

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

KLECIUS LEITE FERNANDES

**Avaliação das alterações das propriedades
estruturais e funcionais do coração em pacientes com
hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em
terapia de hemodiálise**

São Paulo

2024

KLECIUS LEITE FERNANDES

**Avaliação das alterações das propriedades
estruturais e funcionais do coração em pacientes com
hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em
terapia de hemodiálise**

Versão Original

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

Programa: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luís Aparecido Bortolotto

Coorientador: Dr. Marcelo Dantas Tavares de
Melo

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Klecius Leite

Avaliação das alterações das propriedades estruturais e funcionais do coração em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em terapia de hemodiálise / Klecius Leite Fernandes; Luiz Aparecido Bortolotto, orientador; Marcelo Dantas Tavares de Melo; coorientador -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Projeto de Doutorado Interinstitucional – DINTER. Universidade Federal da Paraíba, 2024.

1.Hiperparatireoidismo secundário 2.Doença renal crônica 3. Trabalho miocárdico 4.Qualidade de vida I.Bortolotto, Luiz Aparecido II.Melo, Marcelo Dantas Tavares de, coorient. III. Título.

USP/FM-475-/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha querida esposa, **Elis Rejane**, pelo amor, companheirismo e apoio incondicional em cada momento desta jornada.

Aos meus filhos, **Maria Luísa, Giulia Maria e Francisco Edilson Neto**, minha fonte de inspiração e motivação constantes, que sempre me encheram de alegria e força para continuar.

Ao meu sogro, **Edilson Vieira**, que tenho como um verdadeiro pai.

Aos meus colegas de Doutorado Interinstitucional (**DINTER**), pelo estímulo mútuo e parceria ao longo desta caminhada.

Aos meus irmãos, **Marcelo, Elinaldo, Alan e Oberdhan**, e à minha mãe, **Irene Leite**, por sempre acreditarem em mim.

Aos colegas professores do **Departamento de Cirurgia da Universidade Federal da Paraíba**, e aos colegas **conselheiros do CRM PB**, pela amizade e encorajamento durante esta jornada.

Aos meus pacientes renais crônicos que, mesmo em meio ao sofrimento da doença, foram pacientes e colaboraram com a pesquisa.

A todos vocês, dedico esta conquista com todo meu carinho e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força, sabedoria e inspiração constantes ao longo desta jornada acadêmica, sempre iluminando meu caminho e fortalecendo minha fé nos momentos mais desafiadores.

Ao meu orientador, Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, agradeço pela orientação excepcional, pelo comprometimento e por acreditar em meu potencial acadêmico. Sua expertise, paciência e conselhos foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao coorientador, Dr. Marcelo Tavares, expresso minha gratidão pela coorientação, pelo apoio contínuo e pela realização dos exames ecocardiográficos, que foram essenciais para a concretização desta pesquisa.

Aos colegas do Doutorado e demais professores das disciplinas expresso minha gratidão pela parceria, pelo apoio mútuo e pelos momentos de aprendizado compartilhado. Vocês foram peças fundamentais na minha jornada, tornando este percurso mais leve e enriquecedor.

Uma menção especial à Dra. Ludhmila Hajjar e ao Dr. Kalil pela iniciativa do Doutorado institucional-DINTER, possibilitando que o conhecimento de alta padrão seja transferido para outras mentes nos recônditos desse país maravilhoso chamado Brasil.

Enfim, agradeço ao Instinto do Coração - InCor/SP e a USP/SP por me receber de braços abertos.

"O Reino dos Céus é como um grão de mostarda que um homem tomou e plantou em seu campo. Embora seja a menor de todas as sementes, quando cresce, é a maior das hortaliças e se torna uma árvore, de modo que os pássaros do céu vêm e se abrigam em seus ramos."

(Mateus 13:31-32)

RESUMO

Fernandes KL. Avaliação das alterações das propriedades estruturais e funcionais do coração em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em terapia de hemodiálise [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: Hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma complicação frequente em pacientes com doença renal crônica (DRC) em terapia de hemodiálise. Há evidências de que no HPTS, a elevação do paratormônio (PTH) está associada com aumento da mortalidade cardiovascular independente dos fatores de riscos cardiovasculares. **Objetivo:** Avaliar as alterações das propriedades estruturais e funcionais do coração por meio da ecocardiografia bidimensional em pacientes com HPTS à DRC estágio V em tratamento dialítico. **Método:** Estudo transversal, incluindo 94 pacientes portadores de HPTS à DRC estágio V em terapia de hemodiálise e, que foram divididos por tercís de acordo com os níveis de PTH. Utilizamos como ferramenta diagnóstica a ecocardiografia-2D e *Speckle tracking* para avaliar as propriedades estruturais e funcionais do coração, incluindo o *Strain* longitudinal global e parâmetros do trabalho miocárdico. Foram avaliados também aspectos relacionados à qualidade de vida e suas correlações com a gravidade do HPTS. **Resultado:** Dentre os 94 pacientes estudados, idade média $45 \pm 11,8$ anos, 56,4% homens, e hipertensão arterial identificada como a principal causa de DRC (73,3%). Os pacientes do tercil superior de PTH (níveis > 835 pg/ml) apresentaram maior tempo de dialise, maiores níveis de ureia e creatinina pré dialise e maiores níveis de fosfatase alcalina, havendo correlações significativas ($P < 0.05$) entre o PTH e tempo de hemodiálise ($r = 0,319$), hemoglobina ($r = -0,367$), ureia pré-hemodiálise ($r = 0,312$), creatinina ($r = 0,248$) e fosfatase alcalina ($r = 0,475$). Em relação aos parâmetros ecocardiográficos estruturais e funcionais, os pacientes no tercil superior de PTH apresentaram menor diâmetro de ventrículo direito (VD), maior eficiência do trabalho cardíaco (GWE) e maior percentagem de calcificação valvar, observando-se correlações significativas ($p < 0.05$) do PTH com o diâmetro do VD ($r = -0,280$), com E mitral ($r = 0,207$), e com GWE ($r = 0,267$). Análise multivariada indicou maior risco de calcificação da valva aórtica nos pacientes com PTH elevado, sendo razão de chance 3,12 para tercil mediano (PTH entre 260 e 835 pg/ml) e 3.14 para tercil superior comparado ao tercil inferior de PTH (< 260 pg/ml). Quanto à qualidade de vida, níveis mais altos de PTH correlacionaram-se significativamente ($p < 0.05$) a pior percepção física ($r = -0,361$) sobretudo nos domínios da capacidade funcional ($r = -0,414$) e maior dor ($r = -0,310$). **Conclusão:** Os pacientes com HPTS à DRC em terapia de hemodiálise apresentaram importantes alterações estruturais e funcionais do coração, dentre as quais se destacam as relacionadas ao trabalho miocárdico e calcificação valvar, associadas aos níveis mais elevados de PTH. Os pacientes com HPTS à DRC mais graves apresentaram pior qualidade de vida.

Palavras-chave: Hiperparatireoidismo secundário. Doença renal crônica. Trabalho miocárdico. Qualidade de vida.

ABSTRACT

Fernandes KL. Assessment of structural and functional cardiac alterations in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease undergoing hemodialysis therapy. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introduction: Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a frequent complication in patients with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis therapy. There is evidence that in SHPT, elevated parathyroid hormone (PTH) is associated with increased cardiovascular mortality independent of cardiovascular risk factors. **Objective:** To evaluate the alterations in the structural and functional properties of the heart by bidimensional echocardiography in patients with SHPT to CKD stage V on dialysis. **Method:** Cross-sectional study, including 94 patients with SHPT and stage V CKD on hemodialysis therapy, who were divided by tertiles according to PTH levels. We used 2D echocardiography and speckle tracking as a diagnostic tool to evaluate the structural and functional properties of the heart, including the global longitudinal strain and myocardial work parameters. Aspects related to quality of life and their correlations with the severity of HPTS were also evaluated. **Results:** Among the 94 patients studied, the mean age was 45 ± 11.8 years, 56.4% were men, and hypertension was identified as the main cause of CKD (73.3%). Patients in the upper tertile of PTH (levels > 835 pg/ml) had longer dialysis time, higher levels of urea and creatinine pre-dialysis and higher levels of alkaline phosphatase, with significant correlations ($p < 0.05$) between PTH and hemodialysis time ($r = 0.319$), hemoglobin ($r = -0.367$), pre-hemodialysis urea ($r = 0.312$), creatinine ($r = 0.248$) and alkaline phosphatase ($r = 0.475$). Regarding structural and functional echocardiographic parameters, patients in the upper tertile of PTH had smaller right ventricular (RV) diameter, higher cardiac work efficiency (GWE) and higher percentage of valve calcification, with significant correlations ($p < 0.05$) between PTH and RV diameter ($r = -0.280$), mitral E ($r = 0.207$), and GWE ($r = 0.267$). Multivariate analysis indicated a higher risk of aortic valve calcification in patients with elevated PTH, with an odds ratio of 3.12 for the median tertile (PTH between 260 and 835 pg/ml) and 3.14 for the upper tertile compared to the lower tertile of PTH (< 260 pg/ml). Regarding quality of life, higher levels of PTH were significantly correlated ($p < 0.05$) to worse physical perception ($r = -0.361$), especially in the domains of functional capacity ($r = -0.414$) and greater pain ($r = -0.310$). **Conclusion:** Patients with SHPT due CKD on hemodialysis therapy showed important structural and functional changes in the heart, among which those related to myocardial work and valve calcification, associated with higher PTH levels. Patients with more severe SHPT due CKD had worse quality of life.

Keywords: Secondary hyperparathyroidism. Chronic kidney disease. Myocardial work. Quality of life.

LISTAS

FIGURAS

- Figura 1 -** Representação esquemática da alça de pressão-strain do trabalho miocárdio43
- Figura 2 -** Gráfico boxplot mostrando a correlação entre o paratormônio (PTH, pg/mL) e o tempo de hemodiálise (meses) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise54
- Figura 3 -** Gráfico boxplot mostrando a Correlação entre os níveis de paratormônio (PTH, pg/mL) e a fosfatase alcalina(U/l) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise.....55
- Figura 4 -** Gráfico box plot mostrando a correlação entre o paratormônio (PTH, pg/mL) e a uréia pré hemodiálise(mg/dL) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise58
- Figura 5 -** Relação entre o paratormônio (PTH, pg/mL)e os níveis de hemoglobina (g/dL) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise...59
- Figura 6 -** Gráfico boxplot mostrando a correlação entre o os grupos divididos por tercis de PTH e o diâmetro do ventrículo direito63
- Figura 7 -** Correlação entre os níveis de paratormônio (PTH, pg/mL) e a velocidade E mitral (cm/s) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise...71
- Figura 8 -** Gráfico boxplot mostrando a comparação entre o os grupos divididos por tercis de paratormônio (PTH, pg/mL) e a velocidade E' septal(cm/s).....72
- Figura 9 -** Correlação entre os níveis de paratormônio (PTH, pg/mL) e a trabalho miocárdio desperdiçado GWW (mmHG%) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise.....75
- Figura 10 -** Correlação entre os níveis de paratormônio (PTH, pg/mL) e a Eficiência do Trabalho Miocárdico Global (GWE) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise.....76
- Figura 11 -** Alterações das válvulas cardíacas conforme os tercis79

- Figura 12 -** Essa figura mostra o efeito do agravamento da doença renal crônica e a repercussão estrutural e hormonal das glândulas paratireoides.....94
- Figura 13 -** Avaliação do *Strain* Longitudinal Global e do Trabalho Miocárdico no Terceiro Tercil de PTH em pacientes com doença renal crônica e hiperparatireoidismo secundário104
- Figura 14 -** Paciente 40 anos com DRC apresentando um tumor marrom, complicação do HPTS severo. PTH >1800 pg/ml ..108

TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise.....	50
Tabela 2 -	Características laboratoriais de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise.....	51
Tabela 3 -	Características clínicas e demográficas de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise de acordo com os três valores de PTH.....	53
Tabela 4 -	Características laboratoriais de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise de acordo com os tercís de valores de PTH	57
Tabela 5 -	Correlação das variáveis laboratoriais com níveis de PTH em 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise	59
Tabela 6 -	Parâmetros estruturais do coração obtidos por ecocardiograma bidimensional de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH.....	61
Tabela 7 -	Correlação das variáveis laboratoriais com níveis de PTH em 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise	62
Tabela 8 -	Associação dos parâmetros estruturais do coração obtidos por ecocardiograma bidimensional de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH.....	64
Tabela 9 -	Correlação entre os parâmetros estruturais e funcionais do coração e os níveis de PTH dos pacientes com HPT/DRC em TH	65
Tabela 10 -	Parâmetros da morfologia das valvas cardíacas de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH	66
Tabela 11 -	Parâmetros funcionais das valvas cardíacas de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH	67

Tabela 12 -	Associação dos parâmetros da função sistólica e diastólica do ventrículo direito de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH.....	69
Tabela 13 -	Correlação entre os parâmetros funcionais do coração e os níveis de PTH dos pacientes com HPT/DRC em TH.....	70
Tabela 14 -	Associação dos parâmetros da função global longitudinal <i>strain</i> e trabalho do miocárdio com os níveis do PTH de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH	73
Tabela 15 -	Correlação entre o <i>Strain</i> longitudinal global , parâmetros de trabalho miocárdico com os níveis de PTH em pacientes com HPTS e DRC em hemodiálise.....	74
Tabela 16 -	Outras medidas do ecocardiograma com os níveis do PTH em de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH.....	78
Tabela 17 -	Análise multivariada por regressão logística da associação das medidas do ecocardiograma com os níveis do PTH em de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise ajustados pelos potenciais fatores de confusão	80
Tabela 18 -	Análise multivariada por regressão linear da associação das medidas do ecocardiograma com os níveis do PTH em 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise ajustados pelos potenciais fatores de confusão	82
Tabela 19 -	Associação do IMVE e as características clínicas e laboratoriais dos 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise.....	84
Tabela 20 -	Correlação entre o IMVE o <i>Strain</i> longitudinal global, fração de ejeção, parâmetros do trabalho miocárdico.....	85
Tabela 21 -	Associação do escore de qualidade de vida com os níveis do PTH em pacientes hemodialisados	86
Tabela 22 -	Associação do escore de qualidade de vida com os níveis do PTH em pacientes hemodialisados	87

ABREVIATURAS

Q1-Q3	Intervalo interquartil
1,25 (OH) ₂ D	1,25-di-hidroxi-vitamina D
BP	<i>Bodily pain</i> (dor corporal)
Ca	Cálcio
CAAE	Certificado de apresentação para Apreciação Ética
CaSR	Receptor sensível ao cálcio
CaT	Cálcio total
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Clcr	Depuração de creatinina
Cr	Creatinina plasmática
DMO-DRC	Distúrbio Mineral e Óssea da Doença Renal Crônica
dp	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
DRC	Doença renal crônica
FA	Fosfatase alcalina
FGF-23	Fator de crescimento fibroblástico 23
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GCW	Trabalho miocárdico construtivo (<i>global constructive work</i>)
GH	<i>General health</i> (saúde geral)
GLS	<i>Strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo
GWE	Eficiência do trabalho miocárdico (<i>global work efficiency</i>)
GWI	Índice global do trabalho miocárdico (<i>global work index</i>)
GWW	Trabalho miocárdico desperdiçado (<i>global wasted work</i>)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HD	Hemodiálise
HPT	Hiperparatireoidismo
HPTP	Hiperparatireoidismo primário
HPTS	Hiperparatireoidismo secundário
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
IMC	Índice de massa corporal
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo

iPTH	Paratormônio – molécula intacta
IQLM	Imunoquimioluminométrico
IR	Insuficiência renal
IRC	Insuficiência renal crônica
IRM	Imuno-radiométrico
K/DOQI	Acrônimo de <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KDIGO	Acrônimo de <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
MCS	<i>Mental component summary score</i> (componente mental)
MH	<i>Mental health</i> (saúde mental)
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
n	Número de pacientes da amostra
NS	Não significativo
OR	Osteodistrofia renal
P	Fósforo
p	Nível descritivo do teste
PA	Pressão arterial
PCS	<i>Physical component summary score</i> (componente físico)
PF	<i>Physical functioning</i> (função física)
PO ₄	Fosfato
PTH	Paratormônio
PTH(1-84)	molécula inteira do paratormônio composta por cadeia de 84 aminoácidos
PTHi	Paratormônio intacto
PTx	Paratireoidectomia
PTxS	Paratireoidectomia subtotal
PTxT	Paratireoidectomia total
QoL	<i>Quality of life</i> (Qualidade de Vida)
RE	<i>Role-functioning emotional</i> (desempenho emocional)
Receptor	PTH/PTHrP Receptor do hormônio da paratireoide/peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide
RHuEPO	Eritropoetina recombinante humana
RP	<i>Role-functioning physical</i> (desempenho físico)
RX	Radiografia
SF	<i>Social functioning</i> (função social)

SF-36	<i>Short Form 36 Health Survey Questionnaire</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
V	cinco
VR	Valores de referência
VT	<i>Vitality</i> (vitalidade)

SÍMBOLOS

%	Percentual
<	Menor que
=	Igual
>	Maior que
±	Mais ou menos
≥	Maior ou igual a
cm	Centímetro
g/cm	Gramas por centímetro
g/M ²	Gramas por metro quadrado
h	Hora
m ²	Metro quadrado
mg/dl	Miligramas por decilitro
min	Minuto(s)
mm	Milímetro
mm/m	Milímetro por metro
mm/m ²	Milímetro por metro quadrado
mm ²	Milímetro quadrado
mm ³	Milímetro cúbico
ng/mL	Nanogramas por mililitro
pg/mL	Picogramas por mililitro
U/L	Unidade Internacional por litro
VS	Versus
x	Vezes (multiplicado por)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Ação do paratormônio no sistema cardiovascular	19
1.2 Hiperparatireoidismo primário e secundário	23
1.3 Hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica e alterações cardiovasculares	24
1.4 Hiperparatireoidismo secundário e alterações ecocardiográficas..	26
2 OBJETIVOS.....	32
2.1 Objetivo Primário.....	33
2.2 Objetivos Secundários	33
3 HIPÓTESE.....	34
4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	36
4.1 Desenho do Estudo	37
4.2 Seleção dos Participantes	38
4.3 Critérios de Inclusão.....	38
4.4 Critérios de Exclusão	39
4.5 Fluxograma	40
4.6 Ecocardiograma	41
4.7 Exames Laboratoriais dos Pacientes com Hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica	43
4.7.1 Laboratório (valores de referência).....	43
4.8 Variáveis sobre qualidade de vida – Questionário SF-36.....	44
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
6 RESULTADOS	49
6.1 Características clínicas e laboratoriais	50
6.2 Parâmetros estruturais do coração	60
6.3 Avaliação morfológica e funcional das valvas cardíacas.....	66
6.4 Avaliação da função do ventrículo direito	68
6.5 Global longitudinal strain e trabalho miocárdico.....	73
6.6 Outras variáveis obtidas pelo ecocardiograma	77
6.7 Análise das variáveis ecocardiográficas independentemente correlacionadas aos níveis de PTH	80

6.8 Associação das variáveis laboratoriais e massa do ventrículo esquerdo	83
6.9 Análise dos escores de qualidade de vida e níveis de PTH.....	86
7 DISCUSSÃO.....	89
7.1 Introdução	90
7.2 PTH e distúrbio mineral e ósseo (DMO)	92
7.3 PTH e alterações das propriedades funcionais e estruturais do coração pelo Speckle tracking	96
7.3.1 Anormalidades valvares e hipertrofia ventricular esquerda ..	96
7.3.2 Anormalidades da função ventricular pelo Speckle Tracking e suas relações com a estrutura cardíaca.....	102
7.3.3 Outros achados ecocardiográficos	107
7.4 PTH e qualidade de vida	108
7.5 Limitações do estudo.....	110
7.6 Implicações clínicas.....	111
7.7 Estudos futuros.....	112
8 CONCLUSÕES.....	114
9 REFERÊNCIAS	117
10 ANEXOS	131

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 AÇÃO DO PARATORMÔNIO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

As glândulas paratireoides secretam o paratormônio (PTH) e lançam na corrente sanguínea, garantindo a homeostase do cálcio, dentro de valores fisiológicos normais, atuando em conjunto com a vitamina D e um grupo de células e tecidos alvo críticos, incluindo osteoclastos, osteoblastos, túbulos renais e intestino delgado ⁽¹⁾.

Collip e Clark observaram em 1925 que a injeção de extratos de paratireoide bovina em cães levava a uma redução da pressão arterial sistêmica, observação confirmada mais de 20 anos depois por Handler et al (2). Nesses estudos iniciais, esses efeitos, que poderiam ser suprimidos pela digestão prévia com pepsina de extratos de paratireoide, foram cuidadosamente atribuídos a impurezas presentes nas preparações de extratos glandulares, e não a um fator específico da paratireoide ⁽²⁾.

Apenas na década de 1960 que a atividade hipotensora do fragmento amino-terminal sintético 1-34 do paratormônio (PTH) bovino [bPTH (1-34)] foi claramente demonstrada. Esses autores confirmaram a redução da pressão arterial, mas observaram ao mesmo tempo uma vasodilatação dos leitos vasculares periféricos ⁽³⁾. Posteriormente, as ações hipotensoras e vasodilatadoras do paratormônio intacto PTHi (1-84) e PTH (1-34) foram validadas *in vivo* em infusão em humanos e em muitos vertebrados, e *in vitro* em células musculares, bem como em várias preparações de vasos isolados. Além disso, notou-se que o efeito vasodilatador e hipotensor exigia a presença da região amino-terminal do peptídeo na medida em que os análogos na posição amino-terminal como PTH (3-34) ou (7-34) não manifestavam nenhuma dessas propriedades ⁽⁴⁾.

Em contraste, esses análogos inibiram por competição o relaxamento vascular induzido pelo PTH *in vitro* e, portanto, se comportavam como antagonistas de receptores vasculares do PTH. A estimulação da via da adenil ciclase rapidamente parecia ser uma via celular principal pela qual o PTH exercia seus efeitos vaso relaxantes. Os análogos (3-34) e (7-34) também inibiam competitivamente a adenil ciclase PTH-dependente em células musculares lisas vasculares ⁽⁵⁾.

Nos anos 1980, notou-se que o relaxamento vascular induzido pelo PTH não requeria a presença de um endotélio, porque ele persistia em preparações vasculares nas quais o endotélio havia sido destruído mecanicamente ou enzimaticamente ⁽⁶⁾. Desde sua primeira descrição, notamos que as propriedades hipotensoras e vasodilatadoras de PTH estavam associadas ao incremento da função cardíaca. Assim, em ratos conscientes, a infusão de concentrações nanomolares de PTH (1-34) desencadeou taquicardia e aumento do fluxo coronário (NYBY et al., 1994).

Estudos *in vitro*, em animais, sugerem que o PTH pode agir diretamente no cardiomiócito ⁽⁷⁾. Em uma série de autópsias com mais de 100 casos, o receptor de PTH estava presente nos miócitos ventriculares ⁽⁸⁾ humanos, e sua expressão parecia estar aumentada após injúria isquêmica. O PTH em concentrações nanomolares exibe efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos em coração isolado perfundido de ratos, em preparações atriais ou ventriculares, de músculo papilar e de células cardíacas em cultura e, portanto, na ausência de reflexos induzidos por hipotensão dependente de barorreceptores ⁽⁶⁾. Vale acrescentar alguns aspectos mais recentes que indicam que o PTH exerce um efeito inibidor nos canais de cálcio do tipo L das células musculares vasculares, bem como um efeito atenuante do aumento do cálcio citosólico ou da mobilização de estoques de cálcio intracelular, induzidos por vasoconstritores, como angiotensina II, norepinefrina ou vasopressina, por meio de um mecanismo dependente contendo adenil ciclase e proteína quinase C (HINO et al., [s.d.]).

A presença de receptores de PTH nas células musculares vasculares é compatível com a ação relaxante vascular do PTH, mas se opõem às ações estimuladoras de PTH nos níveis citosólicos de AMP cíclico e cálcio em células do rim, osso e coração⁽⁸⁾. Neste último, muitos autores mostraram que o aumento da taxa de contração de cardiomiócitos isolados de ratos em resposta ao PTH estava associada a uma elevação do AMP cíclico e do cálcio⁽⁹⁾.

Os muitos efeitos do PTH no sistema cardiovascular levaram à questão se esse hormônio poderia, além de sua ação reguladora sobre o metabolismo do fósforo e cálcio, em condições fisiológicas, desempenhar um papel na regulação da homeostase do sistema cardiovascular. Tal papel era difícil de se considerar em termos homeostáticos uma vez que a síntese de PTH estava confinada nas glândulas paratireoides⁽¹⁰⁾. Além disso, o fato de que as concentrações circulantes de PTH inferiores a 10^{-12} pg/ml, têm consideravelmente níveis mais baixos que os geralmente necessários para efeitos cardiovasculares⁽¹⁰⁾.

Em um contexto fisiopatológico, as propriedades vasodilatadoras do PTH aparentemente contradizem os numerosos estudos que indicam que o aumento das funções da paratireoide desempenha, ao contrário, um papel permissivo na patogênese da hipertensão arterial, sugerindo um elemento pressórico do PTH⁽¹¹⁾. Assim, a paratireoidectomia (PTX) silencia e atenua o desenvolvimento da hipertensão arterial em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) em que a infusão crônica de PTH reverteu os efeitos do PTX. Os ratos normotensos que receberam glândulas paratireoides de ratos SHR propensos a acidente vascular cerebral desenvolveram pressão arterial elevada⁽¹²⁾.

Também foi sugerido que o PTH poderia desempenhar um papel permissivo no efeito hipertensivo da hipercalcemia. Os estudos clínicos mostraram uma maior incidência de hipertensão em indivíduos com hiperparatireoidismo do que em outros indivíduos sem a doença. Desta forma, parece haver um papel do PTH na regulação da pressão arterial⁽¹³⁾.

Exposição ao PTH tem mostrado impacto na fisiologia cardíaca *in vitro* e em estudos animais, principalmente aumentando o efeito cronotrópico e inotrópico ⁽¹⁴⁾. Um estudo em cobaias sugere que este efeito foi mediado via receptores agonistas adrenérgicos, com antagonistas (propranolol) reduzindo o efeito cronotrópico, enquanto a administração de beta agonista (isoprenalina) parece agir como um inibidor competitivo, quando o efeito do PTH era cessado ⁽¹⁵⁾. Tenner et al. encontraram que a administração de PTH em fígado de ratos causava diminuição da pressão arterial *in vivo* com correspondente efeito inotrópico, similar ao efeito beta agonista, apesar desse efeito ser bloqueado parcialmente pelo propranolol. Tratamento com reserpina também extinguiu o efeito, sugerindo que o PTH liberava catecolaminas ⁽¹⁵⁾.

No entanto, esta contraditória relação aparente entre os efeitos hipotensores agudos do PTH e o papel no desenvolvimento de hipertensão a longo associado a presença da glândula paratireoide desencadeou a busca por um fator hipertensivo originário da paratireoide diferente do PTH. Pang et al. relataram a existência de um fator hipertensivo da paratireoide (PHF) em ratos SHR e em algumas formas hipertensão humana, mas a natureza exata desse fator e a regulação de sua secreção ainda não foram descritas ⁽¹⁵⁾. Mais recentemente, uma proteína relacionada ao PTH (PTHrP) surgiu como um fator emergente que se ligava aos mesmos receptores nos quais o PTH exercia a maioria dos efeitos e era produzido no coração e nos vasos sanguíneos ⁽¹⁶⁾. Portanto, é provável que o PTHrP se apresente nos locais do receptor em concentrações mais altas e superiores ao PTH, e tenha uma ação autócrina ou parácrina. Assim, parece altamente provável que o PTHrP seja o ativador fisiológico normal do receptor PTH/PTHrP e que PTH meramente imita as ações do PTHrP endógena no sistema cardiovascular ⁽¹⁷⁾.

Tanto o PTH quanto essas outras proteínas podem explicar em parte o risco cardiovascular associado ao excesso de produção de PTH ⁽¹⁸⁾, principalmente nas formas secundárias de hiperparatireoidismo como a presente em pacientes com doença renal crônica (DRC) avançada ⁽¹⁹⁾.

1.2. HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO

A produção elevada de PTH acima de valores fisiológicos, caracteriza a condição clínica denominada hiperparatireoidismo, que pode ser primário quando há secreção autônoma e excessiva do PTH pela glândula paratireoide⁽²⁰⁾ ou secundário, em decorrência de uma situação clínica onde a secreção aumentada de PTH ocorre devido alterações do metabolismo precipitadas pela doença como por exemplo na DRC⁽²¹⁾. O hiperparatireoidismo primário (HPTP) é caracterizado pelo distúrbio do metabolismo do cálcio que é mobilizado do esqueleto para corrente sanguínea enquanto o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) em pacientes com DRC há uma proliferação celular de todas as glândulas paratireoides e subsequente hiperplasia como uma resposta adaptativa a homeostase mineral alterada, marcada pela hiperfosfatemia, hipocalcemia e deficiência de 1,25-di-hidroxi-vitamina 4D [1,25 (OH)₂D]^(22, 23, 24).

O hiperparatireoidismo secundário é uma das manifestações metabólicas mais importantes nos pacientes com DRC, sobretudo aqueles em estágio mais avançado que exigem terapia substitutiva como o tratamento por diálise⁽²⁵⁾.

Pacientes com doença renal crônica (DRC) frequentemente acumulam metabólitos, como a ureia, resultando na síndrome urêmica⁽²⁶⁾. Essa condição impacta múltiplos sistemas, incluindo o cardiovascular, com manifestações como miocardiopatia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana e aterosclerose. O sistema gastrointestinal também é afetado, manifestando-se por constipação, anorexia e úlceras pépticas⁽²⁷⁾. No sistema ósseo, ocorrem alterações como osteoporose, osteíte e osteomalácia, muitas vezes associadas a fraturas, sendo a dor um sintoma predominante. No campo hematológico, observam-se anemia, distúrbios de coagulação e episódios de sangramento. Além disso, há comprometimentos neurológicos, incluindo encefalopatia, neuropatia e disfunções autonômicas, bem como transtornos psiquiátricos⁽²⁷⁾.

As diversas manifestações sistêmicas da síndrome urêmica, principalmente as associadas com as alterações ósseas do HPTS que causam dor e diminuem a mobilidade, afetam consideravelmente a qualidade de vida. Desta forma, questionários que possam avaliar a qualidade de vida, tornaram-se ferramentas poderosas de estratégia de cuidados para o paciente com DRC em HD. O questionário mais utilizado nesta população com este objetivo é o *Short Form 36 (SF-36)* ⁽²⁸⁾.

Além de alterar a qualidade de vida, a presença do HPTs nestes pacientes com DRC em HD podem influenciar a mortalidade devido a maior ocorrência de alterações cardiovasculares observada nesta população ⁽²⁸⁾.

1.3 HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO À DOENÇA RENAL CRÔNICA E ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

Tanto o HPTP e HPTS geralmente podem apresentar complicações como osteoporose, cálculos renais, sintomas da hipercalcemia como constipação, fraqueza e fadiga, e tem-se sugerido que o HPTP e o HPTS estão associados a um aumento da mortalidade cardiovascular ^(20, 29). O maior risco cardiovascular pode estar associado à presença de fatores de risco nos pacientes com HPT, sobretudo a hipertensão, fibrilação atrial e suas complicações ⁽³⁰⁾. Neste sentido, o HPT e a hipercalcemia têm sido associados com hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrofia ventricular esquerda (HVE), calcificação das válvulas e do miocárdio ⁽²²⁾. No entanto, há evidências de que no HPT, a elevação do PTH está associada com aumento da mortalidade cardiovascular independente dos fatores de riscos cardiovasculares ⁽²²⁾. (BLOCK et al., 2004).

O HPTS em pacientes com DRC em HD está associado com doença óssea de alta rotatividade, calcificações intersticiais e vasculares, doença cardiovascular, e maior mortalidade ^(22, 26). Nos pacientes com DRC, a presença de HPTS e suas anormalidades ósseas e minerais aumentam o risco de morbidade e morte cardiovascular ⁽²⁴⁾, sugerindo uma associação

entre as alterações ósseas e cardiovasculares. Nesse sentido, estudo em pacientes com HPTS à DRC em hemodiálise mostrou que o PTH afeta adversamente a reatividade vascular, possivelmente interferindo na função endotelial, enquanto a distensão dos grandes vasos é influenciada pelo produto cálcio-fósforo, mas não pelo PTH ⁽³¹⁾. Bortolotto et al. (2007)

Ainda, o HPT e a hipercalcemia têm sido associados a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona e alteração estrutural e funcional da parede vascular ⁽²³⁾.

Pacientes com HPT apresentam também maior risco de arritmias cardíacas e morte súbita, cuja etiologia é provavelmente multifatorial. Um estudo da saúde cardiovascular baseado em mais de 2.300 comunidades associou o aumento de PTH à morte súbita ⁽⁷⁾. Outras arritmias e distúrbios de ritmo também têm sido relacionadas a elevação de PTH tanto no HPTP quanto HPTS, como fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular e batimentos prematuros ventriculares ⁽³¹⁾. Embora os principais mecanismos envolvidos não sejam inteiramente conhecidos, parece haver um papel importante tanto do PTH quanto da desregulação de cálcio na ocorrência de arritmias ⁽³¹⁾. O aumento da calcificação também tem sido especulado como um mecanismo para o risco aumentado de arritmia nestes pacientes ⁽²⁸⁾.

Distinguir o efeito do PTH de seus efeitos sobre o cálcio sérico, entretanto, tem sido muito difícil, já que muitos estudos foram conduzidos em pacientes com HPTP, nos quais o cálcio e o PTH estão elevados ⁽²⁰⁾. Estudo mais recente em pacientes com HPTS em que o PTH é elevado, mas o cálcio não é, sugere que o PTH elevado está associado a um risco cardiovascular aumentado ⁽³³⁾. Não está claro, no entanto, se o efeito do PTH é direto ou se o PTH é meramente um marcador para aumento do risco cardiovascular ⁽³⁴⁾.

Por outro lado, há evidências de que o tratamento do HPT, sobretudo o cirúrgico, pode trazer resultados satisfatórios com melhora das alterações ósseas e cardiovasculares. A paratireoidectomia (PTx) é indicada em 0,5% a 2,6% dos pacientes com HPTS a DRC em hemodiálise ⁽²⁵⁾. No Brasil, a prevalência de HPTS com indicação cirúrgica é de pelo menos 10,7%, sendo

que a PTx quando realizada com sucesso, promove redução importante do PTH com melhora da dor óssea e prurido ⁽²⁵⁾. A PTx também proporciona melhora de parâmetros cardiovasculares como evidenciado por revisão sistemática, que demonstrou que o tratamento cirúrgico proporcionou uma redução de 28% na mortalidade por todas as causas e uma redução de 37% na mortalidade cardiovascular quando comparado ao tratamento medicamentoso ⁽³³⁾ (CHEN et al., 2016).

Em outro estudo, Costa-Hong et al. avaliaram 118 pacientes com HPTS refratários ao tratamento clínico com indicação de paratireoidectomia (PTX), sendo que 50 indivíduos foram submetidos à PTX, enquanto os demais mantiveram o tratamento clínico. Ambos os eventos cardiovasculares (CV) e mortalidade foram menores naqueles que se submeteram a PTx. A menor ocorrência de eventos CV após PTx pode estar relacionada a redução de arritmias, como demonstrado por Pepe et al. que observaram redução de extrassístoles ventriculares após o procedimento cirúrgico ⁽³²⁾.

O maior risco cardiovascular associado ao HPTS em pacientes com DRC pode estar associado a possíveis alterações estruturais e funcionais do coração que podem ser detectadas por exames não invasivos como o ecocardiograma, principalmente com as técnicas mais novas de avaliação da função sistólica e diastólica por meio do Speckle-tracking ⁽³⁵⁾.

1.4 HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO E ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS

A ecocardiografia transtorácica convencional desempenha um papel crítico na avaliação das anormalidades estruturais e funcionais do coração, incluindo geometria atrial e ventricular anormal, disfunção sistólica ou diastólica e doença valvular ⁽³⁶⁾.

Os pacientes com HPTS à DRC em terapia de HD apresentam uma elevada prevalência de hipertrofia ventricular esquerda, que pode ser

provocada pelas comorbidades associadas à etiologia da DRC, como hipertensão arterial, diabetes, mas também relacionada às condições clínicas da DRC, tais como sobrecarga de volume, anemia, hiperativação do sistema renina angiotensina aldosterona, elevação do PTH e distúrbios do metabolismo do cálcio e do fósforo. O desenvolvimento da HVE associado a manutenção destes descritos fatores pode levar a disfunção miocárdica nos pacientes com DRC avançada ⁽³⁷⁾.

Em artigo de revisão, Barberato et al., mostraram que a prevalência de HVE ocorreu entre 70 a 90% de pacientes em tratamento dialítico regular ⁽³⁸⁾.

A categorização da HVE e a estratificação do padrão geométrico são relevantes. Um estudo prospectivo multicêntrico de 433 pacientes com DRC iniciando HD, mostrou uma sobrevida menor dos portadores de HVE concêntrica (48 meses) quando comparados aos com HVE excêntrica (56 meses) ⁽³⁹⁾.

Em uma coorte de 1285 pacientes com DRC em tratamento por HD, de Lima et al encontraram disfunção diastólica em 79% dos indivíduos, e a gravidade desta disfunção foi preditor de mortalidade ⁽⁴⁰⁾.

Um estudo canadense, envolvendo 443 pacientes com DRC e iniciando a HD, mostrou que apenas 16% dos pacientes apresentavam exame de ecocardiograma normal e que alterações como HVE, dilatação e disfunção sistólica estavam associados a um risco três vezes maior de insuficiência cardíaca, independente dos fatores de riscos tradicionais como idade, diabetes e doença coronariana ⁽⁴¹⁾.

Recentes estudos têm associado o distúrbio mineral e ósseo, achado comum em pacientes com DRC em HD com o remodelamento cardíaco e mortalidade cardiovascular ⁽⁴²⁾. Como mencionado anteriormente, o PTH apresenta um efeito direto cronotrópico positivo, indireto inotrópico positivo e parece agir em receptor do cardiomiócito com efeito pleiotrópico, desta forma contribuindo para o remodelamento cardíaco e HVE ⁽¹⁴⁾. Neste sentido, há evidências da associação do aumento dos níveis de PTH com HVE ⁽²³⁾, e correlação positiva e independente dos níveis de PTH com disfunção

diastólica, particularmente a onda e' lateral e velocidade de refluxo tricúspide, em pacientes com DRC em HD ⁽⁴³⁾.

Além disso, há achados de maior prevalência de disfunção ventricular diastólica em indivíduos com HPTP, que pode ser explicada pela associação com HAS, hipertrofia ventricular esquerda e calcificação miocárdica ⁽²⁰⁾. Pacientes sintomáticos com HPTP apresentam anormalidades estruturais e funcionais cardíacas substanciais incluindo elevado índice de massa de ventrículo esquerdo, disfunção diastólica e calcificações da valva aórtica, do anel mitral, septal e miocárdica ⁽⁴⁴⁾.

Quanto à função sistólica, é descrito que muitos pacientes com DRC apresentam disfunção sistólica, detectada na maioria das vezes pela diminuição da fração de ejeção ao ecocardiograma em pacientes sintomáticos. Esta disfunção reflete a influência da própria doença parenquimatosa renal e suas alterações metabólicas, de possível estenose de artéria renal associada, hipoperfusão ou congestão renal, e estimulação neuroendócrina ⁽⁴⁵⁾.

No estudo já citado de De Lima et al, 9.3% dos pacientes com DRC em HD apresentavam disfunção sistólica caracterizada por uma FE < 40% ao ecocardiograma, que também foi preditora independente de mortalidade assim como a disfunção diastólica ⁽⁴⁰⁾. Outro estudo em 50 pacientes com DRC observaram 12% de disfunção sistólica baseada em FE < 50% ⁽⁴⁶⁾.

Contudo, na população de DRC em terapia com HD, alguns estudos demonstraram falha da FEVE em detectar disfunção sistólica subclínica do ventrículo esquerdo ⁽⁴⁷⁾.

Por isso, alguns autores têm recomendado novos parâmetros ecocardiográficos, incluindo medidas da fração de encurtamento ou aquelas obtidas com o ecocardiograma ou tridimensional para detectar alterações precoces da disfunção sistólica de VE com maior precisão antes mesmo do aparecimento de sintomas ⁽⁴⁸⁾.

A adequada avaliação da função do ventrículo esquerdo sempre foi um desafio para a imagem cardiovascular, particularmente para a ecocardiografia

⁽⁴⁹⁾. Até pouco tempo, nenhuma medida correspondia a uma análise integrada da função, bem como não refletia o consumo miocárdico de oxigênio e a eficiência do ventrículo esquerdo, além de ser muito dependente das variações de fluxo. A avaliação da deformação miocárdica (*strain*) pelo *Speckle-tracking* por meio do ecocardiograma bidimensional como ferramenta para avaliação da função do VE mostrou vantagens em relação ao cálculo da FE, pela possibilidade da detecção precoce da disfunção ventricular, mesmo quando a FE ainda estava preservada, conferindo ser melhor marcador prognóstico de eventos cardíacos, embora sua precisão diagnóstica seja limitada por sofrer dependência da pós-carga do VE ⁽⁵⁰⁾. Foi provado que um aumento na pós-carga, a exemplo do que acontece nas doenças hipertensivas, reduz o *strain*, levando a erros de interpretação da verdadeira função contrátil do VE. Assim, o desenvolvimento e a validação de uma nova ferramenta capaz de evitar esse viés é fundamental, evitando, dessa forma, a subestimativa da função ventricular ^(51, 52).

O trabalho miocárdico (*Myocardial Work*) é um novo parâmetro ecocardiográfico para avaliação da função sistólica do VE, o qual leva em consideração tanto a deformação (*strain*) quanto a pós-carga, por meio da interpretação da deformação em relação à pressão dinâmica do VE, conferindo ser um marcador mais preciso para avaliação da função ventricular ⁽⁵¹⁾.

Inicialmente o trabalho miocárdico foi medido por técnicas invasivas, e Suga e Sagawa em 1974 já haviam demonstrado correlação do mesmo com o consumo miocárdico de oxigênio. No entanto, a medida invasiva pelo cateterismo cardíaco não era isenta de riscos para o paciente, assim como não viabilizava seu uso rotineiro na prática clínica ⁽⁵²⁾. Posteriormente, Russel et al. (2012), validaram a medida não invasiva do método e demonstraram forte correlação com as medidas obtidas invasivamente, sendo que a área da curva pressão-deformação do VE representava o trabalho miocárdico ⁽⁵³⁾.

Nesse sentido, vários pesquisadores têm buscado novas ferramentas mais sensíveis e precisas para aumentar a detecção e definição de

prognóstico dos pacientes com disfunção sistólica do VE. A medida do *Global Longitudinal Strain* (GLS) derivada do ecocardiograma pela geração de imagens *Speckle tracking* se mostrou uma ferramenta mais sensível em detectar disfunção miocárdica. Assim, em pacientes com hipertensão arterial, há demonstração de alterações do *strain* detectadas precocemente e que são dependentes da geometria do VE ⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Indivíduos com HVE concêntrica e excêntrica apresentavam um *strain* inferior do que pacientes com geometria normal ou remodelamento concêntrico. Esse mesmo padrão acontece nas variáveis de trabalho miocárdico, tais como o índice de trabalho miocárdico (GWI) e trabalho construtivo global (GWC). O trabalho desperdiçado (GWW) e a eficiência do trabalho miocárdico (GWE) foram semelhantes em todos os fenótipos de repercussão cardíaca da hipertensão arterial ⁽⁵¹⁾

A avaliação do trabalho miocárdico pela ecocardiografia *Speckle-tracking* tem sido feita em pacientes com DRC em diálise e em um destes estudos, detectou-se disfunção miocárdica em 15% dos pacientes que apresentavam FEVE normal ⁽⁵⁴⁾. Recente estudo avaliou o trabalho miocárdico numa população de 144 pacientes com DRC em estágios 3-5. A conclusão dos pesquisadores foi que pacientes com DRC apresentam maior nível de trabalho desperdiçado (GWW), reduzindo assim a eficiência do trabalho global (GWE) e sugerindo uma exploração ineficaz da energia miocárdica ⁽⁵⁵⁾.

Em pacientes com HPTS à DRC, a avaliação destes parâmetros de trabalho miocárdico é pouco estudada. No único estudo encontrado na literatura, o GLS foi avaliado em 62 pacientes assintomáticos com DRC e HPTS e dentre os indivíduos com FE normal, 13.5% tinham GLS anormal, e houve associação independente do GLS com PTH, IMVE e hemoglobina, e também do PTH com onda e lateral e velocidade de regurgitação tricúspide.

Desta forma algumas lacunas ainda não foram preenchidas para o melhor entendimento das alterações ecocardiográficas, incluindo medidas mais precisas de função ventricular como o trabalho cardíaco, em pacientes com HPTS com DRC em hemodiálise. Mas ainda não está claro se a gravidade do HPTS provoca mais alterações estruturais e funcionais no

coração avaliadas pelo ecocardiograma Speckle-tracking, e qual as correlações destas alterações com os níveis de PTH.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar as alterações das propriedades estruturais e funcionais do coração em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em tratamento dialítico, utilizando a ecocardiografia *Speckle tracking*.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em tratamento dialítico:

- Avaliar as correlações entre os níveis de PTH e as alterações estruturais e funcionais do coração obtidas pelo ecocardiograma Speckle-tracking
- Avaliar os determinantes do trabalho miocárdico obtido pelo ecocardiograma Speckle-tracking
- Avaliar a correlação entre os níveis de PTH e aspectos relacionados à qualidade de vida.

3 HIPÓTESE

3 HIPÓTESE

Pacientes com DRC apresentam taxas muito elevadas de morbidade e mortalidade cardiovascular, que podem ser atribuídas a diferentes causas. Em muitos casos, a DRC faz parte da evolução natural de doenças que afetam o sistema cardiovascular, como hipertensão arterial, diabetes e aterosclerose e que precedem, às vezes, por anos, o comprometimento da função renal. Por outro lado, as alterações hemodinâmicas, hormonais e metabólicas causadas pela DRC aceleram a progressão das alterações cardiovasculares já instaladas ou incipientes. Dentre estas últimas, encontra-se o hiperparatireoidismo secundário, que pode influenciar nas alterações estruturais e funcionais de vasos e do coração.

A avaliação das alterações estruturais e funcionais cardíacas do HPTS por meio da ecocardiografia, sobretudo utilizando novas ferramentas para detectar alterações com maior precisão, é importante para padronizar e viabilizar sua aplicabilidade na prática clínica, podendo melhorar o entendimento fisiopatológico da doença. Desta forma, isso poderá contribuir para que estudos futuros possam avaliar o efeito da intervenção terapêutica precoce nos pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica.

Uma destas ferramentas, ainda não estudada na população de pacientes com HPTS à DRC, é o *strain* miocárdico que sofre importante influência da pós-carga que pode estar bem comprometido nestes pacientes com DRC, visto a grande prevalência de hipertensão nessa população. Assim, esse estudo visa, de forma pioneira, avaliar o *Strain global longitudinal* e o trabalho miocárdico em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em terapia de HD, assim como avaliar as variáveis associadas às alterações das propriedades estruturais e funcionais do coração e o impacto sobre qualidade de vida.

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, observacional, piloto, não controlado, incluindo pacientes portadores de DRC em terapia de HD com diagnóstico de hiperparatireoidismo secundário. O recrutamento e avaliação dos pacientes para estudo compreenderam o período de agosto de 2019 a dezembro de 2021.

Trata-se de um estudo de natureza transversal, observacional, piloto e não controlado, incluindo pacientes com DRC em estágio V em terapia de HD, conforme a classificação da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO). A KDIGO classifica os estágios da DRC com base na taxa de filtração glomerular (TFG), sendo que o estágio V corresponde a uma TFG inferior a 15 mL/min/1,73 m², indicando insuficiência renal avançada. Nesse estágio, a terapia de substituição renal, como hemodiálise ou transplante renal, é essencial para a sobrevivência dos pacientes.

O recrutamento e a avaliação dos pacientes ocorreram no período de agosto de 2019 a dezembro de 2021.

Foram incluídos 94 pacientes, selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir. Esses pacientes foram classificados em três grupos distintos, baseados nos níveis de paratormônio (PTH) obtidos na avaliação mais recente, distribuídos em tercís da seguinte forma:

- Primeiro tercíl: PTH <260 pg/mL
- Segundo tercíl: $260 \leq \text{PTH} \leq 835$ pg/mL
- Terceiro tercíl: PTH > 835 pg/mL

4.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Foram selecionados inicialmente 100 pacientes entre mais de 700 pacientes portadores de DRC em terapia de HD, pertencentes ao serviço de Osteodistrofia renal do Hospital São Vicente de Paulo, localizado na cidade de João Pessoa, estado da Paraíba. Foram excluídos do estudo 6 pacientes, dos quais três por morte durante a coleta das informações, dois por janela ecocardiográfica inadequada e um por transferência para outro serviço, antes mesmo de completar a coleta de informações.

Os pacientes foram submetidos a estudo seriado ecocardiográfico por um examinador experiente, sendo os exames realizados no período Interdialítico. Foi realizada a análise ecocardiográfica padrão morfofuncional conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia ⁽⁵⁷⁾, complementada com as análises, na estação de trabalho, da deformação miocárdica e do trabalho miocárdico conforme os protocolos explicados a seguir. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição. Nenhum paciente recebeu benefício de qualquer natureza após inclusão no estudo. A realização dos exames propostos não interferiu no seguimento clínico habitual dos pacientes com DRC e nem agregaram riscos à saúde deles.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número CAAE 16211719.3.3001.0065.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados elegíveis pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica estágio V, acompanhados no ambulatório

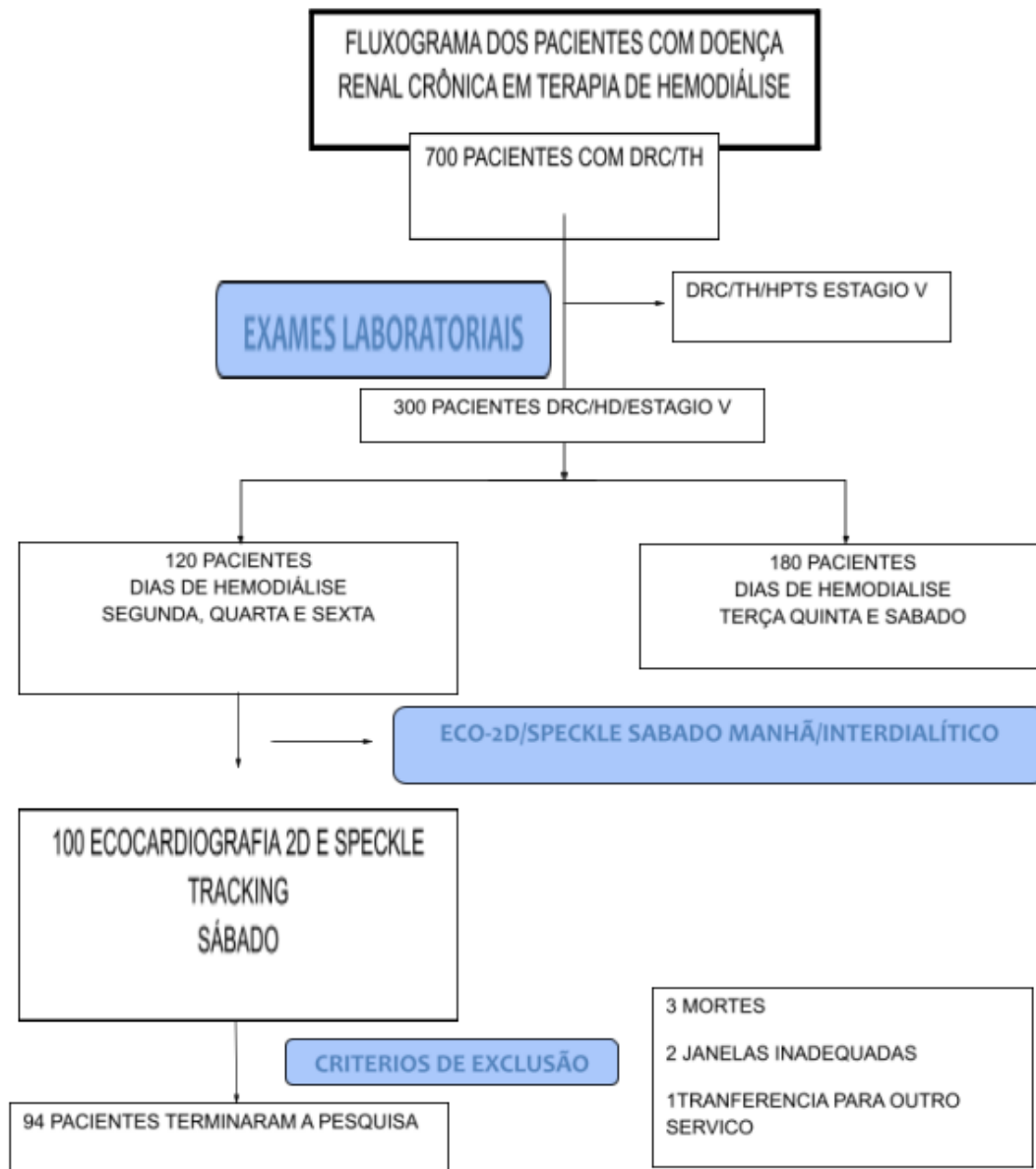
de Osteodistrofia renal do serviço de Nefrologia do Hospital São Vicente de Paulo.

No estudo, o critério para definição de hiperparatireoidismo secundário foi baseado nos resultados de PTH obtidos pela técnica de radioimunoensaio que detecta a molécula intacta de paratormônio (iPTH). De acordo com o laboratório que fez a análise, os níveis normais de PTH variavam entre 12 e 65 pg/mL. Valores acima desse intervalo foram considerados indicativos de hiperparatireoidismo, sendo este o ponto de corte utilizado para a inclusão e análise dos pacientes no estudo.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Presença de cardiopatia grave sintomática;
- Presença de eventos cardiovasculares recentes (< 6 meses) como: acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio;
- Limitação de janela ecocardiográfica;
- Estenose aórtica grave;
- Recusa em participar do estudo;

4.5 FLUXOGRAMA



4.6 ECOCARDIOGRAMA

O ecocardiograma transtorácico bidimensional foi realizado no aparelho Vivid T8 da GE (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) com o transdutor 3Sc 1,3 – 4,0 MHz por um único examinador ecocardiografista não conhecedor do grupo a qual o paciente pertencia. O exame foi realizado com paciente posicionado em decúbito lateral esquerdo e todas as imagens e medidas foram adquiridas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia ⁽¹⁸⁾. Foram adquiridas imagens de vídeo correspondentes a 3 ciclos cardíacos associados aos complexos QRS. Os volumes sistólico e diastólico finais foram calculados pelo método de Simpson modificado, com subsequente cálculo da fração de ejeção. A massa ventricular esquerda foi obtida usando uma abordagem bidimensional linear e indexada para a superfície corporal.

A avaliação da deformação miocárdica foi realizada pelo software do aparelho GE Vivid T8. Imagens dinâmicas bidimensionais (3 ciclos) em duas, três e quatro câmaras, com frequência variando entre 50 e 80 frames/segundo, foram adquiridas para o cálculo do *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo. A abertura e o fechamento da valva aórtica foram identificados a partir do Doppler contínuo da valva aórtica adquirido na janela apical de três câmaras. Os traçados endocárdico e epicárdico foram rastreados de modo automático e a aquisição foi realizada após a verificação e ajuste pelo examinador, caso necessário. Usando um modelo de 17 segmentos, o software calcula o *Strain* global longitudinal (GLS) a partir da média ponderada do pico sistólico do *Strain* longitudinal de cada um dos segmentos. Pacientes foram excluídos do estudo na presença de mais de um segmento com aquisição inadequada.

O trabalho miocárdico e suas variáveis foram calculados de forma não invasiva pelo ecocardiograma bidimensional, com imagens adquiridas pelo mesmo aparelho da GE Vivid T8 e após processada pelo software *Automated Function Imaging Software* (EchoPAC versão 202) a partir da combinação de

dados da deformação miocárdica e da estimativa da curva da pressão do ventrículo esquerdo. A pressão arterial sistólica dos pacientes foi mensurada, utilizando um esfigmomanômetro imediatamente antes do exame e foi utilizada como estimativa da pressão sistólica do ventrículo esquerdo. O software então fez uma reconstrução não invasiva da curva de pressão do ventrículo esquerdo ajustada de acordo com a duração das fases de ejeção e de contração e relaxamento isovolumétricos, definidas a partir dos tempos de abertura e fechamento das valvas mitral e aórtica. Dados do *Strain* e da pressão do ventrículo esquerdo foram então sincronizados com os tempos dos eventos valvares e a pressão arterial sistólica. Foram gerados e analisados os seguintes dados:

1. Global Myocardial Work Index - Índice de Trabalho miocárdio Global - (GWI): Trabalho total que corresponde à área da curva pressão x *strain*, do fechamento da valva mitral à abertura da valva mitral.
2. Global Constructive Myocardial Work (GWC): Trabalho total que contribui para a ejeção ventricular – *Strain* negativo em sístole + *Strain* positivo em tempo de relaxamento isovolumétrico.
3. Global Wasted Myocardial Work (GWW): *Trabalho* desperdiçado que não contribui para a ejeção do ventrículo esquerdo – *Strain* positivo em sístole + *Strain* negativo em tempo de relaxamento isovolumétrico
4. Global Myocardial Work Efficiency (GWE): Fração do constructive work do trabalho total – $GWC / (GWC + GWW)$.

A Figura 1 mostra a representação esquemática da alça de pressão-*strain* do trabalho miocárdio ⁽⁵⁶⁾.

Figura 1 - Representação esquemática da alça de pressão-strain do trabalho miocárdio

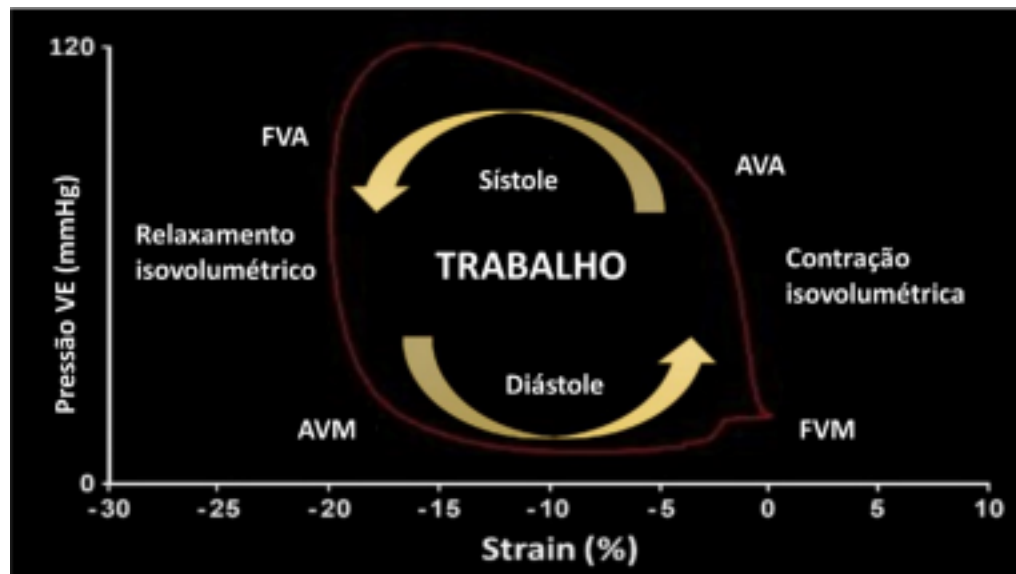


Figura 1. Representação esquemática da alça de pressão-strain. A área interna da alça corresponde ao trabalho miocárdico (MW) realizado pelo ventrículo esquerdo. A curva gira no sentido anti-horário, ilustrando a relação entre os tempos dos eventos cardíacos e a associação entre o strain miocárdico e a pressão sistólica estimada pelo esfigmomanômetro. (AVA: abertura da valva aórtica; AVM: abertura da valva mitral; FVA: fechamento da valva aórtica; FVM: fechamento da valva mitral; VE: ventrículo esquerdo).

FONTE: Adaptado de Roemer S et al. J Am Soc Echocardiogr. 2021

4.7 EXAMES LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO À DOENÇA RENAL CRÔNICA

4.7.1 LABORATÓRIO (valores de referência)

- Hemoglobina: 12 - 16 g/dL (mulheres) / 13 - 18 g/dL (homens)
- Cálcio total: 8.5 - 10.2 mg/dL
- Fósforo: 2.5 - 4.5 mg/dL
- Produto Cálcio x Fósforo: < 55 mg²/dL²
- Uréia pré-hemodiálise: 70 - 105 mg/dL

- Ureia pós-hemodiálise: 15 - 50 mg/dL
- Creatinina: 0.7 - 1.3 mg/dL (homens) / 0.6 - 1.1 mg/dL (mulheres)
- Glicemia de jejum: 70 - 99 mg/dL
- Albumina: 3.5 - 5.0 g/dL
- Sódio: 135 - 145 mEq/L
- Potássio: 3.5 - 5.0 mEq/L
- Colesterol total: < 200 mg/dL
- Triglicerídeos: < 150 mg/dL
- Fosfatase Alcalina: 44 - 147 U/L
- PTH: 10 - 65 pg/mL

4.8 VARIÁVEIS SOBRE QUALIDADE DE VIDA: QUESTIONÁRIO SF-36

Foi aplicado o questionário validado SF-36 (anexo 2) para os pacientes participantes com HPTs à doença renal crônica em terapia de hemodiálise. A análise comparativa foi conduzida dividindo-se os pacientes em grupos com base nos tercis dos valores mais recentes de PTH.

As informações, coletadas por meio de entrevista direta pelo pesquisador com base na resposta às 36 perguntas objetivas do questionário SF-36, foram consideradas para o cálculo dos escores que possibilitam avaliar o bem estar dos pacientes com DRC em oito dimensões: função física (*physical functioning* - PF), desempenho físico (*role functioning physical* - RP), dor corporal (*bodily pain* - BP), saúde geral (*general health* - GH), vitalidade (*vitality* - VT), função social (*social functioning* - SF), desempenho emocional (*role-functioning emotional* - RE) e saúde mental (*mental health* - MH). Os escores variam de 0 a 100, sendo quanto maior o escore, melhor a qualidade de vida. Dois escores-resumo são calculados: o componente físico (*physical component summary score* - PCS), como uma média dos resultados dos

componentes PF, RP, BP e GH; e o componente mental (*physical component summary score* - MCS), sendo esse uma média dos componentes SF, RE, VT e MH. A fórmula para o cálculo dos escores pode ser visto no anexo .

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis contínuas (Ex.: idade, valores do *Strain*, valores do trabalho miocárdico), a avaliação foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias e desvios-padrões. Para as variáveis classificatórias (Ex.: sexo) foram calculadas frequências absolutas e relativas. A correlação entre duas variáveis contínuas foi verificada através do coeficiente de correlação de Pearson. Caso a suposição de normalidade dos dados fosse rejeitada, o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado. A associação entre uma variável classificatória e uma variável contínua foi avaliada através do teste t de *Student* para amostras independentes. Se a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, utilizou-se o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*. A associação entre duas variáveis classificatórias foi avaliada através do teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher (quando ocorrerem caselas com frequências esperadas menores do que 5). Quando a variável de comparação era categórica, as medianas foram comparadas utilizando o teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para comparar as médias entre os três grupos de pacientes classificados de acordo com os níveis de paratormônio (PTH). Essa técnica estatística foi aplicada para verificar se havia diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com relação às variáveis contínuas de interesse. Quando a ANOVA indicou uma diferença significativa, o teste post-hoc de Tukey foi realizado para identificar quais grupos apresentavam diferenças entre si. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Foi ajustado um modelo multivariado para explorar a associação entre os níveis de PTH e os parâmetros ecocardiográficos, com o tempo de hemodiálise incluído como covariável de ajuste, devido à sua correlação positiva com o PTH. A inclusão do tempo de hemodiálise foi fundamentada na

hipótese de que poderia atuar como fator de confusão na relação entre o PTH e os parâmetros ecocardiográficos.

Para os parâmetros ecocardiográficos categorizados em "normal" ou "alterado", aplicou-se um modelo de regressão logística para estimar a Odds Ratio (OR), a fim de avaliar a probabilidade de alteração dos parâmetros ecocardiográficos em função do aumento das faixas de PTH, utilizando PTH < 260 pg/mL como referência. Já para os parâmetros contínuos, foi utilizada a regressão linear para estimar a variação média nos parâmetros ecocardiográficos com o aumento do PTH, seja na forma quantitativa (aumento de 100 unidades) ou categórica (com PTH < 260 pg/mL como referência).

Adotou-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$), contudo, variáveis com significância até 10% foram mantidas no modelo ajustado, reconhecendo que o tamanho da amostra poderia influenciar a robustez das associações observadas. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Stata, versão 14.0.

Não foi realizado o cálculo do n , por não haver estudo previamente publicado neste tema até a execução do estudo, sendo então adotada amostra de conveniência.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas do total de pacientes do estudo, cuja maioria dos pesquisados era de cor parda (62,8%), média de idade de 45,5 anos (22 a 74 anos), e um pouco mais da metade dos recrutados do sexo masculino (56,4%). Quanto ao IMC, a média foi de $25,8 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$, com tempo mediano de hemodiálise de 36 meses. A pressão arterial sistólica média foi de $146,8 \pm 21,5 \text{ mmHg}$ e a diastólica de $80,5 \pm 13,4 \text{ mmHg}$. Quanto a etiologia da doença renal crônica, 73,4% era atribuída a hipertensão, 20,2% ao diabetes mellitus e 6,4% a outras etiologias. Apenas 1 paciente era tabagista e etilista (1,1%).

Tabela 1 - Características clínicas de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise

Variáveis	Geral (N = 94)
Cor - n (%)	
Parda	59 (62,8%)
Preta	13 (13,8%)
Branca	22 (23,4%)
Idade (anos) - Média $\pm$ dp	45,5 $\pm$ 11,8
Sexo - n (%)	
Masculino	53 (56,4%)
Feminino	41 (43,6%)
IMC (kg/m^2) - Média $\pm$ dp	25,8 $\pm$ 5,2
Tempo Hemodiálise (meses) - Mediana (IIQ)	36 (18 – 72)
Etiologia - n (%)	
Hipertensão arterial sistêmica	69 (73,4%)
Diabetes mellitus	19 (20,2%)
Outras	6 (6,4%)
Pressão sistólica (mmHg) - Média $\pm$ dp	146,8 $\pm$ 21,5
Pressão diastólica (mmHg) - Média $\pm$ dp	80,5 $\pm$ 13,4

Na Tabela 2, estão descritas as características laboratoriais da população total de pacientes com doença renal crônica em tratamento dialítico. A média de hemoglobina foi de 10,7mg, apenas 3 pacientes tinham nível de cálcio alterado ($>10,4$ mg/dL) (3,2%), metade dos pacientes tinham nível de fósforo alterado ($>4,70$ mg/dL), 26,6% tinham alteração no produto cálcio e fósforo (>50) e, 44,7% tinham potássio acima de 5,2 nmol/L. A média de uréia pré-hemodiálise foi de 140,3 mg/dL e pós hemodiálise de 43,9 mg/dL. A mediana da creatinina foi de 9,1 mg/dL, 41,5% apresentavam glicemia alterada (>99 mg/dl) e 12,9% colesterol elevado (>200 mg/dl); a frequência de pacientes com triglicérides acima de 150 mg/dl foi de 38,3% e de fosfatase alcalina alterada (>150 U/L) foi de 41,5%. A mediana de valores de PTH foi de 459 ($P_{25} = 212$ e $P_{75} = 982$), valor mínimo de 66 e máximo de 4.574.

Tabela 2 - Características laboratoriais de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise

Variáveis	Geral (N = 94) Estatística	Mínimo – Máximo
PTH	459 (212 – 982) ^b	66 – 4.574
Hemoglobina	10,7 $\pm$ 2,2 ^a	5,1 – 16,7
Cálcio (mg/dL)	8,9 (8,7 – 9,4) ^b	6,8 – 13,0
Fósforo (mg/dL)	4,7 (4,1 – 5,5) ^b	3,0 – 8,8
Produto Ca x P	41,9 (37,8 – 50,2) ^b	23,1 – 80,5
Potássio (nmol/L)	5,2 (5,0 – 5,5) ^b	4,3 – 6,7
Ureia pré-hemodiálise	140,3 $\pm$ 32,9 ^a	68 – 252
Ureia pós-hemodiálise	43,9 $\pm$ 15,2 ^a	13 – 80
Creatinina (mg/dl)	9,1 (7,2 – 11,1) ^b	1,5 – 25,5
Glicemia (mg/dL)	90 (75 – 123) ^b	44 – 396
Colesterol total (mg/dL)	148 (131 – 178) ^b	54 – 471
Triglicerídeo (mg/dL)	129 (89 – 193) ^b	58 – 492
Fosfatase alcalina (U/L)	135 (82 – 252) ^b	3 – 3.110

^a Média $\pm$ dp; ^b Mediana (P_{25} – P_{75}). Ca=cálcio; P=fosforo.

Em relação ao uso de medicações, a eritropoetina era utilizada por 92,9% dos pacientes ($n = 85$), enquanto o uso de vitamina D foi de 90% ($n = 86$) e de quelante de fósforo foi de 62,8% ($n = 59$).

Os pacientes foram divididos de acordo com o tercil de níveis de PTH para avaliar as diferenças entre as variáveis de acordo com a gravidade do hiperparatireoidismo e o impacto dos níveis de PTH sobre elas. Assim, obtivemos o tercil mais baixo com valores abaixo de 260 pg/ml, o mais alto com valores acima de 835 pg/ml, e o tercil intermediário com valores entre 260 e 835 pg/ml.

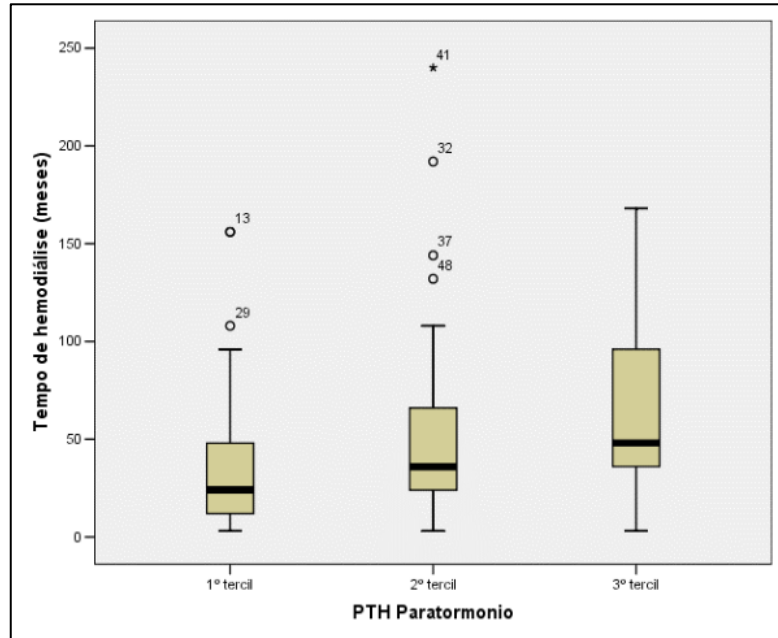
Na tabela 3 estão apresentadas as variáveis clínicas de acordo com o tercil de PTH. A única diferença observada foi o tempo de hemodiálise que foi superior nos indivíduos do tercil superior (9.6) em comparação com os demais tercils (4.8 e 7.2). Não houve diferença entre os dois grupos em relação às demais variáveis clínicas. Houve correlação positiva e significativa entre tempo de diálise e valores de PTH ($r=0,318$; $p = 0,002$).

Tabela 3 - Características clínicas e demográficas de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise de acordo com os três valores de PTH

Variáveis	PTH Até 259 (N = 31)	PTH De 260 a 835 (N = 32)	PTH > 835 (N = 31)	P
Cor				0,401 ^c
Parda	21 (67,7%)	19 (59,4%)	19 (61,3%)	
Preta	3 (9,7%)	3 (9,4%)	7 (22,6%)	
Branca	7 (22,6%)	10 (31,2%)	5 (16,1%)	
Idade (em anos)				
Média ± dp	47,3 ± 12,5	45,7 ± 10,5	43,6 ± 12,3	0,564 ^e
Sexo- n (%)				0,182 ^b
Masculino	17 (54,8%)	22 (68,7%)	14 (45,2%)	
Feminino	14 (45,2%)	10 (31,2%)	17 (54,8%)	
IMC (kg/m²)				
Média ± dp	25,5 ± 5,3	25,7 ± 4,8	26,1 ± 5,6	0,918 ^e
Tempo Hemodiálise				
Mediana (IIQ)	4,8 ^a (2,4 – 9,6)	7,2 ^b (4,8 – 13,2)	9,6 ^b (7,2 – 21,6)	0,021^a
Etiologia – n (%)				0,445 ^c
HAS	23 (74,2%)	23 (71,9%)	23 (74,2%)	
DM	7 (22,6%)	8 (25%)	4 (12,9%)	
Outras	1 (3,2%)	1 (3,1%)	4 (12,9%)	
PAS (mmHg)				
Média ± dp	145,4 ± 21,1	144,4 ± 19,7	150,9 ± 23,6	0,441 ^e
PAD (mmHg)				
Média ± dp	77,9 ± 15,2	80,3 ± 11,8	83,3 ± 13,0	0,287 ^e

* Nas diferenças significativas, grupos com letras diferentes apresentaram diferença significativas no pós-teste; IIQ= intervalo interquartilico.

Figura 2 - Gráfico boxplot mostrando a correlação entre o paratormônio (PTH, pg/mL) e o tempo de hemodiálise(meses) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise



p=0,021

Boxplot ilustrando a distribuição do tempo de hemodiálise (em meses) nos três tercis de PTH. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os grupos, com $p = 0,021$, indicando diferença estatisticamente significativa entre os tercis. Os círculos representam outliers.

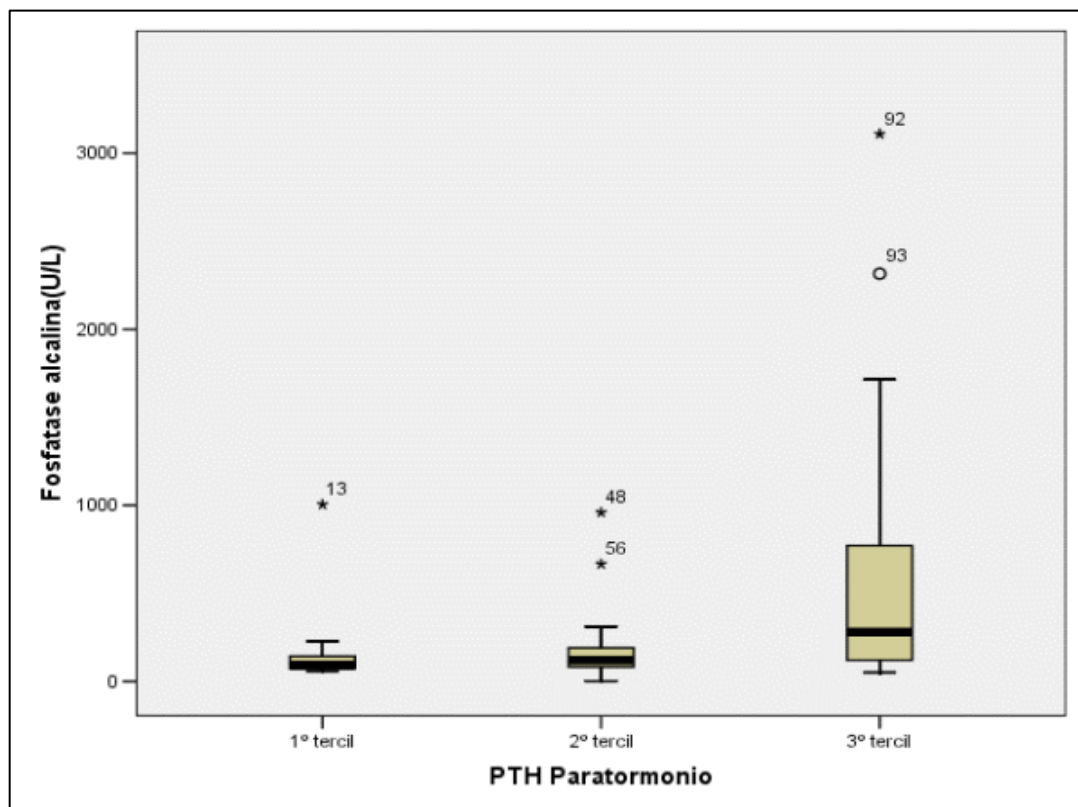
Na tabela 4 estão apresentadas as variáveis laboratoriais de acordo com o tercil de PTH. Dentre as variáveis, observou-se diferenças na hemoglobina, ureia pré-hemodiálise e creatinina sérica, cujos valores foram significativamente menores no tercil inferior de PTH, enquanto os níveis de fosfatase alcalina, foram significativamente mais elevados no tercil superior de PTH.

A hemoglobina apresentou uma diferença estatisticamente significativa entre os tercis, com uma redução progressiva nos níveis médios conforme o aumento dos níveis de PTH. O 3º tercil apresentou os menores valores (média de $9,95 \pm 2,19$ g/dL), em comparação com o 1º tercil ($11,63 \pm 1,99$ g/dL) ($p =$

0,010), o que indica uma associação negativa entre os níveis de PTH e hemoglobina.

Na análise de correlação entre as variáveis laboratoriais e valores de PTH (Tabela 5), houve correlação positiva significativa ($p < 0.05$) entre PTH e hemoglobina ($r = -0,367$), uréia pré hemodiálise ($r = 0,311$), níveis de creatinina ($r = 0,248$), níveis séricos de fósforo ($r = 0,206$) e do produto cálcio e fósforo ($r = 0,222$). A associação mais significativa dos níveis de PTH ocorreu com os níveis de fosfatase alcalina, com um coeficiente de correlação positivo de 0,475.

Figura 3 - Gráfico boxplot mostrando a Correlação entre os níveis de paratormônio (PTH, pg/mL) e a fosfatase alcalina(U/L) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise



Boxplot representando a distribuição dos níveis de fosfatase alcalina (U/L) nos três tercis de PTH. Observa-se um aumento expressivo dos níveis no 3º tercil, com diferença estatisticamente significativa em relação aos 1º e 2º tercis ($p < 0,001$, Kruskal-Wallis). Os pontos indicam outliers.

Em relação às medicações específicas, o uso do quelante de fósforo foi mais frequente entre aqueles com níveis mais elevados de PTH. A eritropoetina estava sendo utilizada por 92,6% (87) dos pacientes e sem diferença entre os tercís. O uso de vitamina D, análogo ou calcimimético foi confirmado por 91,5 % dos pesquisados. Não houve diferença significativa entre os grupos.

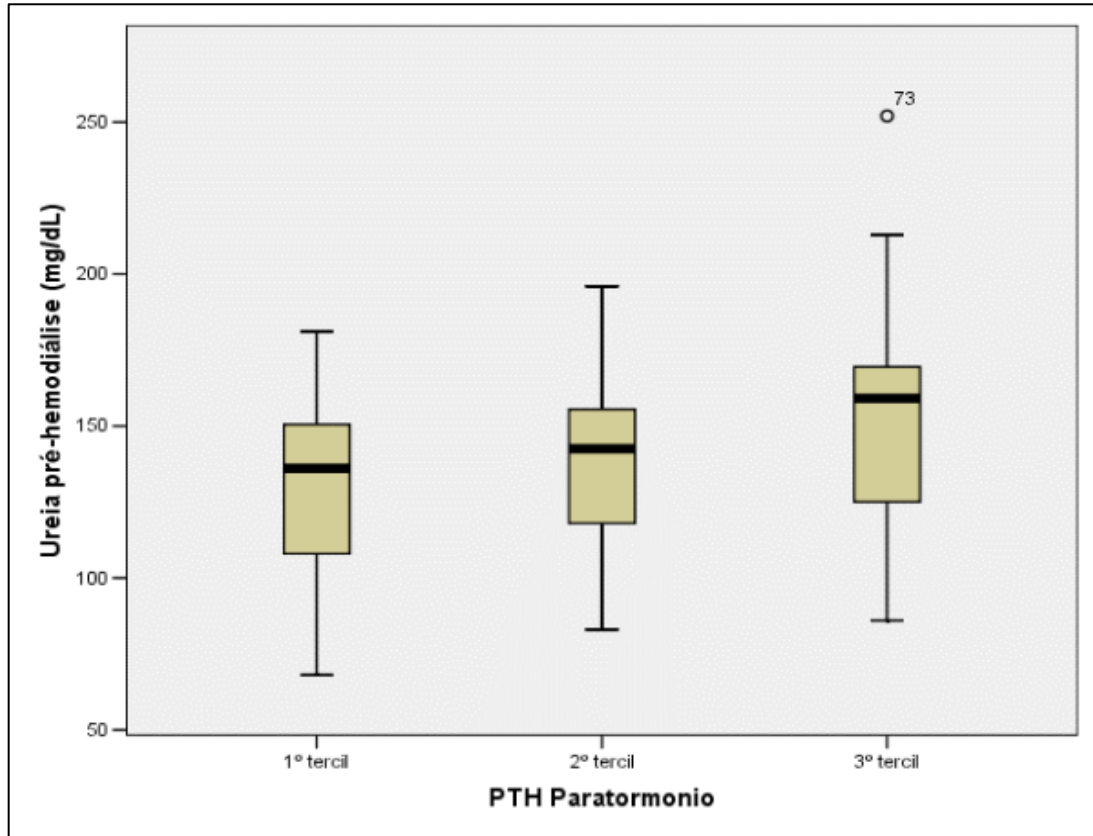
Mais de 90% dos pacientes em hemodiálise fizeram uso de medicação anti-hipertensiva, sem diferença estatisticamente significativa entre os tercís de PTH. As classes mais comuns incluíram inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores, diuréticos de alça, alfabloqueadores e agonistas centrais alfa-2.

Tabela 4 - Características laboratoriais de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise de acordo com os tercís de valores de PTH

Variáveis	PTH Até 259 (N = 31)	PTH De 260 a 835 (N = 32)	PTH > 835 (N = 31)	P
Hemoglobina				0,010^e
Média ± dp	11,63 ± 1,99	10,56 ± 2,24	9,95 ± 2,19	
Cálcio (mg/dL)				0,695^a
Mediana (IIQ)	9,0 (8,8 – 9,2)	8,8 (8,6 – 9,3)	9,0 (8,7 – 9,7)	
Fósforo (mg/dL)				0,309^c
Mediana (IIQ)	4,3 (3,9 – 5,4)	4,8 (4,1 – 5,7)	5,0 (4,4 – 5,5)	
Produto Ca x P				0,069^a
Mediana (IIQ)	38,7 (34,3 – 46,9)	43,2 (37,6 – 51,4)	42,9 (40,6 – 50,1)	
Potássio (nmol/L)				0,752^a
Mediana (IIQ)	5,2 (4,9 – 5,7)	5,2 (5,1 – 5,5)	5,2 (5,0 – 5,3)	
Ureia pré-hemodiálise				0,006^e
Média ± dp	12,9 ± 2,9 ^c	13,7 ± 2,9 ^{c d}	15,5 ± 3,5 ^d	
Ureia pós-hemodiálise				0,278^e
Média ± dp	40,3 ± 13,7	45,5 ± 15,6	45,9 ± 16	
Creatinina				0,019^a
Mediana (IIQ)	8,3 (6,5 – 9,8) ^c	9,9 (7,9 – 11,9) ^d	9,8 (7,1 – 12,1) ^d	
Glicemia (mg/dL)				0,540^a
Mediana (IIQ)	83 (73 – 106)	96 (77 – 138)	91 (77 – 136)	
Colesterol total (mg/dL)				0,404^a
Mediana (IIQ)	143 (135 – 176)	147 (114 – 179)	152 (139 – 190)	
Triglicerídeo (mg/dL)				0,681^a
Mediana (IIQ)	127 (82 – 196)	137 (99 – 214)	119 (87 – 178)	
Fosfatase alcalina (U/L)				0,001^a
Mediana (IIQ)	93 (74 – 144) ^c	121 (82 – 190) ^d	279 (120 – 793) ^d	

^a Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis; ^b ANOVA – pós teste de Bonferroni; * Nas diferenças significativas, grupos com letras diferentes apresentaram diferença significativas no pós-teste; Ca=cálcio; P=fósforo.

Figura 4 - Gráfico box plot mostrando a correlação entre o paratormônio (PTH, pg/mL) e a uréia pré hemodiálise(mg/dL) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise



Boxplot ilustrando a distribuição dos níveis de ureia pré-hemodiálise (mg/dL) nos três tercis de PTH. Observa-se um aumento progressivo da mediana no 3º tercil, com diferença estatisticamente significativa em relação ao 1º tercil ($p = 0,016$, Kruskal-Wallis). O ponto representa um outlier.

Figura 5 - Relação entre o paratormônio (PTH, pg/mL) e os níveis de hemoglobina (g/dL) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise

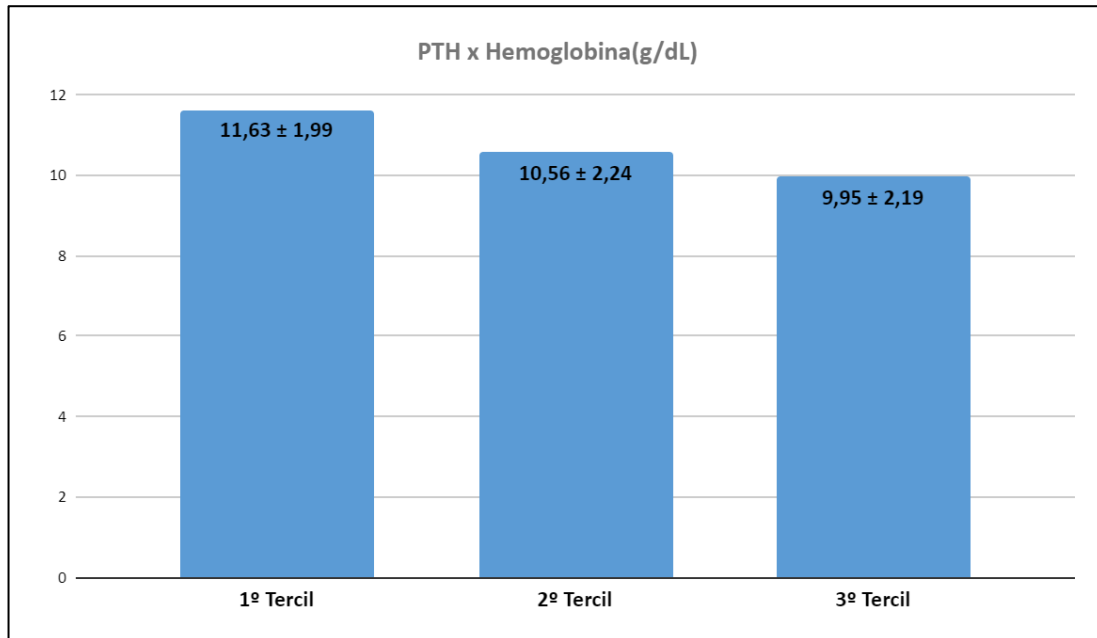


Gráfico de barras mostrando a relação entre os níveis de paratormônio (PTH) e a hemoglobina (g/dL) nos três tercís de PTH. Observa-se uma redução progressiva nos valores médios de hemoglobina conforme o aumento dos níveis de PTH. Diferença estatisticamente significativa entre os tercís, com $p = 0,010$ (ANOVA)

Tabela 5 - Correlação das variáveis laboratoriais com níveis de PTH em 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise

Variáveis	Coefficiente de correlação ®	p
Hemoglobina	-0,367	0,010
Cálcio	0,074	0,480
Fósforo	0,206	0,047
Produto Ca x P	0,222	0,031
Potássio	-0,097	0,354
Ureia pré-hemodiálise	0,311	0,002
Ureia pós-hemodiálise	0,196	0,059
Creatinina	0,248	0,016
Glicemia	0,048	0,643
Colesterol total	0,106	0,314
Triglicerídeo	-0,028	0,784
Fosfatase alcalina	0,475	<0,001

6.2 PARÂMETROS ESTRUTURAIS DO CORAÇÃO

Nas Tabelas 6 e 7 são apresentadas as variáveis de estrutura e função ventricular obtidas pelo ecocardiograma na população geral de pacientes em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores do PTH. Podemos observar, de uma maneira geral, que a população total apresentou valores de átrio esquerdo, espessura de septo interventricular, espessura de parede posterior de ventrículo esquerdo, índice de massa de ventrículo esquerdo acima dos valores de referência, caracterizando parâmetros compatíveis com hipertrofia ventricular esquerda (IMVE > 95 g/m² em mulheres e > 105 g/m² em homens), que estava presente em 87.2% dos indivíduos.

Não se observou diferenças nos parâmetros estruturais e funcionais entre os tercís de níveis de PTH, confirmado pela ausência de correlação significativa entre estes parâmetros ecocardiográficos e níveis de PTH conforme os coeficientes de correlação apresentados na Tabela 6, 7 e 8. Houve apenas correlação significativa ($p < 0.01$) e negativa entre a medida do diâmetro ventricular direito e níveis de PTH ($r = -0,280$, $p = 0,007$), de tal forma que menores valores de diâmetro ventricular direito estão associados a maiores valores de PTH. Esta diferença se manteve significativa nos grupos divididos por tercís ($p = 0,008$).

Tabela 6 - Parâmetros estruturais do coração obtidos por ecocardiograma bidimensional de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH

Variáveis	Geral (N = 94)	PTH Até 259 (N = 31)	PTH De 260 a 835 (N = 32)	PTH > 835 (N = 31)	P ^a
AORTA (mm)					
Média ± dp	33,5 ± 3,7	33,4 ± 3,7	34,2 ± 4,0	33,0 ± 3,4	0,439
Átrio esquerdo (mm)					
Média ± dp	40,5 ± 6,2	40,1 ± 6,5	41,2 ± 6,4	40,2 ± 5,8	0,734
Diâmetro ventricular direito (mm)					
Média ± dp	29,7 ± 6,1	31,3 ± 6,1	30,0 ± 5,1	27,9 ± 6,6	0,084
DDFVE (mm)					
Média ± dp	49,7 ± 6,4	49,3 ± 4,7	49,7 ± 7,6	50,2 ± 6,7	0,868
DSFVE (mm)					
Média ± dp	33,5 ± 7,2	33,7 ± 5,5	34,1 ± 8,4	32,6 ± 7,5	0,704
Espessura diastólica do septo (mm)					
Média ± dp	12,1 ± 2,4	12,1 ± 2,3	12,7 ± 2,6	11,6 ± 2,1	0,241
Espessura diastólica da PPVE (mm)					
Média ± dp	11,1 ± 2,2	11,0 ± 1,9	11,6 ± 2,8	10,6 ± 1,6	0,149

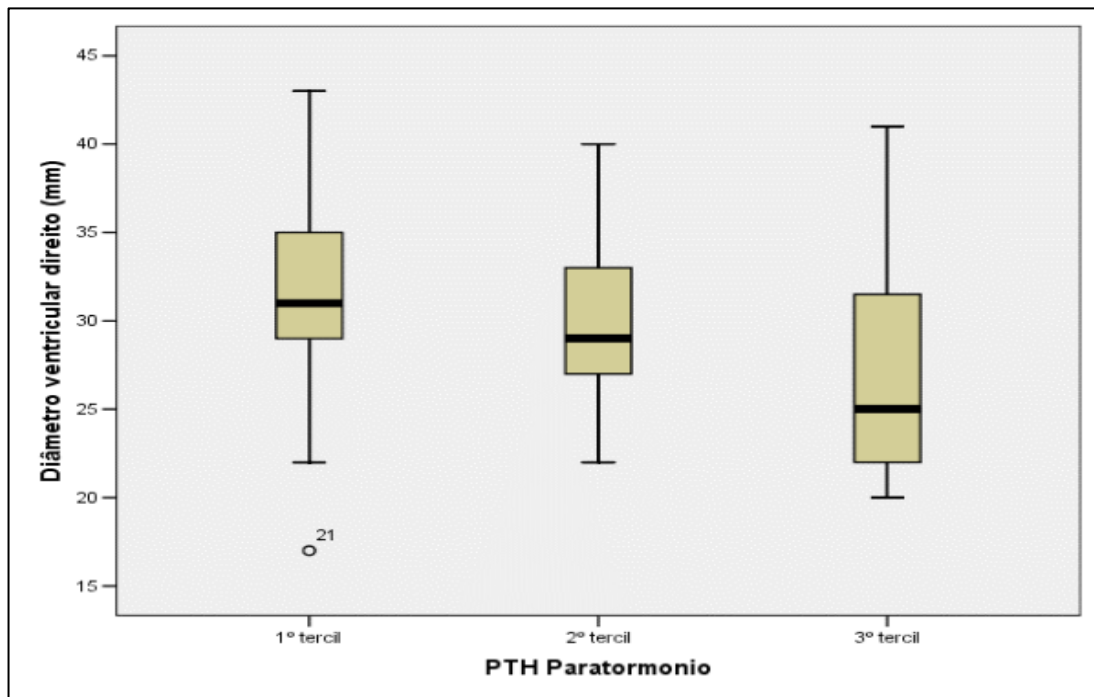
^a ANOVA – Pós-teste de Bonferroni. DDFVE= diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo;DSFVE=diâmetro sistólico final do ventrículo.

Tabela 7 - Correlação das variáveis laboratoriais com níveis de PTH em 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise

Variáveis	Geral (N = 94)	Coeficiente de correlação [®]	P
AORTA (mm)	33,5 ± 3,7	-0,081	(0,438) ^d
Átrio esquerdo (mm)	40,5 ± 6,2	-0,060	(0,568) ^d
Média ± dp			
Diâmetro ventricular direito (mm)	29,7 ± 6,1	-0,280	(0,007) ^d
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	49,7 ± 6,4	-0,047	(0,655) ^d
Diâmetro sistólico final do VE (mm)	33,5 ± 7,2	-0,163	(0,124) ^d
Espessura diastólica do septo (mm)	12,1 ± 2,4	-0,090	(0,368) ^d
Espessura diastólica da PPVE (mm)	11,1 ± 2,2	-0,121	(0,245)

Correlações de Spearman entre os parâmetros estruturais do coração e os níveis de PTH. Apenas o diâmetro ventricular direito apresentou correlação significativa (p = 0,007); VE=ventrículo esquerdo.

Figura 6 - Gráfico boxplot mostrando a correlação entre os grupos divididos por tercís de PTH e o diâmetro do ventrículo direito



Boxplot mostrando a distribuição do diâmetro ventricular direito (mm) nos três tercís de PTH. Observa-se uma redução significativa no 3º tercil em relação ao 1º tercil ($p = 0,039$, Kruskal-Wallis). O ponto representa um outlier.

Tabela 8 - Associação dos parâmetros estruturais do coração obtidos por ecocardiograma bidimensional de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH

Variáveis	Geral (N = 94)	PTH Até 259 (N = 31)	PTH De 260 a 835 (N = 32)	PTH > 835 (N = 31)	P
AORTA (mm)					
Média ± dp	29,2 ± 4,4	28,9 ± 3,0	28,6 ± 5,1	30,2 ± 4,9	0,362 ^a
VE/Altura (mm/m)					
Média ± dp	30,5 ± 3,8	30,2 ± 2,5	30,1 ± 4,5	31,3 ± 4,0	0,389 ^a
Volume diastólico VE					0,845 ^b
Normal	76 (80,9%)	25 (80,6%)	25 (78,1%)	26 (83,9%)	
Alterado	18 (19,1%)	6 (19,4%)	7 (21,9%)	4 (16,1%)	
Volume sistólico VE					0,818 ^b
Normal	74 (78,7%)	25 (80,6%)	24 (75,0%)	25 (80,6%)	
Alterado	20 (21,3%)	6 (19,4%)	8 (25,0%)	6 (19,4%)	
Fração de ejeção do VE (%)					
Média ± dp	61,5 ± 9,1	62,1 ± 5,2	60,2 ± 10,6	62,2 ± 10,6	0,611 ^a
Média ± dp	33,4 ± 6,5	33,7 ± 5,0	31,8 ± 7,2	35,0 ± 6,8	0,164 ^a
Massa do VE (g)					
Normal	12 (12,8%)	3 (9,7%)	5 (15,6%)	4 (12,9%)	0,925 ^b
Alterada	82 (87,2%)	28 (90,3%)	27 (84,4%)	27 (87,1%)	
Índice massa do VE/altura (mm/m)					
Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	129 (112 – 174)	127 (107 – 176)	137 (111 – 179)	130 (113 – 161)	0,769 ^c
Índice massa do VE/(g/m²)					
Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	127 (105 – 162)	121 (103 – 169)	133 (107 – 171)	127 (103 – 145)	0,664 ^c
Espessura relativa da parede do VE (mm)					
Média ± dp	0,45 ± 0,10	0,45 ± 0,08	0,47 ± 0,11	0,42 ± 0,09	0,100^c
Relação AE/AO					
Média ± dp	1,21 ± 0,18	1,21 ± 0,15	1,22 ± 0,21	1,20 ± 0,19	0,927 ^a
Volume indexado do átrio esquerdo (m1/m2)					
Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	43 (34,4 – 55)	44,5 (34,2 – 54)	41,3 (33,6 – 58,5)	44 (36 – 54)	0,900 ^c

^a ANOVA; ^b Teste qui-quadrado de Pearson ^c ; Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis;

Tabela 9 - Correlação entre os parâmetros estruturais e funcionais do coração e os níveis de PTH dos pacientes com HPT/DRC em TH

Variáveis	Coeficiente de correlação [®]	P
AORTA (mm)	0,051	0,629
VE/Altura (mm/m)	0,019	0,854
Volume diastólico VE	-0,100	0,336
Volume sistólico VE	-0,138	0,183
Fração de ejeção do VE (%)	0,111	0,286
Índice massa do VE/altura (mm/m)	-0,072	0,488
Índice massa do VE/SC (g/m ²)	-0,037	0,723
Espessura relativa da parede do VE (mm)	-0,144	0,168
Relação AE/AO	-0,090	0,397
Volume indexado do átrio esquerdo (m1/m2)	-0,009	0,929

Correlação de Spearman entre os parâmetros estruturais e funcionais do coração e os níveis de PTH. Não foram observadas correlações estatisticamente significativas em nenhum dos parâmetros avaliados ($p > 0,05$). VE= ventrículo esquerdo. SC=superfície corpórea. AE=átrio esquerdo; AO=aorta.

6.3 AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL DAS VALVAS CARDÍACAS

Na análise da associação dos parâmetros da morfologia das valvas cardíacas com os níveis do PTH, nenhuma das variáveis analisadas teve associação com os níveis de PTH. Observa-se que 91,5% dos pacientes apresentam a morfologia da valva mitral alterada e 89,4% dos pacientes tem alteração na valva aórtica, enquanto nenhum paciente apresentou alterações em valva tricúspide e pulmonar (Tabela 8).

Tabela 10 - Parâmetros da morfologia das valvas cardíacas de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH

Variáveis	Geral (N = 94)	PTH Até 259 (N = 31)	PTH De 260 a 835 (N = 32)	PTH > 835 (N = 31)	P ^a
Valva mitral					1,000
Normal	8 (8,5%)	2 (6,4%)	3 (9,4%)	3 (9,7%)	
Alterada (espessamento)	86 (91,5%)	29 (93,6%)	29 (90,6%)	28 (90,3%)	
Válvula aórtica					0,920
Normal	10 (10,6%)	3 (9,7%)	3 (9,4%)	4 (12,9%)	
Alterada (espessamento)	84 (89,4%)	28 (90,3%)	29 (90,6%)	27 (87,1%)	
Valva tricúspide					1,000
Normal	92 (100%)	29 (100%)	32 (100%)	31 (100%)	
Alterada	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Valva pulmonar					1,000
Normal	93 (100%)	30 (100%)	32 (100%)	31 (100%)	
Alterada	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

^a Teste exato de Fisher

Em relação aos parâmetros funcionais das valvas cardíacas, os pacientes com níveis mais elevados de PTH apresentaram maiores alterações nas valvas aórtica e tricúspide, havendo correlação significativa entre os níveis de PTH e as alterações nas valvas. Nenhum paciente apresentou alteração funcional na valva pulmonar (Tabela 11).

-

Tabela 11 - Parâmetros funcionais das valvas cardíacas de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH

Variáveis	Geral (N = 94)	PTH Até 259 (N = 31)	PTH De 260 a 835 (N = 32)	PTH > 835 (N = 31)	P ^a
Valva mitral					0,546
Normal	2 (2,1%)	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (3,2%)	
Alterada	92 (97,9%)	30 (96,8%)	32 (100%)	30 (96,8%)	
Válva aórtica					0,019
Normal	41 (46,3%)	20 (64,5%)	11 (34,4%)	10 (32,3%)	
Alterada	53 (56,4%)	11 (35,5%)	21 (65,6%)	21 (67,7%)	
Valva tricúspide					0,004
Não	64 (68,1%)	27 (87,1%)	22 (68,7%)	15 (48,4%)	
Sim	30 (31,9%)	4 (12,9%)	10 (31,3%)	16 (51,6%)	
Valva pulmonar					1,000
Não	94 (100%)	31 (100%)	32 (100%)	31 (100%)	
Sim	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

^a Teste exato de Fisher;

6.4 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO

Na Tabela 12 são expressas as variáveis relacionadas a função sistólica e diastólica do ventrículo direito do total de pacientes e de acordo com os tercís de PTH.

Na avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo, não houve associação ou correlação estatisticamente significativa com o nível de PTH. Porém, na medida da velocidade máxima de refluxo tricúspide, houve uma associação limítrofe ($p < 0,10$), apontando para uma maior velocidade máxima com o aumento nos níveis de PTH. Todos os pacientes apresentaram contratilidade do VD normal.

Na análise da associação dos parâmetros da função diastólica do VE com os níveis do PTH, houve correlação estatisticamente significativa ($p = 0,045$) com os níveis de PTH na medida E mitral, no qual se observou uma maior medida do E mitral correlacionado com uma maior medida do PTH ($r = 0,207$).

Tabela 12 - Associação dos parâmetros da função sistólica e diastólica do ventrículo direito de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH

Variáveis	Geral (N = 94)	PTH Até 259 (N = 31)	PTH De 260 a 835 (N = 32)	PTH > 835 (N = 31)	P
Contratilidade do ventrículo direito					1,000 ^c
Normal	94 (100%)	31 (100%)	32 (100%)	31 (100%)	
Alterada	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
TAPSE (mm)					
Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	23 (20 – 25)	23 (20 – 26)	23 (20 – 25)	23 (20 – 25)	0,805 ^b
Pressão do átrio direito (mmHg)					
Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	3 (3 – 8)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 4,5)	0,540 ^b
PSAP (mmHg) – quantitativo					
Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	29 (21 – 40)	28 (23 – 34)	28 (19 – 41)	30 (21 – 43)	0,540 ^b
Velocidade Máxima de refluxo Tricúspide (m/s)					
Média ± dp	2,6 ± 0,5	2,52 ± 0,5	2,58 ± 0,6	2,70 ± 0,5	0,440 ^z
E mitral (cm/s)					
Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	90,5 (71 – 113)	87 (71 – 99)	87,5 (62,5 – 116,5)	102 (77 – 126)	0,173 ^b
A mitral (cm/s)					
Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	82 (65 – 102)	83 (66 – 102)	82 (64,5 – 102)	78 (69 – 106)	0,965 ^b
Relação E/A					
Média ± dp	1,17 ± 0,46	1,11 ± 0,36	1,13 ± 0,50	1,26 ± 0,46	0,349 ^a
E Septal (cm/s)					
Média ± dp	8,0 ± 2,0	7,93 ± 2,22	7,37 ± 1,84	8,58 ± 1,71	0,052 ^a
E lateral (cm/s)					
Média ± dp	10,7 ± 3,0	11,1 ± 3,2	10,0 ± 2,9	11,1 ± 3,0	0,267 ^a
Relação E/ e' SE					
Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	10,0 (7,8 – 12,2)	10,0 (7,7 – 11,0)	10,1 (6,8 – 13,4)	9,8 (8,0 – 12,8)	0,740 ^b
S pulmonar (Cm/s)					
Média ± dp	13,5 ± 2,8	13,8 ± 3,0	13,1 ± 2,2	13,6 ± 3,3	0,623 ^a

^a ANOVA; ^b Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis;

Tabela 13 - Correlação entre os parâmetros funcionais do coração e os níveis de PTH dos pacientes com HPT/DRC em TH

Variáveis	p	
Parâmetros funcionais	Coefficiente de correlação	
TAPSE (mm)	-0,016	0,878
Pressão do átrio direito (mmHg)	0,107	0,315
PSAP (mmHg) – quantitativo	0,104	0,320
Velocidade Máxima de refluxo Tricúspide (m/s)	0,174	0,096
E mitral (cm/s)	0,207	0,045
A mitral (cm/s)	0,106	0,314
Relação E/A	0,051	0,628
E Septal (cm/s)	0,191	0,066
E lateral (cm/s)	0,048	0,643
Relação E/ e' SE	0,108	0,302
S pulmonar (Cm/s)	0,012	0,910

Correlação de Spearman entre os parâmetros funcionais do coração e os níveis de PTH em pacientes com HPTS e DRC em hemodiálise. A variável E mitral apresentou correlação positiva e estatisticamente significativa com os níveis de PTH ($p = 0,045$). Nenhuma outra variável demonstrou correlação significativa ($p > 0,05$)

Figura 7 - Correlação entre os níveis de paratormônio (PTH, pg/mL) e a velocidade E mitral (cm/s) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise

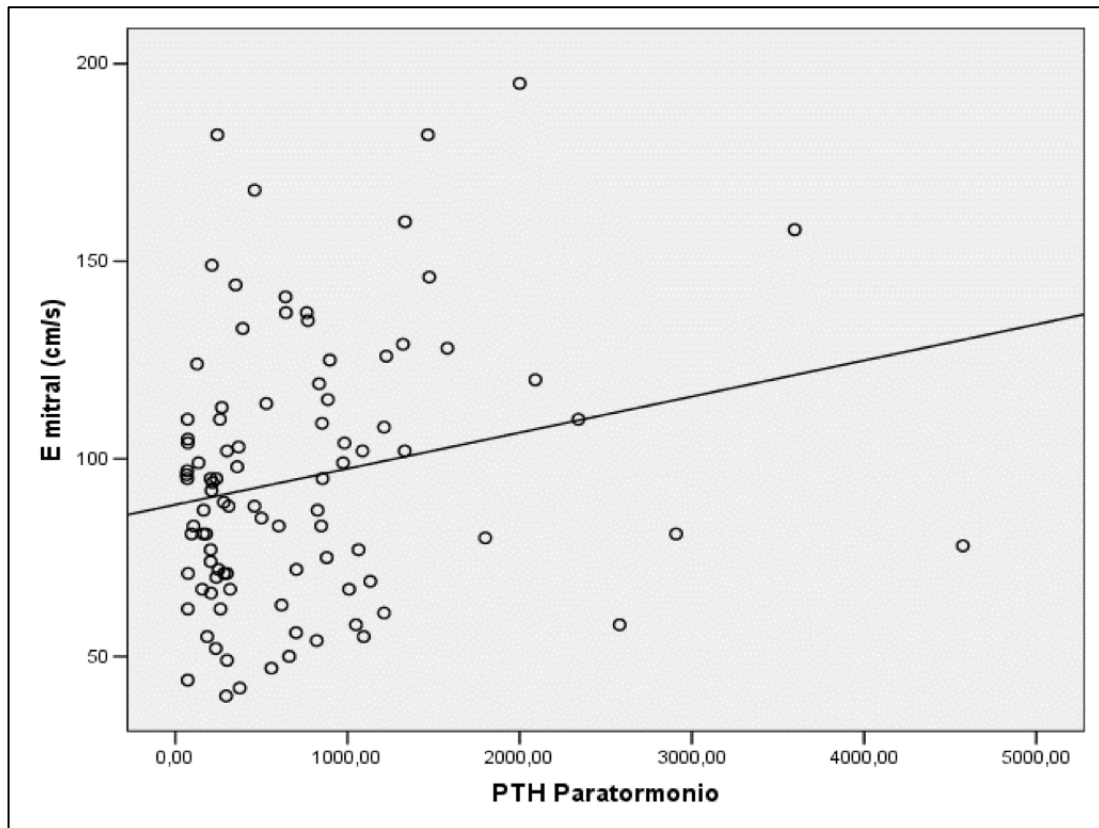
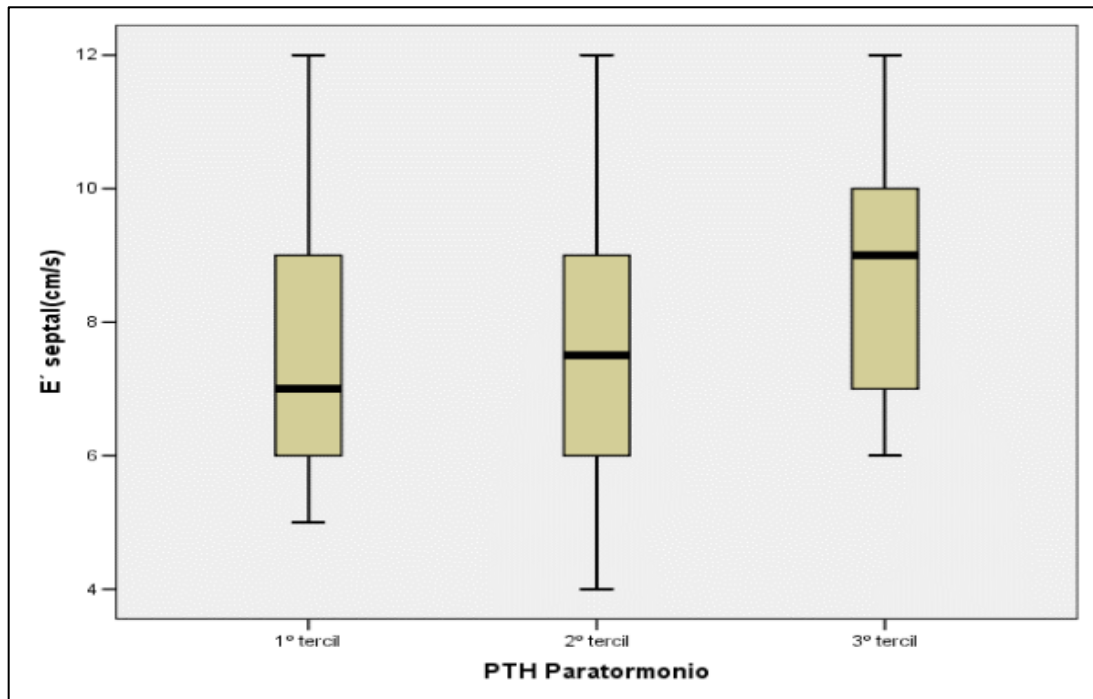


Gráfico de dispersão mostrando a correlação positiva entre os níveis de paratormônio (PTH) e a velocidade E mitral (cm/s) em pacientes com HPTS e DRC em terapia de hemodiálise ($r = 0,207$, $p = 0,045$). A linha de tendência sugere uma relação entre o aumento dos níveis de PTH e a função diastólica do ventrículo esquerdo.

Figura 8 - Gráfico boxplot mostrando a comparação entre os grupos divididos por tercís de paratormônio (PTH, pg/mL) e a velocidade E' septal (cm/s)



Boxplot ilustrando a distribuição da velocidade E' septal (cm/s) nos três grupos divididos por tercís de PTH. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,05$), com o 3º tercil apresentando valores mais elevados em comparação aos demais.

6.5 GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN E TRABALHO MIOCÁRDIO

A tabela 14 apresenta a associação dos parâmetros da função global longitudinal *strain* e trabalho do miocárdio obtidas pelo Speckle-tracking com os níveis do PTH, no qual se observa uma correlação estatisticamente significativa com a medida do GWE ($p = 0,009$), onde a correlação se mostrou positiva, ou seja, uma maior medida do GWE correlacionada com o aumento dos níveis de PTH ($r = 0,267$).

Observou-se uma correlação negativa significativa entre o PTH e o trabalho desperdiçado (GWW, $r = -0,238$; $p = 0,021$), sugerindo que níveis mais elevados de PTH estão associados a uma menor ineficiência miocárdica (tabela 15).

Tabela 14 - Associação dos parâmetros da função global longitudinal *strain* e trabalho do miocárdio com os níveis do PTH de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH

Variáveis	Geral (N = 94)	PTH Até 259 (N = 31)	PTH De 260 a 835 (N = 32)	PTH > 835 (N = 31)	p
Strain longitudinal global					
Média ± dp	17,4 ± 3,5	17,9 ± 2,6	16,3 ± 4,1	18,1 ± 3,4	0,090 ^a
GWI (mmHg%)					
Média ± dp	2490 ± 730	2572 ± 588	2167 ± 684	2497 ± 851	0,062 ^a
GCW (mmHg%)					
Média ± dp	2587 ± 751	2719 ± 621	2335 ± 680	2716 ± 885	0,063 ^a
GWW (mmHg%)					
Mediana	163	183	161	137	0,101 ^a
(P ₂₅ – P ₇₅)	(106 – 215)	(154 – 230)	(98 – 240)	(68 – 191)	
GWE (mmHg%)					
Mediana	94	92 ^c	93 ^{cd}	95 ^d	0,015^b
(P ₂₅ – P ₇₅)	(91 – 95)	(91 – 95)	(89 – 95)	(93 – 96)	

^a ANOVA; ^b Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis; * Nas diferenças significativas, grupos com letras diferentes apresentaram diferença significativas no pós-teste;

GWI= Índice de trabalho global; GWC=Trabalho construtivo global; GWW= Trabalho desperdiçado global; GWE= Eficiência do trabalho miocárdico.

Tabela 15 - Correlação entre o *Strain* longitudinal global , parâmetros de trabalho miocárdico com os níveis de PTH em pacientes com HPTS e DRC em hemodiálise

Variáveis	Geral (N = 94)	Coefficiente de correlação ®	p
<i>Strain</i> longitudinal global		0,090	0,388
GWI (mmHg%)		-0,084	0,421
GCW (mmHg%)		-0,055	0,596
GWW (mmHg%)		-0,238	0,021
GWE (mmHg%)		0,267	0,009

Correlação de Spearman entre os níveis de PTH e os parâmetros de função cardíaca, incluindo *strain* longitudinal global, GWC=Trabalho construtivo global; GWW= Trabalho desperdiçado GLOBAM; GWE= Eficiência do trabalho miocárdico. Houve correlações significativas com o GWW (p=0,021) e o GWE (p=0,009).

Figura 9 - Correlação entre os níveis de paratormônio (PTH, pg/mL) e a trabalho miocárdio desperdiçado GWW (mmHg%) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise

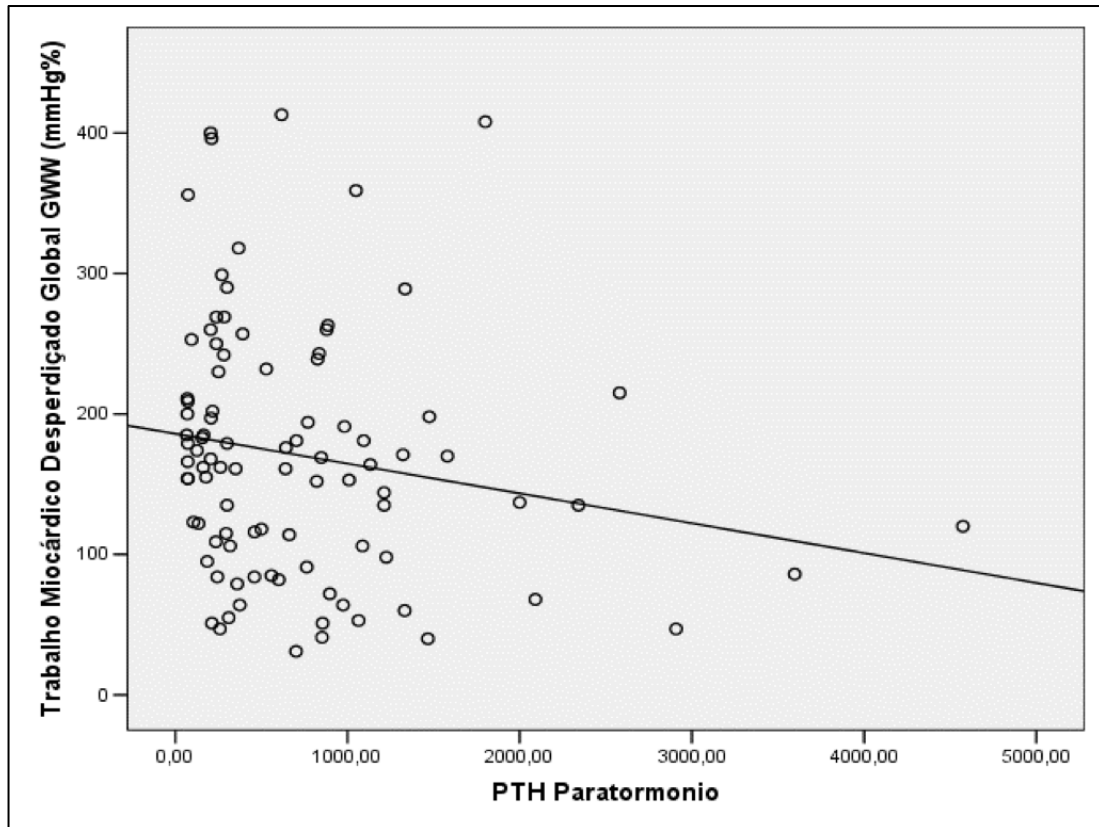


Gráfico de dispersão mostrando a correlação negativa entre os níveis de PTH e o Trabalho Desperdiçado Global (GWW) ($r = -0,238$; $p = 0,021$), indicando que maiores níveis de PTH estão associados a uma menor ineficiência miocárdica em pacientes com HPTS.

Figura 10 - Correlação entre os níveis de paratormônio (PTH, pg/mL) e a Eficiência do Trabalho Miocárdico Global (GWE) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC em hemodiálise

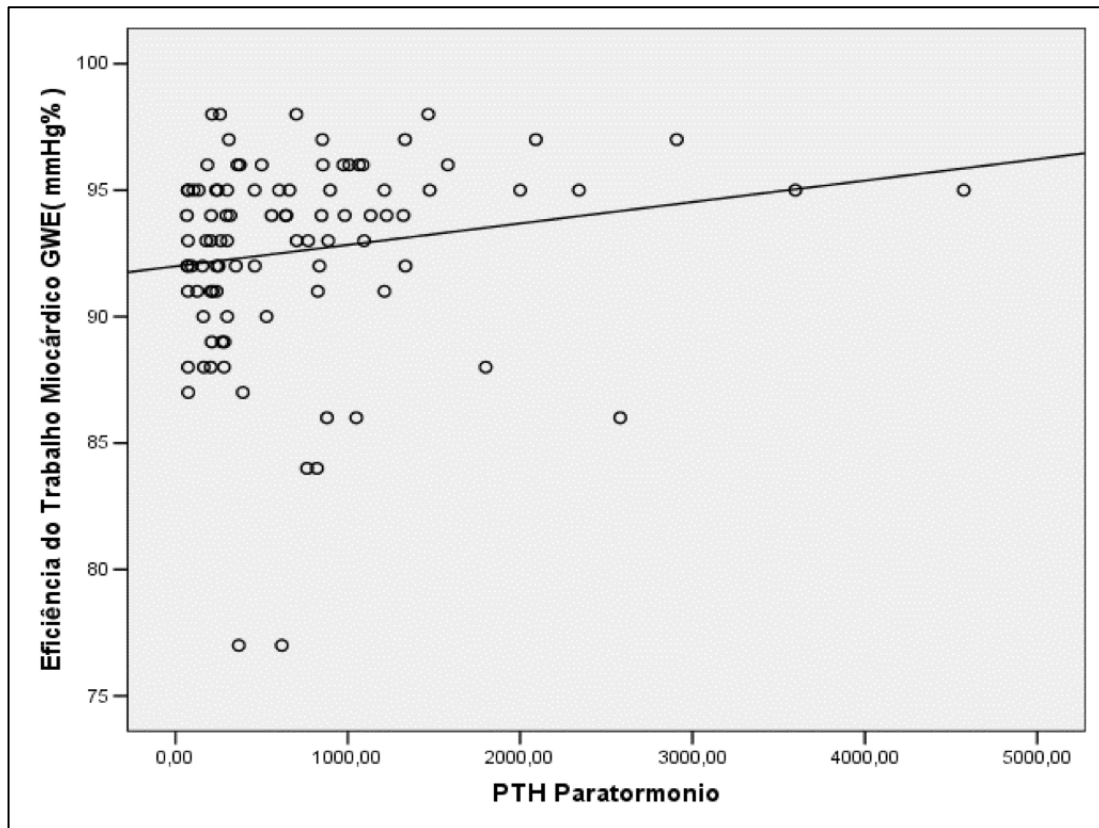


Figura 10. Gráfico de dispersão demonstrando a correlação positiva significativa entre os níveis de PTH e a Eficiência do Trabalho Miocárdico (GWE) ($r = 0,267$; $p = 0,009$), sugerindo que níveis mais elevados de PTH estão associados a uma maior eficiência no trabalho cardíaco em pacientes com HPTS.

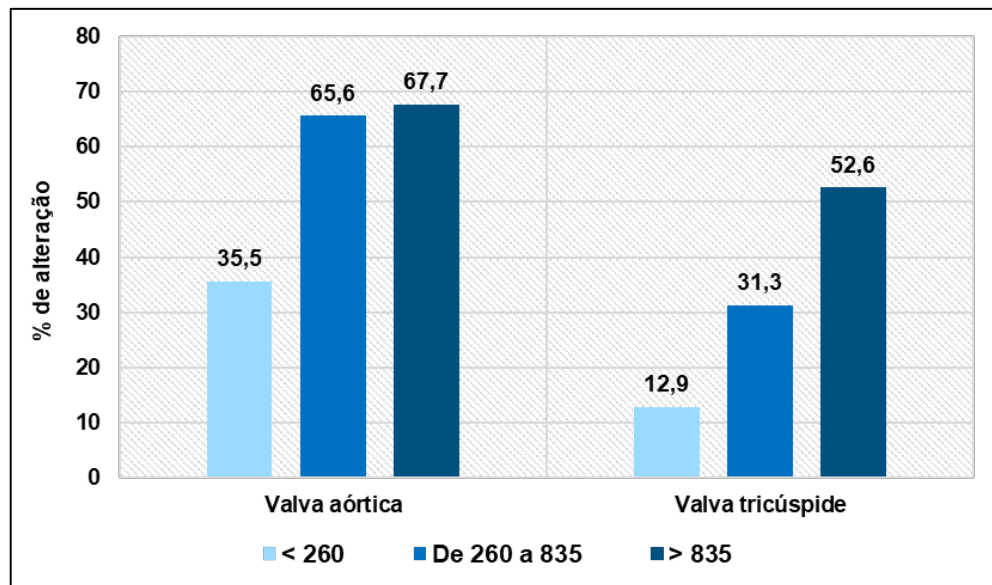
6.6 OUTRAS VARIÁVEIS OBTIDAS PELO ECOCARDIOGRAMA

Outras alterações complementares são apresentadas na tabela 16, no qual se observou uma associação significativa ($p < 0,001$) da presença de calcificação das valvas e níveis elevados de PTH, onde observou-se maior porcentagem de calcificação valvar. Nos demais achados do ecocardiograma não houve associação com os níveis de PTH.

Tabela 16 - Outras medidas do ecocardiograma com os níveis do PTH em de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise e de acordo com os tercís de valores de PTH

Variáveis	Geral (N = 94)	PTH Até 259 (N = 31)	PTH De 260 a 835 (N = 32)	PTH > 835 (N = 31)	P
Geometria do VE					0,874 ^c
Normal	21 (22,3%)	9 (29%)	6 (18,7%)	6 (19,3%)	
Remodelamento concêntrico	10 (10,6%)	3 (9,7%)	5 (15,6%)	2 (6,4%)	
Hipertrofia concêntrica	37 (39,4%)	12 (38,7%)	13 (40,6%)	12 (38,7%)	
Hipertrofia excêntrica	26 (27,7%)	7 (22,6%)	8 (25%)	11 (35,5%)	
Disfunção diastólica do VE					0,742 ^c
Normal	16 (17,0%)	6 (19,7%)	4 (12,5%)	6 (19,4%)	
Alterada	78 (83,0%)	25 (80,6%)	28 (87,5%)	25 (80,6%)	
Contratilidade do VE					0,991 ^b
Normal	72 (77,4%)	24 (77,4%)	25 (78,1%)	23 (76,7%)	
Alterada	21 (22,6%)	7 (22,6%)	7 (21,9%)	7 (23,3%)	
Alterações de contratilidade do VE					0,629 ^c
Normal	72 (77,4%)	23 (76,7%)	25 (78,1%)	24 (77,4%)	
Hipocinesia segmentar	7 (7,5%)	4 (13,3%)	1 (3,1%)	2 (6,4%)	
Hipocinesia difusa	9 (9,7%)	1 (3,3%)	4 (12,5%)	4 (12,9%)	
Acinesia	5 (5,4%)	2 (6,7%)	2 (6,2%)	1 (3,2%)	
Hipertensão pulmonar					0,600 ^c
Não	79 (84,0%)	28 (90,3%)	26 (81,2%)	25 (80,6%)	
Sim	15 (16,0%)	3 (9,7%)	6 (18,7%)	6 (19,4%)	
Calcificação das valvas					0,002 ^b
Não	80 (85,1%)	31 (100%)	27 (84,4%)	22 (71%)	
Sim	14 (14,9%)	0 (0%)	5 (15,6%)	9 (29%)	
Grau de acometimento da valva mitral					0,232 ^b
Normal	10 (10,6%)	3 (9,7%)	3 (9,4%)	4 (12,9%)	
Discreto refluxo	73 (77,7%)	27 (87,1%)	22 (68,7%)	24 (77,4%)	
Moderado refluxo	11 (11,7%)	1 (3,2%)	7 (21,9%)	3 (9,7%)	
Grau de acometimento da valva aorta					0,119 ^c
Normal	40 (42,6%)	19 (61,3%)	11 (34,4%)	10 (32,3%)	
Discreto refluxo	49 (52,1%)	10 (32,3%)	19 (59,4%)	20 (64,5%)	
Moderado refluxo	3 (3,2%)	1 (3,2%)	2 (6,2%)	0 (0%)	
Grave refluxo	2 (2,1%)	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (3,2%)	
Aorta torácica					0,148 ^c
Normal	84 (10,6%)	30 (96,8%)	26 (81,2%)	28 (90,3%)	
Alterada	10 (89,4%)	1 (3,2%)	6 (18,7%)	3 (9,7%)	
Pericárdio					1,000 ^c
Normal	91 (96,8%)	30 (96,8%)	31 (96,9%)	30 (96,8%)	
Derrame discreto	2 (2,1%)	0 (0%)	1 (3,1%)	1 (3,2%)	
Derrame moderado	1 (1,1%)	1 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Insuficiência mitral					0,729 ^b
Sim	76 (83,5%)	24 (82,8%)	28 (87,5%)	24 (80,0%)	
Não	15 (16,5%)	5 (17,2%)	4 (12,5%)	6 (20,0%)	

^b Teste qui-quadrado de Pearson; ^c Teste exato de Fisher. VE=ventrículo esquerdo.

Figura 11 - Alterações das valvas cardíacas conforme os tercis

6.7 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS INDEPENDENTEMENTE CORRELACIONADAS AOS NÍVEIS DE PTH

Entre as variáveis que apresentaram significância estatística na análise bivariada, foi estimada a razão de chance (OR) para cada uma das alterações ecocardiográficas, de forma independente, ajustadas pela variável tempo de hemodiálise, considerando a variável PTH como exposição. Para as medidas do ecocardiograma categorizadas em normal ou alterada foi aplicado um modelo de regressão linear para a estimativa da OR para medir a chance de alteração da medida ecocardiográfica com o aumento das faixas do PTH.

Para as medidas do ecocardiograma quantitativas foi aplicado um modelo de regressão linear para a estimativa dos coeficientes do modelo, que estima uma variação média da medida analisada com o aumento do PTH, seja o PTH analisado de forma quantitativa, onde se estima a variação média da medida do ecocardiograma para cada aumento de 100 unidades de PTH, ou seja o PTH categorizado, que estima a variação média entre as categorias do PTH tendo como referência o PTH abaixo de 260.

Tabela 17 - Análise multivariada por regressão logística da associação das medidas do ecocardiograma com os níveis do PTH em de 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise ajustados pelos potenciais fatores de confusão

Medidas do ecocardiograma	OR (IC95%)*	p-valor
Parâmetros funcionais		
Valva aórtica alterada		
PTH (pg/mL)		
< 260	Referência	-
De 260 a 835	3,12 (1,08 – 9,00)	0,035
> 835	3,14 (1,06 – 9,30)	0,038
Valva tricúspide alterada		
PTH (pg/mL)		
< 260	Referência	-
De 260 a 835	2,67 (0,71 – 9,97)	0,143
> 835	6,07 (1,67 – 22,0)	0,006

* OR ajustada pelas medidas do tempo de hemodiálise.

Após o ajuste multivariado, pacientes com PTH entre 260 e 835 tiveram 3,12 vezes maior chance de ter alteração funcional de valva aórtica quando comparado aos pacientes com PTH abaixo de 260, assim como pacientes com PTH maior que 835 tiveram 3,14 vezes maior chance de ter alteração funcional de valva aórtica quando comparado aos pacientes com PTH abaixo de 260, tabela 17.

Quanto às alterações funcionais na valva tricúspide, houve significância estatística para um aumento da chance de alteração entre os pacientes com PTH acima 835 (pg/mL), onde se estimou uma OR igual a 6,07 ou seja, pacientes com PTH acima de 835 tem 6 vezes maior chance de ter alteração funcional de valva tricúspide quando comparado aos pacientes com PTH abaixo de 260 (pg/mL).

A tabela 18 apresenta as medidas quantitativas do ecocardiograma que permaneceram para o ajuste multivariado. Observa-se que a cada aumento de 100 unidades do PTH há uma redução média significativa de 0,21 mm no diâmetro do VD, e estimando essa redução baseada nas categorias do PTH, houve significância estatística entre os pacientes com PTH acima de 835 (pg/mL), com redução média de 3,32mm em comparação com os pacientes com PTH abaixo de 260 (pg/mL).

No que se refere a medida do E Mitral, a associação foi limítrofe, apontando um aumento média do E-Mitral de 0,88 cm/s a cada aumento de 100 unidade de PTH, assim como um aumento médio de 14,8 cm/s entre os pacientes com PTH acima de 835, em comparação com os pacientes com PTH abaixo de 260 (pg/mL).

Comportamento semelhante foi observado na medida do E-Septal, com aumento significativo de 0,07 cm/s na média da medida com o aumento de 100 unidades do PTH, ou um aumento com significância estatística limítrofe quando analisado com o PTH categorizado, com aumento médio de 0,93 cm/s entre os pacientes com PTH acima de 835, em comparação com os pacientes com PTH abaixo de 260 (pg/mL), após ajuste multivariado ($p = 0,099$).

Quanto ao parâmetro do trabalho do miocárdio, representado pela variável GWE, houve uma associação limítrofe na análise categorizada do PTH, no qual houve um aumento médio de 1,82 mmHg% quando o PTH esteve acima de 835, em comparação com o grupo de pacientes com PTH abaixo de 260.

Tabela 18 - Análise multivariada por regressão linear da associação das medidas do ecocardiograma com os níveis do PTH em 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise ajustados pelos potenciais fatores de confusão

Medidas do ecocardiograma	β (IC95%)*	p-valor
Parâmetros estruturais		
Diâmetro do VD		
PTH Quantitativo**	-0,21 (-0,37 a -0,05)	0,012
PTH		
< 260	Referência	-
De 260 a 835	-1,22 (-4,27 a 1,84)	0,430
> 835	-3,32 (-6,43 a -0,21)	0,037
Parâmetros da função sistólica do ventrículo esquerdo		
E Mitrál		
PTH Quantitativo**	0,88 (-0,03 a 1,79)	0,058
PTH		
< 260	Referência	-
De 260 a 835	0,94 (-15,9 a 17,8)	0,912
> 835	14,8 (-2,43 a 32,0)	0,064
E Septal		
PTH Quantitativo	0,07 (0,01 a 0,13)	0,017
PTH		
< 260	Referência	-
De 260 a 835	-0,41 (-1,44 a 0,61)	0,429
> 835	0,93 (-0,18 a 2,04)	0,099
Parâmetros do trabalho do miocárdio		
GWE (mmHg%)		
PTH Quantitativo	0,09 (0,02 a 0,21)	0,114
PTH		
< 260	Referência	-
De 260 a 835	-0,72 (-2,68 a 1,24)	0,467
> 835	1,82 (-0,28 a 3,92)	0,089

* OR ajustada pelas medidas do tempo de hemodiálise; **Variação a cada aumento de 100 unidades do PTH.

6.8 ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS E MASSA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

Entre os fatores clínicos e laboratoriais determinantes do IMVE, observou-se associação com o sexo, a cor da pele, com um maior índice entre os que se declararam pretos, e correlação estatisticamente significativa com IMC, no qual um maior IMC relacionado com menor índice de massa do VE por peso. Houve correlação significativa com a pressão sistólica e diastólica, no qual maiores valores foram relacionados a um aumento do IMVE. Na correlação com as variáveis laboratoriais, os níveis de colesterol e triglicerídeo estiveram correlacionados de forma significativa com relação inversa, ou seja, um maior nível de colesterol e triglicerídeo relacionado com menor índice de massa VE por peso.

Tabela 19 - Associação do IMVE e as características clínicas e laboratoriais dos 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em hemodiálise

Variáveis	IMVE (g/m ²)	p-valor
Sexo		
Masculino 50(94,3%) HVE		0,009
Feminino 31 (75,6%) HVE		
Cor		
Parda	123,1 (101,7 – 154,5)	0,029
Preta	155,8 (132,0 – 178,4)	
Branca	117,5 (103,1 – 142,2)	
Idade (em anos) ^d	-0,191	0,065
IMC (kg/m ²) ^d	-0,242	0,019
M2 ^d	-0,055	0,597
Tempo de hemodiálise (em meses) ^d	-0,020	0,845
Etiologia		
HAS	128,5 (106,7 – 168,3)	
DM	126,0 (94,7 – 146,2)	
Outras	114,2 (90,0 – 127,3)	
PAS (mmHg) ^d	0,256	0,013
PAD (mmHg) ^d	0,264	0,010
Variáveis laboratoriais^d		
Hemoglobina	-0,292	0,004
Cálcio (mg/dL)	0,024	0,821
Fósforo (mg/dL)	0,033	0,751
Produto Ca x P	0,017	0,873
Potássio (nmol/L)	0,171	0,100
Ureia pré-hemodiálise	0,034	0,742
Ureia pós-hemodiálise	0,019	0,856
Creatinina	0,121	0,244
Glicemia (mg/dL)	0,120	0,250
Colesterol total (mg/dL)	-0,228	0,028
Triglicerídeo (mg/dL)	-0,358	0,000
Fosfatase alcalina (U/L)	0,021	0,841

^a Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis; ^d Coeficiente de correlação de Spearman (p-valor); IMC=índice de massa corpórea. PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica.

Tabela 20 mostra que o IMVE tem correlações negativas significativas com o strain longitudinal global ($r = -0,449$; $p < 0,001$) e a fração de ejeção ($r = -0,312$; $p = 0,002$), indicando piora da função contrátil e sistólica com o aumento da massa ventricular. O índice de trabalho miocárdico global (GWI) e o trabalho construtivo global (GCW) apresentaram correlações negativas limítrofes ($p = 0,053$ e $p = 0,050$, respectivamente), sugerindo uma possível tendência de redução do trabalho contrátil. Já o trabalho desperdiçado (GWW) e a eficiência do trabalho miocárdico (GWE) não mostraram correlações significativas com o IMVE.

Tabela 20 - Correlação entre o IMVE o Strain longitudinal global, fração de ejeção, parâmetros do trabalho miocárdico

Ecocardiografia	Spearman's rho	p-valor
Strain longitudinal global	-0,449	<0,001
GWI (mmHg%)	-0,200	0,053
GCW (mmHg%)	-0,203	0,050
GWW (mmHg%)	0,084	0,420
GWE (mmHg%)	-0,176	0,090
Fração de ejeção	-0,312	0,002

GWI = Índice de Trabalho Miocárdico Global; GCW = Trabalho de Contração Miocárdica Global; GWW = Trabalho Miocárdico Desperdiçado Global; GWE = Eficiência do Trabalho Miocárdico Global; *Strain* longitudinal global = Deformação Longitudinal Global

6.9 ANÁLISE DOS ESCORES DE QUALIDADE DE VIDA E NÍVEIS DE PTH

Analisando a associação do escore de qualidade de vida dos pacientes para cada um dos domínios do questionário e os níveis de PTH, observou-se uma associação estatisticamente significativa ($p < 0.05$) com os domínios de capacidade funcional e dor, no qual se observa uma menor média do escore com o aumento da categoria do PTH, indicando uma pior qualidade de vida no tercil de pacientes com PTH acima de 835 (tabela 17).

Tabela 21 - Associação do escore de qualidade de vida com os níveis do PTH em pacientes hemodialisados

Variáveis		P ^a
Capacidade funcional	-0,414	< 0,001
Limitação por aspecto físico	-0,200	0,054
Dor	-0,310	0,002
Estado geral de saúde	-0,050	0,631
Vitalidade	-0,159	0,125
Aspectos sociais	-0,084	0,418
Limitação por aspectos emocionais	-0,012	0,912
Saúde mental	0,068	0,513
Componente físico (PCS)	-0,361	< 0,001

Correlação de Spearman entre os níveis de PTH e os domínios de qualidade de vida avaliados pelo questionário SF-36 em pacientes com HPTS e DRC em hemodiálise. As variáveis incluem Vitalidade, PCS (Componente Físico), MCS (Componente Mental), Capacidade Funcional, Limitação por Aspectos Físicos, Dor, Estado Geral de Saúde, Aspectos Sociais, Limitação por Aspectos Emocionais e Saúde Mental

Na análise do escore geral de qualidade de vida no que se refere ao componente físico, houve associação estatisticamente significativa ($p = 0,015$), no qual observa-se que há uma redução do escore no tercil de maior PTH (média do escore de 36,5 pontos) quando comparados ao tercis de PTH menor que 260 pg/ml e de 260 a 835 pg/ml, que apresentaram, respectivamente, média de 49,2 e 40,2 pontos. No componente mental não houve associação significativa ($p = 0,444$) em relação aos níveis de PTH (tabela 22).

Tabela 22 - Associação do escore de qualidade de vida com os níveis do PTH em pacientes hemodialisados

Variáveis	Geral (N = 94)	PTH Até 259 (N = 31)	PTH De 260 a 835 (N = 32)	PTH > 835 (N = 31)	P ^a
Capacidade funcional					
Média $\pm$ dp	51,2 $\pm$ 26,3	61,6 $\pm$ 22,3 ^b	52,9 $\pm$ 27,8 ^b	38,9 $\pm$ 24,0 ^c	0,002
Limitação por aspecto físico					
Mediana (IIQ)	0 (0 – 25)	0 (0 – 50)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,071
Dor					
Média $\pm$ dp	60,1 $\pm$ 26,7	68,3 $\pm$ 25,7 ^b	60,4 $\pm$ 25,3 ^{b c}	51,6 $\pm$ 27,3 ^c	0,046
Estado geral de saúde					
Média $\pm$ dp	41,0 $\pm$ 16,9	41,7 $\pm$ 15,9	38,9 $\pm$ 18,7	42,5 $\pm$ 16,1	0,669
Vitalidade					
Média $\pm$ dp	53,1 $\pm$ 20,6	55,3 $\pm$ 19,9	51,7 $\pm$ 21,9	52,2 $\pm$ 20,4	0,761
Aspectos sociais					
Média $\pm$ dp	64,2 $\pm$ 27,2	67,3 $\pm$ 29,2	61,2 $\pm$ 27,6	64,1 $\pm$ 25,1	0,671
Limitação por aspectos emocionais					
Mediana (IIQ)	33 (0 – 67)	33,3 (0 – 67)	0 (0 – 33,3)	33,3 (0 – 66,6)	0,149
Saúde mental					
Média $\pm$ dp	68,3 $\pm$ 20,9	64,8 $\pm$ 22,4	69 $\pm$ 21,9	71,2 $\pm$ 18,4	0,472
Componente físico (PCS)					
Média $\pm$ dp	41,9 $\pm$ 18,0	49,2 $\pm$ 17,7 ^b	40,2 $\pm$ 17,8 ^b	36,5 $\pm$ 16,5 ^c	0,015
Componente mental (MCS)					
Média $\pm$ dp	54,5 $\pm$ 19,1	56,3 $\pm$ 20,6	50,9 $\pm$ 19,2	56,3 $\pm$ 17,7	0,444

^a ANOVA – Pós-teste de Bonferroni. * Nas diferenças significativas, grupos com letras diferentes apresentaram diferença significativas no pós-teste

Tabela 22 analisa a correlação entre os níveis de PTH e os parâmetros de qualidade de vida, destacando correlações estatisticamente significativas com o componente físico (PCS) ($r = -0,361$, $p < 0,001$), capacidade funcional ($r = -0,414$, $p < 0,001$) e dor ($\rho = -0,310$, $p = 0,002$). Essas correlações indicam que níveis mais elevados de PTH estão associados a pior percepção da saúde física, redução na capacidade funcional e maior percepção de dor. Não foram observadas correlações significativas com outros aspectos, como saúde mental, estado geral de saúde ou aspectos emocionais.

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

7.1 INTRODUÇÃO

Em nosso estudo, inédito no Brasil, e apenas com um estudo parcialmente semelhante na literatura, avaliamos por ecocardiograma bidimensional com *Speckle-tracking*, as alterações estruturais e funcionais do coração em pacientes com hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica em tratamento por hemodiálise.

A população geral estudada foi composta de 56,4% de homens, a maioria de pardos (60,7%), com uma média de idade de $45,5 \pm 11,8$ anos. A hipertensão arterial foi a principal causa etiológica da insuficiência renal crônica em 73,4% dos casos, seguida pelo diabetes mellitus, responsável por 20,2% dos pacientes. Esses resultados estão em consonância com os dados da literatura, que mostram que a hipertensão e o diabetes são as principais causas da doença renal crônica (DRC) em estágio avançado, conforme apontado pelas diretrizes KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) e KDOQI ^(57, 58) e também as causas mais comuns da progressão da DRC ⁽¹⁾. A hipertensão não tratada e não controlada está fortemente associada à progressão da doença renal, contribuindo por uma parcela considerável de pacientes em tratamento por dialise, enquanto o diabetes, principalmente o tipo 2, é responsável pela maioria dos casos de insuficiência renal em pacientes que requerem terapia de substituição renal.

Similarmente, as diretrizes da KDOQI (*Kidney Disease Outcomes 121318Quality Initiative*) também ressaltam a hipertensão e o diabetes mellitus como as principais causas da DRC ⁽⁵⁸⁾. Estima-se que cerca de 40% dos pacientes em diálise tenham como causa subjacente o diabetes mellitus, com a hipertensão representando uma porcentagem similar ⁽⁵⁸⁾. Esses achados suportam a importância do controle dessas condições para retardar

a progressão da doença renal e melhorar os desfechos em pacientes com DRC.

Embora o impacto do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) na DRC sobre o sistema cardiovascular seja amplamente reconhecido, os estudos disponíveis apresentam resultados contraditórios, especialmente em relação ao remodelamento cardíaco. As fases iniciais e avançadas do HPTS ainda carecem de uma investigação mais aprofundada quanto à sua influência nos parâmetros cardíacos avançados, como o *strain* miocárdico e o trabalho cardíaco. Essa lacuna de conhecimento reforça a necessidade de novos estudos que explorem essa correlação de maneira mais detalhada, permitindo o desenvolvimento de estratégias clínicas mais precisas e eficazes para o manejo cardiovascular em pacientes com HPTS e DRC.

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a correlação entre os níveis de PTH e as alterações das propriedades estruturais e funcionais do coração em pacientes com DRC em estágio V em tratamento por hemodiálise. Este estudo incluiu 94 pacientes com DRC em hemodiálise submetidos a exames ecocardiográficos-2D com análise de imagens *por Speckle tracking*, realizadas por um único examinador, garantindo a padronização do procedimento e evitando o viés de conhecimento prévio dos níveis de PTH. A amostra foi subdividida em três grupos com base nos tercís de PTH (primeiro tercil: <260 pg/mL, segundo tercil: 260-835 pg/mL, terceiro tercil: >835 pg/mL), permitindo uma análise comparativa da influência do PTH sobre as propriedades estruturais e funcionais do coração.

Foram avaliados parâmetros ecocardiográficos avançados, como o *strain* longitudinal global (GLS) e índices de trabalho miocárdico (GWE, GWW, GWI e GWC), que permitiram a detecção de alterações subclínicas na função cardíaca, não identificadas por medições convencionais, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Os resultados deste estudo fornecem novos insights sobre a relação entre o PTH e a mecânica cardíaca em pacientes com DRC, especialmente no que diz respeito às alterações subclínicas da função cardíaca, muitas vezes não detectadas por parâmetros ecocardiográficos

convencionais. Dada a escassez de dados detalhados sobre a interação entre PTH, o *strain* e o trabalho miocárdico, esta pesquisa busca fornecer evidências que possam fundamentar futuras estratégias terapêuticas para mitigar as complicações cardiovasculares em pacientes com DRC.

7.2 PTH E DISTÚRPIO MINERAL E ÓSSEO (DMO)

Em nosso estudo, encontramos uma correlação significativa entre os níveis de PTH e o tempo de hemodiálise ($r = 0,319$). O tempo mediano de hemodiálise aumenta de forma progressiva entre os grupos com níveis crescentes de PTH, sendo de 4,8 meses (IIQ: 2,4–9,6) no grupo com PTH até 260 pg/mL, 7,2 meses (IIQ: 4,8–13,2) no grupo com PTH entre 260 e 835 pg/mL, e 9,6 meses (IIQ: 7,2–21,6) no grupo com PTH superior a 835 pg/mL. Isso sugere que, quanto maior o tempo de terapia dialítica, maior a tendência de aumento dos níveis de PTH, reforçando o papel do tempo de hemodiálise na progressão do HPTS.

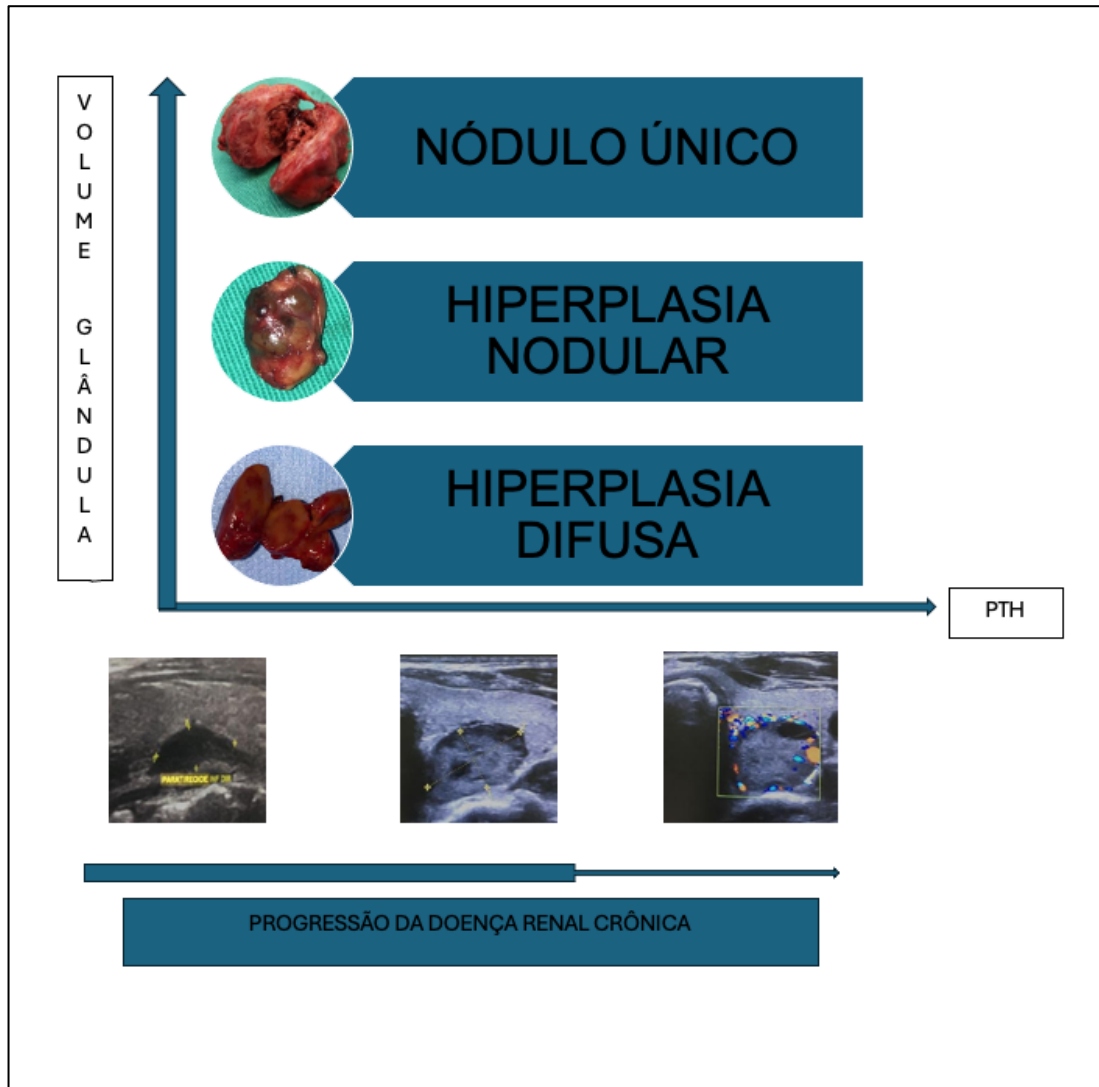
Esse processo é marcado pela transformação progressiva da hiperplasia difusa em hiperplasia nodular, à medida que a função renal diminui e o tempo de diálise aumenta ⁽⁵⁹⁾. Inicialmente, a redução da produção de vitamina D ativa (calcitriol), junto com a retenção de fosfato e a diminuição da excreção de cálcio, leva a um aumento da secreção de PTH pelas glândulas paratireoides, resultando em hiperplasia difusa ⁽⁶⁰⁾. No entanto, com o tempo, a hiperplasia nodular se instala, levando a um crescimento descontrolado das glândulas, com nódulos monoclonais que são menos sensíveis ao receptor de vitamina D (VDR) e ao receptor sensível ao cálcio (CaSR) ^(59, 61).

A transição da hiperplasia difusa para a nodular é um fenômeno avançado que ocorre em pacientes com DRC estágio V, especialmente aqueles com tempo prolongado de hemodiálise. Essa hiperplasia nodular é exacerbada pela ativação de fatores de crescimento, como o TGF- α , que contribuem para a resistência ao tratamento com vitamina D ativa ⁽⁶¹⁾. Drüeke (2021) também destaca que a hiperplasia nodular é um fator chave na

resistência ao tratamento medicamentoso, uma vez que os nódulos aumentam de tamanho e encapsulam, tornando-se refratários ao controle clínico ⁽⁵⁹⁾.

Além disso, o tamanho da glândula paratireoide é um marcador importante de resistência ao tratamento. Glândulas com mais de 0,5 cm³ ou diâmetro superior a 1 cm são compostas principalmente por tecido nodular, o que leva a uma menor resposta a tratamentos convencionais, como os calcimiméticos ⁽⁶⁰⁾. Drüeke (2021) enfatiza que pacientes com glândulas maiores são candidatos a intervenções cirúrgicas, como a paratireoidectomia, devido à ineficácia do tratamento clínico para controlar os níveis de PTH em estágios avançados da DRC ⁽⁵⁹⁾.

Figura 12 - Essa figura mostra o efeito do agravamento da doença renal crônica e a repercussão estrutural e hormonal das glândulas paratireoides



No presente estudo, observou-se uma correlação negativa significativa entre os níveis de paratormônio (PTH) e a hemoglobina, resultado que também foi corroborado pela análise comparativa entre os grupos. Os níveis de hemoglobina reduziram progressivamente à medida que os níveis de PTH aumentaram, de tal forma que o tercil superior de PTH exibiu os menores valores médios de hemoglobina ($9,95 \pm 2$ g/dL), enquanto o tercil inferior registrou valores mais elevados ($11,63 \pm 2$ g/dL), resultando em uma diferença estatisticamente significativa.

Os menores valores de hemoglobina em pacientes com níveis mais elevados de PTH sugerem um impacto negativo do PTH na regulação da anemia em pacientes com DRC. Além disso, verificou-se que 92,9% dos pacientes estavam em tratamento com eritropoetina para manejo da anemia, uma condição amplamente associada à deficiência de produção endógena de eritropoetina característica da DRC.

Esses achados são consistentes com o estudo de Pinem et al. ⁽⁶²⁾, que aponta que o PTH elevado está relacionado à anemia por meio de mecanismos como resistência à eritropoetina e fibrose medular, os quais contribuem para o agravamento do quadro clínico. Tal associação reforça a importância do controle adequado dos níveis de PTH não apenas para mitigar complicações ósseas e cardiovasculares, mas também para melhorar a eficácia do tratamento da anemia em pacientes com DRC ⁽⁶²⁾.

Observou-se uma correlação negativa entre o IMVE e a hemoglobina, indicando que níveis mais elevados de massa ventricular estão associados a menores níveis de hemoglobina. Esse resultado está em consonância com a literatura, que aponta a anemia como um fator relevante para a hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com DRC, em decorrência da sobrecarga de volume e do aumento do trabalho cardíaco.

Entre as variáveis com correlações significativas, a uréia pré-hemodiálise apresentou um aumento significativo no tercil superior, com diferença estatisticamente significativa em relação ao tercil inferior, conforme ilustrado na Figura 3. A creatinina também mostrou uma diferença significativa entre os grupos, sendo mais elevada nos tercil intermediário e superior, sugerindo uma associação de valores mais altos de creatinina com níveis mais elevados de PTH ⁽⁶⁴⁾.

Na presente análise, foi observada uma correlação positiva significativa entre os níveis de PTH e fosfatase alcalina, indicando que pacientes com níveis mais elevados de PTH apresentam também maior atividade de fosfatase alcalina. Essa relação é refletida pelos valores mais altos de fosfatase alcalina no tercil superior de PTH, sugerindo um aumento na

atividade osteoblástica e maior turnover ósseo em pacientes com hiperparatireoidismo secundário.

A fosfatase alcalina é amplamente reconhecida como um marcador essencial do remodelamento ósseo, estando diretamente associada à reabsorção óssea estimulada pelo PTH. Como descrito por Sardiwal et al. ⁽⁶⁵⁾, a fosfatase alcalina é um indicador importante nas alterações ósseas observadas em pacientes com DRC-MBD (Distúrbios Minerais e Ósseos da Doença Renal Crônica). Níveis elevados de PTH promovem um aumento na reabsorção óssea, que, por sua vez, resulta em maior liberação de fosfatase alcalina pelos osteoblastos ⁽⁶⁵⁾.

7.3 PTH E ALTERAÇÕES DAS PROPRIEDADES FUNCIONAIS E ESTRUTURAIS DO CORAÇÃO PELO SPECKLE TRACKING

7.3.1 Anormalidades valvares e hipertrofia ventricular esquerda

As alterações ecocardiográficas mais significativas encontradas na população geral dos 94 pacientes com hiperparatireoidismo secundário a DRC em hemodiálise são relacionadas as anormalidades funcionais e estruturais das valvas cardíacas, incluindo calcificação e a hipertrofia ventricular esquerda. As calcificações vasculares e miocárdicas, e a HVE podem aumentar o risco de complicações nesta população, como tem sido evidenciado por alguns estudos.

Do total de pacientes, quase a totalidade apresentava alteração funcional da valva mitral (maioria refluxo discreto), 56% algum grau de disfunção da valva aórtica e 32% na valva tricúspide. Alteração estrutural, sobretudo espessamento, foi encontrado em cerca de 90% dos pacientes nas valvas mitral e aórtica. Cerca de 25% dos pacientes apresentavam calcificação valvar.

Tem que ser destacado que nosso estudo identificou maior porcentagem de calcificação das valvas cardíacas e maiores alterações

estruturais e funcionais das valvas aórtica e tricúspide em pacientes no tercil superior de PTH, salientando o papel da gravidade do HPTS nestes achados. A análise de regressão logística reforçou o dado, mostrando um risco elevado de disfunção valvar, especialmente nas valvas aórtica e tricúspide, em pacientes com PTH mais alto, mesmo após o ajuste pelo tempo de hemodiálise. Especificamente, os pacientes com níveis de PTH entre 260 e 835 pg/mL apresentaram um risco três vezes maior de alteração funcional da valva aórtica, enquanto aqueles com PTH acima de 835 pg/mL apresentaram um risco seis vezes maior de alteração funcional da valva tricúspide.

Estudos têm demonstrado que, à medida que a função renal se deteriora, pacientes em hemodiálise apresentam maior risco de calcificação vascular, exacerbada pelos distúrbios do metabolismo mineral ⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾.

A calcificação vascular é uma complicação comum em pacientes com DRC, especialmente naqueles com HPTS grave. A deposição de cálcio nos vasos sanguíneos e nas válvulas cardíacas é exacerbada pelos níveis elevados de PTH, cálcio e fósforo, resultando em maior rigidez arterial e aumento do risco de eventos cardiovasculares ⁽⁶⁸⁾.

Henning et al. ⁽⁶⁹⁾ foi um dos pioneiros ao relatar casos de calcificação miocárdica fatal em pacientes com DRC. A relação entre o excesso de paratormônio (PTH) e a calcificação miocárdica abriu caminho para investigações subsequentes, que identificaram o HPTS como um fator chave nas complicações cardiovasculares em pacientes renais. Os mecanismos que ligam o HPTS à calcificação vascular incluem a ativação de osteoblastos vasculares e a inibição da proteína fetuína-A, uma potente inibidora da calcificação, exacerbada pelo PTH elevado ⁽⁷⁰⁾. A redução nos níveis de fetuína-A foi correlacionada com um aumento na calcificação arterial em pacientes com DRC, indicando que o controle do PTH pode ter um papel preventivo na redução da progressão das calcificações ⁽⁷¹⁾.

Estudos têm demonstrado que a presença de calcificação vascular está associada a um risco elevado de mortalidade por todas as causas em pacientes em diálise ⁽⁷²⁾. Por outro lado, a calcificação miocárdica, em

particular, associada ao hiperparatireoidismo secundário (HPTS), desempenha um papel fundamental no aumento do risco cardiovascular nesses indivíduos ⁽⁷³⁻⁷⁴⁾. Portanto, estratégias preventivas focadas na detecção precoce dessas alterações poderiam mitigar o impacto da DCV em pacientes com DRC, especialmente aqueles em diálise prolongada.

Outro achado importante na população geral dos pacientes com HPTs a DRC em hemodiálise estudados foi a presença de hipertrofia ventricular esquerda em quase 90% dos pacientes, não havendo diferenças em relação aos níveis de PTH. A HVE concêntrica foi a mais encontrada entre os pacientes. A HVE é uma adaptação comum em pacientes com DRC, particularmente naqueles com HPTS, e está fortemente associada a um pior prognóstico cardiovascular ⁽⁷⁵⁾. O PTH elevado contribui para a HVE por meio de seus efeitos diretos nos cardiomiócitos e na indução de fibrose miocárdica ⁽⁷⁶⁾. Um estudo observacional mostrou que a redução nos níveis de PTH após o tratamento com calcimiméticos foi associada a uma diminuição na massa ventricular esquerda, destacando a relevância do controle do PTH na prevenção da HVE ⁽⁷⁷⁾.

Achados de autópsia mostram elevada prevalência de calcificações valvulares e HVE em pacientes com nefropatia diabética em diálise ⁽⁷⁸⁾. Além disso, Coen et al. ⁽⁷⁹⁾ destacaram que a calcificação vascular e a hipertrofia ventricular esquerda são influenciadas não apenas pelo PTH elevado, mas também por outros fatores, como o cálcio e o fósforo, e pela presença de proteínas reguladoras, como a Fetuin-A. Esses fatores interagem de maneira complexa para agravar a rigidez arterial e aumentar o risco de eventos cardiovasculares nesses pacientes.

O manejo adequado do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é essencial para minimizar as complicações cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica (DRC). Estratégias terapêuticas eficazes incluem o uso de calcimiméticos, vitamina D ativa e, em casos mais severos, a paratireoidectomia. A evidência de que a gestão rigorosa desses desequilíbrios metabólicos pode reduzir as complicações cardiovasculares é

robusta, com estudos sugerindo que o uso de calcimiméticos e outros agentes farmacológicos, como o cinacalcet e o calcitriol, pode melhorar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes ⁽⁸⁰⁾. Estudo recente destacou a eficácia dos calcimiméticos em reduzir os níveis de paratormônio (PTH), o que, por sua vez, pode contribuir para uma diminuição na calcificação vascular e na hipertrofia ventricular esquerda ⁽⁸¹⁾.

A paratireoidectomia, embora seja uma intervenção mais invasiva, tem se mostrado eficaz em casos de hiperparatireoidismo refratário ao tratamento clínico. A remoção cirúrgica das glândulas paratireoides pode levar a uma redução significativa dos níveis de PTH e a uma melhora subsequente nos parâmetros de rigidez arterial e hipertrofia ventricular ⁽⁸²⁾. Um estudo comparativo evidenciou que pacientes submetidos à paratireoidectomia apresentaram uma redução mais acentuada nos níveis de calcificação coronariana em comparação com aqueles tratados apenas com calcimiméticos ⁽⁸³⁾.

Os resultados do presente estudo indicam que não houve uma associação significativa entre os níveis de PTH e o aumento do índice de massa ventricular esquerda (IMVE) em pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à DRC em terapia de hemodiálise. Esses achados sugerem que o controle isolado do PTH pode não ser suficiente para influenciar as alterações estruturais cardíacas, ressaltando a complexidade do remodelamento miocárdico nesses pacientes ⁽⁸⁴⁾.

O estudo PROCEED, um ensaio clínico randomizado conduzido em dois hospitais universitários, comparou a eficácia do cinacalcet oral com a paratireoidectomia total seguida de enxerto autólogo de paratireoide no antebraço, em pacientes em diálise peritoneal com hiperparatireoidismo secundário avançado (HPTS). O estudo incluiu 65 pacientes e avaliou, ao longo de 12 meses, os desfechos primários relacionados ao índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), utilizando ressonância magnética cardíaca, e o escore de cálcio da artéria coronária, bem como desfechos secundários como calcificação das válvulas cardíacas e rigidez aórtica ⁽⁸⁴⁾. Apesar das

reduções significativas nos níveis de PTH e outros marcadores bioquímicos da doença mineral óssea, não houve redução do IMVE, da calcificação vascular ou da rigidez arterial em ambos os grupos. Esses achados indicam que a redução do PTH isoladamente pode não ser suficiente para promover a regressão das alterações estruturais cardíacas já estabelecidas, sugerindo que outros fatores, como hipertensão, sobrecarga de volume e inflamação, são determinantes mais relevantes na modificação estrutural do coração em pacientes com HPTS avançado em diálise ⁽⁸⁴⁾.

Por outro lado, o estudo de Randon et al. encontrou uma associação positiva e significativa entre os níveis de PTH e o IMVE em pacientes em hemodiálise. Nesse estudo, os pacientes foram estratificados em três grupos de acordo com os níveis de PTH: baixo, intermediário e alto. A associação mais forte foi observada no grupo com níveis elevados de PTH, com uma correlação positiva significativa entre o PTH e o IMVE ⁽⁸⁵⁾.

As diferenças metodológicas entre os estudos são evidentes, especialmente na estratificação dos níveis de PTH e no tamanho da amostra. O estudo de Randon et al. utilizou valores de PTH pré-definidos mais baixos (< 100, 100-280 e > 280 pg/mL) em 45 pacientes, enquanto o presente estudo adotou a divisão por tercís de PTH (< 260, 260-835 e > 835 pg/mL) em 94 pacientes. Do ponto de vista metodológico, ambos os estudos adotaram um design transversal, proporcionando uma visão estática da relação entre PTH e IMVE. No entanto, a amplitude dos níveis de PTH e a estratégia de estratificação foram determinantes para os resultados obtidos. A abordagem por tercís no presente estudo permitiu uma análise mais detalhada dos efeitos progressivos do PTH, enquanto o estudo de Randon et al., com valores de corte mais baixos, capturou mais claramente os efeitos de PTH em níveis mais moderados ⁽⁸⁶⁾.

A relação entre os níveis de PTH e HVE é encontrada também nos pacientes com HPTP, como os estudos de Näppi et al. ⁽⁸⁷⁾ e Stefenelli et al. ⁽⁶⁵⁾ que demonstraram que a gravidade do HPTP está associado ao aumento da massa ventricular esquerda, com correlações observadas entre os níveis de

PTH e cálcio e a HVE. Nesta situação clínica, diferentemente do HPTs a DRC, não existem outros fatores associados que podem contribuir para a HVE.

Em pacientes com DRC em estágios avançados HPTS submetidos à hemodiálise, o contexto clínico é complexo e muitas vezes difere das fases iniciais da doença. Nessa população, os pacientes tendem a apresentar emagrecimento significativo e estado de saúde geral comprometido, o que altera a relevância dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como dislipidemias, colesterol e índice de massa corporal (IMC) ⁽⁸⁸⁾. Na fase avançada da DRC, a desnutrição proteico-calórica é comum, levando à perda de massa corporal e redução dos níveis de lipídios no sangue, como o colesterol e os triglicerídeos, que tradicionalmente estão associados ao risco cardiovascular ⁽⁸⁹⁾.

Em vez de serem fatores de risco claros, essas variáveis podem mostrar correlações inversas com o IMVE, como observado em nossos achados ⁽⁵⁸⁾. Isso significa que, em pacientes mais caquéticos ou expostos ao estresse metabólico crônico da DRC e da hemodiálise, níveis mais baixos de lipídios e IMC podem estar associados à HVE, refletindo o impacto do estado catabólico e da inflamação crônica contínua ⁽⁹⁰⁾.

Em nosso estudo, anemia, a composição corporal e a hipertensão se apresentam como fatores mais fortemente associados ao IMVE nesses pacientes, mas os fatores lipídicos e nutricionais tradicionais podem não desempenhar o mesmo papel preditivo observado em fases mais iniciais ou em populações sem DRC ⁽⁹¹⁾.

As demais variáveis laboratoriais, incluindo fósforo, PTH, produto cálcio-fósforo, cálcio, potássio, ureia pré e pós-hemodiálise, creatinina, glicemia e fosfatase alcalina, não demonstraram correlação significativa com o IMVE ⁽⁹²⁾. Esses resultados sugerem que, embora essas variáveis estejam frequentemente alteradas em pacientes com DRC, elas não se correlacionam diretamente com a massa ventricular na amostra analisada, possivelmente devido à heterogeneidade da progressão da doença e das complicações associadas ao HPTS ⁽⁹³⁾.

Esses achados reforçam a necessidade de um manejo integrado e individualizado, considerando as características específicas dos pacientes com HPTS avançado, focando não apenas na redução dos lipídios, mas também no tratamento da anemia, da hipertensão e na melhora do estado nutricional, como estratégias para reduzir a carga cardiovascular em pacientes com DRC em hemodiálise ⁽⁹⁴⁾.

7.3.2 Anormalidades da função ventricular pelo *Speckle Tracking* e suas relações com a estrutura cardíaca

Em nossa pesquisa, apesar das alterações estruturais observadas nos pacientes com HPTS à DRC em terapia de hemodiálise, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), amplamente reconhecida como a principal ferramenta para avaliação da função ventricular esquerda, apresentou-se alterada em apenas 11,7% dos pacientes. Por outro lado, o *strain* longitudinal global indicou disfunção sistólica em 38,3% dos pacientes avaliados, demonstrando maior sensibilidade na detecção de disfunção miocárdica.

Nossa pesquisa comparou as características ecocardiográficas entre os três grupos de pacientes, categorizados de acordo com os tercís dos níveis de PTH, com foco na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e no *strain* longitudinal global. A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo avaliada pela fração de ejeção foi mais prevalente no tercil intermediário (45,4%), seguida pelo tercil superior (36,4%) e tercil inferior de PTH (18,2%). Entretanto, essa diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. Em relação ao *strain* longitudinal global, a distribuição da disfunção entre os grupos foi de 27,8% no tercil inferior, 41,7% no tercil intermediário e 30,6% no tercil superior, também sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Embora as análises não tenham demonstrado significância estatística nas comparações entre os grupos, o *strain* longitudinal global identificou uma proporção maior de pacientes com disfunção sistólica em comparação à fração de ejeção na população geral (38,3% versus 11,7%). Esses achados estão em consonância com a única evidência encontrada na literatura

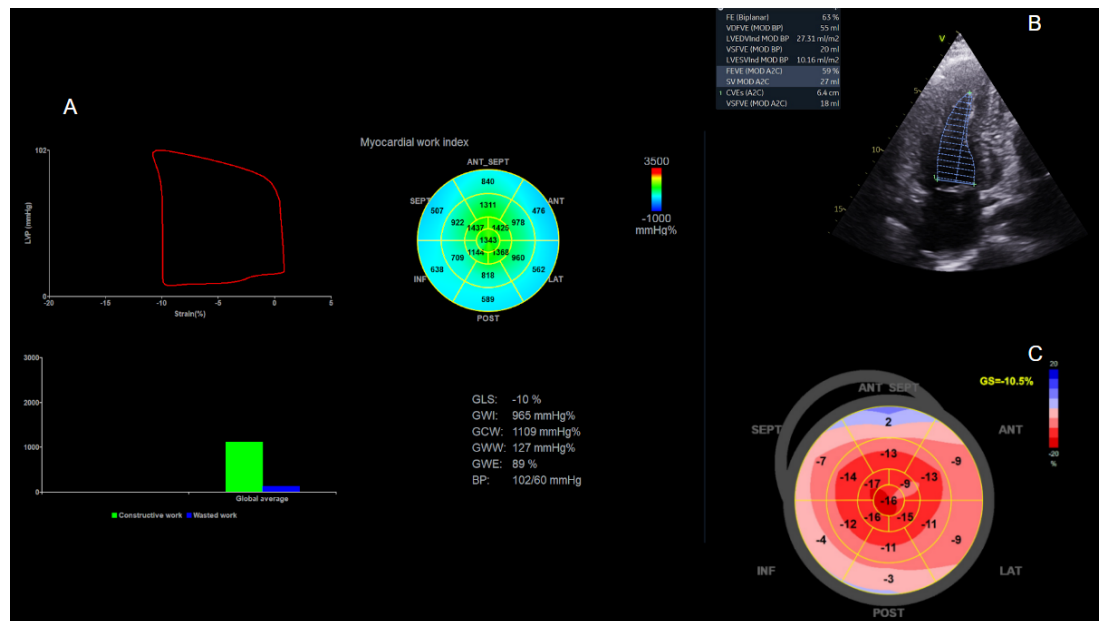
internacional. O estudo de Carrasco et al. ⁽⁴³⁾, realizado em uma população semelhante de pacientes com HPTS e DRC em terapia de substituição, também demonstrou a superioridade do GLS em relação à FEVE para detecção da disfunção sistólica. No estudo, todos os pacientes apresentavam FEVE preservada, e o GLS foi capaz de detectar disfunção subclínica em 13,55% dos casos, mostrando-se um método mais sensível para identificar disfunção sistólica precoce.

O estudo de Ke et al. ⁽⁹⁵⁾ enfatiza que a DRC é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares e que a FEVE é uma medida comumente usada para avaliar a função sistólica. No entanto, o estudo aponta que o *strain* miocárdico, avaliado por *speckle tracking*, oferece uma análise mais precisa e sensível da função cardíaca, sendo superior à FEVE na detecção de disfunções miocárdicas em pacientes com DRC. Neste trabalho, os autores avaliaram 285 pacientes com DRC nos estágios 3 e 4, comparando-os a um grupo controle saudável, e os resultados mostraram que os valores longitudinais e radiais de deformação miocárdica estavam significativamente reduzidos no grupo com DRC em relação aos controles ⁽⁹⁵⁾. Além disso, o *Strain* longitudinal global demonstrou ser um preditor independente de mortalidade cardiovascular (CV) e mortalidade por todas as causas, mesmo após ajuste para variáveis como idade, sexo, diabetes, taxa de filtração glomerular e doenças cardiovasculares preexistentes. Essas descobertas corroboram a importância do uso da ecocardiografia *speckle tracking* para detectar alterações subclínicas na função cardíaca e prever desfechos adversos em pacientes com DRC, complementando métodos tradicionais como a FEVE na estratificação de risco.

A FEVE (método de Simpson) também mostrou uma correlação negativa significativa com o IMVE, indicando que um aumento no IMVE está associado a uma pior função sistólica ⁽⁵⁰⁾. O *Strain* longitudinal global apresentou uma correlação negativa significativa com o IMVE, sugerindo que, conforme o índice de massa do ventrículo esquerdo aumenta, a função contrátil medida pelo *Strain* longitudinal global piora ⁽⁹⁶⁾. Esses achados indicam uma possível deterioração da função cardíaca com o aumento do

IMVE, especialmente no que diz respeito ao Strain longitudinal global e à fração de ejeção ⁽⁵³⁾.

Figura 13 - Avaliação do *Strain* Longitudinal Global e do Trabalho Miocárdico no Terceiro Tercil de PTH em Pacientes com Doença Renal Crônica e Hiperparatireoidismo Secundário



Representação do ciclo de pressão-volume, mapa polar de *strain* longitudinal e índices de trabalho miocárdico calculados a partir da ecocardiografia-2D com *speckle tracking* no terceiro tercil de PTH. O *strain* global longitudinal (GLS) de -10,3% indica disfunção sistólica significativa. O índice de trabalho miocárdico global (GWI) foi de 965 mmHg%, enquanto a eficiência do trabalho global (GWE) mostrou uma relação positiva com o PTH (89%), e o trabalho desperdiçado (GWW) apresentou correlação negativa significativa com o PTH (127 mmHg%). Fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 63%; níveis de PTH de 840 pg/ml. Hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo; disfunção diastólica tipo I com pressão do átrio esquerdo preservado.

Os resultados apresentados nesta figura demonstram um GLS reduzido para -10,3%, indicando uma disfunção sistólica subclínica mais pronunciada, enquanto a FEVE, expressa em percentual (%), permanece relativamente preservada (63%). Este achado ilustra a maior sensibilidade do GLS em detectar disfunção sistólica subclínica, mesmo quando a FEVE ainda está dentro de limites normais ou levemente reduzidos. Este é um aspecto particularmente relevante em pacientes com DRC e níveis elevados de PTH,

pois a fração de ejeção pode superestimar a função ventricular em situações de adaptação crônica, como o aumento da pré-carga ou alterações estruturais compensatórias.

A HVE concêntrica é conhecida por interferir negativamente na eficiência do trabalho miocárdico, uma vez que a maior espessura da parede ventricular aumenta o trabalho necessário para gerar pressão, resultando em mais energia desperdiçada. Nesse contexto, é esperado que o GWW aumente e o GWE diminua, já que o miocárdio precisa de mais energia para vencer a carga de pressão interna, e a eficiência do trabalho ejetivo é reduzida. Essa dinâmica ajuda a explicar por que, mesmo em presença de adaptação contrátil potencialmente mediada pelo PTH, a eficiência do trabalho global pode ser limitada por alterações estruturais, como a hipertrofia concêntrica, que agrava a ineficiência mecânica do ventrículo.

Em nosso trabalho observamos uma relação distinta entre os níveis de PTH e os parâmetros de trabalho miocárdico em pacientes com HPTS e DRC em hemodiálise. Houve uma correlação negativa significativa entre o PTH e o trabalho desperdiçado (GWW), sugerindo que níveis mais elevados de PTH estão associados a um menor trabalho desperdiçado do coração. Além disso, observou-se uma correlação positiva significativa entre o PTH e a eficiência do trabalho miocárdico (GWE), indicando que níveis mais altos de PTH podem estar relacionados a uma maior eficiência no desempenho do miocárdio. Em contraste, o índice de trabalho miocárdico global (GWI), o trabalho construtivo global (GCW) e o *Strain* Longitudinal Global (SLG) não apresentaram correlações significativas com o PTH, sugerindo um impacto limitado desta variável sobre esses parâmetros específicos.

Essa associação positiva observada entre o PTH e o GWE é reforçada pelos achados comparativos entre os três tercis de PTH, onde o GWE foi mais elevado no tercil superior de PTH. Este achado sugere um possível efeito compensatório na eficiência miocárdica em resposta a níveis mais altos de PTH. Embora tenham sido identificadas tendências de variação para o GWI, GCW e GWW, e o GLS entre os grupos de PTH.

A avaliação do *Strain* e do trabalho miocárdico tem sido estudada recentemente em pacientes com DRC em diálise, mas não sob a perspectiva do hiperparatireoidismo secundário, e sim de acordo com o estágio da DRC, como evidenciado nos estudos Liu, Wang e Zhang (2021) ⁽⁹⁷⁾, Ke et al. (2020) ⁽⁹⁸⁾, e Liu, Chen, Zhong et al. (2022) ⁽⁹⁹⁾, especialmente em relação à análise dos parâmetros de trabalho miocárdico. Assim, nosso estudo é o primeiro a correlacionar diretamente os níveis de PTH com a função miocárdica nesses pacientes e apresenta resultados diferentes dos resultados destes estudos mencionados.

O estudo de Liu, Wang e Zhang (2021) documentaram um aumento expressivo no trabalho desperdiçado (GWW) e uma redução na eficiência do trabalho miocárdico (GWE) em pacientes com DRC, em comparação aos controles saudáveis ⁽⁹⁷⁾. De modo semelhante, Ke et al. (2020) identificaram reduções significativas no índice de trabalho global (GWI) e no GWE, juntamente com um aumento do GWW e comprometimento do GLS em pacientes com DRC ⁽⁹⁸⁾. O estudo de Liu, Chen, Zhong et al. (2022) também revelou um aumento no GWW e uma redução na GWE, particularmente em pacientes com HVE, com forte associação com a dispersão do pico de deformação (PSD), a pressão arterial sistólica (PAS) e o IMVE ⁽⁹⁹⁾.

A correlação positiva entre o PTH e o GWE pode ser explicada pelo efeito inotrópico positivo do PTH nos cardiomiócito, evidenciado por diversos estudos clássicos, como os de Collip e Clark (1925) ⁽²⁾, que já indicavam que o PTH poderia afetar diretamente a função dos cardiomiócito, promovendo alterações na contração. Esse efeito foi mais detalhadamente explorado por Wang, Karpinski e Pang (1991) ⁽¹⁰⁰⁾, que demonstraram que o PTH atua nos canais de cálcio tipo L, promovendo um aumento do influxo de cálcio nas células cardíacas. O influxo aumentado de cálcio intracelular é um mecanismo central para a melhora da contratilidade cardíaca, uma vez que o cálcio é essencial para o acoplamento excitação-contração nos cardiomiócito.

Esse mecanismo é reforçado pelos achados de Rampe, Lacerda e Dage (1991) ⁽¹⁰¹⁾, que destacaram o efeito do PTH na modulação dos canais

de cálcio tipo L, resultando em maior concentração de íons Ca^{2+} no interior das células cardíacas. A elevação do cálcio intracelular intensifica a contração dos cardiomiócitos, proporcionando um efeito inotrópico positivo, o que poderia explicar a melhora na eficiência do trabalho miocárdico (GWE) observada em pacientes com níveis mais elevados de PTH. Adicionalmente, Schlüter e Piper (1995) ⁽¹⁸⁾ mostraram que o PTH pode induzir hipertrofia cardíaca via ativação da proteína quinase C (PKC) e regulação de AMPc, mecanismos que também influenciam a contratilidade cardíaca.

Em nosso estudo, entre os parâmetros de trabalho miocárdico, o índice de trabalho miocárdico global (GWI) e o trabalho contrátil global (GCW) mostraram correlações negativas limítrofes com o IMVE. Por outro lado, GWW e GWE não apresentaram correlações significativas.

7.3.3 Outros achados ecocardiográficos

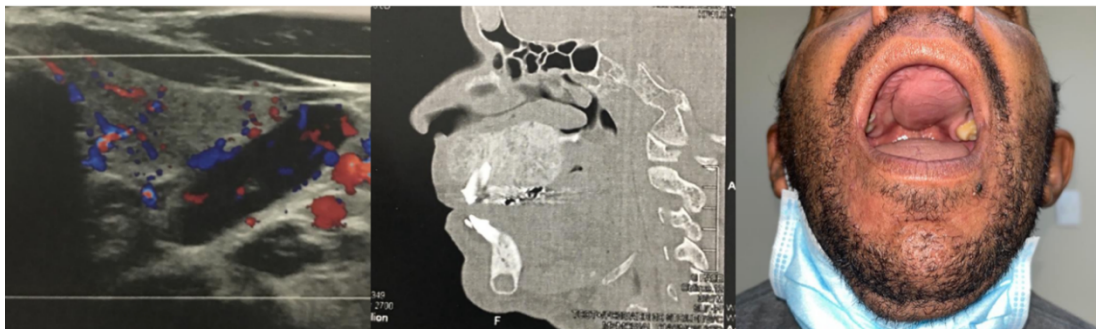
Um outro achado significativo na estrutura ventricular revela um menor diâmetro de VD nos indivíduos com níveis mais elevados de PTH, achado este corroborado pela relação inversa entre o PTH e o diâmetro do ventrículo direito (VD), indicando que níveis mais elevados de PTH estão associados à redução significativa no tamanho do VD, com uma diminuição média de 0,21 mm a cada incremento de 100 pg/mL de PTH. Não encontramos nenhuma descrição na literatura semelhante, e o significado clínico desta associação é difícil de ser avaliado.

Em relação à função diastólica do ventrículo esquerdo, o aumento do PTH mostrou uma associação significativa com o aumento do E-Septal, sugerindo um impacto potencial do PTH na função diastólica, embora a associação do PTH com o E-Mitral tenha sido limítrofe.

7.4 PTH E QUALIDADE DE VIDA

A DRC avançada é uma condição associada não apenas a uma alta mortalidade, mas também a complicações sistêmicas significativas, como o HPTS, que impactam gravemente a qualidade de vida (QV) dos pacientes. O HPTS, uma das complicações mais frequentes na DRC, desencadeia alterações fisiopatológicas marcantes, incluindo reabsorção óssea e calcificações extraesqueléticas, como o tumor marrom, que afetam vasos sanguíneos e tecidos moles. Essas complicações frequentemente resultam em fraturas espontâneas e graves limitações de mobilidade, levando muitos pacientes à dependência de cadeiras de rodas ou ao confinamento no leito. Esse impacto é abrangente, afetando não apenas a saúde física, mas também o bem-estar emocional e social, tornando a análise da correlação entre os níveis de PTH e os parâmetros de QV fundamental para entender plenamente a carga imposta pelo HPTS ⁽²⁸⁾.

Figura 14 - Paciente 40 anos com DRC apresentando um tumor marrom, complicação do HPTS severo. PTH >1800 pg/ml



A sequência mostra a paratireóide visível na Ultrassonografia com Doppler; o raio X mostra as alterações ósseas no maxilar; A última imagem mostra a lesão insuflativa no palato.

Os resultados de nosso estudo indicam uma relação significativa entre níveis elevados de PTH e a piora da QV, especialmente nos aspectos físicos. Observou-se uma correlação negativa entre os níveis de PTH e o componente físico (PCS), confirmando o impacto do HPTS em condições músculo

esqueléticas, como fraqueza muscular, dores articulares e fadiga, que comprometem diretamente a capacidade funcional dos pacientes ⁽¹⁰²⁾. A capacidade funcional apresentou a correlação mais robusta, destacando o efeito limitante do PTH sobre as atividades diárias e a mobilidade. Além disso, a dor também mostrou correlação significativa com os níveis de PTH, conforme relatado por Mosca et al. (2013) ⁽¹⁰³⁾, que destacaram o impacto da dor óssea em pacientes com HPTS.

O impacto dos níveis elevados de PTH ficam mais evidentes quando comparamos os índices de QV entre os tercís de PTH. O tercil superior, representando os níveis mais elevados de PTH, apresentou escores significativamente mais baixos no componente físico e na capacidade funcional, sugerindo que o PTH elevado impacta de forma mais acentuada os aspectos físicos da QV. Entretanto, não foram identificadas correlações significativas entre os níveis de PTH e os componentes mentais ou emocionais da QV, como vitalidade, estado geral de saúde e limitações emocionais. Embora os níveis de PTH estejam predominantemente associados às limitações físicas, fatores como suporte social e psicológico, comorbidades psiquiátricas e a resiliência dos pacientes podem ter atenuado os efeitos diretos do PTH sobre a saúde mental ⁽¹⁰⁴⁾.

O estudo longitudinal de Alves Filho et al. (2018) permitiu uma avaliação dinâmica das mudanças na QV após intervenções cirúrgicas em pacientes com HPTS a DRC, enquanto o modelo transversal deste estudo forneceu uma análise estática, evidenciando o impacto imediato dos níveis de PTH nos aspectos físicos da QV. Essa diferença metodológica pode explicar por que Filho et al. relataram melhora nos componentes físicos e mentais após intervenções cirúrgicas ⁽¹⁰⁴⁾, enquanto em nosso estudo, com análise mais estática, não encontramos correlação significativa entre os níveis de PTH e os componentes mentais da QV.

A coleta de dados durante a pandemia de COVID-19 é um fator adicional a ser considerado, pois pode ter influenciado negativamente o estado mental dos pacientes, independentemente dos níveis de PTH. As

medidas rigorosas de isolamento social e o ambiente de elevada mortalidade podem ter exacerbado o estresse psicológico, afetando a percepção de saúde mental mesmo sem mudanças agudas nos níveis de PTH.

Em resumo, o manejo eficaz dos níveis de PTH é essencial para otimizar a qualidade de vida física dos pacientes com DRC e HPTS, sendo fundamental para estratégias clínicas mais abrangentes que visem não apenas a longevidade, mas também a melhora da funcionalidade e do bem-estar geral dos pacientes. Estratégias terapêuticas devem ser multidimensionais, integrando intervenções farmacológicas, suporte social e reabilitação física para maximizar os benefícios na QV e na saúde global desses indivíduos.

7.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações deste estudo devem ser consideradas ao interpretar os resultados. Primeiramente, o desenho transversal impede a análise de causalidade, limitando as conclusões das associações observadas entre os níveis de PTH e as alterações cardíacas estruturais e funcionais. Isso dificulta a determinação de relações diretas entre o PTH e o remodelamento cardíaco, não permitindo conclusões sobre o efeito do controle prolongado do PTH.

Outra limitação é o tamanho da amostra, que, apesar de ser o maior entre os estudos avaliando a relação entre o PTH e o trabalho miocárdico em pacientes com DRC, ainda restringe a generalização dos achados. Além disso, a amostra foi obtida por conveniência, o que pode introduzir viés de seleção.

Adicionalmente, a ausência de um grupo controle saudável impede comparações mais amplas, limitando a interpretação dos achados apenas a pacientes em terapia de hemodiálise. Fatores como sobrecarga de volume, hipertensão não controlada e uso de medicações específicas, que também

influenciam o remodelamento cardíaco, não puderam ser totalmente controlados, introduzindo potenciais vieses na análise dos resultados.

Por fim, a coleta de dados durante a pandemia de COVID-19 pode ter influenciado o componente mental da qualidade de vida dos pacientes, independentemente dos níveis de PTH, limitando a interpretação dos efeitos deste parâmetro sobre a saúde mental dos participantes.

7.6 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Este estudo evidencia a necessidade de uma abordagem personalizada para o manejo do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise:

Individualização do manejo do HPTS: Os achados deste estudo reforçam a importância de uma abordagem individualizada no manejo do HPTS, especialmente considerando a variabilidade na resposta do remodelamento cardíaco aos níveis de PTH. A estratificação do tratamento com base nos níveis de PTH pode ser uma estratégia útil para otimizar não apenas o controle bioquímico, mas também para reduzir complicações cardiovasculares específicas, como a hipertrofia ventricular esquerda e a disfunção miocárdica subclínica identificada pelo strain longitudinal global.

Uso do *strain* longitudinal global e do trabalho miocárdio na prática clínica: Dado o maior poder de detecção do GLS em identificar disfunções subclínicas em comparação à fração de ejeção do ventrículo esquerdo, é recomendável que o GLS seja incorporado como um parâmetro de rotina na avaliação de pacientes com HPTS avançado, especialmente em estágios mais avançados da DRC. Essa estratégia pode permitir intervenções mais precoces e específicas para mitigar o risco de complicações cardiovasculares.

Abordagem multifatorial no manejo cardiovascular: A ausência de uma correlação significativa entre o PTH e a HVE sugere que o controle do

PTH, embora necessário, não é suficiente por si só para prevenir o remodelamento cardíaco adverso. O manejo clínico deve integrar o controle de outros fatores críticos, como o cálcio, fósforo, sobrecarga de volume e hipertensão, para uma redução mais efetiva da HVE e da carga cardiovascular geral.

Impacto na qualidade de vida (QV): A correlação entre os níveis elevados de PTH e a redução nos componentes físicos da qualidade de vida ressalta a importância de estratégias terapêuticas que não apenas diminuam os níveis de PTH, mas também foquem na melhora funcional e na reabilitação física dos pacientes, buscando otimizar a QV e reduzir limitações funcionais severas.

7.7 ESTUDOS FUTUROS

Estudos longitudinais mais extensos: Estudos futuros devem explorar o impacto de intervenções de longo prazo no HPTS, como paratireoidectomia ou o uso de agentes farmacológicos, com um acompanhamento mais prolongado para avaliar se há uma regressão significativa das alterações cardíacas estruturais e se a melhora na qualidade de vida se mantém ao longo do tempo.

Ensaio clínico randomizado multicêntrico: A realização de ensaios clínicos randomizados, envolvendo um maior número de pacientes, poderia esclarecer melhor a relação entre a redução progressiva do PTH e a melhora das alterações cardíacas subclínicas, além de identificar qual intervenção terapêutica é mais eficaz na modificação do risco cardiovascular em diferentes grupos de pacientes.

Investigação do papel de biomarcadores e mediadores inflamatórios: Uma análise mais detalhada do papel de mediadores inflamatórios e biomarcadores específicos pode ajudar a identificar mecanismos adicionais que influenciam o remodelamento cardíaco em

pacientes com HPTS. Estudos que integrem esses marcadores com a análise de trabalho miocárdico e GLS podem fornecer uma visão mais completa dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Estudos sobre a interação entre PTH e outras comorbidades:

Investigar a interação entre o PTH e outras condições clínicas, como diabetes e hipertensão resistente, pode ajudar a entender melhor como essas comorbidades impactam o risco cardiovascular e como otimizar o tratamento nesses cenários complexos.

Abordagem de reabilitação e suporte psicossocial:

Dado o impacto do HPTS nos componentes físicos da QV, estudos devem avaliar intervenções de reabilitação integradas, combinando estratégias farmacológicas com suporte nutricional e psicológico, para melhorar a funcionalidade e o bem-estar geral dos pacientes.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

O estudo revelou que o hiperparatireoidismo secundário está associado a uma série de alterações cardíacas em pacientes com doença renal crônica avançada em terapia por hemodiálise, incluindo hipertrofia ventricular esquerda, anormalidades funcionais e estruturais valvares e alterações do trabalho miocárdico.

Os achados destacam que, embora a fração de ejeção do ventrículo esquerdo se mantenha preservada na maioria dos casos, o *strain* longitudinal global mostrou-se mais sensível para detectar disfunções subclínicas do miocárdio, evidenciando-se como uma ferramenta diagnóstica superior na identificação precoce de comprometimentos contráteis.

Além disso, o estudo identificou correlações significativas entre os níveis de paratormônio e parâmetros do trabalho miocárdico, como a eficiência e o trabalho desperdiçado, sugerindo que o PTH pode impactar diretamente a dinâmica contrátil do coração.

No entanto, não foi observada uma associação significativa entre o PTH e o índice de massa ventricular esquerda, indicando que o controle isolado do PTH pode não ser suficiente para prevenir o remodelamento ventricular adverso, ressaltando a necessidade de um manejo mais amplo que integre o controle de cálcio, fósforo, sobrecarga de volume e hipertensão.

Do ponto de vista estrutural, observou-se a presença de calcificações nas válvulas cardíacas, particularmente nas válvulas aórtica e mitral, associadas aos níveis elevados de PTH. Isso reforça o papel do HPTS na progressão das alterações cardíacas estruturais em pacientes com DRC.

Este estudo reforça a importância da ecocardiografia *speckle tracking* como ferramenta diagnóstica essencial na avaliação de pacientes com doença renal crônica (DRC) em estágio avançado sob terapia de hemodiálise.

Por fim, a relação entre níveis elevados de PTH e uma pior qualidade de vida física dos pacientes evidencia o impacto funcional e o comprometimento da mobilidade, dor óssea e fraqueza muscular.

Esses achados reforçam a necessidade de uma abordagem terapêutica multidimensional que inclua o controle bioquímico do PTH, intervenções para melhorar a função miocárdica e estratégias de reabilitação para otimizar a qualidade de vida dessa população vulnerável.

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Iau JE, Simonds WF. Familial Hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 25;12:623667.
2. Collip JB, Clark EP. Effects of parathyroid extract on blood pressure in dogs. *J Exp Med*. 1925;42(5):759-72.
3. Endlich K, Massfelder T, Helwig JJ, Steinhausen M. Vascular effects of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein in the split hydronephrotic rat kidney. *J Physiol*. 1995 Mar 1;483 (Pt 2)(Pt 2):481-90.
4. DiPette DJ, Christenson W, Nickols MA, Nickols GA. Cardiovascular responsiveness to parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein in genetic hypertension. *Endocrinology*. 1992 Apr;130(4):2045-51.
5. Helwig JJ, Yang MC, Bollack C, Judes C, Pang PK. Structure-activity relationship of parathyroid hormone: relative sensitivity of rabbit renal microvessel and tubule adenylate cyclases to oxidized PTH and PTH inhibitors. *Eur J Pharmacol*. 1987 Aug 21;140(3):247-57.
6. Hino T, Nyby MD, Fittingoff M, Tuck ML, Brickman AS. Parathyroid hormone analogues inhibit calcium mobilization in cultured vascular cells. *Hypertension*. 1994 Mar;23(3):402-8.
7. Deo R, Katz R, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Psaty BM, Sarnak MJ, Fried LF, Chonchol M, de Boer IH, Enquobahrie D, Siscovick D, Kestenbaum B. Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 2011 Dec;58(6):1021-8.
8. Vilardaga JP, Clark LJ, White AD, Sutkeviciute I, Lee JY, Bahar I. Molecular Mechanisms of PTH/PTHrP Class B GPCR Signaling and Pharmacological Implications. *Endocr Rev*. 2023 May 8;44(3):474-491.

9. Mok LL, Cooper CW, Thompson JC. Relaxation of rat gastrointestinal smooth muscle by parathyroid hormone. *J Bone Miner Res.* 1987 Aug;2(4):329-36.
10. Ebisawa K, Kimura K, Nakayama T, Yaginuma T, Watanabe Y, Shimada K. Cardiac electrophysiologic effects of parathyroid hormone in the guinea pig. *Heart Vessels.* 1995;10(3):128-37.
11. Neuser D, Schulte-Brinkmann R, Kazda S. Influence of transplantation of parathyroid glands on blood pressure development in stroke prone spontaneously hypertensive rats and in normotensive Wistar Kyoto rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1991;13(3):325-38.
12. Pang PK, Benishin CG, Lewanczuk RZ. Parathyroid hypertensive factor, a circulating factor in animal and human hypertension. *Am J Hypertens.* 1991 May;4(5 Pt 1):472-7.
13. Barlet JP, Coxam V, Davicco MJ. Relation entre parathyroïdes et pression artérielle: existe-t-il un facteur hypertenseur parathyroïdien? [Relation between the parathyroid glands and arterial pressure: is there a parathyroid hypertensive factor?]. *Presse Med.* 1995 Nov 25;24(36):1703-6.
14. Katoh Y, Klein KL, Kaplan RA, Sanborn WG, Kurokawa K. Parathyroid hormone has a positive inotropic action in the rat. *Endocrinology.* 1981 Dec;109(6):2252-4.
15. Pang PK, Yang MC, Tenner TE Jr, Chang JK, Shimizu M. Hypotensive action of synthetic fragments of parathyroid hormone. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981 Mar;216(3):567-71.
16. Massfelder T, Stewart AF, Endlich K, Soifer N, Judes C, Helwig JJ. Parathyroid hormone-related protein detection and interaction with NO and cyclic AMP in the renovascular system. *Kidney Int.* 1996 Nov;50(5):1591-603.

17. Mirfakhraee S, Towler DA. Cardiovascular actions of parathyroid hormone/parathyroid hormone–related protein signaling. In: Principles of Bone Biology. Elsevier; 2020. p. 623-644..
18. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2004 Aug;15(8):2208-18.
19. Schlüter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. Cardiovasc Res. 1998 Jan;37(1):34-41.
20. Baradaran A, Nasri H. Correlation of serum parathormone with hypertension in chronic renal failure patients treated with hemodialysis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2005 July-September;16(3):288-92.
21. Carpentier L, Bouillet B. L'hyperparathyroïdie primaire : du diagnostic à la prise en charge thérapeutique [Primary hyperparathyroidism: From diagnosis to treatment]. Rev Med Interne. 2024 Sep 7:S0248-8663(24)00707-0.
22. Magagnoli L, Ciceri P, Cozzolino M. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: pathophysiology, current treatments and investigational drugs. Expert Opin Investig Drugs. 2024 Aug;33(8):775-789.
23. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, Borretta G. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 Mar;50(3):321-8.
24. Purra S, Lone AA, Bhat MH, Misgar RA, Wani AI, Bashir MI, Masoodi SR, Purra W. Cardiac structural and functional abnormalities in primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2022 Feb;45(2):327-335.
25. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, Bansal V, Rosas SE, Nigwekar S, Yee J, Kramer H. KDOQI US

Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* 2017 Dec;70(6):737-751.

26. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian dialysis survey 2019. *Braz. J. Nephrol.* 2021;43(2):217-2.

27. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005 Mar;67(3):1179-87.

28. Brancaccio D, Bommer J, Coyne D. Vitamin D receptor activator selectivity in the treatment of secondary hyperparathyroidism: understanding the differences among therapies. *Drugs.* 2007;67(14):1981-98.

29. Mingardi G, Cornalba L, Cortinovis E, Ruggiata R, Mosconi P, Apolone G. Health-related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 Health Survey. DIA-QOL Group. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jun;14(6):1503-10.

30. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, Kronenberg F, Marcelli D, Passlick-Deetjen J, Schernthaner G, Fouqueray B, Wheeler DC; ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1948-55.

31. Rienstra M, Lubitz SA, Zhang ML, Cooper RR, Ellinor PT. Elevation of parathyroid hormone levels in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun 21;57(25):2542-3.

32. Pepe J, Curione M, Morelli S, Varrenti M, Cammarota C, Cilli M, Piemonte S, Cipriani C, Savoriti C, Raimo O, De Lucia F, Colangelo L, Clementelli C, Romagnoli E, Minisola S. Parathyroidectomy eliminates

arrhythmic risk in primary hyperparathyroidism, as evaluated by exercise test. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jul 13;169(2):255-61.

33. Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LH, Moyses RM, Krieger EM, De Lima JJ. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007 Nov;142(5):699-703.

34. Chen L, Wang K, Yu S, Lai L, Zhang X, Yuan J, Duan W. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2016 Aug;38(7):1050-8.

35. Palmeri NO, Davidson KW, Whang W, Kronish IM, Edmondson D, Walker MD. Parathyroid hormone is related to QT interval independent of serum calcium in patients with coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018 Mar;23(2):e12496.

36. Chan J, Shiino K, Obonyo NG, Hanna J, Chamberlain R, Small A, Scalia IG, Scalia W, Yamada A, Hamilton-Craig CR, Scalia GM, Zamorano JL. Left Ventricular Global Strain Analysis by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: The Learning Curve. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Nov;30(11):1081-1090.

37. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Aug 11;54(7):618-24.

38. Tsai SH, Kan WC, Jhen RN, Chang YM, Kao JL, Lai HY, Liou HH, Shiao CC. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A narrative review focus on therapeutic strategy. *Clin Med (Lond).* 2024 Sep;24(5):100238.

39. Barberato SH, Pecoits-Filho R. Alterações ecocardiográficas em pacientes com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise

[Echocardiographic alterations in patients with chronic kidney failure undergoing hemodialysis]. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Jan;94(1):140-6.

40. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barré PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Jun;5(12):2024-31.

41. De Lima JJG, Macedo TA, Gowdak LHW, David-Neto E, Bortolotto LA. Diastolic and systolic left ventricular dysfunction and mortality in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrology (Carlton).* 2022 Jan;27(1):66-73.

42. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009 Dec;146(6):1042-7.

43. Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, Beussink L, Freed BH, Shah SJ. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jan;18(1):103-12.

44. Carrasco-Ruiz MF, Ruiz-Rivera A, Soriano-Ursúa MA, Martinez-Hernandez C, Manuel-Apolinar L, Castillo-Hernandez C, Guevara-Balcazar G, Farfán-García ED, Mejia-Ruiz A, Rubio-Gayosso I, Perez-Capistran T. Global longitudinal strain is superior to ejection fraction for detecting myocardial dysfunction in end-stage renal disease with hyperparathyroidism. *World J Cardiol.* 2022 Apr 26;14(4):239-249.

45. Chen R, Song A, Wang O, Jiang Y, Li M, Xia W, Lin X, Xing X. The preliminary study on cardiac structure and function in Chinese patients with primary hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 7;14:1083521.

46. Cioffi G, Tarantini L, Faggiano P, Pulignano G, Russo G, Di Lenardas A. Left ventricular systolic dysfunction in chronic kidney disease: from asymptomatic changes in geometry and function to overt heart failure. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2014 Mar;82(1):10-5.
47. Bhattacharya A, Rana K, Vanpariya N, Roy R, Radadiya T, Singh S. Cardiovascular Involvement in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Assoc Physicians India*. 2022 Apr;70(4):11-12.
48. Halliday BP, Senior R, Pennell DJ. Assessing left ventricular systolic function: from ejection fraction to strain analysis. *Eur Heart J*. 2021 Feb 14;42(7):789-797.
49. Sulemane S, Panoulas VF, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic assessment in patients with chronic kidney disease: Current update. *Echocardiography*. 2017 Apr;34(4):594-602.
50. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 11;54(7):618-24.
51. Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Galli E, Samset E, Casset C, Mabo P, Hernandez A, Donal E. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Dec 1;19(12):1372-1379.
52. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, Scalia GM. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan 1;20(1):31-39.
53. Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res*. 1974 Jul;35(1):117-26.

54. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, Haugaa KH, Opdahl A, Fjeld JG, Gjesdal O, Edvardsen T, Smiseth OA. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*. 2012 Mar;33(6):724-33.
55. Olsen FJ, Landler NE, Christensen J, Feldt-Rasmussen B, Hansen D, Christoffersen C, Ballegaard ELF, Sørensen IMH, Bjergfelt SS, Seidelin E, Bro S, Biering-Sørensen T. Myocardial work in chronic kidney disease: insights from the CPH-CKD ECHO Study. *Clin Res Cardiol*. 2024 Nov;113(11):1576-1588.
56. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
57. Roemer S, Jaglan A, Santos D, Umland M, Jain R, Tajik AJ, Khandheria BK. The Utility of Myocardial Work in Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021 Aug;34(8):807-818.
58. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.
59. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012 Nov;60(5):850-86.
60. Drüeke TB. Hiperparatireoidismo na doença renal crônica. [Atualizado em 18 de outubro de 2021]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975/>.

61. Fukagawa M, Nakanishi S, Fujii H, Hamada Y, Abe T. Regulation of parathyroid function in chronic kidney disease (CKD). *Clin Exp Nephrol*. 2006 Sep;10(3):175-9.
62. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. The role of parathyroid hormone in CKD-MBD. *Kidney Int*. 2006;70(Suppl 3) <https://doi.org/10.1016/j.kint.2006.06.013>.
63. Pinem HW, Nasution AT, Nasution BR. The association between parathyroid hormone (PTH) level and hemoglobin and hematocrit level in chronic kidney disease (CKD) patients with regular hemodialysis. *Int J Res Rev*. 2021;8(10):412-417.
64. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):786-802.
65. Sardiwal S, Magnusson P, Goldsmith DJA, Lamb EJ. Bone alkaline phosphatase in CKD-MBD: biomarker for bone turnover and predictor of clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):473-9.
66. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL, Muhlestein JB. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *Am Heart J*. 2011 Aug;162(2):331-339.e2.
67. U.S. Renal Data System: USRDS 2002 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002.
68. Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: Uremia-related risk factors. *Semin Dial*. 1999;12(2):69-76.
69. London GM, et al. Mechanisms of vascular calcification in CKD patients with high PTH levels. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2096-102.
70. Henning HV, Quellhorst E, Scheler F. Myokardverkalkung als letale Komplikation bei chronischer Niereninsuffizienz [Myocardial calcinosis as

lethal complication in chronic kidney failure]. *Med Klin.* 1969 Sep 5;64(36):1591-5.

71. Westenfeld R, et al. Role of fetuin-A in preventing vascular calcification in CKD. *Kidney Int.* 2007;71(4):362-9.

72. Wang AY, et al. Serum fetuin-A levels and progression of vascular calcification in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1064-73.

73. Tentori F, et al. Association of vascular calcification with all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):721-6.

74. Rostand SG, Gretes JC, Kirk KA, Rutsky EA, Andreoli TE. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int.* 1979 Nov;16(5):600-11.

75. Illyés G, Taraba I. Szívizom-meszesedés idült veseelégtelenségben [Myocardial calcification in chronic renal failure]. *Orv Hetil.* 1989 Apr 23;130(17):883-6.

76. Park J, et al. Left ventricular hypertrophy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(8):2941-8.

77. Amann K, et al. Cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis induced by elevated PTH in CKD. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4):673-80.

78. Ketteler M, et al. Effect of calcimimetics on left ventricular mass in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(2):285-92.

79. Hida M, Saitoh H, Satoh T. Autopsy findings in diabetic nephropathy patients under dialysis, collected from the annuals of pathological autopsy cases in Japan. *Tokai J Exp Clin Med.* 1984 Dec;9(5-6):357-62.

80. Coen G, Manni M, Mantella D, Splendiani G. E possibile prevenire i processi di calcificazione cardiovascolare nel paziente con insufficienza renale

cronica? [Can cardiovascular calcifications be prevented in chronic kidney disease?]. *G Ital Nefrol*. 2006 Jan-Feb;23 Suppl 34:S21-5.

81. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):913-21.

82. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):913-21.

83. Young EW, et al. Parathyroidectomy in dialysis patients: outcomes and complications. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(6):1232-8.

84. Goodman WG, et al. Comparative outcomes in parathyroidectomy versus calcimimetic therapy for refractory secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2006;70(9):1534-40.

85. Wang AY, Lo WK, Cheung SC, Tang TK, Yau YY, Lang BH. Parathyroidectomy versus oral cinacalcet on cardiovascular parameters in peritoneal dialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism (PROCEED): a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Jul 31;38(8):1823-1835.

86. Randon RB, Rohde LE, Comerlato L, Ribeiro JP, Manfro RC. The role of secondary hyperparathyroidism in left ventricular hypertrophy of patients under chronic hemodialysis. *Braz J Med Biol Res*. 2005 Sep;38(9):1409-16.

87. Näppi S, Saha H, Virtanen V, Limnell V, Sand J, Salmi J, Pasternack A. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Cardiology*. 2000;93(4):229-33.

88. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Niederle B. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy. *Surgery*. 1997 Feb;121(2):157-61.

89. Stenvinkel P, et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: a critical review. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2 Suppl 1).
90. Kalantar-Zadeh K, et al. The impact of lipid levels on cardiovascular outcomes in dialysis patients: insights from recent studies. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(4):923-932.
91. Zoccali C, et al. Chronic inflammation, malnutrition and LV hypertrophy in CKD: results from observational studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2287-2293.
92. Feroze U, et al. Factors associated with left ventricular hypertrophy in dialysis patients: a comprehensive review. *Semin Dial.* 2011;24(3):259-262.
93. Park J, et al. Correlation of LV mass with biochemical markers in CKD: a cross-sectional analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(8):1421-1430.
94. Moe SM, et al. Individualized treatment protocols for CKD-MBD management in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1106-13.
95. Fouque D, et al. Nutritional management in CKD patients with secondary hyperparathyroidism: effects on cardiac outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):751-758.
96. Ke QQ, Xu HB, Bai J, Xiong L, Li MM. Evaluation of global and regional left ventricular myocardial work by echocardiography in patients with chronic kidney disease. *Echocardiography.* 2020 Nov;37(11):1784-1791.
97. Wang AY, et al. Left ventricular mass and global longitudinal strain in CKD patients: insights from echocardiographic studies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(6):1044-1053.
98. Liu FZ, Wang XL, Zhang CQ. Quantitative assessment of left ventricular myocardial work in chronic kidney disease patients by a novel non-invasive pressure-strain loop analysis method. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021 May;37(5):1567-1575.

99. Liu X, Chen L, Zhong X, Peng G, Sheng Y, Li J, Liu Q, Shi B, Huang Y, Xu J, Liu Y. Noninvasive Evaluation of Myocardial Work in Patients with Chronic Kidney Disease Using Left Ventricular Pressure-Strain Loop Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 30;12(4):856.
100. Wang R, Karpinski E, Pang PK. Parathyroid hormone selectively inhibits L-type calcium channels in single vascular smooth muscle cells of the rat. *J Physiol*. 1991 Sep;441:325-46.
101. Rampe D, Lacerda AE, Dage RC, Brown AM. Parathyroid hormone: an endogenous modulator of cardiac calcium channels. *Am J Physiol*. 1991 Dec;261(6 Pt 2):H1945-50.
102. Brescia MDG, Rodrigues KC, d'Alessandro AF, Alves Filho W, van der Plas WY, Kruijff S, Arap SS, Toledo SPA, Montenegro FLM, Lourenço DM Jr. Impact of parathyroidectomy on quality of life in multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Connect*. 2022 Jun 23;11(6):e220021.
103. Mosca LM, Alves Filho W, Fnseca AKN, Neto LMM, Nascimento Jr CP, Filho GBS, Arap SS, Montenegro FLM. Bone pain in secondary hyperparathyroidism: initial impact of the parathyroidectomy. *Rev Bras Cir Pesc*. 2013;42(4):290-3.
104. Alves Filho WA, van der Plas WY, Brescia MDG, Nascimento CP Jr, Goldenstein PT, Neto LMM, Arap SS, Custodio MR, Bueno RO, Moyses RMA, Jorgetti V, Kruijff S, Montenegro FLM. Quality of life after surgery in secondary hyperparathyroidism, comparing subtotal parathyroidectomy with total parathyroidectomy with immediate parathyroid autograft: Prospective randomized trial. *Surgery*. 2018 Nov;164(5):978-985.

ANEXOS

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1

07	Se a resposta for	Pontuação
	1	6,0
	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0
08	A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7 Se 7 = 1 e 8 = 6, o valor da questão é (6) Se 7 = 2 à 6 e 8 = 6, o valor da questão é (5) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1) Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte: Se a resposta for (1), a pontuação será (6) Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75) Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5) Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25) Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)	
09	Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação: Se a resposta for 1, o valor será (6) Se a resposta for 2, o valor será (5) Se a resposta for 3, o valor será (4) Se a resposta for 4, o valor será (3) Se a resposta for 5, o valor será (2) Se a resposta for 6, o valor será (1) Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo	
10	Considerar o mesmo valor.	
11	Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação: Se a resposta for 1, o valor será (5) Se a resposta for 2, o valor será (4) Se a resposta for 3, o valor será (3) Se a resposta for 4, o valor será (2) Se a resposta for 5, o valor será (1)	

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais

- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.