endotelina-1, fatores associados à produção de colágeno e remodelamento vascular^{62,63}. Outro fator possivelmente associado é a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) com elevação dos níveis de aldosterona, vasoconstrição e retenção hidrossalina, que por sua vez também estimula o aumento nos níveis de PTH, mantendo um complexo ciclo vicioso⁶⁴.

2) HVE e IC: o PTH em excesso pode levar à ativação de mecanismos de fibrose e remodelamento cardíaco com desenvolvimento de HVE e evolução para IC⁶⁰. Em algumas séries de pacientes com HPTP, demonstrou-se a presença de HVE em até 50% dos pacientes⁶⁵, evento que aparentemente é independente dos níveis de PA⁶⁶. Essa relação entre PTH e HVE também é observada nos pacientes com DRC em HD com HPTS, nos quais se observa uma relação linear entre níveis séricos de PTH e índice de massa de VE⁶⁷.

3) Arritmias: além da própria HVE, como potencial geradora de arritmias graves, níveis elevados de PTH também estão associados a um ambiente de vulnerabilidade elétrica que pode gerar arritmias cardíacas graves⁶⁸.

4) Calcificação vascular: Tanto níveis elevados ou baixos de PTH, levando a doença de alto remodelamento ósseo ou fator de risco para doença de baixo remodelamento ósseo, respectivamente, estão associados ao desenvolvimento e progressão de calcificação vascular^{69,70}

5) Hiperatividade simpática: um estudo recente associou alterações do metabolismo mineral e ósseo e altos níveis de PTH com redução de variabilidade de frequência cardíaca em pacientes em HD⁷¹ denotando um possível quadro de hiperatividade simpática e detrimento da modulação parassimpática, fator associado à mortalidade cardiovascular e global em pacientes em HD⁷².

Outros marcadores de DMO-DRC, como a Osteoprotegerina (OPG), uma citocina classificada como fator de inibição da osteoclastogênese, e o Fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23), um subtipo de fator de crescimento, têm sido associados à progressão de arteriosclerose, calcificação vascular e coronariana, HVE, disfunção ventricular esquerda e mortalidade cardiovascular em pacientes em HD⁷³⁻⁷⁶.

1.2 Avaliação da função cardíaca em paciente em hemodiálise

A FEVE, calculada por ecocardiografia, é o parâmetro mais frequentemente usado para avaliação da função sistólica do VE⁷⁷. No entanto, ela tem se mostrado pouco sensível para a detecção de disfunção sistólica do VE, particularmente nos pacientes com DRC. Neles, a HVE e as alterações na estrutura do VE podem levar a uma discreta disfunção sistólica apesar de a FEVE estar preservada⁷⁸. O SLG, avaliado através de ecocardiografia bidimensional com imagens obtidas por STE, pode fornecer informações mais detalhadas sobre a função sistólica do VE⁵.

Os marcadores acústicos denominados *speckles* (visíveis na escala de cinza na ecocardiografia bidimensional), representam padrões específicos do tecido no miocárdico, uma espécie de impressão digital daquele segmento. O *software* de análise do *speckle tracking* identifica os *speckles*, rastreia os seus movimentos em todas as direções, sendo o *strain* miocárdio avaliado com base na comparação dos padrões quadro a quadro. O *strain* é definido como a deformação de um objeto em relação a sua forma original e normalmente é expresso em porcentagem (%). A técnica de STE possibilita o estudo do *strain* miocárdico, de forma segmentar ou global, avaliando a deformação nos planos radial, longitudinal e circunferencial. O *strain* radial durante a sístole é positivo, já que reflete o espessamento miocárdico (o comprimento final é maior do que o inicial). De forma contrária, o *strain* longitudinal e circunferencial apresenta valores negativos, já que o comprimento inicial é maior do que o final. O miocárdio do VE se encurta durante a sístole na direção longitudinal, sendo o SLG a proporção da alteração máxima no comprimento longitudinal do miocárdio durante a sístole comparada ao seu comprimento original. Consequentemente, o SLG tem um valor negativo, sendo que um valor menos negativo indica uma pior função sistólica do VE. Dada a natureza negativa do SLG, com o intuito de evitar confusão na descrição de aumento ou redução nos seus valores, convencionalmente, tem se recomendado menção a alterações de *strain* no seu valor absoluto^{4,79,80}. O *strain* miocárdico avaliado por STE foi validado quando comparado com a sonomicrometria e ressonância magnética, demonstrando excelente correlação⁸¹.

Vários estudos têm demonstrado uma correlação entre o SLG e a extensão de fibrose miocárdica^{82,83}. Kramann e seus colaboradores verificaram que o *strain* miocárdico se correlacionou com a presença e o grau de fibrose miocárdica em ratos com miocardiopatia urêmica⁸³. A teoria da relação entre o *strain* e a fibrose miocárdica

é que esta última causa hipocinesia do tecido nas regiões afetadas, reduzindo a deformação da parede ventricular durante a sístole, resultando em redução do *strain* (valores menos negativos). Yan e seus colaboradores demonstraram que o *strain* longitudinal está alterado em pacientes em HD, porém o radial e o circunferencial não, quando comparados a um grupo controle. Provavelmente o *strain* longitudinal é mais sensível que o circunferencial ou radial para avaliação da injúria miocárdica em pacientes em HD, por causa da posição das fibras longitudinais, que são próximas ao endocárdio e longe do suprimento sanguíneo, tornando-as mais sensíveis a dano⁸⁴.

O SLG é um marcador mais sensível de disfunção sistólica quando comparado com a FEVE, dessa forma pacientes com HVE e FEVE preservadas podem demonstrar alterações no SLG que melhor refletem o dano miocárdico não demonstrado pela FEVE⁸⁵.

Vários estudos têm demonstrado que medir o SLG por um *software* de imagem automático é eficiente, objetivo e reproduzível, sendo possível mensurar a função sistólica ventricular de forma precisa^{5,86}. Estudos têm demonstrado que o SLG é uma medida independente de pré-carga na análise da função sistólica do VE^{87,88}. Porém, dados recentes tem questionado esta afirmativa⁸⁹.

Até o momento, ainda não estão definidos os valores normais do SLG do VE. Em uma coorte grande, que mediu o *strain* na população geral, a média do SLG foi $-21,3 \pm 2,1\%$ ⁹⁰. Outro estudo que mediu o *strain* longitudinal segmentar (SLS) do VE, de forma similar, demonstrou valores que variaram de $-13,9$ a $-17,9\%$ ⁹¹.

A DRC tem sido associada de forma independente com valores mais baixos de SLG do VE em pacientes com IC e FEVE preservada⁷⁸. Um estudo com 88 pacientes em HD com FEVE > 50% demonstrou que 17% tinham disfunção sistólica pelo critério SLG do VE $\geq -15\%$ ⁷. Diferentes prevalências têm sido descritas na literatura por causa

dos variados critérios de corte no SLG para definição de disfunção de VE, como em um estudo com 48 pacientes em HD, que encontrou uma prevalência de 89% de disfunção de VE, em pacientes com FEVE preservada, ao usar um valor de corte de $SLG \geq -16\%$ como definição⁹². O valor prognóstico do SLG tem sido demonstrado em vários cenários clínicos, inclusive em pacientes com FEVE preservada. Quando comparamos com a FEVE, o SLG é um preditor mais sensível para todas as causas de mortalidade na população geral⁹³. Liu e seus colaboradores demonstraram que um SLG menos negativo (definido como $SLG \geq -15\%$) previu mortalidade global e cardiovascular em pacientes em HD com FEVE preservada⁷. De forma semelhante, outro estudo, com uma amostra maior e incluindo pacientes com DRC estágio IIIb a V, com FEVE preservada, demonstrou aumento de mortalidade global em pacientes com $SLG \geq -15,2\%$ ⁹⁴.

Outro método de avaliação de função cardíaca tem sido a ressonância magnética cardíaca, uma modalidade emergente para caracterizar o tecido miocárdico em pacientes com DRC, altamente reprodutível e menos influenciada por alterações no estado volêmico em relação à ecocardiografia tradicional⁹⁵. Ela pode fornecer uma avaliação completa e simultânea da morfologia cardíaca, do débito cardíaco (DC), de alterações de função contrátil de forma global ou segmentar com cálculo de *strain*, de fibrose miocárdica, de fluxo coronariano e perfusão miocárdica durante HD^{46,96}.

1.3 Concentração de cálcio no dialisato

1.3.1 Aspectos históricos

Historicamente, a prescrição de cálcio no dialisato tem sido alvo de controvérsias. Inicialmente, com a introdução da diálise na década de 60, foi estabelecida uma $d[Ca] 1,25 \text{ mmol/L}$, baseada na ideia de balanço neutro frente à

concentração de cálcio sérico. Ao longo de anos, principalmente na década de 70, houve um aumento na $d[Ca]$ para 1,5 a 1,75 mmol/L na tentativa de controlar eventos como a hipocalcemia, HPTS e doença óssea, bastante comuns nos pacientes em diálise na época. Na década de 80, o uso de quelantes à base de cálcio e o uso de análogos de vitamina D, para tratar o HPTS, fizeram com que os pacientes em diálise evoluíssem com hipercalcemia, o que estimulou uma nova redução gradual na $d[Ca]$. Durante os últimos anos, tem-se dado ênfase na literatura aos riscos potenciais de sobrecarga de cálcio durante a HD, como a calcificação vascular e o aumento da rigidez vascular^{97,98}. A recomendação atual do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) é o uso de $d[Ca]$ entre 1,25 e 1,5 mmol/L, para manutenção de pacientes em HD, na tentativa de gerar um balanço neutro de cálcio durante o procedimento, porém a $d[Ca]$ ideal para pacientes que recebem o tratamento em longo prazo ainda é controversa⁹⁹.

A falta de consenso sobre a $d[Ca]$ ideal é refletida na grande variação nas prescrições de HD ao redor do mundo. Dados do estudo multicêntrico EVOLVE mostraram que mais 50% das prescrições de HD em pacientes na Europa, Austrália e América Latina eram com $d[Ca] > 1,25$ mmol/L, enquanto na América do Norte mais de 75% dos pacientes dialisavam com $d[Ca]$ de 1,25 mmol/L e cerca de 1 em cada 5 pacientes utilizavam $d[Ca] < 1,25$ mmol/L¹⁰⁰.

1.3.2 Balanço e transferência de cálcio durante hemodiálise

O balanço de cálcio (CaB) é a diferença entre a entrada e saída de cálcio em um sistema de equilíbrio. O CaB durante a hemodiálise é influenciado tanto por transporte difusivo quanto convectivo. No caso do transporte difusivo, o principal determinante é o gradiente de concentração entre o cálcio iônico sérico (Ca_i) e o cálcio no dialisato

(dCa). Sigrist e seus colaboradores avaliaram pacientes em HD com uma d[Ca] de 1,25 mmol/L e observaram que a remoção de cálcio durante a HD se correlacionou com a concentração do Cai pré-diálise e não com a ultrafiltração, sugerindo que o processo de difusão predomina na transferência de cálcio¹⁰¹. Basicamente a transferência de cálcio durante a HD depende: 1) do gradiente de concentração entre Cai e o dCa; 2) do volume de ultrafiltração (transporte convectivo) e 3) da capacidade óssea de transferência de cálcio¹⁰², sendo que uma potencial contribuição da calcificação de tecidos moles é desconhecida.

Basile e seus colaboradores, em artigo de revisão, demonstraram que a quantidade de perda ou ganho de cálcio durante uma HD de 4 horas, com diferentes d[Ca], foi de -578 mg com d[Ca] 1,0 mmol/L, -468 a +216 mg para d[Ca] 1,25 mmol/L, -204 a +293 mg para d[Ca] 1,5 mmol/L, e +308 a +879 mg para d[Ca] 1,75 mmol/L¹⁰³. Em estudo mais recente, Waniewski e seus colaboradores demonstraram uma remoção semanal média de 12.79 ± 8.71 mmol de cálcio em 17 pacientes e um ganho de 9.48 ± 8.07 mmol em 8 pacientes que dialisaram com d[Ca] de 1,35 mmol/L¹⁰⁴. Estudo do nosso grupo em 23 pacientes em HD demonstrou uma remoção de cálcio de -578 $\pm$ 389, -468 $\pm$ 563, +46 $\pm$ 400 e +405 $\pm$ 413 mg com d[Ca] de 1,0, 1,25, 1,5 ou 1,75 mmol/L, respectivamente (1,0 e 1,25 mmol/L vs 1,5 e 1,75 mmol/L – p <0,001; 1,5 vs 1,75 mmol/L, p <0,05). A análise multivariada revelou que o balanço de cálcio foi dependente do gradiente de cálcio, PTH e osteocalcina. Esse resultado sugere que a remodelação óssea pode afetar a transferência de massa de cálcio durante a hemodiálise¹⁰².

Apesar de alguns estudos apresentarem diferenças metodológicas, o que gera dificuldade de comparação, os dados existentes na literatura atual reforçam a relação

entre um balanço positivo de cálcio com uso de $d[\text{Ca}]$ 1,75 mmol/L. Entretanto, os dados referentes a outras $d[\text{Ca}]$ são conflitantes^{103,105,106}.

1.3.3 Desfechos associados a concentração de cálcio no dialisato

A $d[\text{Ca}]$ ideal para manter uma mineralização óssea e reduzir o risco de eventos cardiovasculares em pacientes dialíticos ainda está em discussão na literatura. Um estudo prospectivo recente, que avaliou 1182 pacientes incidentes em HD, com seguimento de aproximadamente 16 meses, demonstrou que pacientes que dialisaram com alta $d[\text{Ca}]$ (1,75 mmol/L) tiveram maior mortalidade global quando comparados aos que dialisaram com mais baixas $d[\text{Ca}]$ (1,5 mmol/L e 1,25 mmol/L)¹⁰⁷. Uma metanálise recente, que avaliou 7 ensaios clínicos randomizados, não demonstrou diferença em termos de mortalidade entre grupos de paciente que dialisaram com baixa $d[\text{Ca}]$ (1,25 mmol/L) e altas $d[\text{Ca}]$ (1,5 e 1,75 mmol/L)¹⁰⁸.

Acredita-se que a exposição constante a uma carga aumentada de cálcio durante a HD, com aumentos transitórios de cálcio sérico após cada sessão pode levar à calcificação e rigidez vascular contribuindo para aumento na morbimortalidade. Aumentar a $d[\text{Ca}]$ de 1,0 para 1,5 mmol/L leva agudamente ao aumento da velocidade da onda de pulso carotídeo-radial (VOPcr) e carotídeo-femoral (VOPcf)¹⁰⁹. Resultados similares foram encontrados em outro estudo que avaliou índices de rigidez e reflexão arterial, quando se aumentou a $d[\text{Ca}]$ de 1,25 para 1,75 mmol/L¹¹⁰. Os efeitos em longo prazo ainda não estão claros. Mais recentemente, um estudo prospectivo randomizado, com seguimento de 2 anos, associou a redução de $d[\text{Ca}]$ de 1,5 para 1,25 mmol/L com redução de VOPcf e da espessura das camadas íntima e média carotídeas (EIMC), denotando redução de progressão de arteriosclerose e rigidez aórtica. O grupo com alta

d[Ca] teve maior mortalidade quando comparado ao grupo com baixa d[Ca], e na análise multivariada tanto a elevação de VOPcf quanto EIMC foram potenciais fatores de risco para mortalidade¹¹¹.

Com relação à CAC, um único ensaio clínico, demonstrou que a baixa d[Ca] (1,25 mmol/L) se associou à maior progressão de CAC quando comparada à d[Ca] mais alta (1,5 mmol/L)¹¹², achado diferente da maioria dos estudos^{113,114}. Possivelmente, o aumento no PTH sérico dos pacientes com diálise com baixa d[Ca] pode ter influenciado na progressão da CAC^{115,116}. A HD com alta d[Ca] pode reduzir os níveis de PTH. Uma redução excessiva dos níveis de PTH está associada ao aumento do risco de calcificação vascular e à mortalidade¹¹⁷.

Uma redução na d[Ca], no entanto, pode levar a uma redução da estabilidade hemodinâmica durante o procedimento, com hipotensão intradialítica e potencial desenvolvimento de arritmias graves e morte súbita. Pun e seus colaboradores, em um estudo caso-controle, associaram um aumento no risco de morte súbita com baixas d[Ca] (< 1,25 mmol/L) com aumento no gradiente de concentração entre cálcio sérico e do dialisato. Cada 0,5 mmol/L de aumento no gradiente elevou a chance de morte súbita em 50%¹¹⁸. A redução abrupta ou agressiva dos níveis de cálcio sérico pode levar à alargamento de intervalo QT/Dispersão do QT com ocorrência de arritmias ventriculares graves¹¹⁹.

1.4 Influência da concentração do cálcio no dialisato na hemodinâmica

1.4.1 Pressão arterial e resistência vascular periférica

Hipotensão arterial é uma das complicações mais comuns durante a HD, ocorrendo em até 30% dos procedimentos. Apesar de os mecanismos envolvidos nesse

evento serem multifatoriais, a $d[Ca]$ pode, potencialmente, influenciar na sua ocorrência, pois a elevação ou redução do nível de cálcio sérico pode levar a alterações na resistência vascular periférica e DC¹²⁰. Um estudo pequeno não encontrou diferenças na PA pós dialise em pacientes que foram dialisados com $d[Ca]$ de 1,25, 1,375 ou 1,5 mmol/L¹²¹. Achados similares foram encontrados por outros autores analisando somente a PAS pós dialise com $d[Ca]$ de 1,25, 1,5 e 1,75 mmol/L¹²². Porém, vários estudos têm associado $d[Ca]$ com alterações hemodinâmicas em pacientes em HD. Autores demonstraram que diferentes $d[Ca]$ têm efeito significativos sobre a PA, com menores valores de PA em concentrações mais baixas e tendência de manter a PA mais alta em concentrações mais elevadas^{13,109,123}. Um grande estudo caso-controle com 43.200 pacientes demonstrou que pacientes tratados com $d[Ca]$ mais baixas ($< 1,25$ mmol/L) evoluíram com maior queda da pressão arterial média (PAM) pré e pós-diálise¹¹⁸. Gabutti e seus colaboradores, em um estudo *crossover* randomizado, demonstraram uma maior queda na PAS durante a HD com uso de $d[Ca]$ 1,25 mmol/L quando comparado ao uso de $d[Ca]$ 1,5 mmol/L¹²⁴. Maior nível de PAM pós-diálise foi demonstrada em pacientes com IC classe funcional III e IV com maior $d[Ca]$ (1,75 mmol/l vs 1,25 mmol/l)¹²⁵. Ao se avaliar o uso de perfil de $d[Ca]$ durante a HD, com $d[Ca]$ de 1,25 mmol/L nas primeiras 2 horas da sessão de HD e $d[Ca]$ de 1,75 mmol/L nas últimas 2 horas (período de maior instabilidade), Kiriazis e seus colaboradores relataram melhor estabilidade hemodinâmica e menor necessidade de infusão de solução salina durante o procedimento, quando comparado a HD com $d[Ca]$ de 1,25 mmol/L¹²⁶.

Um estudo que avaliou pacientes que realizavam HD com $d[Ca]$ de 1,75 mmol/L convertidos para HD com $d[Ca]$ de 1,25 mmol/L e reavaliados após 10 sessões demonstrou melhora de complacência arterial e melhor controle pressórico após a redução da $d[Ca]$ ¹²⁷. Resultados semelhantes, com aumento de complacência arterial em

período interdialítico, foram observados em outro estudo que avaliou redução de $d[Ca]$ de 1,75 para 1,25 mmol/L¹²⁸.

1.4.2 Função ventricular esquerda

Existem poucos estudos que avaliaram o papel da $d[Ca]$ na função do VE durante a HD, a maioria com amostra bem pequena, com bastante diferenças metodológicas, baseados em ecocardiografia tradicional e utilizando medidas unidimensionais, que geram dados imprecisos quando existem alterações de motilidade segmentar ventricular ou remodelamento do VE, cenários comuns nos pacientes em HD, conforme discutido anteriormente. Os dados atuais sobre a influência da $d[Ca]$ na função ventricular esquerda, tanto sistólica quanto diastólica, são contraditórios. Um estudo da década de 80, que avaliou 8 pacientes durante HD isovolêmica em sessões com diferentes $d[Ca]$ (1,0 mmol/L e 1,8 mmol/L), demonstrou um aumento da velocidade de encurtamento circunferencial (Vcf) do VE e redução do volume sistólico final durante HD com $d[Ca]$ de 1,8 mmol/L, inferindo uma melhora na função sistólica do VE durante o procedimento¹³. Lang e seus colaboradores, avaliando 7 pacientes em HD com diferentes $d[Ca]$ (0,5, 1,75 e 2,5 mmol/L), também demonstraram melhora na performance sistólica ventricular, baseados em aumento de Vcf corrigida e redução de estresse de parede do VE no final da sístole, após HD com $d[Ca]$ mais elevadas, sem alteração na função diastólica¹²⁹. Em consonância, Van Kuijk e seus colaboradores relataram redução de volume sistólico e do DC durante HD com $d[Ca]$ de 1,25 mmol/L quando comparados a com $d[Ca]$ de 1,75 mmol/L¹³⁰. Por outro lado, um estudo de avaliação de função de VE durante a HD, que avaliou o impacto de diferentes $d[Ca]$, demonstrou uma piora na função diastólica nos pacientes que dialisaram com alta $d[Ca]$

(1,75 mmol/L), quando comparados com pacientes que dialisaram com d[Ca] mais baixas (1,25 e 1,5 mmol/L), sem alteração de parâmetros de função sistólica¹⁰. Sztajzel e seus colaboradores também não encontraram associação entre elevação de níveis de cálcio sérico durante HD e alteração de função sistólica no procedimento¹³¹.

2 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que maiores taxas de ultrafiltração levam a um pior desempenho miocárdico durante a HD. É bem estabelecido na literatura o efeito protetor de baixa temperatura do dialisato sobre a função miocárdica. Entretanto, o papel da concentração de cálcio no dialisato é subestimado. Como o cálcio participa de funções importantes da contração de células musculares tanto esqueléticas como da musculatura lisa dos vasos, é possível que ele exerça influência durante a HD, não só na função miocárdica, a ser aqui investigado, como na hemodinâmica, o que já está mais bem estabelecido na literatura.

Além disso, a avaliação da função miocárdica em pacientes em hemodiálise é difícil pelo grau de hipervolemia desses pacientes, pela difícil comparação entre observadores diferentes, pelo momento ideal em realizar a avaliação e pelo método mais sensível. Desse modo, nos propusemos a utilizar a ecocardiografia com análise do *strain* longitudinal global e segmentar, mensurado por STE, realizado por um único cardiologista e no mesmo momento dialítico, diminuindo assim possíveis interferentes.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo é avaliar a associação entre a concentração de cálcio no dialisato e o *strain* longitudinal global e segmentar do ventrículo esquerdo durante a HD convencional.

3.2 Objetivos específicos

Associar o *strain* miocárdico (longitudinal global e segmentar) do ventrículo esquerdo com:

- Balanço de cálcio e níveis de cálcio sérico;
- Pressão arterial;
- Ultrafiltração;
- Marcadores inflamatórios (níveis de IL-6, TNF-alfa, A2M e PCR séricas) e marcadores nutricionais (albumina sérica, transferrina sérica, índice de massa corporal e avaliação subjetiva global);
- Marcadores de DMO-DRC (níveis de PTH, OPG, Vitamina D e FGF-23) e marcador de lesão miocárdica (troponina T).

4 MÉTODOS

Este estudo foi *crossover* prospectivo, cego pelo cardiologista e realizado em centro único. Pacientes em HD convencional (3 vezes por semana) foram avaliados, após recrutamento no período de julho de 2015 até abril de 2016. Durante o estudo, nenhum paciente estava em uso de calcimiméticos e 1 paciente tinha realizado paratireoidectomia há 3 anos.

Os critérios de inclusão foram: pacientes maiores de 18 anos que estavam em HD convencional por no mínimo 6 meses, que aceitassem participar do estudo após concordarem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram: hospitalização nos últimos 6 meses dado a episódio de descompensação de IC ou síndrome coronariana aguda, presença de fibrilação atrial ou outra arritmia e recusa em assinar o TCLE. Janela ecocardiográfica de qualidade ruim, impossibilitando a realização do exame, foi um critério de exclusão posterior ao recrutamento.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPpesq, número 30284714.0.0000.0068), e foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado para participar do estudo. O protocolo foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02545426).

4.1 Avaliação nutricional

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado usando peso em quilogramas e dividido pelo quadrado da altura em metros. O estado nutricional foi avaliado pela mesma nutricionista, usando a Avaliação Subjetiva Global (ASG) de 7 pontos, técnica de classificação previamente descrita¹³². Resumidamente, a ASG usa dados históricos obtidos dos pacientes sobre mudança de peso, ingestão dietética alterada, sintomas gastrointestinais que influenciaram a ingestão ou absorção oral e um exame físico. Com esse instrumento, o estado nutricional é pontuado de 1 a 7 pontos. Com base nessa pontuação, os pacientes com escores 7 a 6 são classificados como bem nutridos; os escores 5 a 3 indicam desnutrição leve a moderada e entre 2 e 1 indicam desnutrição grave.

4.2 Prescrição da hemodiálise

A HD teve duração de 4 horas, com fluxo de dialisato de 800 ml/min e fluxo de sangue de 300 ml/min. Todos os pacientes receberam heparina não fracionada conforme prescrito de rotina e usaram dialisadores de polisulfona de alto fluxo (Fresenius® FX60; Fresenius Germany). A temperatura do dialisato foi constante durante todos os procedimentos, em 35,5°C. A ultrafiltração foi mantida igual nas duas sessões de HD realizadas por paciente. A prescrição da diálise foi ajustada para um alvo de taxa de redução de ureia de 65% e Kt/V *single pool* de 1.2, como descrito por Daugirdas e cols¹³³.

4.3 Intervenção

Os pacientes foram estudados na HD do meio da semana em duas semanas consecutivas, sendo a primeira por sorteio: continuar com $d[Ca]$ 1,75 mmol/L, como era a rotina do serviço, ou utilizar $d[Ca]$ 1,25 mmol/L. Entre as intervenções, os pacientes retornavam o uso de $d[Ca]$ 1,75 mmol/L. A realização do ecocardiograma e a análise das imagens pelo cardiologista foram cegas tanto para os dados dos pacientes quanto para a alocação dos mesmos nos grupos de tratamento. Para cada par de intervenção, a primeira HD foi alocada de forma randômica e a HD seguinte, no meio da semana seguinte, foi realizada com a $d[Ca]$ ainda não testada. Assim, pacientes foram estudados primeiro com $d[Ca]$ de 1,75 mmol/L e em seguida com $d[Ca]$ de 1,25 mmol/L ou vice-versa. A ultrafiltração e a temperatura foram mantidas iguais em ambos os braços do estudo.

Figura 2 – Alocação dos pacientes no estudo

4.4 Variáveis clínicas

Dados demográficos foram obtidos dos prontuários dos pacientes e através de consulta clínica e incluíram: idade, gênero, etiologia da doença renal, uso de medicações e tempo em terapia renal substitutiva.

A PAS, pressão arterial diastólica (PAD) e PAM foram verificadas pré-diálise e a cada 60 minutos durante a sessão de HD até o término da terapia.

4.5 Medidas ecocardiográficas

O ecocardiograma foi realizado em decúbito lateral esquerdo antes da primeira HD e no pico do procedimento (última hora) em ambas as situações ($d[Ca]$ 1,25 e 1,75 mmol/L). Dessa forma, cada paciente realizou 3 exames, sendo um basal pré-HD e dois no pico da HD em cada uma das intervenções. Um cardiologista treinado obteve as seguintes imagens: apical padrão, 2-, 3- e 4- câmaras, antes da primeira HD (basal) e no pico da HD. As imagens foram obtidas utilizando equipamento comercialmente disponível (1.5-3.6 MHz 3S probe, Vivid I; GE Medical Systems, Sonigen, Germany) e salvas para análise subsequente usando um programa de digitalização apropriado (EchoPAC PC version 110.1.3, GE HealthCare, Tirat Carmel, Israel) por um médico totalmente cego sobre a intervenção e os dados clínicos dos pacientes. Esse programa utiliza imagens obtidas pelo método de *speckle tracking* para mensurar o *strain* miocárdico. Para aquisição das imagens bidimensionais para a análise, o aparelho ecocardiógrafo foi ajustado para gravar 3 ciclos cardíacos com período de gravação 100ms antes e após o ciclo. Após marcação de pontos na face interna do VE no final da sístole, há delimitação semiautomática da borda endocárdica e o limite epicárdico, as chamadas regiões de interesse. Dentro dessas regiões, padrões pontilhados no miocárdico, chamados de *speckles*, foram rastreados automaticamente quadro a quadro ao longo de todo o ciclo cardíaco pelo algoritmo do programa (EchoPac). O operador ajustou manualmente os segmentos que não foram rastreados automaticamente. Os valores segmentares e globais do *strain* miocárdico longitudinal do ventrículo esquerdo foram calculados. A análise de função segmentar foi realizada avaliando a mobilidade de 17 segmentos do VE. Os segmentos que demonstraram uma redução, em valores absolutos, do pico do *strain* miocárdico $> 20\%$, do basal para o pico da HD, foram

definidos como AMPR's, denotando presença de disfunção segmentar, conforme literatura prévia⁴⁷. O SLG foi calculado como a média do *strain* em todos os segmentos. Uma descrição detalhada da análise de STE foi previamente descrita^{134,135}. Os ecocardiogramas foram realizados de acordo com as recomendações sugeridas pela *American Society of Echocardiography*¹³⁶. Várias imagens foram capturadas no decorrer dos exames, visando obter as com melhor resolução. A FEVE foi calculada usando o método biplano de Simpson. O índice de massa do VE foi determinado como a razão entre a massa ventricular esquerda e a área de superfície corporal.

FONTE: O autor.

Figura 3 – Imagem ilustrativa da realização do ecocardiograma durante o pico da hemodiálise

4.6 Coletas laboratoriais

Amostras de sangue foram coletadas para análise bioquímica antes e imediatamente após a HD, nas duas intervenções. Todas as análises foram realizadas de acordo com as instruções dos fabricantes e técnicas normatizadas.

O PTH foi obtido através de imunoensaio de quimiluminescência (valores de referência = 11–65 pg/ml; Roche immunoassay analyzer, Roche Diagnostics, Germany). A troponina T foi medida pelo ensaio de eletroquimioluminescência de terceira geração (valores de referência = < 0.03 ng/ml; Roche Diagnostics). O FGF-23, a OPG, a IL-6 e o TNF-alfa foram medidos usando os ensaios do *Multiplex Milliplex map kit – Human Bone Magnetic Bead Panel – HBNMAG-51K* (EMD Millipore Corporation, MA, USA®); a α -2-Macroglobulina foi medida usando os ensaios do *Multiplex Milliplex map kit – Human CVD Panel 3 (Acute Phase) – HCVD3MAG-67K* (EMD Millipore Corporation, MA, USA®).

4.7 Determinação da transferência de cálcio (balanço de cálcio)

As amostras de dialisato foram coletadas a partir de dialisato fresco e de uma amostra homogênea de dialisato usado e coletado durante o procedimento de HD, para determinar a transferência de massa de cálcio. Esse procedimento foi validado na literatura previamente¹³⁷⁻¹³⁹.

A massa removida de cálcio foi calculada de acordo com a fórmula:

$$\text{Massa removida} = (\text{Volume do dialisato total} \times \text{dCa final}) - [(\text{Volume do dialisato total} - \text{volume do ultrafiltrado}) \times \text{dCa inicial}] \times 10$$

Dessa forma, a perda de cálcio durante a HD foi expressa como número negativo, enquanto o ganho foi expresso com número positivo.

4.8 Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou mediana e percentis (25-75) dependendo da normalidade dos dados. Os coeficientes de correlação foram Pearson ou Spearman, dependendo da normalidade dos dados. Comparações das médias obtidas pré-HD assim como as obtidas pós-HD entre as duas intervenções (d[Ca] de 1,25 mmol/L e d[Ca] de 1,75 mmol/L) foram realizadas usando teste T de Student ou Teste de Mann-Whitney de acordo com a distribuição Gaussiana. Análise de regressão linear múltipla foi realizada com SLG no pico de diálise como variável dependente e com as variáveis independentes selecionadas da análise univariada ($p < 0,05$). Devido à falta de informação sobre a influência do d[Ca] no SLG, o tamanho da amostra foi calculado com base nos dados obtidos com os primeiros 15 pacientes incluídos. Nessa primeira análise, encontramos uma diferença média de 1,2% no SLG entre as duas intervenções, com um desvio padrão de 1,7%. O tamanho da amostra necessária para atingir 5% de erro alfa e 80% de poder esperado foi calculado em 18 pacientes, para um estudo com desenho pareado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. As análises foram realizadas com o uso dos *softwares* SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) e GraphPad Prism® versão 7.0 (GraphPad Software, Inc., Califórnia, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 Características basais

Inicialmente foram convidados para participar do estudo 23 pacientes, porém foram excluídos 4 pacientes por baixa qualidade de janela ecocardiográfica para a realização dos exames. Nenhum paciente se recusou a participar e um total de dezenove pacientes foi incluído na análise final. As características basais dos pacientes incluídos estão descritas na Tabela 1. No geral, trata-se de uma população jovem, de predomínio do gênero feminino, com tempo em diálise médio de 44 meses e com alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica.

Dez pacientes (52,6%) foram considerados bem nutridos de acordo com a ASG, enquanto 9 (47,4%) foram classificados como desnutridos moderados. Doze pacientes (63%) usaram fístula arteriovenosa como acesso vascular e 7 utilizaram cateter de longa permanência. Oito pacientes (42,1%) apresentavam HVE e todos possuíam FEVE preservada ($66.7 \pm 3.7\%$).

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes do estudo

Características	n = 19
Idade (anos)	44 ± 13
Gênero, homens (%)	6 (31)
IMC (kg/m ²)	23,6 ± 4,8
Tempo de hemodiálise (meses)	44 (30 - 111)
Hipertensão arterial, n (%)	16 (84)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (26)
Etiologia da doença renal, n (%)	
Nefropatia diabética	5 (26)
Glomerulonefrite crônica	3 (15)
Nefroesclerose hipertensiva	5 (26)
DRPAD	2 (10)
Outras	4 (20)
Medicações em uso, n (%)	
IECA/BRA2	7 (36)
Antagonista do canal de cálcio	7 (36)
Betabloqueadores	10 (52)
Eritropoietina	15 (79)
Estatina	9 (47)
Dados ecocardiográficos basais	
Septo intraventricular (mm)	11,4 ± 1,9
FEVE (%)	66,7 ± 3,7
Espessura da parede posterior (mm)	11,1 ± 1,8
IMVE (g/m ²)	116 ± 35
Análises laboratoriais	
Albumina sérica (g/dl)	4,0 ± 0,3
Ferritina (ng/ml)	433 (310-770)

Transferrina (mg/dl)	163 ± 21
Troponina T (ng/ml)	0,04 ± 0,02
Interleucina-6 (pg/ml)	0,6 (0,4-1,4)
Fator de necrose tumoral-alfa (pg/ml)	3,1 (2,2-4,0)
Proteína C reativa (mg/dl)	1,5 (0,9-2,9)
25(OH) vitamina D (ng/ml)	39,0 ± 15,9
PTH (pg/ml)	388 (195-544)
Fosfatase alcalina (UI/l)	81 (65-116)
Osteoprotegerina (pg/ml)	205,7 (117,1-261,1)
FGF-23 (RU/ml)	728 (388-2.669)
Hemoglobina (g/dl)	11,2 ± 1,3
Alfa-2 macroglobulina (mg/dl)	247 ± 118

Dados contínuos foram testados para normalidade e demonstrados usando média +/- desvio padrão ou mediana (25-75), conforme apropriado. IMC, índice de massa corpórea; DRPAD, doença renal policística autossômica dominante; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA2, bloqueador do receptor de angiotensina II; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE, índice de massa de ventrículo esquerdo indexado pela área corporal; FGF23, fator de crescimento de fibroblasto 23; PTH, paratormônio.

5.2 Efeito da hemodiálise com diferentes d[Ca] em parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos

Comparando as duas sessões de HD, com d[Ca] de 1,25 e 1,75 mmol/L, a ultrafiltração foi a mesma (3063 ± 534 ml), a perda de peso foi similar ($-2,7 \pm 0,8$ vs. $-2,6 \pm 0,6$ kg, respectivamente; $p = 0,653$), assim como o peso e os níveis de pressão arterial obtidos no momento pré-diálise. A HD gerou alterações na pressão arterial e nos parâmetros bioquímicos. Ao final do procedimento, o uso da d[Ca] 1,75 mmol/L foi associado a maiores valores na PAS, PAD e PAM, e ao aumento do cálcio sérico quando comparado ao uso da d[Ca] 1,25 mmol/L (Tabela 2). A massa transferida de

cálcio foi maior durante a HD com d[Ca] 1,75 do que 1,25 mmol/L [906 (221; 1907) mg e 165 (-27; 1006) mg, respectivamente $p = 0,023$].

Tabela 2 – Parâmetros clínicos e bioquímicos pré e pós-HD com d[Ca] de 1,25 e 1,75 mmol/L

Variáveis	d[Ca] 1,25 mmol/L		d[Ca] 1,75 mmol/L	
	Pré-HD	Pós-HD	Pré-HD	Pós-HD
PAS, mmHg	155,2 ± 1,4	120,2 ± 23,3*	153,7 ± 18,3	140,8 ± 24,7 ^{a*}
PAD, mmHg	85,2 ± 13,2	68,3 ± 16,2*	85,4 ± 13,3	85,0 ± 14,5 ^a
PAM, mmHg	108,5 ± 13,5	85,6 ± 17,3*	108,2 ± 11,9	103,6 ± 15,9 ^a
Cat, mg/dl	8,9 ± 0,7	9,1 ± 0,5	8,9 ± 0,8	11,5 ± 0,8 ^{a*}
Cai, mg/dl	4,8 ± 0,4	4,3 ± 0,2*	4,7 ± 0,42	5,5 ± 0,4 ^{a*}
K, mmol/l	5,7 ± 0,6	3,5 ± 0,2*	5,8 ± 0,7	3,8 ± 0,3*
Mg, mg/dl	2,5 ± 0,4	1,9 ± 0,1*	2,5 ± 0,4	1,9 ± 0,1*
P, mg/dl	4,7 ± 1,0	1,9 ± 0,6*	4,9 ± 0,9	2,4 ± 0,5*

Dados foram apresentados como média ± desvio padrão. HD, hemodiálise; d[Ca], concentração de cálcio no dialisato; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; Cat, cálcio total ; Cai, cálcio iônico; K, potássio; Mg, magnésio; P, fósforo. * $p < 0,05$ vs. Pre HD; ^a $p < 0,05$ vs. d[Ca] 1.25 mmol/L.

5.3 Strain longitudinal global basal

O SLG basal foi $-19,8 \pm 3,7\%$, variando de $-26,1$ a $-10,4\%$. Seu valor se correlacionou com os níveis de troponina T ($r = 0,573$, $p = 0,049$ e transferrina ($r = -0,648$, $p = 0,007$), como ilustrado na Figura 4 A e B, respectivamente. Não houve

diferença na análise do SLG basal entre os bem nutridos e aqueles com desnutrição moderada ($-20,7 \pm 3,0$ vs. $-18,9 \pm 4,4$; $p = 0,302$).

SLG, *Strain* longitudinal global

Figura 4 – Correlações entre o SLG basal e suas variáveis independentes. (A) Correlação entre SLG basal e troponina T; (B) Correlação entre SLG basal e transferrina sérica

5.4 *Strain* longitudinal global no pico da hemodiálise

O SLG piorou no pico da HD comparado aos valores basais ($p < 0,001$), e quando analisamos individualmente cada cenário, essa piora foi ainda maior na HD com $d[Ca]$ 1,75 mmol/L comparado ao $d[Ca]$ 1,25 mmol/L ($-16,1 \pm 2,6\%$ vs. $-17,3 \pm 2,9\%$, respectivamente; $p < 0,001$) (Figura 5). Na Figura 6 tem-se a ilustração (modelo Bull's eyes) da imagem ecocardiográfica do SLG basal e no pico da HD com $d[Ca]$ 1,25 mmol/L e $d[Ca]$ 1,75 mmol/L.

d[Ca], concentração de cálcio no dialisato; HD, hemodiálise; Pico HD, últimos 60 minutos da hemodiálise; SLG, *strain* longitudinal global. *p < 0,05 vs Basal; #p < 0,05 vs d[Ca] 1,25 mmol/L

Figura 5 – SLG basal (barra branca) e no pico da diálise com d[Ca] de 1,25 mmol/L (barra cinza) e 1,75 mmol/L (barra preta)

d[Ca], concentração de cálcio no dialisato. Nota: o diagrama é obtido como resultado da análise das janelas apicais básicas: 4 câmaras, 2 câmaras e eixo longo do ventrículo esquerdo, sendo apresentado na forma de um mapa codificado por cores onde estão representando os valores do pico do *strain* longitudinal de todos os segmentos do ventrículo esquerdo. Uma cor mais clara significa pior função ventricular esquerda, que foi mais evidente no pico da hemodiálise, particularmente usando [Ca] 1,75 mmol/L.

Figura 6 – Representação gráfica da função sistólica basal e no pico da diálise, utilizando d[Ca] 1,25 mmol/L e d[Ca] 1,75 mmol/L, com valores do pico do *strain* longitudinal no diagrama tipo “Bull’s eyes” de todos os segmentos do ventrículo esquerdo analisados

O SLG no pico da HD se correlacionou com o SLG basal ($r = 0,554$, $p < 0,001$), transferrina sérica ($r = -0,599$, $p < 0,001$), PCR ($r = 0,407$, $p = 0,012$) e cálcio sérico pós HD ($r = 0,328$, $p = 0,044$), conforme ilustrado na Figura 7. Não houve correlação com níveis de pressão arterial ou níveis de troponina T.

HD, hemodiálise; SLG, *strain* longitudinal global.

Figura 7 – Correlações entre o SLG no pico da diálise e variáveis independentes. (A) Correlação entre SLG no pico da diálise e SLG basal; (B) Correlação entre SLG no pico da diálise e transferrina sérica; (C) Correlação entre SLG no pico da diálise e proteína C reativa; (D) Correlação entre SLG no pico da diálise e cálcio sérico pós HD.

A análise de regressão linear multivariada (Tabela 3) demonstrou que SLG no pico da diálise foi dependente da transferrina sérica, PCR e cálcio sérico pós HD, que juntos explicam 66,7% da sua variabilidade, em modelo que foi ajustado para delta de peso (peso pós-HD subtraído do peso pré-HD) e SLG basal. Importante salientar que o delta de cálcio (cálcio pós-HD subtraído do cálcio pré-HD), o balanço de cálcio e o tipo

de concentração de cálcio no dialisato não atingiram significância estatística quando foram analisados no modelo substituindo o cálcio sérico pós HD.

Tabela 3 – Regressão linear múltipla de fatores independentes associados ao *strain* longitudinal global no pico da diálise

Variável	Coefficiente Beta	95% intervalo de confiança	P
Transferrina	-0,055	-0,089 a -0,023	0,001
PCR	0,274	0,236 a 0,426	0,015
Cálcio sérico pós HD	0,477	0,285 a 0,882	0,041
SLG basal	0,207	-0,043 a 0,507	0,110
Delta de peso	-0,590	-1,117 a 1,183	0,308

R² ajustado do modelo = 0,667, p do modelo total 0,001; PCR, proteína C reativa; HD, hemodiálise; SLG, *strain* longitudinal global; Delta de peso, peso pré-diálise menos peso pós-diálise.

5.5 *Strain* longitudinal segmentar no pico da hemodiálise

O *strain* longitudinal segmentar (SLS) do ventrículo esquerdo piorou vários segmentos no pico da HD quando usamos d[Ca] 1,75 mmol/L e comparamos com valores basais (pré HD) (Tabela 4). A piora do SLS ocorreu principalmente nos segmentos da parede basal.

Tabela 4 – *Strain* longitudinal segmentar basal e no pico da HD com d[Ca] 1,25 e d[Ca] 1,75 mmol/L

Segmento	Basal	Pico HD d[Ca] 1,25 mmol/L	Pico HD d[Ca] 1,75 mmol/L	P (Anova)
Basal anterior	-13,4 ± 5,9	-10,3 ± 6,8	-7,3 ± 7,7*	0,006
Basal anterosseptal	-12,7 ± 3,3	-9,9 ± 5,0*	-11,4 ± 3,3	0,042
Basal inferosseptal	-17,4 ± 3,9	-14,0 ± 6,1	-13,9 ± 3,6*	0,033
Basal inferior	-14,7 ± 4,8	-11,2 ± 5,8	-9,2 ± 8,1*	0,045
Basal inferolateral	-11,2 ± 7,3	-10,0 ± 6,1	-8,2 ± 9,2	0,342
Basal anterolateral	-14,7 ± 5,1	-11,0 ± 5,1*	-8,0 ± 6,5*	0,001
Médio anterior	-19,8 ± 5,3	-14,2 ± 9,5	-13,3 ± 9,3*	0,007
Médio anterosseptal	-17,0 ± 5,0	-13,9 ± 6,6	-15,6 ± 4,2	0,075
Médio inferosseptal	-19,2 ± 5,2	-15,8 ± 7,1	-15,6 ± 3,9	0,052
Médio inferior	-17,0 ± 3,8	-12,8 ± 7,0	-11,6 ± 6,8*	0,031
Médio inferolateral	-16,0 ± 7,2	-14,7 ± 6,0	-15,2 ± 4,8	0,701
Médio anterolateral	-18,3 ± 5,0	-15,4 ± 7,3	-12,6 ± 6,4*	0,020
Apical anterior	-25,3 ± 8,7	-23,6 ± 5,3	-18,8 ± 10,0	0,085
Apical septal	-26,5 ± 6,9	-21,9 ± 11,6	-21,1 ± 6,8	0,059
Apical inferior	-26,1 ± 7,6	-20,2 ± 12,5	-20,0 ± 6,8*	0,047
Apical lateral	-25,6 ± 5,3	-21,5 ± 10,4	-20,7 ± 5,2	0,087
Apical	-25,8 ± 6,8	-21,0 ± 11,8	-20,1 ± 6,1	0,061

Dados foram apresentados como média ± desvio padrão. d[Ca], concentração de cálcio no dialisato; HD, hemodiálise; Pico HD, últimos 60 minutos da hemodiálise. *p < 0,05 vs. Basal.

Encontramos uma correlação direta entre o número AMPR's (definida como $strain \geq 20\%$ em relação ao basal) e a ultrafiltração, ($r = 0,432$, $p = 0,007$), como ilustrado na Figura 8. Não encontramos correlação entre o número de AMPR's com níveis de troponina T, marcadores nutricionais, inflamatórios e do DMO-DRC.

AMPR's, alterações de motilidade da parede regional do ventrículo esquerdo.

Figura 8 – Correlação entre o número de AMPR's no pico da diálise com ultrafiltração durante o procedimento

Não houve correlação entre o número de AMPR's e o cálcio sérico total pós-HD ($r = 0,271$, $p = 0,993$). A Figura 9 mostra a relação entre cálcio sérico total pós-HD, ultrafiltração e número de AMPR's. Nota-se que poucos pacientes com volume de ultrafiltração baixo tiveram muitas AMPR's, ilustrado na parte inferior do gráfico,

enquanto o inverso foi visto naqueles pacientes com maior volume de ultrafiltração, ilustrado na parte superior sombreada do gráfico.

AMPR's, alterações de motilidade da parede regional do ventrículo esquerdo. Nota: Número de AMPR's está plotado no eixo y à esquerda e representado pelo triângulo preto. O volume de ultrafiltração está plotado no eixo y adicional à direita e representado pelo círculo vazio.

Figura 9 – Relação entre número de AMPR's no pico da HD, ultrafiltração e cálcio sérico total pós-HD

5.6 Variação média do *strain* longitudinal global basal para o pico da HD (delta do SLG)

Independentemente do $d[Ca]$, quando analisamos toda a amostra, o delta do SLG foi 3,15% (1,35-5,38), variando de -3,80% a 9,50%. O delta do SLG se correlacionou com o SLG basal ($r = -0,635$, $p < 0,001$), delta de peso durante a diálise ($r = -0,524$, $p < 0,001$) e ultrafiltração ($r = 0,553$, $p < 0,001$). Observou-se uma tendência de correlação

com albumina sérica ($r = 0,309$, $p=0,063$) e troponina T ($r = -0,307$, $p = 0,092$). Não houve correlação com a pressão arterial e com o balanço de cálcio durante a diálise.

Em modelo de regressão linear tipo *stepwise*, o cálcio pós-diálise (coeficiente beta 0,540, $p = 0,050$) e o SLG basal (coeficiente beta $-0,562$, $p < 0,001$) foram fatores de risco independentes para um pior delta SLG, em modelo ajustado para delta de peso. Usando no modelo o PTH categorizado no lugar do cálcio pós-HD, este passa a ser significativo (coeficiente beta 1,754, $p = 0,018$).

5.7 Análise do subgrupo de pacientes com PTH elevado

Quando categorizamos os pacientes conforme o PTH maior ou menor que 300 pg/ml, observou-se um pior desempenho do SLG no pico da diálise (acima da mediana), independente do d[Ca], naqueles com $PTH > 300$ pg/ml (78,9% vs. 21,1% com $PTH > 300$ pg/ml e ≤ 300 pg/ml, respectivamente, $p = 0,009$). Nessa análise, o risco de ter um SLG pior no pico de HD (acima da mediana do grupo) foi 6,5 vezes maior entre pacientes com $PTH > 300$ pg/ml.

O delta do SLG foi maior entre os pacientes com $PTH > 300$ pg/ml do que os com $PTH \leq 300$ pg/ml [4,35 (2,5–6,1) vs. 2,15 (–0,45–3,18) %, respectivamente; $p = 0,019$], independentemente do d[Ca].

6 DISCUSSÃO

Sumarizando nossos resultados, podemos dizer que nosso estudo gera novas discussões referentes à patogênese da disfunção ventricular esquerda durante a HD convencional, mostrando uma possível associação com a concentração de cálcio no dialisato. Nós demonstramos que, a despeito da possível estabilidade hemodinâmica relativa durante a diálise com $d[Ca]$ 1,75 mmol/L, essa concentração de cálcio no dialisato foi associada a uma piora do SLG e SLS no pico da diálise, o que parece estar relacionado com um maior cálcio sérico pós-HD. Além da associação do SLG com TnT e marcadores inflamatórios (PCR) e nutricionais (transferrina), nós demonstramos uma possível relação entre a piora do SLG durante HD com níveis de PTH >300 pg/ml, o que pode sugerir um risco maior de ocorrência de MS nesses pacientes, apesar de essa associação, como fator de risco independente, necessitar de mais estudos e os mecanismos de mais esclarecimentos.

A amostra foi composta por uma população relativamente jovem, com maioria de pacientes hipertensos, com FEVE preservada, recebendo dose adequada de diálise em HD ambulatorial 3 vezes por semana. Mesmo nesse cenário, observamos uma piora da função ventricular esquerda durante a HD, particularmente com uso de $d[Ca]$ 1,75 mmol/L, independente de ultrafiltração e níveis de pressão arterial.

Conforme o esperado, durante a HD com $d[Ca]$ 1,75 mmol/L, observamos maiores níveis de PAS, PAD e PAM ao final do procedimento, maior transferência de cálcio e níveis de cálcio sérico pós-HD mais elevados. Níveis elevados de cálcio sérico têm sido associados ao aumento de resistência vascular periférica e à elevação da PA¹⁴⁰, em consonância com vários estudos na literatura, descritos anteriormente, que associam

d[Ca] mais altas com maiores níveis de pressão arterial pós-HD¹²⁴. Kyriazis e seus colaboradores, em estudo *crossover*, além de observarem maiores níveis de PA e cálcio sérico ao final da HD, também relataram menor complacência arterial, após a HD com d[Ca] mais elevada (1,25 mmol/L vs. 1,75 mmol/L)¹²⁸. Dados da literatura têm demonstrado que altas d[Ca] estão associadas a altos estímulos simpáticos durante a HD. Jimenez e seus colaboradores, através de avaliação da variabilidade de frequência cardíaca e do índice tornozelo braquial, demonstraram que a HD com d[Ca] 1,75 mmol/L se associou a um aumento da atividade simpática quando comparada a HD com d[Ca] 1,25 mmol/L⁹⁸. Hiperatividade simpática pode levar à hipertensão arterial e desfechos desfavoráveis em pacientes em HD, com aumento de morbimortalidade cardiovascular¹⁴¹.

Com relação à transferência de cálcio, a HD com d[Ca] de 1,75 mmol/L gerou balanço positivo de cálcio em todos os pacientes, enquanto na HD com d[Ca] de 1,25 mmol/L o balanço variou de -27 a +1006 mg. Essa variabilidade observada ratifica que outros fatores, além da d[Ca], influenciam a transferência de cálcio durante a HD, conforme explicitado anteriormente. O balanço positivo de cálcio gerado pelas altas d[Ca] pode contribuir para o aumento de mortalidade em pacientes em HD, pois uma exposição constante a altos níveis de cálcio tem sido associada à rigidez e calcificação arterial¹¹⁰. O *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) tem recomendado a prescrição de baixa d[Ca] para reduzir a calcificação vascular¹⁴². Entretanto, reduzir a carga de cálcio durante a HD pode levar à redução da estabilidade hemodinâmica durante o procedimento através de mudanças na resistência vascular sistêmica¹⁴³.

Quando comparamos os valores do SLG basal e no pico da HD com ambas d[Ca], observamos uma piora da função ventricular esquerda durante a HD representada por valores de *strain* mais próximos de zero. Conforme descrito anteriormente, o SLG é

um marcador mais sensível de disfunção sistólica quando comparado com a FEVE, particularmente em cenários de alta probabilidade de alterações estruturais do VE como na DRC⁷⁸. Recentemente, Buchanan e seus colaboradores realizaram um estudo, baseado em imagem de ressonância magnética, para comparar alterações cardiovasculares agudas em pacientes que realizaram HD clássica vs hemodiafiltração (HDF). Foram avaliados no total 12 pacientes, em estudo tipo *crossover*, sendo demonstrada uma redução da perfusão miocárdica durante tanto a HD quanto a HDF, associada à disfunção global e segmentar do VE, com reduções significativas no *strain* longitudinal (mais intensas) e circunferencial durante os procedimentos, quando comparados com os valores basais⁴⁶. No nosso estudo, ao se analisar o valores do SLS, observamos uma piora em vários segmentos no pico da HD, particularmente durante o uso da d[Ca] de 1,75 mmol/L, e também evidenciamos presença de disfunção segmentar do VE (ocorrência de AMPR's), com correlação direta com a ultrafiltração durante a HD, correlação esta também demonstrada por Buchanan e seus colaboradores⁴⁶ e outros autores⁴⁷.

Neste estudo, nós testamos a hipótese de que o d[Ca] poderia influenciar diretamente na função do VE, pela associação de alta d[Ca] com melhor tolerabilidade hemodinâmica durante a HD¹⁴⁴, enquanto baixa d[Ca] estaria associado com o oposto. Nós observamos que, além de níveis mais elevados de cálcio sérico pós-HD, a d[Ca] de 1,75 mmol/L foi associada a um comprometimento da função ventricular mensurada por SLG durante a HD, independentemente de ultrafiltração e alteração de pressão arterial. Atualmente existem dados escassos sobre a influência da d[Ca] na função ventricular esquerda durante a HD, conforme relatado anteriormente. Baseado em estudos prévios, que demonstraram que o aumento de cálcio sérico durante HD com alta d[Ca] está associado a redução de complacência aórtica e elevação de índices de rigidez arterial

^{109,110}, e que estes tem sido associado a elevação de pós carga e redução de perfusão coronariana^{145,146}, somados a evidência recente de associação entre elevação de pós carga e aumento de estresse na parede ventricular com redução do SLG e SLS, principalmente nas regiões basais do VE, no estudo de modelo murino de Bauer e colaboradores¹⁴⁷, podemos hipotetizar que, um possível aumento de rigidez arterial e pós carga, gerado durante a HD com alta d[Ca], pode estar associado com aumento de estresse na parede do VE e redução de perfusão coronariana levando ao dano subendocárdico com piora de desempenho ventricular representado por uma redução do SLG. De fato ao se avaliar o SLS no pico da HD com d[Ca] de 1,75 mmol/L verificamos uma piora do *strain* principalmente nos segmentos basais do VE, região de provável maior vulnerabilidade a isquemia³⁸. Outro fator que pode estar relacionado a piora do SLG é a associação entre altas d[Ca] e disfunção diastólica. O fluxo sanguíneo nas artérias coronárias é maior durante a diástole ventricular, uma d[Ca] mais alta pode dificultar o relaxamento ventricular¹⁰ e atuar reduzindo o fluxo de reserva coronariano. Tal evento associado a uma vasorregulação inefetiva, comprometida em pacientes dialíticos³⁸, pode predispor à isquemia miocárdica levando a piora de função sistólica com redução do SLG, que por sua vez pode induzir um ciclo vicioso de isquemia miocárdica gerando mais disfunção diastólica⁵⁰.

Em nível celular, a variação na concentração de cálcio no citosol desempenha um papel fundamental na contração e relaxamento dos miócitos ventriculares, sendo o processo de contração desencadeado pelo influxo de cálcio para citosol, com aumento na sua concentração, e o relaxamento pelo mecanismo oposto. Várias condições patológicas podem gerar alterações na homeostase do cálcio nos cardiomiócitos gerando um acúmulo de cálcio intracelular, evento que está associado disfunção ventricular e a ocorrência MS^{148,149}. Baseado no estudo de Abbott e colaboradores, que utilizando

modelo de isquemia e reperfusão em ratos, demonstraram piora de função ventricular associada a acúmulo de cálcio intracelular e dano mitocondrial durante reperfusão miocárdica com solução com altas concentrações de cálcio¹⁵⁰, e em estudo com modelo de coração isolado, mais recente, que demonstrou piora de FE durante exposição a concentrações de cálcio extracelular mais elevadas¹⁵¹, é plausível supor uma eventual influência da alta concentração de cálcio no dialisato, com elevação do cálcio sérico, na homeostase de cálcio intracelular nos cardiomiócitos, contribuindo para disfunção ventricular durante HD.

Encontrarmos associação entre a piora do SLG no pico da HD com cálcio sérico pós-HD e não com o balanço de cálcio, fato que merece discussão. Nossos resultados sugerem que, pelo menos para o desempenho miocárdico, o cálcio sérico tem um impacto mais forte do que o balanço de cálcio. Além disso, um balanço positivo de cálcio não significa necessariamente um aumento do cálcio sérico pós-HD, pois o esqueleto pode atuar como um tampão, principalmente naqueles pacientes com níveis séricos mais elevados de PTH¹⁰². Nosso estudo enfatiza a necessidade de elucidar o papel do cálcio no dialisato na disfunção ventricular, se ele contribui para ocorrência de MS e se eventualmente tem influência no aumento no risco de mortalidade desses pacientes.

Níveis elevados de TnT estão associados a disfunção cardíaca estrutural e/ou funcional e ao aumento de mortalidade em pacientes dialíticos^{152,153}. No presente estudo, encontramos uma associação entre um SLG basal menos negativo, que representa pior função ventricular, e aumento na concentração de TnT sérica. Nossos dados são consistentes com estudos prévios⁷, e podem refletir a presença de uma disfunção ventricular, detectada por alterações no SLG, e injúria miocárdica subclínica, resultando na elevação dos níveis de TnT. O MS induzido pela HD, provavelmente, está

associado a esse processo, levando à disfunção sistólica, como demonstrado por Burton e seus colaboradores³, refletindo em um SLG menos negativo. Além disso, a sua ocorrência tem sido associada a altos níveis de TnT¹⁵⁴.

As correlações que encontramos entre SLG e marcadores inflamatórios já foram descritas anteriormente⁹. Confirmamos esse achado demonstrando uma correlação entre SLG no pico da HD e a PCR. O estado nutricional tem sido associado à ocorrência do MS induzido pela HD¹⁴⁹. A avaliação subjetiva global é uma ferramenta útil na avaliação do estado nutricional que tem sido associada com características clínicas, antropométricas, biomarcadores nutricionais e mortalidade global em pacientes em HD. Apesar de a validade da avaliação subjetiva global ter sido questionada recentemente, em virtude do caráter subjetivo da avaliação, a escala de 7 pontos é um método válido para avaliação nutricional e de DEP em pacientes dialíticos^{155,156}. Encontramos uma correlação entre SLG e transferrina sérica, um marcador muito sensível do estado nutricional e da perda proteico-calórica⁵⁴. Ela tem uma meia-vida mais curta que a da albumina, gerando uma vantagem teórica como marcador nutricional. Apesar desse achado, não encontramos correlação entre SLG e outros marcadores nutricionais, como albumina, nem diferença entre o SLG basal quando comparamos pacientes eutróficos com desnutridos, avaliados pela ASG.

Em relação aos marcadores do metabolismo mineral e ósseo, observamos um pior SLG no pico da HD e um maior delta do SLG nos pacientes com PTH mais alto (>300 pg/ml), independente da d[Ca] utilizada. O HPTS é geralmente observado em pacientes com DRC estágio IV e V resultante de uma redução nos níveis de cálcio e de vitamina D e uma elevação dos níveis de fósforo, sendo associado a um aumento na expressão gênica, síntese e secreção de PTH e a proliferação de células da paratireoide¹⁵⁷. Uremia, PTH e fósforo já foram associados ao processo de

remodelamento cardíaco nos pacientes com DRC¹⁵⁸. Níveis elevados de PTH podem levar à ativação de mecanismos de fibrose e remodelamento miocárdico com evolução para HVE e disfunção ventricular esquerda^{60,159}, estão associados ao risco de isquemia subendocárdica¹⁶⁰ e, mais recentemente, têm sido associados à redução de variabilidade de frequência cardíaca e hiperatividade simpática em pacientes em HD⁷¹. A elevação do PTH também tem sido associada a alteração da homeostase do cálcio nos cardiomiócitos gerando acúmulo de cálcio intracelular, dano mitocondrial e redução de produção de ATP, contribuindo para disfunção ventricular em pacientes urêmicos¹⁶¹. Baseado nesses achados prévios, podemos aventar que o PTH pode ter um efeito direto na reposta miocárdica durante a HD. Por outro lado, não podemos descartar a interferência do PTH como um efeito indireto, uma vez que a paratireoidectomia¹⁴⁴ e os níveis de PTH¹⁰² podem interferir com alterações hemodinâmicas e balanço de cálcio durante a HD.

Este estudo tem importância por demonstrar, pela primeira vez, a influência do d[Ca] na disfunção ventricular sistólica induzida pela HD, medida por avaliação de *strain* miocárdico. Adicionalmente, este estudo, cego, prospectivo, com delineamento tipo *crossover*, foi conduzido com taxa de ultrafiltração constante e baixa temperatura no dialisato, o que permitiu diminuir possíveis vieses de estudo, favorecendo a definição da d[Ca] como fator de risco independente. Apesar disso, os resultados deste estudo devem ser interpretados com certas limitações. Foi realizada avaliação somente de uma única sessão de HD, e a d[Ca] entre as intervenções foi 1,75 mmol/L. Assim, não podemos garantir que o efeito entre as intervenções tenha sido completamente descartado. Outra limitação foi o tamanho da amostra relativamente pequeno. A temperatura do dialisato ficou fixa em 35,5 °C, porém não podemos garantir que a temperatura corporal tenha ficado estável em todos os pacientes durante as duas

intervenções. Por fim, foi realizado um único exame ecocardiográfico antes dos procedimentos de HD, que serviu de basal para as duas intervenções. Apesar do tempo curto entre as avaliações (1 semana) e da randomização, não podemos excluir uma eventual mudança de padrão ecocardiográfico entre as sessões. Não podemos excluir a possibilidade da existência de outros fatores que possam ter influenciado nossos resultados.

Em resumo, nós demonstramos que a $d[Ca]$ de 1,75 mmol/L pode causar piora do SLG no pico da HD quando comparamos com a $d[Ca]$ de 1,25 mmol/L. Nosso estudo é gerador de hipóteses, e mais estudos devem ser realizados, já que o mecanismo exato ainda precisa ser elucidado. O impacto clínico do uso de altas $d[Ca]$ em longo prazo na disfunção ventricular e se isso está relacionado à ocorrência de MS e maior mortalidade nesta população ainda está indefinido.

7 CONCLUSÕES

Há uma associação entre concentração de cálcio no dialisato e o *strain* longitudinal global e segmentar do ventrículo esquerdo durante a HD convencional, de modo que uma concentração de 1,75 mmol/L levou a um pior desempenho sistólico no pico da HD e maior comprometimento segmentar quando comparada à concentração de 1,25 mmol/L.

Quanto aos objetivos específicos concluímos que:

- O *strain* longitudinal global durante HD se associou com níveis de cálcio pós-HD, mas não com o balanço de cálcio.
- O *strain* miocárdico não se associou com mudanças de pressão arterial, mas sim com a ultrafiltração durante HD.
- Níveis elevados de marcadores inflamatórios e nutricionais, tais como a PCR e transferrina, se associaram a um pior *strain* longitudinal global no pico da HD.
- A troponina T se associou a pior desempenho do VE no ecocardiograma basal, representado por menores valores de *strain* longitudinal global basal.
- O *strain* longitudinal global no pico da HD foi pior nos pacientes com PTH maior que 300 pg/ml.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004;351(13):1296-1305.
2. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney international*. 2003;63(3):793-808.
3. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(12):1925-1931.
4. Gorcsan J, 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(14):1401-1413.
5. Liu YW, Tsai WC, Su CT, Lin CC, Chen JH. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of cardiac failure*. 2009;15(9):782-789.
6. Mignot A, Donal E, Zaroui A, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(10):1019-1024.
7. Liu YW, Su CT, Sung JM, et al. Association of left ventricular longitudinal strain with mortality among stable hemodialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1564-1574.
8. Selby NM, Burton JO, Chesterton LJ, McIntyre CW. Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(6):1216-1225.
9. Jefferies HJ, Virk B, Schiller B, Moran J, McIntyre CW. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(6):1326-1332.
10. Nappi SE, Saha HH, Virtanen VK, Mustonen JT, Pasternack AI. Hemodialysis with high-calcium dialysate impairs cardiac relaxation. *Kidney Int*. 1999;55(3):1091-1096.
11. Langote A, Ahearn M, Zimmerman D. Dialysate Calcium Concentration, Mineral Metabolism Disorders, and Cardiovascular Disease: Deciding the Hemodialysis Bath. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;66(2):348-358.
12. Virtanen VK, Saha HH, Groundstroem KW, Seppala ES, Pasternack AI. Calcium infusion and left ventricular diastolic function in patients with chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998;13(2):384-388.
13. Henrich WL, Hunt JM, Nixon JV. Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. *The New England journal of medicine*. 1984;310(1):19-23.
14. National Institutes of Health NIDDK. US Renal Data System. 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: . 2016; <https://www.usrds.org/> .

15. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1996;28(1):53-61.
16. Yamamoto S, Yancey PG, Ikizler TA, et al. Dysfunctional high-density lipoprotein in patients on chronic hemodialysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(23):2372-2379.
17. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circulation research*. 2015;116(3):448-455.
18. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney international*. 1995;47(1):186-192.
19. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal medicine*. 2015;5(4):254-266.
20. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(12):2768-2774.
21. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney international*. 1989;36(2):286-290.
22. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(8):2529-2536.
23. Yamada S, Ishii H, Takahashi H, et al. Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(10):1793-1798.
24. Matsuo H, Dohi K, Machida H, et al. Echocardiographic Assessment of Cardiac Structural and Functional Abnormalities in Patients With End-Stage Renal Disease Receiving Chronic Hemodialysis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2018;82(2):586-595.
25. Farshid A, Pathak R, Shadbolt B, Arnold A, Talaulikar G. Diastolic function is a strong predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *BMC nephrology*. 2013;14:280.
26. Ho JE, Lyass A, Lee DS, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation Heart failure*. 2013;6(2):279-286.
27. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(2):218-223.
28. London GM. Increased arterial stiffness in end-stage renal failure: why is it of interest to the clinical nephrologist? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1994;9(12):1709-1712.
29. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39(3):735-738.
30. Ketteler M, Westenfeld R, Schlieper G, Brandenburg V. Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2005;9(4):265-270.

31. Whitman IR, Feldman HI, Deo R. CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012;23(12):1929-1939.
32. Gross ML, Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia--beyond coronary heart disease. *Seminars in dialysis*. 2008;21(4):308-318.
33. Amann K, Breitbart M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1998;9(6):1018-1022.
34. Tok D, Gullu H, Erdogan D, et al. Impaired coronary flow reserve in hemodialysis patients: a transthoracic Doppler echocardiographic study. *Nephron Clinical practice*. 2005;101(4):c200-206.
35. Anaya P, Blomquist GA, Davenport DL, Monier-Faugere MC, Sorrell VL, Malluche HH. Coronary artery calcification in CKD-5D patients is tied to adverse cardiac function and increased mortality. *Clinical nephrology*. 2016;86 (2016)(12):291-302.
36. Robinson TG, Carr SJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. *Kidney Int*. 2002;62(6):1921-1932.
37. D'Apollito M, Du X, Pisanelli D, et al. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):393-400.
38. McIntyre CW, Odudu A. Hemodialysis-associated cardiomyopathy: a newly defined disease entity. *Semin Dial*. 2014;27(2):87-97.
39. Chou JA, Streja E, Nguyen DV, et al. Intradialytic hypotension, blood pressure changes and mortality risk in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(1):149-159.
40. Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *American heart journal*. 1996;131(6):1137-1144.
41. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):19-26.
42. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(5):914-920.
43. Dubin RF, Beatty AL, Teerlink JR, et al. Determinants of hemodialysis-induced segmental wall motion abnormalities. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2014;18(2):396-405.
44. Assa S, Hummel YM, Voors AA, et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction: prevalence, patient and dialysis treatment-related factors, and prognostic significance. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(10):1615-1623.
45. Dasselaar JJ, Slart RH, Knip M, et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(2):604-610.
46. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, et al. Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a Short-Term Trial of Hemodiafiltration and Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1269-1277.
47. Nie Y, Zhang Z, Zou J, et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction. *Hemodial Int*. 2016;20(4):564-572.
48. Iwabuchi Y, Ogawa T, Inoue T, Otsuka K, Nitta K. Elevated E/E' predicts cardiovascular events in hemodialysis patients with preserved systolic function. *Internal medicine*. 2012;51(2):155-160.

49. McIntyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney international*. 2009;76(4):371-375.
50. Selby NM, McIntyre CW. The vicious cycle of dialysis-induced cardiac injury--are dynamic changes in diastolic function involved? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;62(3):442-444.
51. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood purification*. 2001;19(1):53-61.
52. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13 Suppl 1:S28-36.
53. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999;55(2):648-658.
54. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney international*. 2008;73(4):391-398.
55. Shimomura R, Nezu T, Hosomi N, et al. Alpha-2-macroglobulin as a Promising Biological Marker of Endothelial Function. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2018;25(4):350-358.
56. Charalambous BM, Stephens RC, Feavers IM, Montgomery HE. Role of bacterial endotoxin in chronic heart failure: the gut of the matter. *Shock*. 2007;28(1):15-23.
57. Feng SY, Samarasinghe T, Phillips DJ, et al. Acute and chronic effects of endotoxin on cerebral circulation in lambs. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2010;298(3):R760-766.
58. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(1):133-141.
59. Schluter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovascular research*. 1998;37(1):34-41.
60. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *European heart journal*. 2004;25(20):1776-1787.
61. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(10):2131-2138.
62. Isales CM, Sumpio B, Bollag RJ, et al. Functional parathyroid hormone receptors are present in an umbilical vein endothelial cell line. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279(3):E654-662.
63. Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res*. 2003;26(1):27-33.
64. Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(2):490-499.
65. Langle F, Abela C, Koller-Strametz J, et al. Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. *World journal of surgery*. 1994;18(4):619-624.
66. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clinical endocrinology*. 1999;50(3):321-328.

67. Strozecki P, Adamowicz A, Nartowicz E, Odrowaz-Sypniewska G, Wlodarczyk Z, Manitius J. Parathormon, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Renal failure*. 2001;23(1):115-126.
68. Curione M, Amato S, Di Bona S, Petramala L, Cotesta D, Letizia C. Parathyroidectomy erases increased myocardial electrical vulnerability in patients with primary hyperparathyroidism. *International journal of cardiology*. 2010;141(2):201-202.
69. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(9):529-543.
70. Hernandez FR, Canziani ME, Barreto FC, et al. The shift from high to low turnover bone disease after parathyroidectomy is associated with the progression of vascular calcification in hemodialysis patients: A 12-month follow-up study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174811.
71. Zhang L, Yang S, Chen J, Ma J, Ren Y. Associations of parathyroid hormone levels and mineral parameters with heart rate variability in patients with end-stage renal disease. *International urology and nephrology*. 2017;49(6):1079-1085.
72. Oikawa K, Ishihara R, Maeda T, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with renal failure on hemodialysis. *International journal of cardiology*. 2009;131(3):370-377.
73. El Baz TZ, Khamis OA, El-Shehaby A, Chahine H, Alaa Al-Din Ahmed A, Alsawasany MA. Relationship between serum osteoprotegerin and vascular calcifications in hemodialysis patients. *Egypt Heart J*. 2017;69(2):149-155.
74. Morena M, Terrier N, Jaussent I, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(1):262-270.
75. Nielsen TL, Plesner LL, Warming PE, Mortensen OH, Iversen KK, Heaf JG. FGF23 in hemodialysis patients is associated with left ventricular hypertrophy and reduced ejection fraction. *Nefrologia*. 2019.
76. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, El Sheikh E, Sharaf El Din UA. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2679-2685.
77. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-270.
78. Unger ED, Dubin RF, Deo R, et al. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2016;18(1):103-112.
79. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(6):630-633.
80. Abduch MC, Alencar AM, Mathias W, Jr., Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):403-412.
81. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):789-793.
82. Cameli M, Mondillo S, Righini FM, et al. Left Ventricular Deformation and Myocardial Fibrosis in Patients With Advanced Heart Failure Requiring Transplantation. *J Card Fail*. 2016;22(11):901-907.

83. Kramann R, Erpenbeck J, Schneider RK, et al. Speckle tracking echocardiography detects uremic cardiomyopathy early and predicts cardiovascular mortality in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(10):2351-2365.
84. Yan P, Li H, Hao C, et al. 2D-speckle tracking echocardiography contributes to early identification of impaired left ventricular myocardial function in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clinical practice*. 2011;118(3):c232-240.
85. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *European journal of heart failure*. 2017;19(3):307-313.
86. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(1):80-84.
87. Burns AT, La Gerche A, D'Hooge J, Maclsaac AI, Prior DL. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(3):283-289.
88. Mendes L, Ribeiros R, Adragao T, et al. Load-independent parameters of diastolic and systolic function by speckle tracking and tissue doppler in hemodialysis patients. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2008;27(9):1011-1025.
89. Fredholm M, Jorgensen K, Houltz E, Ricksten SE. Load-dependence of myocardial deformation variables - a clinical strain-echocardiographic study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61(9):1155-1165.
90. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(11):2623-2632.
91. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(2):176-183.
92. Pressman GS, Seetha Rammohan HR, Romero-Corral A, Fumo P, Figueredo VM, Gorcsan J, 3rd. Echocardiographic strain and mortality in Black Americans with end-stage renal disease on hemodialysis. *The American journal of cardiology*. 2015;116(10):1601-1604.
93. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2009;2(5):356-364.
94. Hensen LCR, Goossens K, Delgado V, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in pre-dialysis and dialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2018;20(3):560-568.
95. Stewart GA, Foster J, Cowan M, et al. Echocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging. *Kidney international*. 1999;56(6):2248-2253.
96. Graham-Brown MP, March DS, Churchward DR, et al. Novel cardiac nuclear magnetic resonance method for noninvasive assessment of myocardial fibrosis in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2016;90(4):835-844.
97. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(7):1014-1021.

98. Jimenez ZN, Silva BC, Reis LD, et al. High Dialysate Calcium Concentration May Cause More Sympathetic Stimulus During Hemodialysis. *Kidney & blood pressure research*. 2016;41(6):978-985.
99. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney international*. 2017;92(1):26-36.
100. Pun PH, Abdalla S, Block GA, et al. Cinacalcet, dialysate calcium concentration, and cardiovascular events in the EVOLVE trial. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2016;20(3):421-431.
101. Sigrist M, McIntyre CW. Calcium exposure and removal in chronic hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2006;16(1):41-46.
102. Karohl C, de Paiva Paschoal J, de Castro MC, et al. Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1244-1251.
103. Basile C. Calcium mass balances in bicarbonate hemodialysis. *Int J Nephrol*. 2011;2011:540592.
104. Waniewski J, Debowska M, Wojcik-Zaluska A, Ksiazek A, Zaluska W. Quantification of Dialytic Removal and Extracellular Calcium Mass Balance during a Weekly Cycle of Hemodialysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153285.
105. Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F. Intradialytic calcium balances with different calcium dialysate levels. Effects on cardiovascular stability and parathyroid function. *Nephron*. 1996;72(4):530-535.
106. Hou SH, Zhao J, Ellman CF, et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1991;18(2):217-224.
107. Kim HW, Kim SH, Kim YO, et al. Impact of Dialysate Calcium Concentration on Clinical Outcomes in Incident Hemodialysis Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1694.
108. Yoshikawa M, Takase O, Tsujimura T, et al. Long-term effects of low calcium dialysates on the serum calcium levels during maintenance hemodialysis treatments: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2018;8(1):5310.
109. LeBeouf A, Mac-Way F, Utescu MS, et al. Effects of acute variation of dialysate calcium concentrations on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(12):3788-3794.
110. Kyriazis J, Katsipi I, Stylianou K, Jenakis N, Karida A, Daphnis E. Arterial stiffness alterations during hemodialysis: the role of dialysate calcium. *Nephron Clin Pract*. 2007;106(1):c34-42.
111. He Z, Cui L, Ma C, Yan H, Ma T, Hao L. Effects of Lowering Dialysate Calcium Concentration on Carotid Intima-Media Thickness and Aortic Stiffness in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis: A Prospective Study. *Blood purification*. 2016;42(4):337-346.
112. Kim SJ, Lee YK, Oh J, Cho A, Noh JW. Effects of low calcium dialysate on the progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients: An open-label 12-month randomized clinical trial. *Int J Cardiol*. 2017;243:431-436.
113. Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(8):2475-2486.
114. Wen Y, Gan H, Li Z, Sun X, Xiong Y, Xia Y. Safety of Low-calcium Dialysate and its Effects on Coronary Artery Calcification in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):5941.

115. Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC nephrology*. 2010;11:10.
116. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int*. 2007;71(12):1262-1270.
117. Jean G, Lataillade D, Genet L, et al. Association between very low PTH levels and poor survival rates in haemodialysis patients: results from the French ARNOS cohort. *Nephron Clinical practice*. 2011;118(2):c211-216.
118. Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8(5):797-803.
119. Nappi SE, Virtanen VK, Saha HH, Mustonen JT, Pasternack AI. QTc dispersion increases during hemodialysis with low-calcium dialysate. *Kidney international*. 2000;57(5):2117-2122.
120. Fellner SK, Lang RM, Neumann A, Spencer KT, Bushinsky DA, Borow KM. Physiological mechanisms for calcium-induced changes in systemic arterial pressure in stable dialysis patients. *Hypertension*. 1989;13(3):213-218.
121. Basile C, Libutti P, Di Turo AL, et al. Effects of different dialysate calcium concentrations on intradialysis hemodynamic stability. *Journal of nephrology*. 2012;25(4):506-514.
122. Argiles A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C. Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney international*. 1993;43(3):630-640.
123. Sherman RA, Bialy GB, Gazinski B, Bernholc 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(4):244-247.
124. Gabutti L, Bianchi G, Soldini D, Marone C, Burnier M. Haemodynamic consequences of changing bicarbonate and calcium concentrations in haemodialysis fluids. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(3):973-981.
125. 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. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(1):125-131.
126. Kyriazis J, Glotsos J, Bilirakis L, et al. Dialysate calcium profiling during hemodialysis: use and clinical implications. *Kidney international*. 2002;61(1):276-287.
127. Yoo SJ, Oh DJ, Yu SH. The effects of low calcium dialysate on arterial compliance and vasoactive substances in patients with hemodialysis. *The Korean journal of internal medicine*. 2004;19(1):27-32.
128. Kyriazis J, Stamatidis D, Mamouna A. Intradialytic and interdialytic effects of treatment with 1.25 and 1.75 Mmol/L of calcium dialysate on arterial compliance in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6):1096-1103.
129. Lang RM, Fellner SK, Neumann A, Bushinsky DA, Borow KM. Left ventricular contractility varies directly with blood ionized calcium. *Ann Intern Med*. 1988;108(4):524-529.
130. van Kuijk WH, Mulder AW, Peels CH, Harff GA, Leunissen KM. Influence of changes in ionized calcium on cardiovascular reactivity during hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1997;47(3):190-196.
131. Sztajzel J, Ruedin P, Monin C, et al. Effect of altered loading conditions during haemodialysis on left ventricular filling pattern. *Eur Heart J*. 1993;14(5):655-661.

132. Visser R, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT. Reliability of the 7-point subjective global assessment scale in assessing nutritional status of dialysis patients. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis*. 1999;15:222-225.
133. Daugirdas JT, Greene T, Depner TA, Gotch FA, Star RA. Relationship between apparent (single-pool) and true (double-pool) urea distribution volume. *Kidney international*. 1999;56(5):1928-1933.
134. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):277-313.
135. 108.x.x TPEPV. User Manual. Horten, Norway: GE Medical Systems, 2008. In:2008.
136. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task F, American Society of E, American Heart A, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(9):1126-1166.
137. Cheng YL, Shek CC, Wong AK, Wong FK, Chau KF, Li CS. A partial dialysate collection method. *The International journal of artificial organs*. 1997;20(1):14-17.
138. Argiles A, Ficheux A, Thomas M, et al. Precise quantification of dialysis using continuous sampling of spent dialysate and total dialysate volume measurement. *Kidney international*. 1997;52(2):530-537.
139. Melo NC, Moyses RM, Elias RM, Castro MC. Reprocessing high-flux polysulfone dialyzers does not negatively impact solute removal in short-daily online hemodiafiltration. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2014;18(2):473-480.
140. Scholze A, Maier A, Stocks F, et al. Sustained increase of extracellular calcium concentration causes arterial vasoconstriction in humans. *Journal of hypertension*. 2005;23(11):2049-2054.
141. Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(2):318-325.
142. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
143. Silva BC, Freitas GR, Silva VB, et al. Hemodynamic behavior during hemodialysis: effects of dialysate concentrations of bicarbonate and potassium. *Kidney & blood pressure research*. 2014;39(5):490-496.
144. Silva BC, Moyses RM, Silva VB, Freitas GR, Elias RM. Parathyroidectomized patients have impaired capacity of peripheral vascular constriction during hemodialysis. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2016;20(1):50-55.
145. Cusma-Piccione M, Zito C, Khandheria BK, et al. How arterial stiffness may affect coronary blood flow: a challenging pathophysiological link. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(11):797-802.

146. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(6):1497-1506.
147. Bauer M, Cheng S, Unno K, Lin FC, Liao R. Regional cardiac dysfunction and dyssynchrony in a murine model of afterload stress. *PLoS One*. 2013;8(4):e59915.
148. Vassalle M, Lin CI. Calcium overload and cardiac function. *J Biomed Sci*. 2004;11(5):542-565.
149. Zuidema MY, Dellsperger KC. Myocardial Stunning with Hemodialysis: Clinical Challenges of the Cardiorenal Patient. *Cardiorenal Med*. 2012;2(2):125-133.
150. Abbott A, Jr., Hill R, Shears L, Beamer K, Gustafson R, Murray G. Effects of calcium chloride administration on the postischemic isolated rat heart. *Ann Thorac Surg*. 1991;51(5):705-710.
151. Zhang H, Dvornikov AV, Huttner IG, et al. A Langendorff-like system to quantify cardiac pump function in adult zebrafish. *Dis Model Mech*. 2018;11(9).
152. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2005;112(20):3088-3096.
153. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, et al. Diagnostic value of troponin T for alterations in left ventricular mass and function in dialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62(5):1884-1890.
154. Breidthardt T, Burton JO, Odudu A, Eldehni MT, Jefferies HJ, McIntyre CW. Troponin T for the detection of dialysis-induced myocardial stunning in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(8):1285-1292.
155. Steiber A, Leon JB, Secker D, et al. Multicenter study of the validity and reliability of subjective global assessment in the hemodialysis population. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2007;17(5):336-342.
156. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(3):787-793.
157. Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney international Supplement*. 2005(95):S8-12.
158. Custodio MR, Koike MK, Neves KR, et al. Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: impact on cardiovascular system. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(4):1437-1445.
159. Stefenelli T, Abela C, Frank H, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(1):106-112.
160. Silva BC, Sanjuan A, Costa-Hong V, et al. Factors associated with subendocardial ischemia risk in patients on hemodialysis. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2016;38(3):320-326.
161. Zhang YB, Smogorzewski M, Ni Z, Massry SG. Altered cytosolic calcium homeostasis in rat cardiac myocytes in CRF. *Kidney Int*. 1994;45(4):1113-1119.

Apêndice I. Parecer da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação do comportamento do sistema nervoso autônomo e parâmetros hemodinâmicos em pacientes renais crônicos dialíticos com hiperparatireoidismo secundário submetidos à paratireoidectomia

Pesquisador: Rosilene Motta Elias

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30284714.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.078.945

Data da Relatoria: 20/05/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo prospectivo para avaliação do comportamento do sistema nervoso autônomo e do sistema cardiovascular de pacientes com Doença Renal Crônica Estágio V em Diálise submetidos a paratireoidectomia por hiperparatireoidismo secundário. O pesquisador responsável encaminhou formulário de emenda com menção a incluir o aluno de doutorado Vitor Brito da Silva como pesquisador executante.

Objetivo da Pesquisa:

Inalterado. Avaliar o comportamento do sistema nervoso autônomo (avaliado através da variabilidade da frequência cardíaca) e do sistema cardiovascular (avaliado através de índices de performance hemodinâmica) antes e após a paratireoidectomia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterados. Os riscos associados à investigação são mínimos e não afetam o risco global do paciente renal crônico e nem da operação que ele necessita.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.078.945

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há novos comentários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Aprovar a solicitação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 26 de Maio de 2015

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(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:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

High Dialysate Calcium Concentration is Associated with Worsening Left Ventricular Function

Received: 3 September 2018

Accepted: 11 January 2019

Published online: 20 February 2019

V. B. Silva¹, T. A. Macedo², T. M. S. Braga¹, B. C. Silva¹, F. G. Gracioli¹, W. V. Dominguez¹, L. F. Drager^{1,2}, R. M. Moysés^{1,3} & R. M. Elias^{1,3}

Dialysate calcium concentration (d[Ca]) might have a cardiovascular impact in patients on haemodialysis (HD) since a higher d[Ca] determines better hemodynamic tolerability. We have assessed the influence of d[Ca] on global longitudinal strain (GLS) by two-dimensional echocardiography using speckle-tracking imaging before and in the last hour of HD. This is an observational crossover study using d[Ca] 1.75 mmol/L and 1.25 mmol/L. Ultrafiltration was the same between interventions; patients aged 44 ± 13 years ($N = 19$). The 1.75 mmol/L d[Ca] was associated with lighter drop of blood pressure. Post HD serum total calcium was higher with d[Ca] 1.75 than with 1.25 mmol/L (11.5 ± 0.8 vs. 9.1 ± 0.5 mg/dL, respectively, $p < 0.01$). In almost all segments strain values were significantly worse in the peak HD with 1.75 mmol/L d[Ca] than with 1.25 mmol/L d[Ca]. GLS decreased from $-19.8 \pm 3.7\%$ at baseline to $-17.3 \pm 2.9\%$ and $-16.1 \pm 2.6\%$ with 1.25 d[Ca] and 1.75 d[Ca] mmol/L, respectively ($p < 0.05$ for both d[Ca] vs. baseline and 1.25 d[Ca] vs. 1.75 d[Ca] mmol/L). Factors associated with a worse GLS included transferrin, C-reactive protein, weight lost, and post dialysis serum total calcium. We concluded that d[Ca] of 1.75 mmol/L was associated with higher post dialysis serum calcium, which contributed to a worse ventricular performance. Whether this finding would lead to myocardial stunning needs further investigation.

Patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis have a high cardiovascular risk and mortality rates¹ that are not fully explained by classical risk factors such as hypertension, left ventricular (LV) hypertrophy, and diabetes². Haemodialysis (HD) treatment might drive the high cardiovascular mortality, marked by sudden cardiac death and heart failure³ and, indeed, HD per se, is a cardiovascular stressor that can precipitate recurrent myocardial ischemia (HD-induced myocardial stunning), leading to the development of LV dysfunction, myocardial hibernation and fibrosis, culminating in heart failure⁴.

Two-dimensional speckle tracking imaging (STI) with 2D strain analysis is a more sensitive method than conventional echocardiography for subtle LV dysfunction assessment^{5–7}. This technique is also considered a more powerful predictor of mortality in the general population⁸ and among patients on HD⁹. LV global peak systolic longitudinal strain (GLS), obtained from 2D strain analysis, is the ratio of the maximal change in myocardial longitudinal length in systole to the original length. LV myocardium shortens during systole in the longitudinal direction. Accordingly, GLS has a negative value, and a less negative GLS value indicates worse global LV systolic function^{6,10}.

HD-induced regional LV dysfunction has been associated with high volumes of ultrafiltration, and it can be alleviated by cooling dialysate¹¹ or by more frequent haemodialysis¹². These results suggest that a better hemodynamic tolerability might potentially avoid regional LV dysfunction. HD can impair diastolic LV function, and studies yield contradictory results on the effect on systolic function^{13,14}.

Calcium in cardiomyocytes is the key element of excitation-contraction coupling, so that hypercalcemia impairs the relaxation¹⁵. However, the influence of dialysate calcium concentration - d[Ca] is still overlooked and based on simple echocardiogram^{16,17}. Since there is no consensus on the ideal d[Ca], there is great variability

¹Nephrology Service, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. ²Heart Institute (InCor), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. ³Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brazil. Correspondence and requests for materials should be addressed to R.M.E. (email: rosilenemotta@hotmail.com)

Characteristic	
Age, y	44 ± 13
Male gender, n (%)	6 (31)
BMI, kg/m ²	23.6 ± 4.8
Hemodialysis duration (months)	44 (30–111)
Hypertension, n (%)	16 (84)
Diabetes mellitus n (%)	5 (26)
Previous parathyroidectomy n (%)	1 (5.3)
Causes of renal disease, n (%)	
Diabetic Nephropathy	5 (26)
Chronic Glomerulonephritis	3 (15)
Nephrosclerosis	5 (26)
Adult Polycystic Kidney Disease	2 (10)
Others	4 (20)
Drugs, n (%)	
ACEI/ARB	7 (36)
CCB	7 (36)
β-Blocker	10 (52)
Erythropoiesis-stimulating agent	15 (79)
Statin	9 (47)
Echocardiogram	
Interventricular septum, mm	11.4 ± 1.9
Posterior wall thickness, mm	11.1 ± 1.8
LV mass indexed to BSA, g/m ²	116 ± 35
Laboratory analyses	
Serum albumin, g/dL	4.0 ± 0.3
Ferritin, ng/mL	433 (310–770)
Transferrin, mg/dL	163 ± 21
Troponin, ng/mL	0.04 ± 0.02
C-reactive protein, mg/dL	1.5 (0.9–2.9)
Aldosterone, ng/dL	11.9 (3.6–73.0)
25(OH) vitamin D, ng/mL	39.0 ± 15.9
Parathyroid hormone, pg/mL	388 (195–544)
Alkaline phosphatase, UI/L	81 (65–116)
Hemoglobin, g/dL	11.2 ± 1.3
α-2-Macroglobulin, mg/dL	247 ± 118

Table 1. Baseline characteristics. Continuous data were tested for normality and summarized using mean ± SD or median (25–75), as appropriate. BMI, body mass index; LVH, left ventricular hypertrophy; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; CCB, calcium-channel blocker; LV, left ventricular; BSA, body surface area.

of choice among countries, mostly 1.25 mmol/L in the United States and >1.25 mmol/L in Europe, Australia and Latin America¹⁸. The d[Ca] might impact the left ventricular behavior during dialysis, as while a higher concentration determines better hemodynamic tolerability¹⁹, it can also induce a greater impairment on the left ventricular relaxation¹⁶. In the current study, we conducted a prospective cross-over study to ascertain whether d[Ca] would have an impact on GLS during HD.

Results

Baseline characteristics. We initially invited 23 patients to participate, but after 4 exclusions due to poor echocardiogram image quality, 19 patients were included. Clinical and demographic characteristics of the patients are shown in Table 1. Ten patients (52.6%) were considered nourished according to 7-point scale subjective global assessment (SGA), whereas 9 (47.4%) were classified as having mild/moderate undernourishment. Nourished patients presented lower transferrin [157 (132,177) vs. 174 (162, 190), $p = 0.024$]. Eight patients (42.1%) presented LV hypertrophy and LV ejection fraction (LVEF) were preserved in all patients ($66.7 \pm 3.7\%$).

Effect of d[Ca] on hemodynamic and biochemical parameters. Comparing both HD sessions with d[Ca] 1.25 and 1.75 mmol/L, the ultrafiltration was the same (3063 ± 534 mL), and weight loss was similar (-2.7 ± 0.8 vs. -2.6 ± 0.6 kg, respectively; $p = 0.653$), as were pre-dialysis weight, systolic, diastolic and mean blood pressure (MBP).

Variable	d[Ca] 1.25 mmol/L		d[Ca] 1.75 mmol/L	
	Pre HD	Post HD	Pre HD	Post HD
SBP, mmHg	155.2 ± 1.4	120.2 ± 23.3*	153.7 ± 18.3	140.8 ± 24.7**
DBP, mmHg	85.2 ± 13.2	68.3 ± 16.2*	85.4 ± 13.3	85.0 ± 14.5 ^a
MBP, mmHg	108.5 ± 13.5	85.6 ± 17.3*	108.2 ± 11.9	103.6 ± 15.9 ^a
Serum TCa, mg/dL	8.9 ± 0.7	9.1 ± 0.5	8.9 ± 0.8	11.5 ± 0.8** ^a
Serum iCa, mg/dL	4.8 ± 0.4	4.3 ± 0.2*	4.7 ± 0.4	5.5 ± 0.4**
Potassium, mmol/L	5.7 ± 0.6	3.5 ± 0.2*	5.8 ± 0.7	3.8 ± 0.3*
Hemoglobin, g/L	10.9 ± 1.0	12.6 ± 1.3*	11.2 ± 1.3	13.2 ± 1.6*
Magnesium, mEq/L	2.5 ± 0.4	1.9 ± 0.1*	2.5 ± 0.4	1.9 ± 0.1*
Phosphate, mg/dL	4.7 ± 1.0	1.9 ± 0.6*	4.9 ± 0.9	2.4 ± 0.5*

Table 2. Clinical and biochemical parameters pre and post haemodialysis with d[Ca] 1.25 and 1.75 mmol/L. Data were presented using the mean ± SD. SBP, systolic blood pressure; DBP diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; TCa, total calcium; iCa, ionized calcium. *p < 0.05 vs. Pre HD; ^ap < 0.05 vs. d[Ca] 1.25 mmol/L.

Segment	Baseline	Peak dialysis Ca 1.25 mEq/L	Peak dialysis Ca 1.75 mEq/L	P (Anova)
Basal anterior	−13.4 ± 5.9	−10.3 ± 6.8	−7.3 ± 7.7*	0.006
Basal antero-septal	−12.7 ± 3.3	−9.9 ± 5.0*	−11.4 ± 3.3	0.042
Basal infero-septal	−17.4 ± 3.9	−14.0 ± 6.1	−13.9 ± 3.6*	0.033
Basal inferior	−14.7 ± 4.8	−11.2 ± 5.8	−9.2 ± 8.1*	0.045
Basal infero-lateral	−11.2 ± 7.3	−10.0 ± 6.1	−8.2 ± 9.2	0.342
Basal antero-lateral	−14.7 ± 5.1	−11.0 ± 5.1*	−8.0 ± 6.5*	0.001
Midanterior	−19.8 ± 5.3	−14.2 ± 9.5	−13.3 ± 9.3*	0.007
Midantero-lateral	−17.0 ± 5.0	−13.9 ± 6.6	−15.6 ± 4.2	0.075
Midinfero-septal	−19.2 ± 5.2	−15.8 ± 7.1	−15.6 ± 3.9	0.052
Midinferior	−17.0 ± 3.8	−12.8 ± 7.0	−11.6 ± 6.8*	0.031
Midinfero-lateral	−16.0 ± 7.2	−14.7 ± 6.0	−15.2 ± 4.8	0.701
Midantero-septal	−18.3 ± 5.0	−15.4 ± 7.3	−12.6 ± 6.4*	0.020
Apical anterior	−25.3 ± 8.7	−23.6 ± 5.3	−18.8 ± 10.0	0.085
Apical septal	−26.5 ± 6.9	−21.9 ± 11.6	−21.1 ± 6.8	0.059
Apical inferior	−26.1 ± 7.6	−20.2 ± 12.5	−20.0 ± 6.8*	0.047
Apical lateral	−25.6 ± 5.3	−21.5 ± 10.4	−20.7 ± 5.2	0.087
Apical	−25.8 ± 6.8	−21.0 ± 11.8	−20.1 ± 6.1	0.061

Table 3. Segmental strain values at baseline and at the peak of haemodialysis using d[Ca] 1.25 and d[Ca] 1.75 mmol/L. Data were presented using mean ± SD. *p < 0.05 vs. baseline.

HD promoted several changes in blood pressure and biochemical parameters. The use of d[Ca] 1.75 mmol/L was associated with a slight drop only in systolic blood pressure and with an increase in serum calcium when compared to d[Ca] 1.25 mmol/L (Table 2). Calcium mass transfer was more positive with d[Ca] 1.75 than 1.25 mmol/L [906 (221; 1,907) mg and 165 (−27; 1,006) mg, respectively, p = 0.023].

Baseline GLS. Baseline GLS was -19.8 ± 3.7 , ranging from -26.1 to -10.4% , and it was correlated with transferrin ($r = -0.648$, $p = 0.007$), troponin ($r = 0.573$, $p = 0.050$), and aldosterone ($r = -0.555$, $p = 0.017$), and there was also a trend towards a correlation with albumin ($r = -0.426$, $p = 0.078$) and alpha-2 macroglobulin ($r = -0.448$, $p = 0.062$). There was no difference on baseline GLS when comparing well-nourished and mild/moderately undernourished patients (-20.7 ± 3.0 vs. -18.9 ± 4.4 , respectively; $p = 0.302$).

Segmental longitudinal strain. Segmental longitudinal strain values were significantly worse in the peak of HD with d[Ca] 1.75 mmol/L compared to baseline in almost all segments (Table 3).

GLS at the peak of haemodialysis. GLS was worse at the peak of HD compared to baseline ($p < 0.001$), and it was even worse with d[Ca] of 1.75 than 1.25 mmol/L ($-16.1 \pm 2.6\%$ vs. $-17.3 \pm 2.9\%$, respectively; $p < 0.001$) (Fig. 1). An example of echocardiogram images illustrating GLS at baseline and at the peak of both HD with d[Ca] 1.25 mmol/L and d[Ca] 1.75 mmol/L is shown in a Bull's eyes graphical representation in Fig. 2.

GLS at the peak of HD correlated with baseline GLS ($r = 0.554$, $p < 0.001$), transferrin ($r = -0.599$, $p < 0.001$) and C-reactive protein ($r = 0.407$, $p = 0.012$). The correlation with parathyroid hormone (PTH) was non significant ($r = 0.304$, $p = 0.064$).

Figure 1. Global Longitudinal Strain (GLS) at baseline and at the peak of HD with d[Ca] 1.25 (gray bar) and 1.75 mmol/L (black bar). * $p < 0.05$ vs. baseline; # $p < 0.05$ vs. HD peak d[Ca] 1.25 mmol/L.

Figure 2. Four-chamber view and peak longitudinal strain values on a Bull's Eye diagram of all left ventricular segments. The graphical representation of systolic function is arranged in the following order: baseline, d[Ca] 1.25 mmol/L and d[Ca] 1.75 mmol/L. The diagram is obtained as a result of the analysis of basic apical views: four-chamber, two-chamber and left ventricular long axis view. The diagram is presented in the form of a color-coded map for all segments with the values of peak systolic strain of each segment. A lighter color means worse left ventricular dysfunction, which was evident at the peak of haemodialysis, particularly using d[Ca] 1.75 mmol/L.

Mean GLS variation from baseline to the peak of HD (GLS-change). Regardless of d[Ca], while analyzing the entire population, GLS-change was 3.15 (1.35, 5.38), ranging from -3.80 to 9.50 . GLS-change correlated with baseline GLS ($r = -0.635$, $p < 0.001$), aldosterone ($r = 0.503$, $p = 0.002$), weight loss during dialysis ($r = -0.524$, $p < 0.01$), and ultrafiltration ($r = 0.553$, $p < 0.001$). There was a trend toward a correlation with albumin ($r = 0.309$, $p = 0.063$) and troponin ($r = -0.307$, $p = 0.092$). Neither blood pressure nor calcium balance correlated with GLS-change.

Variable	Beta coefficient	95% CI Lower/Upper	p
Transferrin, mg/dL	−0.055	−0.089/−0.023	0.001
C-reactive protein, mg/L	0.274	0.236/0.426	0.015
Post dialysis serum calcium, mg/dL	0.477	0.285/0.882	0.041
Baseline GLS	0.207	−0.043/0.507	0.110
Weight loss during dialysis, kg	−0.590	−1.117/1.183	0.308

Table 4. Multiple linear regression of independent factors associated with Global Longitudinal Strain (GLS) at the peak of haemodialysis. Total model adjusted $R^2 = 0.667$, $p = 0.001$; CI, confidence interval.

High PTH subgroup analysis. Patients with a PTH higher than 300 pg/mL when compared to the remaining group presented worse GLS at the peak of dialysis (above the median), regardless the d[Ca] (78.9% vs. 21.1% with PTH > 300 pg/mL and ≤ 300 pg/mL, respectively, $p = 0.009$), which represents a 6.5-fold higher risk. Multivariate linear regression analysis showed that GLS at the peak of HD was dependent on transferrin, C-reactive protein and higher post dialysis serum calcium that together explained 66.7% of the variability in GLS (Table 4). GLS-change was worse among patients with PTH > 300 pg/mL than in those with PTH ≤ 300 pg/mL [4.35 (2.5, 6.1) vs. 2.15 (−0.45, 3.18) pg/mL, respectively; $p = 0.019$], regardless the d[Ca].

Discussion

Our study provides new insights into the pathogenesis of LV dysfunction on conventional HD, showing an association with the dialysate calcium concentration. We have demonstrated that, despite the relatively better hemodynamic stability with d[Ca] 1.75 mmol/L, this dialysis bath was associated with worsening GLS at the peak of HD, which seems to be related to a higher serum calcium after the procedure. In addition, our data suggest that levels of PTH > 300 pg/mL might also represent a high risk of HD-induced myocardial ischemia, suggesting this hormone might increase the risk of myocardial stunning, although whether this is an independent risk factor warrants further investigation.

We have included a relatively young population, with preserved ventricular function, receiving adequate dose of dialysis, on regular thrice-weekly hemodialysis. Even in this clinical scenario, we observed a compromised ventricular function during hemodialysis, particularly when using d[Ca] of 1.75 mmol/L, independent of ultrafiltration and blood pressure dropping. Our results, however, should be interpreted with caution since we studied a small sample size.

GLS is a more sensitive predictor for all-cause mortality than LVEF in the general population²⁰. Liu and cols. have recently showed that a less negative GLS (defined as $GLS \geq -15\%$) predicted all-cause and cardiovascular (CV) mortality in HD patients with preserved LVEF²¹. Another study that enrolled 183 patients who were followed for 7.8 ± 4.4 years demonstrated that worsening GLS was independently associated with a higher all-cause and CV mortality in patients with stage 4, 5 CKD who were on HD²². A recent study has used magnetic resonance imaging to examine acute effects of standard HD versus hemodiafiltration in stable patients and, similarly to our findings, showed that all patients experienced some degree of segmental left ventricular dysfunction²³. Interestingly, in the mentioned study by Buchanan C. *et al.*²³ the d[Ca] was 1.5 mmol/L, which was not tested in the current study.

The association between d[Ca] and mortality in HD patients is still debatable. Data of The Dialysis Outcome Practice Pattern Study (DOPPS) have shown that high serum calcium was associated with increased all-cause mortality in HD patients²⁴. Similarly, a recent observational study has demonstrated that HD with d[Ca] 1.75 mmol/L was associated with increased all-cause mortality compared with HD with d[Ca] 1.25 mmol/L²⁵, which is not a unanimous finding²⁶, since authors have demonstrated that a very low d[Ca] (<1.25 mmol/L) can be associated with an increased risk of sudden cardiac arrest, instead²⁷.

The positive calcium balance generated from a high d[Ca] might contribute to increased mortality in HD patients, since a repeated exposure to calcium load has been associated with arterial calcification and stiffness²⁸, which are associated with an increased risk of mortality in these patients²⁹. The ideal dialysate calcium concentration is probably still unknown. However, data from the literature show that high d[Ca] has also been associated with high sympathetic stimulus during HD³⁰, which might impact long-term mortality³¹. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines have recommend a prescription of low d[Ca] to maintain neutral calcium balance and reduce vascular calcification³². However, reducing calcium load during HD may lead to a decreased hemodynamic stability through changes in systemic vascular resistance and/or cardiac output³³. In the current study, we have tested the hypothesis that the d[Ca] would directly influence LV dysfunction because higher concentrations lead to a better hemodynamic tolerability^{19,34} and because it is related to a higher sympathetic activity³⁰, whereas lower concentrations do the opposite. We found that 1.75 mmol/L d[Ca] was associated with a higher post dialysis serum calcium and worse GLS. We can speculate that since blood flow into the coronary arteries is greatest during ventricular diastole, higher d[Ca] could caused an impairment of coronary flow reserve. Ineffective vasoregulation predisposes the body to myocardial ischemia, which is already compromised in patients on dialysis³⁵. The fact we found the association between a worse GLS with post dialysis serum calcium but not with calcium balance is still debatable. Our results suggest that, at least for the myocardial performance, serum calcium has a stronger impact than the calcium balance. Moreover, a positive calcium balance does not necessarily mean an increase in serum calcium, as the skeleton might act as a continuous buffering, mainly in those patients with higher serum PTH³⁶. Our study emphasizes the need to elucidate the independent role of

serum calcium and d[Ca] on the ventricular dysfunction and whether this contributes to myocardial stunning and increasing mortality risk in dialysis patients.

Elevated troponin concentration is associated with high mortality in dialysis patients^{20,37,38}, even in patients with preserved LVEF²¹. High troponin levels are clearly associated with cardiac structural and functional damage, as LV hypertrophy, LV dilation, and systolic and diastolic dysfunction³⁹. Our results showed an association between less negative baseline GLS and increased troponin concentration, which were consistent with a previous study²¹, and may reflect the presence of subtle LV dysfunction, detected by GLS, and subclinical myocardial injury resulting in the increase of troponin. Dialysis-induced myocardial stunning probably plays a role in this process, leading to systolic dysfunction, as demonstrated by McIntyre and cols⁴, showing a less negative GLS. Furthermore, it has been associated with high troponin levels⁴⁰.

The correlations we found between GLS at the peak of HD and inflammation was already described¹². We have confirmed this finding by showing a correlation between GLS at the peak of HD and C-reactive protein and extending the association with another inflammatory marker, the alpha-2 macroglobulin. Nutritional status has been associated with the risk of HD-induced myocardial stunning⁴¹. We found a correlation between GLS and serum transferrin, a sensitive marker for nutritional status and marker of protein-energy wasting⁴². Transferrin has a shorter half-life compared with albumin, which gives it a theoretical advantage as a nutritional marker. Despite this finding, we did not confirm a correlation between GLS and other markers of nutritional status such as albumin. In addition, there was no difference on baseline GLS when comparing well-nourished and mild/moderately undernourished patients.

PTH, a calcium regulator hormone, is also a depressive myocardial factor. We found that PTH, indeed, had an influence on the delta of GLS, which was worse in patients with levels of PTH higher than 300 pg/mL. Uremia, PTH and phosphate were already implicated in the cardiac remodeling process in CKD⁴³. Based on this knowledge, we can postulate that PTH might have a direct effect on the myocardial response during HD. On the other hand, indirect effects of PTH can be noted since parathyroidectomy status³⁴ and levels of PTH⁴⁶ can interfere with hemodynamic changes and calcium balance during a conventional HD.

The present study has a unique strength in showing, for the first time, an influence of d[Ca] on HD-induced ventricular dysfunction, measured by GLS. In addition, this study has been conducted keeping constant ultrafiltration rate and a low temperature, which allowed the study of d[Ca] as an independent risk factor, and the study was single-blinded and prospective. Despite these strengths, the results of our study need to be interpreted in light of its limitations. There was only a single HD studied, the carry-on effect between the interventions could not be completely discarded, the sample size was relatively small, and we cannot guarantee that body temperature was stable in all patients during the 2 interventions. Patients included in the study are relatively young, with reasonable cardiac function, and therefore our results should be confirmed in larger population before can be widespread. In addition, we cannot exclude the possibility that our findings are confounded by factors that we could not ascertain, such as the hydration status.

In summary, we have demonstrated that a 1.75 mmol d[Ca] might cause a worsening of GLS when compared to 1.25 mmol d[Ca], even using a cool dialysate. Our study is hypothesis generating, and more studies should be performed, as the exact mechanism remains to be elucidated. The clinical impact of using long-term high d[Ca] on ventricular dysfunction and whether this is related to myocardial stunning and long-term mortality in this population is still undefined.

Methods

Study Population. This was a single-center, single blind, and crossover study. The echocardiogram and the cardiac imaging analyses were blinded to patient details and treatment group allocations. Patients on thrice weekly conventional HD were enrolled after a recruitment period from July 2015 to April 2016. During the study no patient was receiving calcimimetic and one patient was submitted to parathyroidectomy 3 years previous to the study entry. The inclusion criteria were patients > 18 years old who were on conventional HD for at least 6 months. Exclusion criteria were hospitalization in the last 6 months due to an active episode of decompensated heart failure or acute coronary syndrome, atrial fibrillation or another arrhythmia and poor echocardiographic image quality. The Local Institution Review Board at the Hospital da Clinicas da Universidade de São Paulo (Cappesq# 30284714.0.0000.0068) has approved the study protocol, which was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent to participate in the study. The protocol was registered at ClinicalTrials.gov (NCT02545426).

Study Procedures. *Dialysis.* The treatment duration was 4 hours, with a dialysate-flow rate of 800 mL/min and a blood-flow rate of 300 mL/min. All patients received unfractionated heparin as required and used high-flux polysulfone dialyzers (Fresenius® FX60; Fresenius Germany). The dialysate temperature was set at constant value of 35.5°C. Twelve patients (63%) used arteriovenous fistulae as vascular access, and eight had a catheter. The dialysis prescription was adjusted to achieve a urea reduction ratio of 65% and a single pool Kt/V of 1.2 as described by Daugirdas and colleagues⁴⁴. The ultrafiltration was set exactly the same in the two arms of the study for the same patient, and therefore was similar between interventions (3063 ± 534 mL vs. 3063 ± 534 mL, p = 1).

Echocardiographic Measurements. Two-dimensional echocardiography was performed in the left lateral decubitus position before dialysis and at peak dialysis in both situations (d[Ca] 1.25 and 1.75 mmol/L). A well-trained cardiologist obtained the following echocardiography images: the standard apical 2-, 3- and 4-chamber views before HD and at peak HD (60 minutes before the end of dialysis treatment). The images were obtained (1.5–3.6 MHz 3S probe, Vivid I; GE Medical Systems, Sonigen, Germany) and were saved for subsequent analysis using a digitizing program (EchoPAC PC version 110.1.3, GE HealthCare, Tirat Carmel, Israel) by a physician totally blinded to the intervention and clinical data. This program uses speckle-tracking imaging

(STI) to measure the myocardial strain. The region of interest was traced for each image at the end-systolic frame. Segmental and global values of left ventricular longitudinal myocardium strain were calculated. The operator manually adjusted segments that failed to track. GLS was calculated as the mean strain of all segments. The speckle patterns on a frame-by-frame basis were tracked using the EchoPAC tracking algorithm. Three consecutive heartbeats were analyzed for each image, and the peak strain was measured. A detailed description of STI analysis has been previously described⁴⁵. The echocardiograms were evaluated according to the recommendations suggested by the American Society of Echocardiography⁴⁶. The LVEF was calculated using Simpson's biplane method. LV mass index was determined as the ratio of left ventricular mass to body surface area.

Laboratory Measurements. Blood samples were collected for biochemical analysis pre- and immediately post dialysis in the two interventions. All biochemical analyses were done according to the manufacturer's instructions and usual techniques. Parathyroid hormone (PTH) was measured by chemiluminescence immunoassay (reference range = 11–65 pg/mL; Roche immunoassay analyzer, Roche Diagnostics, Germany). We have performed a subanalysis of patients with PTH higher than 300 pg/mL, defined as patients with hyperparathyroidism since it was already demonstrated that these patients might have a distinct calcium balance when exposed to the same d[Ca]³⁶. Troponin was measured by third-generation electrochemiluminescence assay (reference range = < 0.03 ng/mL; Roche Diagnostics). α -2-Macroglobulin was measured using a Multiplex Milliplex map kit – Human CVD Panel 3 (Acute Phase) – HCVD3MAG-67K (EMD Millipore Corporation, MA, USA®) assay.

Calcium Balance. Dialysate samples were collected from fresh dialysate and from a homogenous sample of spent dialysate collected during the 4-hour HD procedure to determine mass transfer of calcium. This procedure has been validated in the literature^{47,48}.

Nutritional evaluation. Body mass index was calculated using the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Nutritional status was evaluated by the same observer, using the SGA classification technique as previously described⁴⁹. Briefly, the SGA classification technique used historical data gathered from the patient on weight change, altered dietary intake, gastrointestinal symptoms influencing oral intake/absorption, and a physical examination. Patients were classified as well nourished, mild/moderately undernourished or severely undernourished.

Exposure. All patients were under regular HD with a d[Ca] of 1.75 mmol/L when were assigned to a random mid-week HD, with high (1.75 mmol/L) or low (1.25 mmol/L) d[Ca] and vice versa, in the subsequent week. The intervention was applied in only one session and patients returned to d[Ca] of 1.75 mmol/L afterward. Ultrafiltration was equal in both study arms.

Statistical analysis. The results are presented as the mean $\pm$ SD or median and (25–75) quartiles depending on the normality of the data. Comparisons between d[Ca] 1.25 and d[Ca] 1.75 mmol/L were done using Student's t test or Mann-Whitney test according to the Gaussian distribution. The correlation coefficients were Pearson or Spearman, depending on the normality of the data. Linear multiple regression analysis was performed with GLS at the peak of dialysis as a dependent variable and with the independent variables selected from the univariate analysis ($p < 0.05$). Due the lack of information about the influence of d[Ca] on GLS, sample size was calculated based on the data obtained with the first 15 patients included (mean difference in GLS between d[Ca] 1.25 and d[Ca] 1.75 mmol/L was $1.2 \pm 1.7\%$). The required sample size to reach 5% of alpha error and 80% of power expected was 18 patients, in a paired design study. A p value < 0.05 was considered significant. Analyses were performed with the use of SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) and GraphPad Prism® software version 7.0 (GraphPad Software, Inc., Calif., USA).

References

- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E. & Hsu, C. Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351, 1296–1305, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031> (2004).
- Kalantar-Zadeh, K., Block, G., Humphreys, M. H. & Kopple, J. D. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 63, 793–808, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x> (2003).
- Foley, R. N. & Parfrey, P. S. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 11, 239–245 (1998).
- Burton, J. O., Jeffries, H. J., Selby, N. M. & McIntyre, C. W. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 4, 1925–1931, <https://doi.org/10.2215/CJN.04470709> (2009).
- Zoccali, C. *et al.* Left ventricular systolic function monitoring in asymptomatic dialysis patients: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 17, 1460–1465, <https://doi.org/10.1681/ASN.2005111240> (2006).
- Gorcsan, J. 3rd. & Tanaka, H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 58, 1401–1413, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.038> (2011).
- Liu, Y. W., Tsai, W. C., Su, C. T., Lin, C. C. & Chen, J. H. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 15, 782–789, <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.05.006> (2009).
- Mignot, A. *et al.* Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr* 23, 1019–1024, <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.07.019> (2010).
- Stanton, T., Leano, R. & Marwick, T. H. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2, 356–364, <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.862334> (2009).
- Liu, Y. W. *et al.* Left ventricular systolic strain in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 33, 84–90, <https://doi.org/10.1159/000322709> (2011).
- Selby, N. M., Burton, J. O., Chesterton, L. J. & McIntyre, C. W. Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate. *Clin J Am Soc Nephrol* 1, 1216–1225, <https://doi.org/10.2215/CJN.02010606> (2006).

12. Jefferies, H. J., Virk, B., Schiller, B., Moran, J. & McIntyre, C. W. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 1326–1332, <https://doi.org/10.2215/CJN.05200610> (2011).
13. Sarafidis, P. A. *et al.* Haemodialysis acutely deteriorates left and right diastolic function and myocardial performance: an effect related to high ultrafiltration volumes? *Nephrol Dial Transplant* 32, 1402–1409, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw345> (2017).
14. Sztajzel, J. *et al.* Effect of altered loading conditions during haemodialysis on left ventricular filling pattern. *Eur Heart J* 14, 655–661 (1993).
15. Virtanen, V. K., Saha, H. H., Groundstroem, K. W., Seppala, E. S. & Pasternack, A. I. Calcium infusion and left ventricular diastolic function in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 13, 384–388 (1998).
16. Nappi, S. E., Saha, H. H., Virtanen, V. K., Mustonen, J. T. & Pasternack, A. I. Hemodialysis with high-calcium dialysate impairs cardiac relaxation. *Kidney Int* 55, 1091–1096, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.0550031091.x> (1999).
17. Sztajzel, J. *et al.* Effects of dialysate composition during hemodialysis on left ventricular function. *Kidney Int Suppl* 41, S60–66 (1993).
18. Pun, P. H. *et al.* Cinacalcet, dialysate calcium concentration, and cardiovascular events in the EVOLVE trial. *Hemodial Int* 20, 421–431, <https://doi.org/10.1111/hdi.12382> (2016).
19. Kyriazis, J. *et al.* Dialysate calcium profiling during hemodialysis: use and clinical implications. *Kidney Int* 61, 276–287, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00100.x> (2002).
20. Dierkes, J. *et al.* Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 102, 1964–1969 (2000).
21. Liu, Y. W. *et al.* Association of left ventricular longitudinal strain with mortality among stable hemodialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Clin J Am Soc Nephrol* 8, 1564–1574, <https://doi.org/10.2215/CJN.10671012> (2013).
22. Krishnasamy, R. *et al.* Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 10, e0127044, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127044> (2015).
23. Buchanan, C. *et al.* Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a Short-Term Trial of Hemodiafiltration and Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 28, 1269–1277, <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060686> (2017).
24. Tentori, F. *et al.* Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 52, 519–530, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020> (2008).
25. Kim, H. W. *et al.* Impact of Dialysate Calcium Concentration on Clinical Outcomes in Incident Hemodialysis Patients. *Medicine (Baltimore)* 94, e1694, <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001694> (2015).
26. Jean, G. *et al.* Higher dialysate calcium is not associated with mortality in hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Nephrol Ther* 9, 103–107, <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2012.08.003> (2013).
27. Pun, P. H., Horton, J. R. & Middleton, J. P. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 8, 797–803, <https://doi.org/10.2215/CJN.1000912> (2013).
28. Kyriazis, J. *et al.* Arterial stiffness alterations during hemodialysis: the role of dialysate calcium. *Nephron Clin Pract* 106, c34–42, <https://doi.org/10.1159/000101482> (2007).
29. Verbeke, F. *et al.* Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 153–159, <https://doi.org/10.2215/CJN.05120610> (2011).
30. Jimenez, Z. N. *et al.* High Dialysate Calcium Concentration May Cause More Sympathetic Stimulus During Hemodialysis. *Kidney Blood Press Res* 41, 978–985, <https://doi.org/10.1159/000452601> (2016).
31. Rubinger, D., Backenroth, R. & Sapoznikov, D. Sympathetic nervous system function and dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Semin Dial* 26, 333–343, <https://doi.org/10.1111/sdi.12093> (2013).
32. National Kidney, F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42, S1–201 (2003).
33. Silva, B. C. *et al.* Hemodynamic behavior during hemodialysis: effects of dialysate concentrations of bicarbonate and potassium. *Kidney Blood Press Res* 39, 490–496, <https://doi.org/10.1159/000368459> (2014).
34. Silva, B. C., Moyses, R. M., Silva, V. B., Freitas, G. R. & Elias, R. M. Parathyroidectomized patients have impaired capacity of peripheral vascular constriction during hemodialysis. *Hemodial Int* 20, 50–55, <https://doi.org/10.1111/hdi.12309> (2016).
35. Ichimaru, K. & Horie, A. Microangiopathic changes of subepidermal capillaries in end-stage renal failure. *Nephron* 46, 144–149 (1987).
36. Karohl, C. *et al.* Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 25, 1244–1251, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp597> (2010).
37. deFilippi, C. R. *et al.* Frequency and cause of cardiac troponin T elevation in chronic hemodialysis patients from study of cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol* 100, 885–889, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.04.028> (2007).
38. Khan, N. A., Hemmelgarn, B. R., Tonelli, M., Thompson, C. R. & Levin, A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation* 112, 3088–3096, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.560128> (2005).
39. Wang, A. Y. *et al.* Troponin T, left ventricular mass, and function are excellent predictors of cardiovascular congestion in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 70, 444–452, <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001605> (2006).
40. Breidhardt, T. *et al.* Troponin T for the detection of dialysis-induced myocardial stunning in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 7, 1285–1292, <https://doi.org/10.2215/CJN.00460112> (2012).
41. Zuidema, M. Y. & Dellsperger, K. C. Myocardial Stunning with Hemodialysis: Clinical Challenges of the Cardiorenal Patient. *Cardiorenal Med* 2, 125–133, <https://doi.org/10.1159/000337476> (2012).
42. Fouque, D. *et al.* A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 73, 391–398, <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002585> (2008).
43. Custodio, M. R. *et al.* Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: impact on cardiovascular system. *Nephrol Dial Transplant* 27, 1437–1445, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr447> (2012).
44. Daugirdas, J. T., Greene, T., Depner, T. A., Gotch, F. A. & Star, R. A. Relationship between apparent (single-pool) and true (double-pool) urea distribution volume. *Kidney Int* 56, 1928–1933, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00726.x> (1999).
45. 108.x.x, T. P. E. P. V. (2008). User Manual. Horten, Norway: GE Medical Systems, 2008. (2008).
46. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task, F. *et al.* ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 57, 1126–1166, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.002> (2011).
47. Argiles, A. *et al.* Precise quantification of dialysis using continuous sampling of spent dialysate and total dialysate volume measurement. *Kidney Int* 52, 530–537 (1997).
48. Melo, N. C., Moyses, R. M., Elias, R. M. & Castro, M. C. Reprocessing high-flux polysulfone dialyzers does not negatively impact solute removal in short-daily online hemodiafiltration. *Hemodial Int* 18, 473–480, <https://doi.org/10.1111/hdi.12126> (2014).
49. Visser, R., Dekker, F. W., Boeschoten, E. W., Stevens, P. & Krediet, R. T. Reliability of the 7-point subjective global assessment scale in assessing nutritional status of dialysis patients. *Adv Perit Dial* 15, 222–225 (1999).

Acknowledgements

We thank the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), which provided the grant responsible for the echocardiogram equipment (1.5–3.6 MHz 3 S probe, Vivid I; GE Medical Systems, Sonigen, Germany). We are grateful to the staff and patients of the Dialysis Service for their participation in the study. Research in the laboratory of RM is supported by CNPQ, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Grant Number 303899/2016-6).

Author Contributions

Research idea and study design: V.S., T.M., L.D., R.M., R.E.; Data acquisition: V.S., T.M., T.B.; Data analysis/interpretation: V.S., T.M., T.B., B.S., F.G., W.D., L.D., R.M., R.E.; Statistical analysis: R.E.; Supervision or mentorship: L.D., R.M., R.E. Each author contributed important intellectual content during manuscript drafting or revision and accepts accountability for the overall work by ensuring that questions pertaining to the accuracy or integrity of any portion of the work are appropriately investigated and resolved.

Additional Information

Competing Interests: The authors declare no competing interests.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019