



Universidade Federal  
de Campina Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

ARTHUR CICUPIRA RODRIGUES DE ASSIS  
ROMÁRIO REIS DE OLIVEIRA

**HIPERTENSÃO PULMONAR EM PACIENTES COM FÍSTULA ARTERIOVENOSA  
PARA TRATAMENTO DIALÍTICO: UM NOVO DESAFIO PARA A  
CARDIONEFROLOGIA**

CAJAZEIRAS – PB  
2016

ARTHUR CUCUPIRA RODRIGUES DE ASSIS  
ROMÁRIO REIS DE OLIVEIRA

**HIPERTENSÃO PULMONAR EM PACIENTES COM FÍSTULA ARTERIOVENOSA  
PARA TRATAMENTO DIALÍTICO: UM NOVO DESAFIO PARA A  
CARDIONEFROLOGIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Disciplina TCC, do Curso de Medicina, Centro de Formação de Professores, da Universidade Federal de Campina Grande – UCFG, como requisito parcial obrigatório à obtenção do título de bacharel em medicina.

Orientador: Prof. Msc. João Kennedy Teixeira Lima.

CAJAZEIRAS – PB  
2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-  
Publicação - (CIP) JosivanCoelho dos Santos  
Vasconcelos - Bibliotecário CRB/15-764  
Cajazeiras - Paraíba

A848hAssis, Arthur Cicupira Rodrigues de.

Hipertensão pulmonar em pacientes com fístula arteriovenosa para  
tratamento dialítico: um novo desafio para a cardionefrologia/ Arthur  
Cicupira Rodrigues de Assis, Romário Reis de Oliveira. - Cajazeiras, 2016.

50p.: il.

Bibliografia.

Orientador: Prof.Me. João Kennedy Teixeira Lima.

Monografia(Graduação em Medicina) UFCG/CFP, 2016.

UFCG/CFP/BS

CDU-616.61

ARTHUR CICUPIRA RODRIGUES DE ASSIS  
ROMÁRIO REIS DE OLIVEIRA

HIPERTENSÃO PULMONAR EM PACIENTES COM FÍSTULA ARTERIOVENOSA  
PARA TRATAMENTO DIALÍTICO: UM NOVO DESAFIO PARA A  
CARDIONEFROLOGIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
à Disciplina TCC, do Curso de Medicina,  
Centro de Formação de Professores, da  
Universidade Federal de Campina Grande –  
UCFG, como requisito parcial obrigatório à  
obtenção do título de bacharel em medicina.

Aprovado em: 01/12/2016.

BANCA EXAMINADORA

*João Kennedy Teixeira Lima*

---

Prof. Msc. João Kennedy Teixeira Lima  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

*Fernanda Formiga Flávio*

---

Prof. Esp. Fernanda Formiga Flávio  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

*Romercia Batista dos Santos*

---

Prof. Msc. Romercia Batista dos Santos  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CAJAZEIRAS – PB  
2016

## **AGRADECIMENTOS**

É com grande satisfação e sensação de dever cumprido que estamos a encerrar mais um ciclo em nossas vidas. A interiorização da medicina é um projeto audacioso e extremamente necessário no país em que vivemos. Somos felizes por contribuirmos de alguma forma com o desenvolvimento da escola médica no sertão do estado da Paraíba e de uma saúde pública mais humanizada e com mais qualidade técnica, mesmo diante de tantos obstáculos. Somos felizes por termos aprendido tanto com os erros e acertos. Estamos na porção derradeira de um trajeto sinuoso, com descidas e subidas, mas que possibilita o início de um novo caminho, com novas responsabilidades e sempre a proporcionar um aprendizado contínuo: a vida profissional.

Agradecemos a Deus pela oportunidade de nos transformar em cidadãos que podem diretamente contribuir positivamente para o bem estar das pessoas; mesmo quando não houver a espera da cura, que a força de Deus nos transforme em instrumentos que levem a esperança de um novo início.

Somos gratos aos nossos professores pelos ensinamentos médicos e que muitas vezes abrangeram também lições para a vida. Agradecemos também a todo o corpo de funcionários da nossa instituição formadora.

Ao nosso professor, amigo e orientador, mestre João Kennedy Teixeira Lima, pela disponibilidade, presteza e acessibilidade, fundamentais para que essa etapa fosse concluída.

Aos amigos, pelas vivências, confiança e aprendizados compartilhados.

Aos pacientes, em quem estudamos, para quem serviremos e por quem lutaremos com todo o nosso conhecimento.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, na construção desse estudo.

## RESUMO

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma das entidades clínicas mais relevantes nos dias atuais, especialmente pelo aumento de sua prevalência a partir do incremento da expectativa de vida da população acometida. Com o avanço do seu tratamento em estágio terminal (DRCET), surgiram comorbidades até então inesperadas. Uma dessas complicações foi a Hipertensão Pulmonar (HP), condição classicamente adquirida como consequência de doenças cardíacas e/ou pulmonares avançadas, mas também encontrada em alguns distúrbios sistêmicos. Recentemente, houve a implicação da fístula arteriovenosa (FAV) como uma das prováveis causas de HP em pacientes com DRCET. A FAV é obtida através de um procedimento cirúrgico realizado em pacientes com doença renal avançada que fazem uso de hemodiálise (HD), método mais utilizado no Brasil e no mundo, como terapia substitutiva renal (TSR). Esse estudo permite o entendimento da correlação entre DRCET, HP e FAV, além de instigar o debate a respeito da prevenção e tratamento para uma complicação devastadora e que ainda carece de perspectivas promissoras. Trata-se de uma revisão integrativa, cuja primeira coleta resultou em 27 artigos; após submissão aos critérios de inclusão e exclusão, foram reduzidos para 15 artigos; após a leitura integral dos 15 restantes, houve a finalização da seleção em 13 artigos, com o objetivo de promover uma análise organizada, sucinta e confiável a respeito de um tema atual, de extrema relevância, mas, infelizmente, pouco discutido. A ampla maioria dos artigos selecionados corrobora a hipótese de que a FAV está relacionada com o surgimento e/ou manutenção da HP em pacientes com DRCET, já que foi encontrada uma prevalência significativamente superior em pacientes tratados através de HD que naqueles submetidos à diálise peritoneal ou transplante renal – estas duas modalidades de TSR não utilizam FAV. Além disso, notou-se redução dos valores da pressão arterial pulmonar após o fechamento do acesso vascular ou redução do seu fluxo. Diante da descoberta recente e do conhecido incremento à morbimortalidade que a HP causa em pacientes com DRCET, se conclui que a compreensão das minúcias da correlação entre essas entidades clínicas e a FAV torna-se fundamental para estimular e nortear a pesquisa de novas formas de prevenção e tratamento, já que atualmente não há dados satisfatórios a respeito da conduta terapêutica nesse contexto.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crônica. Hipertensão Pulmonar. Fístula Arteriovenosa. Hemodiálise.

## ABSTRACT

The Chronic Kidney Disease (CKD) is one of the most relevant clinical entities today, especially due to the increase in its prevalence based on the raise in the life expectancy of the affected population. With the advancement of treatment for end-stage kidney disease (ESKD), comorbidities hitherto unexpected emerged. One of these new complications was Pulmonary Hypertension (PH), a condition classically acquired as a consequence of advanced cardiac and/or pulmonary diseases, but also found in some systemic disorders. Recently, arteriovenous fistula (AVF) has been implicated as one of the probable causes of PH in patients with ESKD. AVF is obtained through a surgical procedure performed in patients with advanced renal disease who undergo hemodialysis (HD) - most used method in Brazil and in the world – such as renal replacement therapy (RRT). This study allows an understanding of the correlation between ESKD, PH and AVF, as well as instigating the debate about prevention and treatment for a devastating complication and which still lacks promising prospects. It is an integrative review, whose first collection resulted in 27 articles; after submission to the inclusion and exclusion criteria, were reduced to 15 articles; after reading the remaining 15, the selection was finalized in 13 articles with the objective of promoting an organized, succinct and reliable analysis of a current topic, which is extremely relevant but, unfortunately, little discussed. The vast majority of the selected articles corroborate the hypothesis that AVF is related to the appearance and/or maintenance of PH in patients with ESKD, since a significantly higher prevalence was found in patients treated through HD than in those who underwent peritoneal dialysis or kidney transplantation – these two RRT modalities do not use AVF. In addition, there was a reduction in pulmonary artery pressure values after the closure of vascular access or reduction of its flow. Given the recent discovery and the known increase in morbimortality that PH causes in patients with ESKD, it is concluded that the understanding of the minutiae of the correlation between ESKD, PH and AVF is fundamental to stimulate and guide the investigation of new forms of prevention and treatment of PH in patients with ESKD, since there is currently no satisfactory data regarding the therapeutic behavior in this context.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease. Pulmonary hypertension. Arteriovenous fistula. Hemodialysis.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DRC – Doença renal crônica

DRCET – Doença renal crônica em estágio terminal

ECA – Enzima conversora de angiotensina

FAV – Fístulas arteriovenosas

FGF – Fator de crescimento de fibroblasto

HD – Hemodiálise

HP – Hipertensão pulmonar

IMC – Índice de massa corpórea

NKF – *National Kidney Foundation*

NYHA – *New York Heart Association*

PAP – Pressão arterial pulmonar

PMAP – Pressão média da artéria pulmonar

PBE – Prática baseada em evidências

PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

TFG – Taxa de filtração glomerular

TGF-beta – Fator de transformação do crescimento beta

TSR – Terapia substitutiva renal



## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Especificidades sobre os artigos analisados quanto aos autores, título do artigo, periódico, tipo de pesquisa e nível de evidência. ....	23
<b>Quadro 2</b> – Fatores de risco e prevalência da HP na DRCET .....	34

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
2.1 GERAIS.....	13
2.2 ESPECÍFICOS .....	13
<b>3 REVISÃO TEÓRICA.....</b>	<b>14</b>
3.1 Injúria renal.....	14
3.2 Fístula arteriovenosa .....	16
3.3 Hipertensão pulmonar .....	18
<b>4 MÉTODO.....</b>	<b>21</b>
4.1 Tipo de estudo.....	21
4.2 Critérios para a elaboração da revisão integrativa .....	21
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>22</b>
5.1 Especificações dos artigos selecionados .....	22
5.2 Correlações entre HP, DRCET e FAV.....	29
5.3 Prevalência e fatores de risco da HP em pacientes com DRCET.....	33
5.4 Fisiopatologia da HP em pacientes com DRCET .....	41
5.5 Perspectivas de prevenção e tratamento .....	43
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO A - MATRIZ DE SÍNTESE PARA COLETA DE DADOS .....</b>	<b>52</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O arranjo parenquimatoso e estromal dos rins é algo extraordinário que abarca um conjunto de delicados vasos sanguíneos que entram e saem das unidades funcionais renais (néfrons), responsáveis pela eliminação de escórias, produção de hormônios e outras funções fundamentais para a homeostase. (SODRÉ, 2007).

As principais condições mórbidas que lesionam os rins a ponto de reduzirem sua funcionalidade gradualmente e causarem a chamada doença renal crônica (DRC) são o diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e glomerulonefrite primária – embora pacientes diabéticos possuam maior morbidade e mortalidade do que aqueles não diabéticos, especialmente no que tange as doenças cardiovasculares e infecções (RIBEIRO, 2007).

Quando a DRC atinge um nível crítico de disfunção ou uma injúria renal aguda há ameaça a vida do indivíduo a partir de certos critérios, como: hipervolemia, hipercalemia ou acidose refratárias e/ou presença de sinais da síndrome urêmica, de modo que torna-se imperativa a terapia substitutiva renal, dividida basicamente em diálise peritoneal e hemodiálise (HD) (NUNES, 2010).

Dentre os tratamentos disponíveis em sua fase mais avançada (rim terminal), a HD é o mais utilizado (89,4%) (PESSOA; LINHARES, 2014). O momento ideal para o preparo do paciente à terapia substitutiva renal (TSR) é quando a sua taxa de filtração glomerular (TFG) assume um valor inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, momento em que se enquadra no estágio IV da classificação segundo a *National Kidney Foundation* (NKF).

A preparação do paciente para a HD, caso seja essa a terapia de escolha, envolve uma equipe multidisciplinar e não apenas interdisciplinar, já que necessita idealmente da interseção entre os profissionais e não apenas do conhecimento isolado de cada especialidade. A confecção da fístula arteriovenosa (FAV) deve ser realizada quando a TFG estiver abaixo de 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. A FAV é a anastomose de uma artéria com uma veia do próprio paciente, com o intuito de “arterializar” o seu acesso venoso a fim de facilitar o manejo das sessões de HD (BRASIL, 2014).

A HP pode ser causada por diversas etiologias que se resumem em três grupos principais: cardiopatias, doença pulmonar vascular ou parenquimatosa ou

alguma desordem sistêmica. De acordo com Longo et al (2013), dentre as principais causas da HP estão a insuficiência ventricular esquerda e doenças pulmonares que cursam com hipóxia crônica, além das causas idiopáticas. A HP no contexto da DRCET é uma entidade recente, cujo primeiro estudo a evidenciar essa relação ocorreu há apenas dez anos, servindo de base para novos estudos a respeito.

A recência do tema juntamente com a riquíssima fisiopatologia envolvida nesse contexto fomentam a pesquisa e a compilação de ideias a respeito, atrelados aos grandes e significativos avanços da medicina com novas descobertas em muitas áreas. A questão norteadora do estudo abrange justamente algumas dessas áreas médicas: “Quais as definições e perspectivas atuais em relação à prevalência, fisiopatologia, fatores de risco, prevenção e tratamento da HP no contexto da DRCET em pacientes com FAV?”. Esses fatores foram abordados como forma de reprodução científica e instigação para o debate de novas perspectivas, algo que contribui para melhorias na compreensão e manejo desses pacientes.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

Identificar a correlação entre DRCET, HP e FAV através do conhecimento da prevalência, fatores de risco e fisiopatologia, bem como também de novas perspectivas para prevenção e tratamento da HP nessa conjuntura.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender a correlação entre HP, DRCET e FAV a partir de um estudo minucioso a respeito da patogênese da HP na DRCET com e sem a presença de FAV;
- Avaliar a validade da relação causa-consequência entre a confecção de FAV em pacientes em HD e o desenvolvimento da HP;
- Discorrer sobre as perspectivas terapêuticas que envolvem essa condição, com enfoque tanto em terapias medicamentosas quanto em não medicamentosas.

### 3 REVISÃO TEÓRICA

#### 3.1 INJÚRIA RENAL

Os rins são órgãos retroperitoneais divididos anatomicamente em córtex e medula; suas finalidades caminham muito mais além do que a simples eliminação de escórias pela urina, já que também promovem a reabsorção de diversas substâncias, produzem diversos hormônios e regulam o balanço hidroeletrólítico do nosso organismo, cujo papel na homeostase é essencial (SODRÉ, 2007).

Injúria renal é definida como anomalias estruturais ou funcionais do rim, inicialmente sem diminuição da taxa de filtração glomerular, que ao longo do tempo pode conduzir à diminuição da taxa de filtração glomerular (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

A depender do tempo e intensidade com que se promove a lesão renal, pode ocorrer uma DRC, de modo que o grande diferencial entre ambas está na reversibilidade do processo característico dos processos agudos. A injúria crônica é atualmente considerada um grande problema de saúde pública mundial e ainda em crescimento. De acordo com dados fornecidos pelo Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica em 2014, existem cerca de 720 unidades com programa ativo para tratamento dialítico crônico cadastradas na Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) responsáveis por atender, aproximadamente, algo em torno de 112.004 pacientes em todo o país, números que demonstram a relevância dessa enfermidade para a saúde pública do Brasil (SESSO et al, 2014).

A DRC consiste na perda progressiva e permanente da função renal, cuja quantificação é definida pela diminuição da taxa de filtração glomerular; ao atingir níveis inferiores a 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, denomina-se falência renal funcional, ou seja, o estágio mais avançado da perda funcional progressiva observada nessa entidade (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

A definição mais aceita atualmente para essa patologia foi elaborada em 2002 pela NKF e vigora até os dias atuais: a) lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da filtração glomerular, evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas

ou urinárias, ou ainda de exames de imagem; b) TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por um período igual ou superior a três meses com ou sem lesão renal (NKF, 2002).

Com base nessa definição, foi proposta uma classificação em cinco estágios: a) estágio I: lesão renal com filtração glomerular normal ou aumentada; b) estágio II: lesão renal com filtração glomerular discretamente diminuída (TFG: 60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>); estágio III: lesão renal com filtração glomerular moderadamente diminuída (TFG: 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>); estágio IV: lesão renal com filtração glomerular severamente diminuída (TFG: 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>); e) estágio V ou rim terminal: um quadro de falência renal funcional (TFG < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (NKF, 2002).

Em seus estudos, Bastos; Bregman; Kirsztajn (2010) simplificam a existência de algumas situações que aumentam a susceptibilidade ao desenvolvimento desse quadro renal crônico e caracteriza grupos de risco como pacientes hipertensos, diabéticos, idosos, portadores de doença cardiovascular, familiares de pacientes renais crônicos e pacientes que fazem uso de medicamentos nefrotóxicos.

O tratamento tem relação direta com estágio da doença em que o paciente se encontra, de modo que Bastos; Bregman; Kirsztajn (2010) advogam que para uma terapêutica adequada, deve-se haver reconhecimento de aspectos distintos, porém relacionados, que englobam a doença de base, o estágio da doença, a velocidade da diminuição da TFG, identificação de complicações e comorbidades, particularmente as cardiovasculares.

A terapia engloba medidas preventivas que visam impedir a progressão da doença, idealmente quando diagnosticadas no estágio I, desde uso de drogas (como os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II se já detectado o estágio II), até a utilização de medidas específicas para determinadas complicações e preparação para TSR, que englobam os estágios III e IV da doença, respectivamente. Por fim, no estágio V, já se faz necessária a implantação da TSR, a qual subdivide-se em HD e diálise peritoneal ou através do transplante renal (BRASIL, 2014).

Além disso, deve-se atentar para cuidados adicionais que devem ser dispensados durante o manejo clínico desses pacientes. Pode haver desenvolvimento de graus variáveis de anemia, que por vezes pode exigir como parte da sua terapêutica o uso de ferro e/ou drogas que estimulem a eritropoiese. Os

distúrbios minerais ósseos são outra complicação advinda da progressão da doença, devendo-se atentar para valores de fósforo, PTH e vitamina D (BRASIL, 2014).

O manejo adequado desses pacientes deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar em Unidades Básicas de Saúde e, em casos mais avançados da doença em unidades especializadas em doença renal crônica para aconselhamento e suporte para mudança no estilo de vida, orientação sobre a dieta adequada, a prática de exercícios físicos e sobre as modalidades de tratamento e cuidados com acesso vascular e peritoneal caso possua (BRASIL, 2014).

### 3.2 FÍSTULA ARTERIOVENOSA

A HD consiste em uma técnica de TSR, equipada por um circuito extracorpóreo, onde o sangue do paciente passa pelo dialisador a fim de remover produtos tóxicos que foram acumulados, retirar o excesso de líquido corporal e repor substâncias que sejam necessárias ao organismo (PINTO, 2014).

Pacientes em HD, sobretudo em estágios avançados da doença, necessitam de um acesso vascular que permita a conexão da circulação do paciente ao circuito externo de HD, o qual pode ser realizado por meio de fístulas arteriovenosas, a utilizar veias autógenas ou próteses sintéticas, ou ainda por meio de cateter venoso permanente (PINTO, 2014).

Deve-se ressaltar que a opção pelo método dialítico deve ser uma decisão conjunta do paciente e família com a equipe de nefrologia, respeitando os critérios de exclusão em função das características e necessidades individuais do paciente.

Segundo dados do NKF, pelo menos 50% dos pacientes em HD deveriam utilizar uma FAV. Apresentam indicação formal aqueles pacientes que apresentam o nível de creatinina sérica maior que 4,0 mg/dL e o *clearance* de creatinina for inferior a 25 mg/mL ou, devido a necessidade de tempo para maturar, quando há previsão da necessidade do seu uso em um prazo de um ano (NKF, 2002).

Uma boa FAV para HD tem que respeitar duas regras básicas para permitir um tratamento adequado ao paciente: possuir diâmetro e volume de fluxo adequados, situações essas que serão verificadas com o passar das semanas do pós-operatório (TOREGANI et al, 2008).

Não há um consenso ecográfico sobre a maturidade das fístulas arteriovenosas. Alguns autores advogam que fístulas com mais de 4 mm e que



permitted a blood flow greater than 250 to 500 mL/min can be considered mature. On the other hand, there are still uncertainties about the exact time necessary for its maturation (TOREGANI et al, 2008).

Nevertheless, despite being considered the best access for HD, it should be emphasized that FAV can present various complications, among which stand out hypoflow, stenoses, thromboses, aneurysms, infections, distal ischemia, edema of the chosen limb and cardiac overload (PESSOA; LINHARES, 2014).

Upper limbs constitute the first option for the construction of arteriovenous fistulas, with distal access being preferred. The autogenous FAV, located in the wrist region, has been the first choice for most surgeons. The radiocephalic FAV is the one that confers the lowest risk of complications, in addition to presenting good durability (TOREGANI et al, 2008).

Among the functional complications of FAV, stenosis is the most common when the FAV is in the maturation process, present in 65-100% of angiographies performed for its determination. Early thrombosis is associated with technical failure and requires surgical repair. Hand ischemia is more frequent in patients who already present some vascular alteration, such as the elderly and diabetics. Cardiac overload occurs due to the decrease in peripheral vascular resistance and consequent increase in cardiac output, especially if the fistula flow is intense – which corresponds to 20-50% of cardiac output (PINTO, 2014).

Autogenous arteriovenous fistulas rarely present infectious processes, differently from those with prosthetic material, which can even demand the removal of the prosthesis and construction of a new access in cases of sepsis and antibiotic-resistant bleedings (NEVES JUNIOR et al, 2011).

To avoid these possible adversities, especially during the maturation period of the fistula, it is indispensable that some care be taken to ensure the greater durability of the fistula, which include: maintaining the arm with the fistula elevated, avoiding circumferential dressings, daily blood flow evaluation, and manual compression exercises, avoiding heavy efforts, venous infusions, and arterial pressure measurements, among others (PESSOA; LINHARES, 2014).

### 3.3 HIPERTENSÃO PULMONAR

A HP é uma condição patológica progressiva caracterizada por aumento da pressão na artéria pulmonar, podendo ocasionar sobrecarga e falência do ventrículo direito. Nesta anormalidade circulatória, se verifica aumento da resistência vascular na pequena circulação, por meio de mecanismos diversos como vasoconstrição, remodelamento da parede arterial e trombose da artéria em questão (CALLOU; RAMOS, 2009).

Os valores de pressão na artéria pulmonar considerados normais variam de 11 a 17 mmHg, com uma média de 14 mmHg. É imprescindível para o diagnóstico de HP que a PAP sistólica e média excedam 30 mm Hg e 25 mmHg em repouso, respectivamente, sob cateterização hemodinâmica, e 35 mm Hg e 30 mmHg, respectivamente, durante exercício. Deve-se salientar que nesta última condição podem ocorrer variações, principalmente relacionadas à idade (PFEIFFER, 2014).

A pressão média da artéria pulmonar (PMAP) é algo bastante discutido e estudado por vários autores e pesquisadores. No estudo realizado com voluntários saudáveis, foram percebidas as variações e os valores médios em pacientes em repouso quando comparados com pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e Fibrose Pulmonar, expressada através desse trecho:

Uma revisão de 47 estudos avaliando a pressão arterial pulmonar em voluntários saudáveis mostrou que o valor médio de PMAP em repouso foi de  $14,0 \pm 3,3$  mmHg. Quando indivíduos de diferentes faixas etárias foram comparados, houve apenas uma pequena variação, não significativa, da PMAP em repouso. O valor normal para a PMAP em repouso foi então definido como  $< 20$  mmHg. O significado do achado de pressões entre 20 e 25 mmHg ainda não está claro. Estudos em pacientes com DPOC e fibrose pulmonar mostraram que pacientes com  $PMAP > 17$  mmHg tinham pior prognóstico quando comparados com pacientes com pressões inferiores a esse valor, chamando a atenção para o fato de que  $PMAP < 25$  mmHg possa ter significância clínica. Atualmente, para o diagnóstico de HP, ficou estabelecido como valores de  $PMAP \geq 25$  mmHg em repouso (HOETTE; JARDIM; SOUZA, 2010).

A HP pode ser classificada de diversas formas a depender de quais parâmetros se objetivam avaliar. Habitualmente, é dividida em dois grandes grupos: a) Hipertensão arterial pulmonar (HAP) pré-capilar: participam desse grupo as situações que culminam com pressão média de artéria pulmonar maior ou igual a 25 mmHg, sendo a pressão capilar pulmonar menor do que 15 mmHg e o débito

cardíaco normal ou reduzido; b) HAP pós-capilar: se enquadram as patologias que elevam a pressão capilar pulmonar para valores superiores a 15 mmHg. Do ponto de vista hemodinâmico, a HP poder ser classificada em: a) leve: quando a pressão média da artéria pulmonar se encontra entre 25 e 40 mmHg; b) moderada: quando seus valores se situam entre 41 e 55 mmHg; c) grave: quando a pressão média da artéria pulmonar é maior do que 55 (MARTINS JUNIOR, 2014).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a HP em cinco grupos (LENTINE et al, 2016): a) grupo 1: doenças que afetam a rede arteriolar pulmonar, um leito pré-capilar, predicado que justifica a definição desse grupo para os pacientes que possuem uma pressão capilar pulmonar menor que 15 mmHg, pois o fluxo estará comprometido para este leito, e aumento da resistência pulmonar a mais de 3 unidades de Wood. Exemplos desse grupo são a HP idiopática e a hereditária; b) grupo 2: pacientes com distúrbios no coração esquerdo (ventricular ou valvar), que elevam a pressão atrial esquerda e a pressão venosa pulmonar, com o consequente aumento da pressão arterial pulmonar para que o sangue consiga fluir através da resistência venosa aumentada; c) grupo 3: doenças pulmonares hipoxemiantes, responsáveis pela vasoconstrição em leito pulmonar. O exemplo clássico desse grupo é a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); d) grupo 4: tromboembolismo pulmonar não resolvido ou recorrente (como em estados de hipercoagulabilidade); e) grupo 5: envolve a HP de etiologia não esclarecida ou multifatorial.

O grupo 5 da classificação da OMS é uma categoria que serve de escopo para muitos estudos recentes sobre DRCET, já que muitos casos de HP não são explicados pelos fatores que variam do grupo 1 ao 4. O grupo 5 ganha destaque também nesse estudo, já que a HP proveniente do alto débito cardíaco provocado pela FAV é incluída nessa classificação (LENTINE et al, 2016).

É importante ressaltar que, independente da etiologia apresentada, a HP é uma condição grave e progressiva, que com o decorrer do tempo pode levar a comprometimento do desempenho em atividades físicas, falência do ventrículo direito e morte. Para avaliação prognóstica, são consideradas a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA), avaliação da capacidade de exercício, variáveis ecográficas e medidas hemodinâmicas ao cateterismo cardíaco direito (BRASIL, 2014).

Por se apresentar, pelo menos em estágios iniciais, com uma sintomatologia pouco específica, torna-se necessária uma história clínica bem detalhada e a correlação dos sintomas com o grau de HP através da estratificação NYHA. No exame físico, é primordial a busca por sinais de sobrecarga das câmaras cardíacas direitas do coração (como hiperfonese de segunda bulha, turgência jugular, ascite, hepatomegalia e edema).

A conduta terapêutica na HP divide-se em não medicamentosa, medicamentosa e terapia adjuvante, embora não existam estudos com bons níveis de evidência que comprovem efetivamente quais as melhores linhas de tratamento no contexto da DRC.

Para Brasil (2014), a terapêutica não medicamentosa consiste na restrição de sódio na dieta, principalmente em pacientes que apresentem disfunção ventricular direita. O exercício físico é recomendado, desde que supervisionado por serviços de reabilitação pulmonar, e pode trazer melhorias na qualidade de vida dos pacientes. A oxigenoterapia é indicada em uma classe restrita de pacientes: a) Pressão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) menor ou igual a 55 mmHg ou saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) menor ou igual a 88% em repouso; b) PaO<sub>2</sub> entre 56 e 59 mmHg ou SaO<sub>2</sub> de 89% em repouso associado a *cor pulmonale* ou hematócrito igual ou acima de 56%; c) PaO<sub>2</sub> menor ou igual a 55 mmHg ou SaO<sub>2</sub> menor ou igual a 88% documentada durante o exercício.

A terapêutica medicamentosa é composta por várias classes de medicamentos, dentre os quais: bloqueadores dos canais de cálcio, inibidor seletivo da fosfodiesterase 5 (sildenafil), análogos sintéticos das prostaglandinas (iloprost), antagonistas do receptor de endotelina seletivo para o receptor de endotelina tipo A (ambrisentana), antagonista duplo dos receptores A e B da endotelina (bosentana), assim como anticoagulantes orais, cujo uso é legitimado pelo risco de trombose *in situ* devido à disfunção endotelial inerente à HP (BRASIL, 2014).

## 4 MÉTODO

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa de literatura, escolhido por representar uma metodologia que proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade dos resultados de estudos significativos na prática. A revisão integrativa, além de oferecer uma síntese do assunto baseada em pesquisas já publicadas, é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, a qual permite uma compreensão plena da problemática analisada a partir da inclusão de estudos experimentais e não experimentais (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Uma revisão integrativa permite analisar uma série de estudos acerca da pauta e deferir uma análise lúcida que facilita possíveis intervenções. Com a integração desses estudos, há a chance tanto da disseminação de lacunas já preenchidas quanto da descoberta de outras vazias que possa alavancar melhorias no manejo dos pacientes com as comorbidades tratadas e instigar ideias para novos estudos.

### 4.2 CRITÉRIOS PARA A ELABORAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA

Diante da importância e impacto na saúde pública (por se tratar de uma doença crônica, com prevalência crescente e que necessita de um tratamento oneroso), além de ser uma problemática recente com muitas indagações ainda sem respostas, se optou pelo estudo multiparamétrico do tema, com a seguinte questão norteadora: “Quais as definições e perspectivas atuais em relação à prevalência, fisiopatologia, fatores de risco, prevenção e tratamento da HP no contexto da DRCET em pacientes com FAV?”.

Os artigos foram selecionados entre os dias 01 e 10 de outubro de 2016 no banco de dados: *Medical Published – service of the U.S. National Library of Medicine* (PubMed), de modo que os descritores utilizados foram: “Chronic Kidney disease” and “Pulmonary Hypertension” and “Arteriovenous fistula” and “Hemodialysis”.

Dentre os critérios de inclusão, foram utilizados trabalhos com resumo completo no banco de dados, com viabilidade da aquisição do texto completo, publicados em português ou inglês, em formato de artigo e nos últimos dez anos –

desde o primeiro estudo que correlacionou o escopo dessa revisão, em 2006, até o ano de 2016.

Foram motivos de exclusão: artigos duplicados, que não puderam ser vistos integralmente, que não seguiam o tema, que não seguiam relação com a questão norteadora ou aqueles com nível de evidência igual ou maior a 5.

No PubMed, foram encontrados 27 artigos durante a primeira coleta de dados; após serem submetidos aos critérios de inclusão e exclusão, 15 artigos foram pré-selecionados e lidos integralmente. Dois artigos foram excluídos após a leitura na íntegra depois de serem novamente submetidos aos critérios de inclusão e exclusão.

Portanto, foram selecionados 13 (treze) artigos do PubMed que embasaram as correlações entre HP, DRCET e pacientes com FAV para tratamento dialítico, cujos dados coletados permitem afirmar que a HP nesse contexto se trata de um novo desafio para a cardionefrologia. Euteamo, assim sem vírgulas, sem espaço e sem ponto final.

Para a análise crítica dos artigos, foi realizada uma adaptação na tabela de Garrard (2013) – anexo A – que constitui uma matriz resumida para minimizar possíveis erros de pesquisa, a utilizar os seguintes componentes necessários para o estudo: identificação, tipo de estudo, nível de evidência, objetivos e resultados dos artigos selecionados. Por ser um dos critérios de exclusão, foram instituídos os níveis de evidência segundo Souza; Silva; Carvalho (2010):

Os resultados dos artigos selecionados foram comparados para análise de determinados parâmetros que foram evidenciadas na revisão teórica e para extrair associações entre DRCET, HP e pacientes com FAV. Essa parte da montagem do estudo é importante, pois segundo Mendes; Silveira; Galvão (2008), o pesquisador, ao ser guiado pelos achados, realiza a interpretação dos dados e, com isso, é capaz de revelar lacunas até então cobertas e sugerir pautas para futuras pesquisas com o intuito de aprimorar o manejo da situação discutida.

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### **5.1 ESPECIFICAÇÕES DOS ARTIGOS SELECIONADOS**

Conforme especificado nos métodos utilizados, foram analisados 13 (treze) artigos. O quadro 01 mostra a distribuição dos artigos segundo os autores, títulos,

periódicos, tipo de estudo e nível de evidência. Os referidos textos foram publicados na base de dados PubMed no período compreendido entre os anos de 2006 e 2016.

**Quadro 01:** Especificidades sobre os artigos analisados, quanto aos autores, título do artigo, periódico, tipo de pesquisa e nível de evidência.

AUTORES	TÍTULO DO ARTIGO/ PERIÓDICO	OBJETIVO	TIPO DE PESQUISA/ NÍVEL DE EVIDÊNCIA
<b>ACARTURK, G. et al (2008)</b>	The relationship between arteriovenous fistula blood flow rate and pulmonary artery pressure in hemodialysis patients	Avaliar a relação entre taxa de fluxo sanguíneo de FAV e PAP em pacientes em HD.	Transversal/2
<b>AGARWAL (2015).</b>	Systemic effects of hemodialysis access	Rever os efeitos a curto e longo prazo da HD sobre os sistemas cardiovascular, neuro-hormonal e pulmonar, bem como uma breve revisão de seu efeito sobre a sobrevida na HD.	Revisão da literatura/4
<b>ALKHOULI, M. et al (2016)</b>	Cardiac complications of arteriovenous fistulas in patients with end-stage renal disease	Fornecer uma revisão abrangente do que é conhecido sobre o impacto das FAVs sobre: insuficiência cardíaca congestiva, HP, disfunção ventricular direita, doença arterial coronariana, estenose aórtica e parâmetros ecocardiográficos.	Revisão da literatura/4

<b>BALAMUTHUSAMY et al (2016)</b>	Flow reduction in high-flow arteriovenous fistulas improve cardiovascular parameters and decreases need for hospitalization	Análise retrospectiva de pacientes com DRC em uso de FAV proximal (fluxo superior a 2 l/min) com duas ou mais internações por insuficiência cardíaca descompensada nos últimos 12 meses e que foram submetidos à bandagem da FAV (após 5-6 meses deste procedimento).	Transversal/2
<b>DAGLI, C. et al (2009)</b>	Prevalence of and factors affecting pulmonary hypertension in hemodialysis patients	Investigar o papel da FAV na patogênese e prevalência de HP em pacientes com DRC e sugerir outros possíveis fatores etiológicos.	Transversal/2
<b>DI LULLO, L. et al (2013)</b>	Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic kidney disease	Analisar a hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita na DRC.	Revisão da literatura/4
<b>GRABYSA, R.; WANCOWICZ, Z. (2015)</b>	Can Echocardiography, Especially Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Measurement. Predict Pulmonary Hypertension and Improve Prognosis in Patients on Long-	Apresentar a utilidade da ecocardiografia no diagnóstico precoce de HP em pacientes em diálise crônica com base na experiência clínica.	Revisão de literatura/4



	Term Dialysis?		
<b>HE, Y, J. et al (2015)</b>	Risk factors for pulmonary hypertension in maintenance hemodialysis patients	Explorar a prevalência de PH e identificar potenciais fatores de risco em pacientes com HD mantida.	Transversal/2
<b>KIYKIM et al (2010)</b>	Pulmonary hypertension in hemodialysis patients without arteriovenous fistula: effect of dialyzer composition.	Investigar os efeitos agudos de duas membranas dialisadoras diferentes sobre a pressão arterial pulmonar (PAP) durante uma sessão de HD em pacientes com HD mantida.	Observação de resultados terapêuticos/2
<b>KOSMADAKIS et al (2013)</b>	Pulmonary Hypertension in Dialysis Patients	Estudar a prevalência de mecanismos etiopatogênicos, os efeitos e as opções terapêuticas da hipertensão pulmonar (HP) com pacientes em diálise.	Revisão de literatura/4
<b>LENTINE, K. L. et al (2016)</b>	Evaluation and management of pulmonary hypertension in kidney transplant candidates and recipients: concepts and controversies	Examinar vários conceitos-chave e controvérsias relevantes para otimizar o manejo dos pacientes com HP em candidatos ao transplante renal.	Revisão de literatura/4

<b>UNAL, A. et al (2010)</b>	The long-term effects of arteriovenous fistula creation on the development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients	Avaliar os efeitos em longo prazo da FAV; o desenvolvimento da HP; e a relação entre a taxa do fluxo sanguíneo da FAV e PAP nos pacientes com DRCET.	Coorte/2
<b>ABASSI, Z. et al (2006)</b>	Pulmonary hypertension in chronic dialysis patients with arteriovenous fistula: pathogenesis and therapeutic prospective	Propor diferentes mecanismos potenciais como explicações para o desenvolvimento de hipertensão.	Revisão de literatura/4

**FONTE:** Construído pelos autores a partir das bases de dados PubMed, 2006 a 2016.

De acordo com o quadro 01, Abassi et al (2006) foram os pioneiros a correlacionarem HP e o tratamento de HD com FAV, que reavaliou seis pacientes com valores normais de PAP anteriormente à HD, e percebeu que esses valores aumentaram significativamente em quatro desses seis pacientes após início do tratamento dialítico. Além disso, o valor da PAP de pacientes com HP regrediram a valores normais após transplante renal em 4 de 5 pacientes acompanhados nessa conjuntura. A pesquisa foi realizada recentemente – no ano de 2006 – e serviu como combustão para novas pesquisas direcionadas a esse assunto.

Dagli et al (2009), reuniu 116 pacientes em uso crônico de HD (três vezes por semana e quatro horas por sessão), com 53 homens e 63 mulheres (relação homem/mulher = 0,8). Os pacientes foram classificados em dois grupos (ausência ou presença de HP) e o valor discriminatório da PAP patológica foi acima de 35 mmHg segundo os critérios ecocardiográficos da *American Society of Echocardiography*. A HP foi encontrada em 25 pacientes (21,6%). Ao comparar ambos os grupos, houve uma significativa diferença estatística nos seguintes parâmetros: presença de

tabagismo, baixa fração de ejeção ventricular esquerda e alto fluxo da FAV naqueles pacientes com presença de HP. A principal causa de doença renal crônica encontrada foi o diabetes *mellitus*.

No estudo de He et al (2015), houve uma nova divisão entre pacientes em uso de HD com HP (52 indivíduos) e sem HP (84 indivíduos). Não houve diferença estatística com relação à idade, altura, gênero, peso corporal seco, índice de massa corpórea (IMC), área de superfície corpórea, duração e frequência da diálise, dose de anticoagulante e eritropoietina e taxa do fluxo da FAV. Níveis reduzidos de hemoglobina e aumento excessivo do peso interdialítico figuraram como principais fatores de risco para o surgimento da HP nesse estudo.

O material da membrana dialítica também parece estar relacionado ao surgimento ou manutenção da HP, mesmo naqueles pacientes sem FAV. Kyikim et al (2010), foram os primeiros a explicar uma redução da PAP de acordo com o composição do dialisador. Os pacientes que encerraram a sessão de HD com polissulfona de alto fluxo obtiveram uma redução significativa da PAP, enquanto aqueles que utilizaram acetato de celulose não mostraram diferença nesse quesito. A PAP dos pacientes que compuseram o grupo tratado com dialisador de acetato de celulose manteve-se praticamente inalterada (de 35 para 33 mmHg) após o fim da HD – embora sem significância estatística ( $p > 0,05$ ), enquanto que aqueles tratados com polissulfona de alto fluxo tiveram sua PAP reduzida de 36 para 29 mmHg – com significância estatística ( $p < 0,05$ ). Os pacientes realizaram HD através de acesso central permanente com cateter em veia jugular. A ausência de FAV e anormalidades cardíacas mostra que muitos outros fatores – inclusive ligados à uremia – podem estar também relacionados ao surgimento da HP, visto que nesse estudo houve uma alta prevalência de HP em pacientes com DRCET (51 em um total de 74 pacientes – 68,8%).

Outro estudo com 180 pacientes evidenciou a ocorrência de HP em ampla maioria naqueles pacientes tratados através de HD (31,6%), contra 8,3% em diálise peritoneal e apenas 5% naqueles transplantados. A baixa prevalência de HP em pacientes em diálise peritoneal é um forte argumento para o incremento do fluxo pulmonar pelo acesso fistuloso para HD ser uma das etiologias para HP no paciente com DRCET. O alto fluxo da FAV também demonstrou ser relevante no contexto hemodinâmico: fluxos superiores a 2,2 l/min levaram a um maior débito cardíaco médio com consequente maior risco de insuficiência cardíaca comparados a valores

entre 0,95 e 2,2 l/min e menores que 0,95 l/min – com aumento de risco diretamente proporcional ao fluxo. Quanto mais proximal for o acesso, maior o fluxo; isto é, os acessos realizados em antebraço trouxeram menos riscos de insuficiência cardíaca do que os promovidos em braço, mas não houve diferença entre a FAV e o enxerto arteriovenoso (AGARWAL, 2015).

Balamuthusamy et. al (2015) incluiu doze pacientes com DRCET tratados com HD através de FAV em membro superior proximal com fluxo superior a 2 l/min e que foram submetidos a uma bandagem da FAV para redução do fluxo (entre 0,6 e 1,2 l/min) e posterior reavaliação cinco a seis meses depois. Houve uma importante redução da fração de ejeção ventricular esquerda, da pressão arterial pulmonar (de 54 mmHg para 44 mmHg, em média) – com  $p = 0,02$  – e também da readmissão hospitalar desses pacientes.

Sobre a prevenção, a realização de ecocardiograma em pacientes com doença renal crônica, especialmente em fase terminal, para o diagnóstico precoce de HP evidenciou um importante valor diagnóstico e também prognóstico desses pacientes. Caso o paciente seja integrado a um grupo de risco para HP a partir da presença de fatores predisponentes – tabagismo, disfunção ventricular esquerda, FAV de alto fluxo, como exemplos – o ecocardiograma permite avaliar o melhor local para implantação da FAV; e se a HP for diagnosticada, o ecocardiograma também facilita a definição de conduta: alterar o método de terapia substitutiva renal para diálise peritoneal ou qualificar o paciente para um transplante renal (GRABYSA; WANCOWICZ, 2015).

Apesar da associação entre hipertensão pulmonar e HD via FAV estar consolidada na literatura, a pesquisa de Acarturk et al (2008), não evidenciou essa correlação: foi realizado um estudo transversal – feito em dois centros de HD (*Afyon Kocatepe University* e *Kocatepe Public Hospital Hemodialysis Centers*) com quarenta pacientes incluídos. Todos foram submetidos à avaliação clínica completa com os antecedentes patológicos, ectoscopia, radiografia de tórax, testes de função pulmonar e ecocardiografia para detectar qualquer condição que predispucesse à HP secundária. No fim, houve um total de 32 participantes (14 com HP e 18 sem HP). A referida análise foi realizada uma hora após a HD com o intuito de evitar a sobrecarga de volume, de modo que foram divididos dois grupos: o grupo 1: contendo pacientes com HP; e o grupo 2: com os pacientes que não apresentavam HP. No

entanto, não houve correlação entre PAP média e fluxo de sangue de AV fístula, hemoglobina, relação cálcio-fósforo e paratormônio.

Kosmakadakis et al em 2015 elaboraram um fluxograma a respeito da HP em pacientes com DRCET a partir da formação da FAV: a obtenção desse acesso vascular resulta em um aumento do débito cardíaco, que, por sua vez, origina um desarranjo entre os agentes vasomediadores; associados a essa alteração, microbolhas formadas pelo tubo do dialisador, uremia, calcificações vasculares e inflamações locais e sistêmicas também contribuem para o incremento da pressão no leito pulmonar através da vasoconstrição, trombozes e remodelamento vascular (arteriopatia plexogênica) com posterior instauração de um quadro de HP.

Outro estudo que não correlacionou o fluxo da FAV e HP foi o de Unal et al (2010); pesquisadores acompanharam 50 pacientes (destes, 20 admitidos no estudo) com DRCET, e não demonstraram diferença relevante entre os parâmetros desses pacientes antes e após realização da FAV em longo prazo, como os níveis da PAP. As únicas alterações encontradas foram os aumentos significativos da albumina e da hemoglobina séricas, mas sem relação com a FAV, já que os pacientes não faziam diálise previamente nem correção da má nutrição e reposição da eritropoietina.

## 5.2 CORRELAÇÕES ENTRE HP, DRCET e FAV

Apesar do significativo progresso no tratamento dialítico para os pacientes com DRCET, recentemente, uma vultosa atenção é dada ao desenvolvimento de HP como um forte fator de risco para eventos adversos em pacientes que utilizam tanto a HD quanto a diálise peritoneal. De fato, a HP associada à insuficiência ventricular direita é um novo desafio para os cardioneфроlogistas do século XXI (GRABYSA; WANCOWICZ, 2015). A definição do valor limite para um quadro de HP varia conforme a literatura empregada e tem entrado em controvérsia. A Associação Médica Brasileira considera a pressão arterial pulmonar patológica maior ou igual a 25 mmHg (AMB, 2006), assim como um dos principais tratados de clínica médica em nosso meio (LONGO et al, 2013), através da cateterização cardíaca à direita, ou ainda acima de 30 mmHg durante exercício pelo mesmo método supracitado (AGARWAL et al, 2015). Quando o critério passa a ser ecocardiográfico, o valor da PAP discriminatório passa a ser de 35 mmHg (UNAL et al, 2010), embora alguns

autores considerem também o valor de 30 mmHg à ecocardiografia (DAGLI et. al, 2009).

A primeira pesquisa a correlacionar HP e o tratamento de HD com FAV foi realizado por Abassi et al (2006), quando perceberam que os pacientes afetados por HP tinham um elevado débito cardíaco, o que muito provavelmente possui a contribuição da FAV, já que o fechamento temporário desse acesso ou o transplante renal bem sucedido levaram os altos valores prévios da PAP desses pacientes para taxas normais.

É notória a elevação da pressão pulmonar nesse contexto, pois leva à redução da expectativa de vida do indivíduo com DRCET, e por isso, há a recomendação do rastreio de HP nesses pacientes através do ecocardiograma (ABASSI et al, 2006). A desregulação da produção de compostos vasodilatadores (óxido nítrico e prostaciclina) e vasoconstritores (tromboxano A2 e endotelina-1) devido às alterações anatômicas da vascularização pulmonar parecem estar intrinsecamente ligadas ao surgimento da HP em pacientes com DRCET. Essas alterações provavelmente se dão pelo espessamento vascular promovido pela calcificação presente nesse leito.

Todavia, no estudo de Abassi et al (2006), apenas foi comprovada diferença significativa dos níveis de óxido nítrico naqueles pacientes que ingressaram em processo de HD cirúrgico com ou sem HP – os valores das prostaciclina e do tromboxano A2 não foram comparados e os níveis de endotelina 1 permaneceram praticamente inalterados. Notoriamente, o processo de HD induziu um acréscimo significativo dos valores de óxido nítrico em ambos os pacientes (com e sem HP), embora marcadamente superior naqueles que não apresentavam HP.

Logo, o menor aumento de óxido nítrico induzido pela HD em pacientes com HP prévia não é suficiente para atuar como proteção à resistência pulmonar, o que contribui para alterações no tônus vascular e incremento da PAP. A elevação patológica da PAP ocorre naqueles pacientes cuja circulação pulmonar não consegue compensar o alto débito cardíaco relacionado à FAV ou em pacientes com um desarranjo qualitativo no sistema óxido nítrico/endotelina (ABASSI et al, 2006).

Além das visíveis alterações vasculares anatômicas de uma FAV, esse procedimento também traz repercussões na circulação sistêmica e pulmonar (AGARWAL, 2015). Um alto nível de citocinas inflamatórias tem sido encontrado nos pacientes em uso de FAV, além de outras complicações como isquemia (síndrome

do roubo), fenômenos tromboembólicos, infecções e distúrbios fisiológicos. Os riscos hemodinâmicos em pacientes com FAV aumentam quando há insuficiência cardíaca prévia (o que não é incomum em pacientes com doença renal avançada, especialmente a classificada como NYHA III ou IV), e quanto mais proximal for o acesso em membro superior, predicado intrinsecamente ligado à intensidade do fluxo, que é maior quanto mais proximal for obtido.

O fluxo da FAV adequado para a remoção de toxinas durante a sessão de HD gira em torno de 600-800 ml/min; fluxos iguais ou inferiores a 400 ml/min são considerados preditores de falência do acesso. Há um caso clínico que descreveu a HP como consequência de uma fístula braquiocefálica de alto débito (3.600 ml/min) e que foi resolvida após ligação do acesso (ACARTURK et al, 2008).

Uma complicação bastante frequente e também relacionada à FAV é a HP. Atribui-se a essa desordem, geralmente, um incremento de fluxo pulmonar devido a um alto fluxo da FAV, que eleva a pressão arterial sistólica pulmonar após a criação desse acesso. A vasoconstrição do leito pulmonar pode ocorrer devido a um desarranjo metabólico e hormonal, cuja pressão local ainda pode aumentar por fatores adicionais como anemia, sobrecarga de volume e alterações hemodinâmicas provenientes do procedimento fistular. Quase um terço dos pacientes estudados (31,6%) que possuía HP eram aqueles com FAV – apenas 8,3% e 5% dos pacientes tratados através de diálise peritoneal e transplante renal, respectivamente, também possuíam HP (AGARWAL, 2015).

Estudos prévios também confirmaram que HD, idade, tabagismo, disfunção cardíaca sistólica e diastólica estão relacionadas ao surgimento ou manutenção da HP nesses indivíduos. Além disso, uma redução do óxido nítrico circulante – assim como o aumento de fatores que o inibem –, disfunção endotelial e aumento da produção de citocinas inflamatórias como IL-1 beta, TNF-alfa e IL-6 também tem sido implicado nessa conjuntura. Após o fechamento da FAV, melhoria da HP tem sido demonstrada nesses pacientes, inclusive com decréscimo importante do débito cardíaco e da própria HP após a simples compressão desse acesso (AGARWAL, 2015).

Um estudo realizado por Di Lullo et al (2013), demonstrou a relação entre o tipo de FAV e a patogênese da HP em pacientes em HD. Vinte pacientes em HD com idade média de 51 anos com tempo médio de diálise de 24 meses e sem passado de doença cardiovascular foram submetidos a uma medida ecoardiográfica

conhecida como TAPSE (derivada do inglês, cuja tradução significa Excursão Sistólica do Plano Anular Tricúspide) incluída na prática clínica desde 1991, que reflete um índice quantitativo da função ventricular direita. Valores inferiores a 16-20 mm são considerados anormais. Os autores do estudo supracitado observaram uma redução significativa da TAPSE e dimensões mais largas do ventrículo direito naqueles pacientes cujo acesso da FAV foi proximal em comparação a dez pacientes com cateter permanentemente inserido em veia jugular interna até a veia cava superior (GRABYSA; WANCOWICZ, 2015). O estudo *doppler* ecocardiográfico em pacientes com FAV proximal após sessão única de HD não mostrou alteração na PAP, mas está associada a um decréscimo no valor da TAPSE, que pode ser o reflexo na circulação pulmonar do aumento da pré-carga.

Conclusões similares emergiram de um estudo feito em uma amostra com 34 pacientes submetidos à HD: houve a comparação entre aqueles com FAV de alto fluxo confeccionada em artéria braquial (30 pacientes foram incluídos nesse grupo com taxa média de fluxo em torno de 1463 ml/min) e aqueles com FAV de baixo fluxo (os outros 4 restantes foram incluídos nesse grupo com taxa média de fluxo de 422 ml/min), cujos resultados demonstraram um significativo aumento da PAP (em avaliação com *doppler*) naqueles pacientes com alto fluxo da FAV (GRABYSA; WANCOWICZ, 2015).

Em pacientes com FAV de alto fluxo que complicaram com hipertrofia ventricular esquerda, a redução do fluxo pôde reverter as alterações cardíacas para próximo do normal. Essa redução pode ser adquirida com a distalização do fluxo ou bandagem (GRABYSA; WANCOWICZ, 2015).

Apesar do alto fluxo da FAV estar ligado ao aumento do risco de complicações hemodinâmicas, como a HP, uma FAV com baixo fluxo também está ligada a fatores que contribuem para morbimortalidade no paciente em diálise, inclusive com risco de mortalidade similar entre ambos os tipos de FAV (AGARWAL, 2015).

Um estudo realizado por Balamuthusamy et al (2015) também corroborou a importante correlação entre o fluxo da FAV e a insuficiência cardíaca de alto débito, HP e também no tocante à porcentagem de readmissão hospitalar. Após uma redução considerável do fluxo da FAV (de 3,7 l/min para 1,1 l/min, em média), houve uma relevante melhora no remodelamento cardíaco e uma significativa redução do número de readmissões hospitalares.



A ampla maioria dos artigos incluídos corroborou a associação de HP, DRCET e FAV. Todavia, Unal et al (2010), verificaram algo contraditório: ao observarem 20 pacientes com DRCET antes e após a criação de FAV, perceberam que não houve alteração significativa da PAP e nenhuma relação estatística no tocante ao fluxo da FAV: pelo contrário, os pacientes submetidos à confecção da FAV possuíram decréscimo da PAP (redução de 30% para 20% da proporção de pacientes com HP), embora não tenha havido nível de confiança adequado ( $p > 0,05$ ). Acarturk et al (2008), também não comprovaram a associação entre a criação da FAV e o surgimento da HP. Apenas o índice cardíaco (razão entre o débito cardíaco e a massa corpórea do indivíduo) esteve relacionado a alterações na PAP média – embora pacientes que recebem HD e são acometidos pela HP possuam um índice cardíaco bastante superior àqueles que não sofrem de HP. Algumas limitações desse estudo são a relativa pequena população estudada e a técnica utilizada para mensuração da PAP e do fluxo da FAV, cuja qualidade foi não invasiva e sensível às alterações fisiológicas como frequência cardíaca, pré-carga e respiração.

### 5.3 PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA HP EM PACIENTES COM DRCET

Tomando por base a correlação entre a HP e DRCET, buscou-se uma análise da prevalência e dos fatores de risco, estes descritos no quadro 02.

**Quadro 2:** Fatores de risco e prevalência da HP na DRCET

ARTIGOS	FATORES DE RISCO	PREVALÊNCIA
<b>ALKHOULI et al (2015)</b>	Disfunção sistólica e diastólica de ventrículo esquerdo, sobrecarga de volume, disfunção endotelial e distúrbios da respiração durante o sono.	Assume uma taxa que varia de 12 a 45%.
<b>UNAL et al (2010)</b>	Há relatos de que níveis elevados de paratormônio induzem calcificações vasculares pulmonares e HP em pacientes com DRCET. Não houve confirmação da relação da FAV com HP nos pacientes estudados nesse artigo.	Assume uma taxa que varia de 25 a 45%.

<p><b>ACARTURK et al (2008)</b></p>	<p>Os principais fatores que contribuem para o incremento do fluxo sanguíneo pulmonar são a anemia, sobrecarga de volume e o índice cardíaco elevado devido à FAV. Além disso, há os fatores que contribuem para o aumento da resistência pulmonar, como disfunção ventricular esquerda, elevação do paratormônio e provavelmente calcificações arteriais pulmonares possivelmente resultantes de níveis séricos anormais de cálcio e fósforo. Embora o estudo explique a existência de relatos desses fatores de risco supracitados em sua revisão, não houve confirmação da relação da FAV com HP em um estudo transversal.</p>	<p>A prevalência de HP varia de 29 a 57,1%.</p>
<p><b>DAGLI et al (2009)</b></p>	<p>Um alto fluxo da fístula arteriovenosa é definido como 1,0-1,5 l/min e uma recirculação pulmonar maior que 20% e foi considerado fator de risco relevante para HP em pacientes em hemodiálise, assim como o tabagismo e baixa fração de ejeção ventricular esquerda. Taxa de fluxo da FAV e tabagismo são causas reversíveis importantes de HP.</p>	<p>Prevalência encontrada no estudo de 21,6%.</p>
<p><b>AGARWAL (2015)</b></p>	<p>Vasoconstrição arterial pulmonar pode ocorrer devido a desarranjos hormonais e metabólicos, enquanto que o incremento na pressão arterial pulmonar sistólica pode ocorrer devido à anemia, sobrecarga de volume e alterações hemodinâmicas devido à FAV.</p>	<p>A prevalência gira em torno de 40-50%.</p>

<b>KYIKIM et al (2010)</b>	<p>Nesse estudo, os pacientes não possuíam FAV nem anormalidades cardíacas, e mesmo assim foi encontrada uma prevalência de HP superior ao que a literatura predica, já que quase 70% (68,8%) dos pacientes selecionados (51 de 74) possuíam uma PAP acima de 30 mmHg (o estudo considerou HP leve uma PAP entre 30 e 45 mmHg, moderada entre 45 e 65 mmHg; e severa acima de 65 mmHg). Observaram também que o tipo de material do dialisador influenciou na HP, já que os pacientes tratados com membrana de polissulfona de alto fluxo obtiveram um decréscimo importante da PAP após o fim da sessão de hemodiálise, enquanto que aqueles tratados com acetato de celulose permaneceram com uma PAP alta (acima de 30 mmHg) e praticamente inalterada</p>	<p>Prevalência de 30-40% segundo a literatura consultada no estudo; enquanto que a pesquisa evidenciou um percentual de 68,8% nos casos selecionados.</p>
<b>HE, Y. et al (2015)</b>	<p>Baixos níveis de hemoglobina, diabetes <i>mellitus</i> e ganho de peso excessivo entre as sessões de HD se mostraram fatores de risco importantes para o surgimento e desenvolvimento da HP em pacientes com DRCET.</p>	<p>Prevalência de HP de 38,23% em pacientes com HD mantida.</p>

<b>BALAMUTHUSAMY, S. et al (2016)</b>	Aumento na resistência arterial pulmonar tem sido demonstrado em pacientes com FAV.	12 pacientes incluídos no estudo com FAV proximal com presença de HP com redução importante da PAP após bandagem.
<b>DI LULLO, L. et al (2013)</b>	Cessação do tabagismo, praticar atividades físicas moderadas, manejo do peso seco, otimização e estabilidade dos níveis de hemoglobina e da pressão arterial são fatores de risco que podem ser gerenciados para o controle da PAP nesses pacientes.	Prevalência de HP em pacientes em HD com acesso vascular (tanto FAV quanto acesso venoso central) de 40%.
<b>GRABYSA, R. et al (2015)</b>	FAV proximal promove maior fluxo sanguíneo pulmonar, aumento do débito cardíaco, diminuição da resistência periférica, estímulo do sistema nervoso simpático os quais potencialmente promovem aumento da PAP.	Prevalência de 30 a 60% da HP em pacientes com DRCET em tratamento com HD e 12-42% em pacientes tratados através de diálise peritoneal.

<p><b>KOSMAKADAKIS, G. et al (2013)</b></p>	<p>Pacientes em HD acometidos pela HP geralmente possuem baixos níveis de hemoglobina, aumento do débito cardíaco e aumento da PAP (devido, entre outros fatores, ao aumento da resistência pulmonar – provocada, por sua vez, pela vasoconstrição, trombose e remodelamento vascular com modificações estruturais na musculatura lisa dos vasos).</p>	<p>Prevalência variou de 17 a 49,53% de HP em pacientes tratados através de diálise.</p>
<p><b>LENTINE, K. et al (2016)</b></p>	<p>FAV com alto fluxo pode gerar aumento da PAP.</p>	<p>Prevalência de HP é maior em pacientes com DRC do que naqueles sem doença renal. Além disso, a incidência da HP aumenta de 2,2% na DRC estágio 1 para mais de 20% na DRC estágio 5.</p>
<p><b>ABASSI, Z. et al (2006)</b></p>	<p>Lesões plexiformes provavelmente geradas pelo aumento da resistência pulmonar devido à desregulação de agentes vasoativos e calcificações na árvore traqueobrônquica e na parede vascular pulmonar, além do alto débito cardíaco promovido pela FAV são fatores interligados na HP em pacientes com DRCET em uso de FAV.</p>	<p>Prevalência de 40% em pacientes com DRCET em tratamento com HD através de FAV.</p>

**FONTE:** Bases de dados PubMed, 2006 a 2016.

A prevalência de HP em pacientes com DRCET assume uma taxa que varia de 12-45% (ALKHOULI et al, 2015) ou, de forma similar, de 25 a 45% (UNAL, 2010). Em pacientes com FAV, a prevalência de HP varia de 29 a 57,1% (ACARTURK et al, 2008).

A HP está mais presente em pacientes com DRC que naqueles com função renal normal. Ademais, as chances de adquirir essa complicação aumentam à medida que a gravidade da doença renal também aumenta – de 2,2% no estágio 1 para 20% no estágio 5. A associação entre o tratamento dialítico e a HP também foi investigada, que evidenciou a presença de HP leve em 37,5% dos pacientes estudados e uma HP severa apenas em 1,1% - todos em estágio renal terminal. Como já supracitado, a incidência de HP altera de acordo com o tipo de diálise realizada: pacientes em HD possuem quatro vezes mais chances de adquirir HP do que aqueles em diálise peritoneal.

A presença da FAV também se mostrou associada às alterações ecocardiográficas sugestivas de enrijecimento do ventrículo direito, como aumento do seu diâmetro e uma valva tricúspide plana. Tais alterações não foram encontradas em pacientes com cateter de diálise, o que comprova a importância do *shunt* arteriovenoso esquerda-direita em longo prazo nesse tipo de complicação. Além disso, alguns relatos de caso e pequenas séries documentaram a resolução de uma HP sintomática após revisão ou ligação da FAV (LENTINE et al, 2016).

Um alto fluxo da FAV é definido como 1,0-1,5 l/min e uma recirculação pulmonar maior que 20% (DAGLI et. al., 2009), embora o risco para insuficiência cardíaca aumente consideravelmente naqueles pacientes com um fluxo superior a 2.000 ml/min (AGARWAL, 2015).

A uniformização do formato da FAV pode ser benéfico em um futuro próximo (DAGLI et al, 2009), já que esse artifício tem se mostrado um fator de risco independente para complicações como a HP (ALKHOULI et al, 2015). O tabagismo foi um fator de risco importante para HP em pacientes tratados com HD. Calcificações tissulares, inclusive no pulmão, ocorrem devido ao hiperparatireoidismo secundário. Essas calcificações podem atingir as artérias pulmonares, que enrijecidas, diminuem a complacência pulmonar e aumentam a resistência ao fluxo, a causar a HP, que, por sua vez, gera distúrbios no coração direito. Todavia, não houve alterações significativas em pacientes com HP e naqueles sem HP no que diz respeito aos níveis de hemoglobina, cálcio sérico,

fósforo sérico e paratormônio. A idade não mostrou ser um fator de risco importante de HP para pacientes em HD com FAV, a não ser pelo aumento progressivo das chances de tromboembolismo pulmonar com o passar da idade. A disfunção ventricular esquerda pode causar HP devido ao aumento da pressão atrial esquerda, que reflete na vasculatura pulmonar.

Os principais fatores de risco relacionados ao paciente em HD com FAV, indubitavelmente, foram o tabagismo, a diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda e o alto fluxo da FAV, com níveis estatísticos confiáveis (DAGLI et al, 2009).

Em outro estudo (HE, 2015), não houve diferenças estatísticas significantes entre os grupos com HP e sem HP para os parâmetros de gênero, idade, peso corporal seco, altura, índice de massa corpórea (IMC), área de superfície corpórea, duração e frequência da diálise, dose de anticoagulantes, dose de eritropoietina e, contraditoriamente ao estudo de Dagli et al (2009), mostrou não haver diferença estatística no que diz respeito à taxa de fluxo da FAV nem ao seu diâmetro. Todavia, as taxas variaram sempre de  $727,94 \pm 151,33$  ml/min naqueles com HP e  $753,5 \pm 156,31$  ml/min naqueles sem HP, valores que não se enquadram em alto fluxo – comprovadamente deletério. A pressão arterial sistólica foi mais alta nos pacientes com HP. Também não houve diferença estatística com relação aos níveis de cálcio e fósforo, em consonância com o de Dagli et al (2009).

Outro dado conflitante entre os estudos de He et al (2015) e Dagli et al (2009) foi com relação à concentração de hemoglobina, que apresentou correlação negativa no primeiro estudo supracitado, isto é, quanto maior o nível de hemoglobina, menor a associação com HP (com bom nível de confiança –  $p < 0,05$ ), enquanto que não houve interferência relevante nesta última pesquisa. Além disso, houve uma correlação positiva no que se refere ao peso ganho entre os períodos dialíticos, este fator de risco, inclusive, seria um fator independente para HP nesses pacientes (HE et. al, 2015). O teor de água em pacientes com HP é marcadamente superior ao daqueles sem HP, o que indica a forte associação entre a sobrecarga de fluidos e o início e manutenção da HP.

Ademais, o aumento do peso excessivo entre as sessões pode causar o aumento do volume de carga, que gera disfunção tanto sistólica quando diastólica esquerda, com aumento da pressão de enchimento esquerda e posterior elevação da pressão arterial pulmonar (graficamente inverso aos níveis de hemoglobina). Em

síntese, enquanto o estudo Dagli et al (2009) evidenciou que os principais fatores de risco para HP em pacientes com DRCET em HD são a baixa fração de ejeção ventricular esquerda, o alto fluxo da FAV e o tabagismo; o estudo de He et al (2015), por sua vez, demonstrou uma importante relação dessa complicação com o diabetes *mellitus* e relatou que os principais fatores de risco são os níveis reduzidos de hemoglobina e o aumento do peso entre as sessões de diálise. Os valores de hemoglobina não foram estatisticamente significativos no estudo de Dagli et al (2009), mas a baixa fração de ejeção ventricular esquerda também foi encontrada como fator de risco no estudo de He et al (2015).

Kyikim et al (2010) observaram que os pacientes tratados com membrana de polissulfona de alto fluxo obtiveram um decréscimo importante da PAP após o fim da sessão de HD, enquanto que aqueles tratados com acetato de celulose permaneceram com uma PAP alta (acima de 30 mmHg) e praticamente inalterada. O estudo de Kyikim foi o primeiro a tratar o material da membrana dialítica como possível fator de risco para HP.

Mesmo nos pacientes em DRCET que não possuíam FAV nem anormalidades cardíacas, foi encontrada uma prevalência de HP superior ao que a literatura predica, já que quase 70% (68,8%) dos pacientes selecionados (51 de 74) possuíam uma PAP acima de 30 mmHg (o estudo considerou HP leve uma PAP entre 30 e 45 mmHg, moderada entre 45 e 65 mmHg; e severa acima de 65 mmHg) (KYIKIM et al, 2010).

Ainda de acordo com o estudo de Kyikim et al, 2010, por ter considerado patológica a PAP acima de 30 mmHg através do ecocardiograma, e não o valor clássico de 35 mmHg nessas condições, essa característica pode ter superestimado o diagnóstico de HP nesses pacientes, já que houve redução da especificidade. Esse fato permite afirmar que a HP em pacientes com DRCET é multifatorial e não depende apenas de anormalidades cardíacas ou confecção de FAV. A alta prevalência de HP na população estudada, assim como em pacientes submetidos à diálise peritoneal, indica que não apenas fatores hemodinâmicos, mas também muitas outras etiologias (como consequência da uremia, por exemplo) também podem ser consideradas notórias no desenvolvimento da HP nesse contexto. De fato, além dos fatores hemodinâmicos, a anemia, um acréscimo do estresse oxidativo e alterações na relação de mediadores vasoativos – como a endotelina-1 e



o óxido nítrico provavelmente estão envolvidos na patogênese da HP em pacientes tratados por HD (KYIKIM et al, 2010).

Em síntese, concluiu-se que a composição da membrana dialítica e características do seu fluxo são importantes para pacientes com HP, mas que mais estudos devem ser feitos para analisarem a contribuição do material da membrana dialítica em pacientes com HP em longo prazo (KYIKIM et al, 2010).

#### 5.4 FISIOPATOLOGIA DA HP EM PACIENTES COM DRCET

A patogênese da HP em pacientes submetidos à HD ainda permanece pouco elucidada, mas se acredita que seja uma entidade multifatorial, que envolve a constrição do lúmen de pequenos vasos pulmonares, que subsequentemente acrescentam resistência ao fluxo sanguíneo. A HP nesses pacientes é geralmente atribuída a um incremento no fluxo sanguíneo pulmonar – especialmente em pacientes com FAV de alto fluxo – e elevação da pressão sistólica pulmonar após a criação do acesso fistular. A vasoconstrição pulmonar pode ocorrer devido a desarranjos hormonais e metabólicos, enquanto que aumentos na PAP podem ser resultados de condições como anemia, sobrecarga de volume e mudanças hemodinâmicas relacionadas à FAV (AGARWAL, 2015).

A perturbação hormonal e metabólica associada à DRCET pode explicar essa vasoconstrição pulmonar através de uma disfunção endotelial – com atenuação de agentes vasodilatadores como o óxido nítrico e superexpressão de agentes vasoconstritores como a endotelina 1 – e hipercalcemia devido ao hiperparatireoidismo secundário comumente encontrado nesses indivíduos – com formação de calcificações intrapulmonares. A PAP também pode estar aumentada devido ao elevado débito cardíaco promovido pela FAV, por si só, e potencialmente piorada pela anemia comumente encontrada em pacientes nessa fase da doença renal (especialmente pela diminuição da produção de eritropoietina) e hipervolemia (DI LULLO et al, 2013).

Ainda de acordo com Di Lullo et al (2013), pacientes com DRCET possuem duas condições clínicas idiossincráticas: anemia e FAV (este último em sua grande maioria, já que a HD é o tratamento mundialmente mais utilizado); ambos os fatores levam ao incremento da pré-carga em câmara cardíaca direita. HP pode levar ao aumento dos níveis de citocinas e fatores de crescimento – como fator de

crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de transformação do crescimento beta (TGF-beta), com concomitante ativação da enzima conversora de angiotensina (ECA). Como consequência disso, há uma proliferação anormal de células musculares lisas até a posterior fibrose.

A ação exacerbada da endotelina e microêmbolos de ar (originados durante a sessão pela máquina dialítica) são outros possíveis fatores associados a essa condição na HD, que se ocorrerem recorrentemente, podem gerar aumento da PAP; a HD também causa repetidos episódios de hipoxemia devido ao bloqueio parcial do leito capilar pulmonar (KOSMAKADAKIS et al, 2013).

Independentemente da causa, HP está associada ao aumento da morbimortalidade do paciente renal crônico e, além disso, sua causa inexplicada nesse contexto atende ainda uma relevante taxa de 40% (DAGLI et al, 2009), enquanto que Lentine et. al, (2016) afirma uma taxa que varia de 30 a 60%.

A taxa de fluxo da FAV encontrou-se alta em pacientes diagnosticados com HP, relação já comprovada por estudos prévios, embora diferenças de idade e estado de saúde, além de um foco na HP não elucidada, potencialmente promovem confusão nas estimativas. Abassi et al (2006) estudaram 58 pacientes com DRC a receberem tratamento com HD em longo tempo via FAV e um grupo controle de 5 pacientes a receberem diálise peritoneal, assim como 12 pacientes em um estágio pré-dialítico. HP foi encontrada em 39,7% dos pacientes tratados com HD, em nenhum daqueles que foram submetidos à diálise peritoneal e apenas em um dos 12 que estavam em estado pré-dialítico. Ainda mais interessante é que a HP se desenvolveu em 4 de 6 pacientes que possuíam uma PAP previamente normal após início da realização das sessões de HD. Além disso, a PAP regrediu para valores normais em 4 de 5 pacientes acompanhados após transplante renal (DAGLI et al, 2009).

A presença de uma FAV com alta taxa de fluxo está associada à HP com insuficiência cardíaca de alto débito, que por vezes torna necessária uma revisão da fístula ou até intervenção – como a bandagem (que objetiva diminuir o lúmen da artéria doadora) e a ligadura (perda do acesso).

## 5.5 PERSPECTIVAS DE PREVENÇÃO E TRATAMENTO

A HP é uma condição multifatorial e está associada a doenças cardíacas, pulmonares ou sistêmicas. No caso da doença renal crônica, a FAV com alto fluxo promove uma insuficiência cardíaca com alto débito – por aumentar a contratilidade cardíaca e reduzir a resistência vascular periférica – associada a uma disfunção endotelial que superexpressa agentes vasoconstritores (especialmente a endotelina-1) e reduz vasodilatadores (como as prostaciclina e o óxido nítrico). O tratamento para essa complicação abarca, então, diferentes alvos para a farmacologia – como os medicamentos convencionais: anticoagulantes, digoxina, oxigênio suplementar e bloqueadores dos canais de cálcio em pacientes selecionados; além de vasodilatadores diretos e agentes antiproliferativos, como os prostanoides e antagonistas dos receptores da endotelina – 1 (HOETTE, 2010).

A realização de ecocardiograma em pacientes com DRCET para o diagnóstico precoce de HP evidenciou um importante valor diagnóstico e também prognóstico desses pacientes através de uma simples mensuração radiológica conhecida como TAPSE. Sua realização é simples, não necessita de imagens com alta qualidade e, portanto, pode ser reproduzível em locais sem equipamentos demasiadamente sofisticados.

A importância desse exame se dá através do estudo de Forfia et al (realizado em 2006), que de forma prospectiva, estudou 63 pacientes diagnosticados com HP e evidenciou que o valor do TAPSE inferior a 18 mm mostrou ser um fator de risco independente de mortalidade nessa população (GRABYSA; WANCOWICZ, 2015). A partir desses estudos, seria importante o acompanhamento ecocardiográfico desses pacientes a fim de promoverem o diagnóstico precoce da HP, que potencialmente evitaria maiores complicações com o tratamento adequado, a partir dessa discreta alteração na câmara ventricular direita ou da própria mensuração da PAP.

Antes da terapia medicamentosa, o paciente deve tomar consciência de que uma vida com hábitos saudáveis pode trazer grandes benefícios multissistêmicos, inclusive no tocante à HP nesse contexto. Cessar tabagismo, balancear uma alimentação nutritiva e praticar exercícios de moderada intensidade são alguns desses fatores benéficos. Os médicos assistentes são incumbidos do acompanhamento rigoroso dos níveis de hemoglobina, do controle da pressão arterial e do manejo do peso seco (DI LULLO et al, 2013).

Com relação aos medicamentos usados frente à HP: a digoxina, um digitálico que prolonga a transmissão do sinal no nodo atrioventricular e aumenta o inotropismo, mostrou efeito benéfico quando utilizado em curto prazo, pois melhora o débito cardíaco e reduz os níveis de norepinefrina sérica – um dos agentes envolvidos no desenvolvimento e progressão da HP. Os usuários de digoxina com DRC em estágio terminal devem recorrentemente possuir amostragens séricas da droga e registros da frequência cardíaca de eletrocardiogramas. Os anticoagulantes devem ser usados pelo aumento considerável do risco de tromboembolismo, chances que aumentam também com a idade. Seu uso é importante, já que pacientes submetidos ao tratamento com warfarim mostraram uma sobrevida de 91% em um ano e 47% em três anos versus 62% e 31%, respectivamente, daqueles que não receberam esse medicamento. As doses são similares à profilaxia de tromboembolismo venoso (DI LULLO et al, 2013).

A respeito dos agentes vasodilatadores, os bloqueadores dos canais de cálcio são os mais comuns. Entretanto, há efeitos deletérios, como efeito inotrópico negativo na função ventricular direita e estímulo simpático reflexo, que podem piorar a HP adjacente e aumentar a frequência cardíaca em repouso. Por outro lado, 10-20% dos pacientes tratados com altas doses de bloqueadores de canais de cálcio obtiveram redução drástica da PAP e da resistência do leito vascular pulmonar (DI LULLO, et al., 2013), inclusive com aumento de sobrevida e melhora da qualidade de vida. A nifedipina (diidropiridina vasosseletiva) e o diltiazem (benzotiazepínico) são os medicamentos mais utilizados – as fenilalquilaminas (como o verapamil), por serem cardiosseletivos (inotrópico negativo), podem induzir insuficiência ventricular direita (CALLOU; RAMOS, 2009).

As heparinas de baixo peso molecular também podem ser utilizadas, já que mostraram reduzir a proliferação de células musculares lisas (DI LULLO et al, 2013). Outros medicamentos aprovados e utilizados são a prostaciclina intravenosa e prostaglandina I<sub>2</sub>, que é o principal produto derivado do ácido araquidônico a agir no endotélio ao estimular a produção do monofosfato cíclico de adenosina (AMP-c), segundo mensageiro importante na transdução de sinais para indução da vasodilatação; ainda possui uma função adicional ao inibir fortemente a agregação plaquetária. O uso intravenoso da prostaciclina (epoprostenol) já foi usado no passado para o tratamento da HP, mas não há evidências significativas a respeito do seu benefício em longo prazo (ABASSI et al, 2006).

Embora Di Lullo et al, 2013, afirme que o epoprostenol tem sido bem avaliado na melhora da qualidade de vida, tolerância ao exercício, hemodinâmica e taxa de sobrevivência por causa dos efeitos vasodilatadores e antitrombóticos, além da normalização do débito cardíaco. Todavia, sua administração contínua em cateter venoso central trouxe efeitos colaterais importantes, como infecções do sítio de punção, *flushing*, cefaleia, náuseas e diarreia – o que impossibilita o seu uso bem difundido.

Outras vias de administração das prostaciclina incluem a inalatória (iloprost) e subcutânea. A vantagem da prostaciclina inalatória é sua seletividade alveolar, embora seu tempo de ação seja curto. Já os análogos de prostaciclina subcutâneos (treprostinil) podem ser administrados continuamente e mostraram reduzir sinais e sintomas da HP, como a dispneia, especialmente quando utilizados em altas doses – com a vantagem de não necessitarem de acesso venoso. Ambas foram efetivas na redução dos sintomas da HP, como melhora na tolerância ao exercício e na hemodinâmica pulmonar (DI LULLO et al, 2013)

Há também o análogo de prostaciclina via oral (beraprost), que trouxe melhora nos sintomas da HP, mas seu uso crônico cursou com efeitos colaterais que impedem seu uso disseminado (DI LULLO et al, 2013)

A endotelina-1, por ser o mais potente vasoconstritor, também tornou-se alvo farmacológico. Ademais, esse agente também induz hiperplasia da camada muscular lisa vascular, fator também ligado ao surgimento da HP, além de induzir fibrose via receptores A e B da endotelina. Logo, os antagonistas dos receptores de endotelina-1 são medicamentos relevantes no manejo da HP. Um desses antagonistas é o bosentan, antagoniza ambos os receptores supracitados. Em estudos randomizados prévios, o bosentan mostrou bons resultados de controle da HP e uma boa tolerância por parte do paciente (ABASSI et al, 2006).

O óxido nítrico inalatório também faz parte do arsenal terapêutico da HP. O segundo mensageiro a agir na vasodilatação promovida pelo óxido nítrico é o monofosfato cíclico de guanosina (GMP-c), que por sua vez, é degradado pela enzima fosfodiesterase 5; inibidores enzimáticos da fosfodiesterase 5 (sildenafil) subsequentemente elevam os níveis de GMP-c, o que facilita a ação vasodilatadora do óxido nítrico. O óxido nítrico pode ser associado com outro medicamento inalatório, como o análogo de prostaciclina, cujo resultado mostrou aumento da

vasodilatação pulmonar promovido isoladamente por cada medicamento (ABASSI et al, 2006).

Discutir novas perspectivas de tratamento para essa complicação em pacientes com DRCET mostra-se imperativo, já que o desenvolvimento da HP nessa conjuntura representa um verdadeiro dilema terapêutico, assim como está associado ao aumento da morbidade e mortalidade desses pacientes (ABASSI et al, 2006).

Há outros métodos não medicamentosos, mas cirúrgicos, que podem ser utilizados no tratamento da HP nessa conjuntura. Embora o fluxo da FAV não seja o único fator relacionado ao aumento da PAP, estudos comprovaram que métodos para diminuição do fluxo (como a distalização da FAV ou uso de mecanismos redutores de sua extensão como a bandagem) reduzem tanto a PAP quanto melhoram os índices cardíacos (inclusive, com melhora na classificação NYHA) e até podem reduzir o número de readmissões hospitalares – no caso da bandagem. Entretanto, há certa dificuldade para a realização desses procedimentos devido ao aumento do risco de trombose da FAV e a potencial redução excessiva do *clearance* das escórias durante a sessão de hemodiálise se o decréscimo do fluxo for exagerado (BALAMUTHUSAMY et al, 2015).

Uma grande vantagem da bandagem com relação à distalização da FAV, é que aquela não altera a anatomia da artéria e pode ser revertida em caso de redução excessiva do fluxo que compromete a qualidade da diálise. Entretanto, há o risco de aneurisma na região proximal à bandagem devido ao alto fluxo e pressão. Conclui-se que a bandagem da FAV é um método seguro, mas necessita de uma técnica bem realizada e em pacientes corretamente indicados – como aqueles com insuficiência cardíaca sintomática – para acarretar benefícios hemodinâmicos (BALAMUTHUSAMY et al, 2015).

A partir das evidências, observa-se que a reversibilidade da HP em pacientes transplantados permite o encorajamento desses pacientes a tentarem um transplante renal. Quando não for possível ou até o momento da cirurgia, uma revisão da FAV deve ser considerada. Pacientes com redução do débito cardíaco da HP registrados pelo laboratório e ecocardiograma devido ao fechamento temporário da FAV podem ser tratados com a redução da extensão da fístula ou mudança da terapia substitutiva renal para a diálise peritoneal. Os medicamentos classicamente usados para HP ainda não foram estudados nesse contexto (AGARWAL, 2015).

O tratamento da HP pode ser feito com medicações já supracitadas e até o momento, infelizmente, não há estudos relevantes a respeito da ação dessas drogas no contexto do paciente com doença renal crônica avançada. A HP pode ser revertida com o transplante renal. Redução do fluxo em uma FAV de alto fluxo deve ser considerada. A diálise peritoneal imprime uma terapia alternativa em pacientes apropriados (AGARWAL, 2015).

## 6 CONCLUSÃO

A DRC é uma condição bastante frequente na população mundial. Com os avanços em seu tratamento e o aumento da sobrevida dos portadores dessa entidade, novas complicações e subsequentemente novos desafios surgiram para a nefrologia e áreas correlacionadas; uma dessas recentes consequências é a HP associada ou não à FAV.

Sabe-se que a HP é uma condição ocasionada por diversos fatores, especialmente doenças pulmonares e cardíacas. Todavia, outras patologias ou condições do indivíduo podem levar ao aumento da PAP. Muitos estudos concluíram que FAV utilizada em processos de HD de alto fluxo (proximal) – especialmente acima de 2 l/min – podem levar a uma insuficiência cardíaca de alto débito e incremento da PAP. Técnicas para redução do fluxo, ligação do acesso fistuloso, mudança de TSR para diálise peritoneal ou o transplante renal mostraram reduzir a incidência de HP nesses pacientes em ampla maioria dos estudos. Além disso, há outros fatores que explicam HP em pacientes com DRCET, já que até mesmo aqueles sem FAV podem ser acometidos por essa comorbidade: um desarranjo hormonal e metabólico potencializado pela anemia e sobrecarga de volume – estas duas últimas encontradas na maioria desses pacientes – também explicam a vasoconstrição pulmonar através, sobretudo, da liberação de citocinas inflamatórias que permitem uma proliferação da musculatura lisa vascular e posterior fibrose.

Muitos fatores de risco estão implicados na associação entre HP e DRCET; dentre eles, se destacam o tabagismo, FAV de alto fluxo, baixos níveis de hemoglobina, sobrecarga de volume devido ao ganho de peso excessivo entre as sessões de diálise e uma baixa fração de ejeção ventricular esquerda. O diabetes *mellitus* foi uma comorbidade comumente encontrada nesse contexto.

Por se tratar de uma complicação nova, ainda há a necessidade de muitos estudos para a consolidação de tratamentos eficientes. Até os dias atuais, não há estudos relevantes a respeito das drogas classicamente utilizadas contra a HP, mas voltadas para indivíduos com DRCET. Métodos de prevenção secundária – como o rastreio para diagnóstico precoce a utilizar técnicas ultrassonográficas relativamente simples – e procedimentos para redução do fluxo da FAV ou substituição por terapias que não utilizem esse artifício, como a diálise peritoneal e o transplante renal, mostram-se promissores, mas nem sempre factíveis. Logo, concluiu-se que a padronização do tipo de FAV a ser empregada é uma ideia formidável, mas que ainda necessita de mais estudos com bons níveis de evidência. A medicina avança e, assim, novos obstáculos surgem; a instigação do debate e o estímulo para novas pesquisas são sempre necessários a fim de superá-los.



## REFERÊNCIAS

ABASSI, Z.; NAKHOUL, F.; KHANKIN, E.; REISNER, S. A.; YIGLA, M. Pulmonary hypertension in chronic dialysis patients with arteriovenous fistula: pathogenesis and therapeutic prospective. **Current opinion in nephrology and hypertension**, Boston-EUA, v.15, p. 353-360, 2006.

ACARTURK, G.; ALBAYRAK, R.; MELEK, M.; YUKSEL, S.; USLAN, I.; ATLI, H.; COLBAY, M.; UNLU, M.; FIDAN, F.; ASCI, Z.; CANDER, S.; KARAMAN, O.; ACAR, M. The relationship between arteriovenous fistula blood flow rate and pulmonary artery pressure in hemodialysis patients. **International Urology and Nephrology**, v. 40, p. 509-513, 2008.

AGARWAL, A. K. Systemic effects of hemodialysis access. **Advances in Chronic Kidney Disease**, Nova York-EUA, v. 22, n. 6, p. 459-465, 2015.

ALKHOULI, M.; SANDHU, P.; BOOBES, K.; HATAHET, K.; RAZA, F. ; BOOBES, Y. Cardiac complications of arteriovenous fistulas in patients with end-stage renal disease. **Revista de La Sociedad Española de Nefrologia**, vol. 35, p. 234-245, 2015.

BALAMUTHUSAMY, S.; JALANDHARA, N.; SUBRAMANIAN, A.; MOHANASELVAN, A. Flow reduction in high-flow arteriovenous fistulas improve cardiovascular parameters and decreases need for hospitalization. **Journal Hemodialysis international**, Malden AM-EUA, v. 20, p. 362-368, 2016.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista Associação Médica Brasileira**. v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica-DRC no Sistema Único de Saúde**. Brasília, Distrito Federal, v. 37, 2014.

BRASIL. **Portaria SAS/MS nº 35**, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014 e 23 de setembro de 2014.

CALLOU, M.R. de A.; RAMOS, P. R. M. Hipertensão arterial pulmonar. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**. v. 93, p. 156-159, 2009.

DAGLI, C. E.; SAYARLIOGLU, H.; DOGAN, E.; ACAR, G.; DEMIRPOLAT, G.; OZER, A.; KOKSAL, N.; GELEN, M. E.; ATILLA, N.; TANRIKULI, C.; ISIK, I. O.; UGUR, T. Prevalence of and factors affecting pulmonary hypertension in hemodialysis patients. **Respiration**, Basileia, Suíça, v. 78, n.4, p. 411-415, 2009.

DI LULLO, L.; FLOCCARI, F.; RIVERA, R.; BARBERA, V.; GRANATA, A.; OTRANTO, G.; MUDONI, A.; MALAGUTI, M.; SANTOBONI, A.; RONCO, C. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic kidney disease: new

challenge for 21st-century cardiorenalologists. **Cardiorenal Medicine**, Basel-Suíça v.3, p. 96-103, 2013.

GARRARD, J. Health sciences literature review made easy: the matrix method. **Burlington: Jones & Bartlett Publishers**, 2013.

GRABYSA, R.; WANCOWICZ, Z. Can Echocardiography, Especially Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Measurement. Predict Pulmonary Hypertension and Improve Prognosis in Patients on Long-Term Dialysis? **Medical Science Monitor**, Nova Iorque, EUA, v. 21, p. 4015-4022, 2015.

HE, Y, J.; WANG, Y.; LUO, X.; KE, J.; DU, Y.; LI, M. Risk factors for pulmonary hypertension in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. **International Urology Nephology**, Dordrecht-Holanda, v.47, p.1889-1897, 2015.

HOETTE, S.; JARDIM, C.; SOUZA, R de. Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar: uma atualização, **Jornal Brasileiro Pneumologia**, São Paulo, v. 36, n.6, p. 795-811, 2010.

JARDIM, C.; PRADA, L. F.; SOUZA, R. Definição e classificação da hipertensão pulmonar. **Pulmão**. v. 24, n. 2, p. 3-8, 2015.

JUNIOR, L.M. Hipertensão pulmonar. **Revista Faculdade Ciências Médicas Sorocaba**. v.16, n. 4, p. 161-163, 2014.

JÚNIOR, M. A. das N.; MELO, R. C.; ALMEIDA, C. C. de; FERNANDES, A. R.; PETNYS, A.; IWASAKI, M. L. S.; RABONI, E. Avaliação da perviedade precoce das fístulas arteriovenosas para hemodiálise. **Jornal Vascular Brasileiro**. v.10, n. 2, p. 105-109, 2011..

JUNIOR, M. A. N.; MELO, R. C.; RABONI, E. Acesso vascular para hemodiálise: o que há de novo?. **Jornal Vascular Brasileiro**. v.12, n.3, p. 221-225, 2013.

LEVEY, A.S.; CORESH, J. Clinical practice guidelines and recommendations. **Journal American Kidney Disease** 39:S1-S266, 2002.

KIYKIM, A. A.; HOROZ, M.; OZCAN, T.; YILDIZ, I.; SARI, S. GENCTOY, G. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients without arteriovenous fistula: effect of dialyzer composition. **Renal failure**, v. 32, n. 10, p. 1148-1152, 2010.

KOSMADAKIS, G.; AGUILERA, D.; CARCELES, O.; CORREIA, E. da C.; BOLETIS, I. Pulmonary Hypertension in Dialysis Patients. **Renal Failure**. v.35, n.4, p. 514–520, 2013.

LENTINE, K. L.; VILINES, T.C.; AXELROD, D.; KAVIRATHE, S.; WEIR, M.R.; COSTA, S.P. Evaluation and management of pulmonary hypertension in kidney transplant candidates and recipients: concepts and controversies. **Journal Transplantation direct**. 2016.

LONGO, D. L.; JAMESON, J. L.; LOSCALZO, J.; FAUCI, A.; KASPER, D. L. **Medicina Interna de Harrison**. 18 ed. Porto Alegre, Rio Grande do Sul: AMGH, p. 2765., 2013.

NUNES, T. F.; BRUNETTA, D. M.; LEAL, C. M.; PISI, P. C. B; RORIZ-FILHO, J. S. Insuficiência renal aguda. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto. v. 43, n. 3, p. 272-282, 2010.

PESSOA, N. R. C.; LINHARES, F. M. P. Pacientes em hemodiálise com fístula arteriovenosa: conhecimento, atitude e prática. Escola Ana Nery, **Revista de enfermagem**. v. 19, n.1, p. 73-79, 2015.

PINTO, E. G. **Acesso vascular definitivo em usuários de hemodiálise: construção e validação de uma escala de conhecimento**. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Medicina De Botucatu, Botucatu, 2014.

PFEIFFER, M. E. T. Hipertensão arterial pulmonar: abordagem clínica, diagnóstica e avaliação funcional. **Revista DERC**, v.20, n.2, p.50-54, 2014.

RIBEIRO, R. C. H. M.; OLIVEIRA, G. A. S. A. de; RIBEIRO, D. F.; BERTOLIN, D.C.; CESARINO, C.B; LIMA, L. C. E. Q. de; OLIVEIRA, S.M. de. Caracterização e etiologia da insuficiência renal crônica em unidade de nefrologia do interior do Estado de São Paulo. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo. v. 21, n. especial, p. 207-11, 2008.

SESSO, R. C.; LOPES, A. A.; THOMÉ, F. S.; LUGON, J. R.; MARTINS, C.T. Inquérito brasileiro de dialise crônica. **Jornal Brasileiro Nefrologia**. v. 38, n.1, p. 54-61, 2016.

SOUZA, M.T. de ; SILVA, M.D.; CARVALHO, R.de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**. São Paulo, v. 8, p. 102-106, 2010.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro Patologia Medica Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 43, n. 5, p. 329-37, 2007.

TOREGEANI, J.F; KIMURA, C. J.; ROCHA, A. S. T; VOLPIANI, G. G.; BORTONCELLO, A.; SHIRASU, K.; PERES, L. A. Avaliação da maturação das fístulas arteriovenosa para hemodiálise pelo eco-doppler colorido. **Jornal Vascular Brasileiro**. v.7, n. 8, p. 205-213, 2008.

UNAL, A.; TASDEMIR, K.; OYMAK, S.; DURAN, M.; KOCYIGIT, I.; OGUZ, F.; TOKGOZ, B.; SIPAHIOGLU, M. H.; UTAS, C.; OYMAK, O. The long-term effects of arteriovenous fistula creation on the development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients. **Journal Hemodialysis international**. v.14, p. 398-402, 2010.

## ANEXO A - MATRIZ DE SÍNTESE PARA COLETA DE DADOS

	Artigo 1	Artigo 2	Artigo 3	Artigo 4	Artigo 5	Artigo 6	Artigo 7	Artigo 8
<b>Identificação</b>								
<b>Instituição sede do estudo</b>								
<b>Tipo de publicação</b>								
<b>Objetivo da investigação</b>								
<b>Amostra</b>								
<b>Intervenções realizadas</b>								
<b>Resultados</b>								
<b>Análise</b>								
<b>Implicações</b>								
<b>Nível de Evidência</b>								

Fonte adaptada: (GARRARD, 2013).