

## Valor Prognóstico da Relação E/E' em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica em Início de Hemodiálise

### *Prognostic Value of E/E' Ratio in Patients with Chronic Kidney Disease Beginning Hemodialysis*

André Luiz Cerqueira de ALMEIDA<sup>1</sup>, José de BESSA Jr<sup>2</sup>, Jose ANDRADE MOURA Jr<sup>3</sup>, Carlos Eduardo Romeu de ALMEIDA<sup>4</sup>, Sandra Regina K.P. PASCHOALIN<sup>5</sup>, Sumaia de Oliveira C. MURITIBA<sup>6</sup>, Edson Luiz PASCHOALIN<sup>7</sup>, Armênio C. GUIMARÃES<sup>8</sup>

#### RESUMO

**Fundamento e objetivo:** Doença cardiovascular é a principal causa de morte dos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC). Embora a taxa de mortalidade seja muito alta, não são todos os pacientes que morrem durante o período de acompanhamento. Variáveis do Doppler Tecidual parecem sofrer pouca influência das variações de precarga, observadas nos pacientes que fazem hemodiálise. A relação E/E' é capaz de prever pressão capilar pulmonar e surge como preditor independentemente de morte em algumas situações clínicas. O objetivo deste estudo foi verificar se a relação E/E' seria preditora de morte nos pacientes com IRC, em fase inicial de tratamento com hemodiálise (HD). **Métodos:** Foram estudados 50 pacientes com IRC, em uremia e com indicação imediata para iniciar HD. Idade: 61 ± 13 anos. Todos fizeram exame ecocardiográfico no começo do tratamento, mantiveram-se em HD 3 x/semana e foram acompanhados por um período de 01 ano. Foram analisadas a curva ROC e a curva de sobrevida no período. **Resultados:** Houve 15 (30%) mortes no intervalo de 01 ano. O E/E' médio foi 9,3 ± 4,6. A curva ROC identificou E/E' = 10, como o melhor ponto de corte, para estratificar a população quanto à mortalidade. A área abaixo da curva ROC foi de 0,68. Ao final do primeiro ano de tratamento com HD, apenas 52,4% dos pacientes que tinham relação E/E' ≥ 10, no início do estudo, estavam vivos, contra 82,8% daqueles com relação E/E' < 10 (HR=3,34;IC95%:1,16-9,62. p=0,03).

**Conclusão:** Este estudo demonstra, pela primeira vez, que a relação E/E' obtida ao ecocardiograma transtorácico, pode ser preditora de mortalidade nos pacientes que estão iniciando tratamento com hemodiálise.

**Descritores:** Insuficiência renal crônica, Ecocardiografia Doppler, Hemodiálise.

#### SUMMARY

**Background and objective:** Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with chronic renal failure (CRF). Although the mortality rate is very high, not all of them will die during the follow-up period. Tissue Doppler variability seems to be little affected by changing in pre-load how it is observed in hemodialytic patients. The E/E' ratio is able to predict pulmonary capillary wedge pressure and emerges as a predictor of death in certain clinical scenarios. The purpose of this study was to determine whether the E/E' ratio would be predictor of death in patients with CRF in the initial phase of treatment with hemodialysis (HD). **Methods:** We studied 50 patients with CRF, in uremia and giving immediate start to HD. Age: 61 ±13 years-old. All of them performed echocardiogram at the beginning of treatment, remained in HD 3 times week and were followed by a period of one year. The ROC curve and survive curve were analysed. **Results:** There were 15 (30%) deaths in the range of one year. The E/E' average was 9.3 ± 4.6. The ROC curve identified E/E'=10 as the best cut-off point to stratify the population regarding deaths. The area under the ROC curve was 0.68. At the end of the first year of treatment with HD only 52.4% of patients who had E/E'≥10 at baseline were alive, compared with 82.8 % of those with E/E'<10 (HR=3,34;95%CI:1,16-9,62); p=0.03. **Conclusion:** These study demonstrates, for the first time, that the E/E' ratio, obtained by transthoracic echocardiography, may be a predictor of mortality in patients who are in the beginning of treatment with hemodialysis.

**Descriptors:** Renal insufficiency, chronic; Echocardiography, Doppler; Renal dialysis.

#### Instituição:

Universidade Estadual de Feira de Santana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador - Bahia.  
Hospital EMEC - Feira de Santana - Bahia.  
Clínica de Hemodiálise Sr. do Bonfim - Feira de Santana - Bahia.

#### Correspondência:

André Luiz Cerqueira de Almeida  
Rua Alto do Paraguai, 280/09  
CEP: 44042-310 - Feira de Santana - BA  
Telefone: 75 - 8823-9370 Fax: 75 - 3623-7100  
E-mail: andrealmeida@cardiol.br

Recebido em: 1/12/2008 - Aceito em: 23/01/2009

1 - Coordenador do Serviço de Ecocardiografia do Hospital EMEC. Professor de Cardiologia da Universidade Estadual de Feira de Santana - BA

2 - Médico Urologista. Hospital EMEC. Feira de Santana - BA

3 - Diretor Médico. Nefrologista da Clínica de Hemodiálise Senhor do Bonfim - Feira de Santana - BA

4 - Acadêmico Medicina. Universidade Federal da Bahia - BA

5 - Médica do Hospital EMEC e da Clínica de Hemodiálise Senhor do Bonfim - Feira de Santana - BA

6 - Enfermeira da Clínica de Hemodiálise Senhor do Bonfim - Feira de Santana - BA

7 - Professor de Urologia. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador - BA

8 - Professor Livre-Docente da Universidade Federal da Bahia. Coordenador da Pós-Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador - BA

## Introdução

A insuficiência renal crônica (IRC) é vista como um importante fator de risco independente para doença cardiovascular, sendo esta a principal causa de morte nesses pacientes<sup>1</sup>. A mortalidade anual dos pacientes com IRC, no Brasil, é estimada em 15,2%<sup>2</sup>. Taxas maiores são observadas durante os primeiros meses de tratamento hemodialítico<sup>3</sup>. A identificação precoce dos pacientes que poderão morrer, durante o primeiro ano de tratamento com hemodiálise (HD), é fundamental, pois permitiria intervir na tentativa de modificar a sua história natural.

O Doppler Tecidual mitral é um método útil para avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo (VE)<sup>4</sup>. A onda E' do anel mitral, avaliada pelo Doppler Tecidual, comporta-se como um índice de relaxamento do VE, relativamente independente da precarga<sup>5</sup>. A relação entre as velocidades da onda E do fluxo mitral e a onda E' (relação E/E') permite aferir a pressão capilar pulmonar e apresenta excelente correlação com dados da hemodinâmica invasiva<sup>6-7</sup>. Valores da relação E/E' >10 predizem pressão capilar pulmonar maior que 15 mmHg<sup>5</sup>. A razão E/E' é um importante indicador prognóstico, em longo prazo, para morte ou hospitalização em algumas situações clínicas<sup>8-9</sup>.

Neste artigo, é relatada a experiência com a aferição da relação E/E' nos pacientes com IRC, em fase inicial de tratamento com HD, procurando verificar seu papel como preditor de mortalidade, no período de até 01 (um) ano, a partir do início da terapia dialítica.

## Métodos

Estudo prospectivo, observacional, conduzido em um único centro terciário, especializado em terapia substitutiva renal. Foram estudados pacientes com IRC, maiores de 18 anos, em uremia e com indicação imediata para iniciar tratamento com

hemodiálise, admitidos no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2007. Critérios de exclusão: idade inferior a 18 anos, insuficiência renal aguda, fibrilação atrial, estenose valvar mitral, insuficiência da valva aórtica com jato regurgitante, direcionado para a via de entrada do VE e ecocardiograma com qualidade técnica insatisfatória para análise dos traçados. Os pacientes foram acompanhados por um período de até 01 (um) ano, realizando 3 sessões de hemodiálise por semana, com duração aproximada de 4 horas cada sessão.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana-Ba. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

**Ecocardiograma** – Os exames foram realizados com o paciente em decúbito lateral esquerdo, até 24 horas após a primeira sessão de HD. Utilizou-se equipamento comercialmente disponível de ecocardiografia da empresa GE *Healthcare*, modelo Vivid 3. Todos os ecocardiogramas foram realizados por um único operador.

O fluxo mitral foi avaliado em projeção apical 4 câmaras, com o cursor do Doppler Pulsado colocado na via de entrada do VE, na altura da extremidade distal das cúspides da valva mitral. Foram aferidas as velocidades máximas, no início da diástole (onda E), após contração atrial (onda A) e o tempo de desaceleração da onda E, seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia para quantificação pela Doppler-Ecocardiografia<sup>10</sup>.

A análise com o Doppler Tecidual mitral foi obtida em projeção apical 4 câmaras, com amostra de volume de 1 a 2mm, utilizando o segmento lateral do anel mitral, no qual foram aferidas as velocidades máximas do deslocamento miocárdico, no início e final da diástole (ondas E' e A', respectivamente) e durante a sístole (onda S')<sup>11</sup>.

O resultado final de cada variável contínua representa a média de 3 aferições.

Os dados sobre hipertensão arterial sistêmica

Este trabalho é parte da Tese de Doutorado, *Mudanças nas Variáveis Ecocardiográficas dos Pacientes Renais Crônicos no Primeiro Ano de Tratamento com Hemodiálise*, de autoria do Dr. André Luiz Cerqueira de Almeida, no curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Fundação para Desenvolvimento das Ciências – Salvador-Bahia.

e diabetes *mellitus* foram obtidos, questionando-se o paciente sobre o conhecimento que ele tinha de ser portador dessas patologias, há pelo menos 10 anos. Os valores de hemoglobina e creatinina foram aferidos no momento da admissão do paciente no estudo.

### Análise estatística:

As variáveis quantitativas foram descritas por suas médias  $\pm$  desvios padrão e comparados pelo teste t não-pareado. A curva ROC foi empregada como medida de acurácia global do teste e na estimativa do ponto de corte do valor do E/E' para predição da mortalidade. A curva de Kaplan-Meier (*log-rank test*) foi utilizada para análise de sobrevivência. Todos os testes foram bicaudais e considerados com significância estatística quando  $p < 0,05$ . A análise estatística dos dados foi realizada com a utilização de programa estatístico (*GraphPad Prism*, versão 4.0.3, *GraphPad Software*, San Diego – CA – USA).

### Resultados

A população do estudo compreendeu 50 pacientes e as principais características da população estudada estão na Tabela 1. Quinze (30%) pacientes faleceram no período de acompanhamento.

Causas cardiovasculares foram responsáveis por 9 (60%) mortes: 5 pacientes tiveram morte súbita em casa; 2 sofreram acidente vascular cerebral; 01 por complicações de insuficiência cardíaca e 01 com infarto agudo do miocárdio.

A média da relação E/E', na população estudada, foi  $9,3 \pm 4,6$ , variando de 3,6 a 19,2. Entre os pacientes que faleceram de causa cardiovascular, a relação E/E' era  $12 \pm 4,6$  contra  $9,3 \pm 3,3$  dos que faleceram de causa não cardiovascular ( $p=0,243$ ). Nos quinze pacientes que morreram, a média da relação E/E', no início do estudo, era  $10,7 \pm 4,2$  contra média de  $8,5 \pm 4,2$  daqueles que permaneceram vivos ( $p=0,10$ ).

A curva ROC identificou o valor de E/E' = 10 como o melhor ponto de corte para estratificar a população quanto à mortalidade. A área abaixo da curva ROC foi de 0,68 (Figura 1). Os pacientes

que, no início do tratamento com hemodiálise tinham E/E'  $\geq 10$ , apresentaram mortalidade 3,34 vezes maior (IC95%: 1,16-9,62;  $p= 0,03$ ) do que aqueles que apresentavam relação E/E'  $< 10$  (Figura 2).

Ao final do primeiro ano de tratamento dialítico, apenas 52,4% dos pacientes que tinham relação E/E'  $\geq 10$  no início do estudo, estavam vivos, contra 82,8 % daqueles com relação E/E'  $< 10$ .

### Discussão

Estima-se que, no Brasil, existam mais de 80.000 pessoas com IRC fazendo diálise. Destes, cerca de 90% fazem hemodiálise, sendo que a prevalência é crescente, com um aumento superior a 100% no número de pacientes realizando algum tipo de terapia substitutiva renal, nos últimos oito anos<sup>2</sup>. Todo indivíduo com IRC deve ser considerado um paciente de alto risco para doença cardiovascular (DCV), visto ser esta a principal causa de morte na doença renal terminal<sup>12,13</sup>.

O estudo com o Doppler Tecidual fornece informações adicionais sobre a função do VE nos pacientes com IRC, além de revelar anormalidades na função diastólica do VE, associada a aumento dos níveis pressóricos<sup>14</sup>.

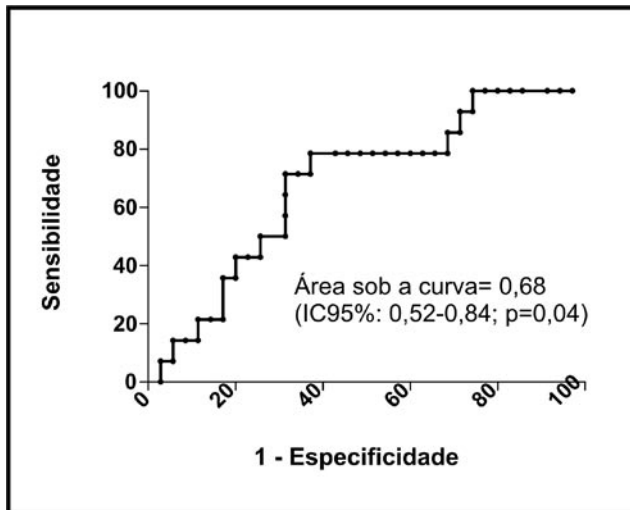
A relação E/E' mostrou-se mais sensível para a detecção de disfunção diastólica do VE do que os parâmetros convencionais do Doppler Pulsado, nos pacientes que realizam diálise peritoneal<sup>15</sup>. Além disso, a razão E/E' mostrou ser pouco sensível às

Tabela 1 - Características da população	
Variável	
Idade (anos)	61 $\pm$ 13
Gênero (homens)	30 (60%)
HAS (>10 anos)	12 (24%)
DM (>10 anos)	8 (16%)
HAS e DM (>10 anos)	10 (20%)
Onda E' do anel mitral (cm/s)	9,2 $\pm$ 3,0
Relação E/E'	9,3 $\pm$ 4,6
Fração de Ejeção do VE (%)	59,5 $\pm$ 8
Creatinina (mg/dl)	7,8 $\pm$ 3,9
Hemoglobina (g/dl)	7,9 $\pm$ 1,5

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica

DM = Diabetes Mellitus

VE = Ventrículo Esquerdo

**Figura 1** - Curva ROC para determinação do melhor ponto de corte da relação E/E'

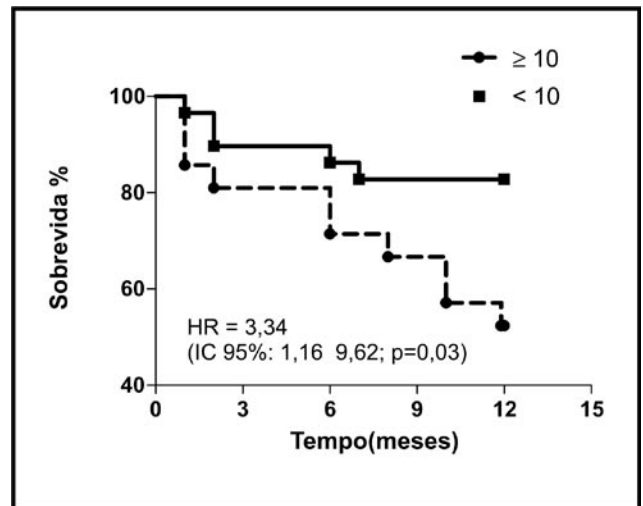
variações da pré-carga, observadas nos pacientes submetidos à HD<sup>16</sup>. Além de apresentar excelente correlação com a pressão capilar pulmonar<sup>7</sup> e com os valores do BNP, a relação E/E' tem-se mostrado uma variável preditora de mortalidade, em idosos e em pessoas com disfunção sistólica do VE<sup>8,9</sup>.

Este estudo demonstra, pela primeira vez, a relação E/E', obtida ao ecocardiograma transtorácico, como uma variável preditora de mortalidade nos pacientes que estão iniciando tratamento com hemodiálise. Esse dado emerge como uma informação, potencialmente muito importante, por estar-se diante de população que tem altas taxas de mortalidade. Mesmo em uma população como esta, não estão identificados todos os pacientes que irão evoluir para o óbito de forma diferenciada da população não acometida por IRC.

Dessa forma, a identificação precoce de variáveis preditoras de mortalidade, no intervalo de um ano desde o início do tratamento, permitiria estratificar os pacientes para tratamento especial ou transplante, na tentativa de modificar um possível desfecho desfavorável.

A alta taxa de mortalidade, observada nessa casuística, pode ser explicada pelo fato de não se excluir os pacientes que faleceram nas primeiras semanas de tratamento, quando ainda não tinham atingido o peso seco preconizado.

A área sob a curva ROC de 0,68 pode ser considerada baixa. No entanto, vale ressaltar que se trata de uma avaliação global da acurácia de um

**Figura 2** - Curvas de sobrevida para valores da relação E/E' acima e abaixo do ponto de corte.

exame que irá predizer o desfecho mais importante na medicina, a morte, e não um desfecho secundário, sem maiores repercussões clínicas.

A curva ROC identificou o melhor ponto de corte para estratificar a população, quanto ao risco de morte, e encontrou o valor de E/E' = 10. Os dados demonstraram que 47,6% dos pacientes com valores acima desse nível foram ao óbito, ao final de um ano de acompanhamento, contra 17,2% para aqueles com valores abaixo desse valor.

### Limitações do estudo

A validade deste estudo é limitada pelo pequeno número de pacientes na amostra. Portanto, esses dados devem ser confirmados em estudos prospectivos maiores, desenhados para investigar a importância da relação E/E', obtida no início da terapia substitutiva renal, e trazer informações complementares quanto ao seu valor prognóstico, dentro do primeiro ano de terapia com hemodiálise.

### Conclusões

Na amostra estudada, concluiu-se que a utilização da relação E/E', método ecocardiográfico de fácil aplicação e baixo custo, permitiu identificar grupo de pacientes que teria pior prognóstico em uma população de alto risco para evento cardiovascular fatal.

## Referências

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; **108**: 2154-69.
2. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo 2008 – [Acesso em 2008 setembro 10]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br>
3. Lopes AA, Batista PBP, Costa FA, Nery MM, Lopes GB. Número de anos em tratamento dialítico crônico e risco de morte em pacientes com e sem diabetes melito. *Rev Assoc Med Bras*. 2003; **49** (3): 266-9.
4. Marwick TH. Clinical applications of tissue Doppler imaging: a promise fulfilled. *Heart*. 2003; **89** (12): 1377-8.
5. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997; **30** (6): 1527-33.
6. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkeshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007; **116** (6): 637-47.
7. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1997; **29**: 448-54.
8. Whalley GA, Wright SP, Pearl A, Gamble GD, Walsh HJ, Richards M, et al. Prognostic role of echocardiography and brain natriuretic peptide in symptomatic breathless patients in the community. *Eur Heart J*. 2008; **29** (4): 509-16.
9. Saraiva RM, Rocha RCC, Martins AF, Duarte DM, Peixoto RS, Castro SH, et al. Doppler tecidual como índice prognóstico em longo prazo na disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. *Arq Bras Cardiol*. 2008; **91** (2): 85-92.
10. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002; **15**: 167-84.
11. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998; **32**: 865-75.
12. Canziani MEF. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2004; **26** (3 supl.1): 20-1.
13. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998; **32** (Suppl): S112-S115.
14. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, Brodin LA, Lind B, Barany P, et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; **21**: 125-32.
15. Roselló A, Torregrosa I, Solís MA, Muñoz J, Pascual B, García R, et al. Study of diastolic function in peritoneal dialysis patients: comparison between pulsed and tissue Doppler. *Nefrologia*. 2007; **27** (4): 482-8.
16. Barberato SH, Mantilla DEV, Misocami M, Gonçalves SM, Bignelli AT, Riella MC, et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol*. 2004; **94**: 1208-10.