



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Alessandra Bonilha Gonçalves

**Avaliação de diferentes definições dos
fenótipos de hipertensão em portadores de
doença renal crônica: estudo de coorte**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Associado Dr. Luis Cuadrado Martin

**Botucatu
2023**

Alessandra Bonilha Gonçalves

**AVALIAÇÃO DE DIFERENTES DEFINIÇÕES DOS
FENÓTIPOS DE HIPERTENSÃO EM PORTADORES DE
DOENÇA RENAL CRÔNICA: ESTUDO DE COORTE**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Associado Dr. Luis Cuadrado Martin

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gonçalves, Alessandra Bonilha.

Avaliação de diferentes definições dos fenótipos de hipertensão em portadores de doença renal crônica : estudo de coorte / Alessandra Bonilha Gonçalves. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luis Cuadrado Martin

Capes: 40101002

1. Insuficiência renal crônica. 2. Hipertensão do jaleco branco. 3. Monitorização ambulatorial da pressão arterial. 4. Hipertensão mascarada.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Hipertensão arterial; Hipertensão do avental branco; Hipertensão mascarada; Monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Dedicatória

À DEUS pela oportunidade da vida e por tudo de melhor que sempre sou privilegiada em receber.

À minha esposa JENIFFER e meu filho LUCAS, com seu amor, paciência e compreensão isso foi possível, obrigada por serem minha motivação para seguir em frente sempre, gratidão à nossa FAMÍLIA e a dádiva de ser sua mamãe LÊ, “ao infinito e além...”.

À minha mãe EMILIA, pela vida e por me fazer entender as possibilidades de contemplação dela, e ao meu pai WILSON, *in memoriam*, por ter me ensinado a não desistir dos meus sonhos. Para ser feliz basta acreditar.

Aos meus irmãos WILSON JR, REINALDO e LUCIANA pela dádiva de podermos conviver mesmo sendo muito diferentes dentro do nosso espaço familiar e isto nos engrandeceu, gratidão pela honra de ser a tia LÊ para os meus SOBRINHOS e provar de um amor que somente os filhos podem nos oferecer. Família é tudo.

Agradecimento Especial

Ao meu orientador LUIS CUADRADO MARTIN, pela amizade, paciência e entusiasmo em me orientar nesta longa jornada de conhecimento, crescimento pessoal e profissional, receba minha eterna gratidão.

Agradecimentos

A todos os FUNCIONÁRIOS, os DOCENTES, MÉDICOS RESIDENTES e PÓS-GRADUANDOS e ALUNOS DA GRADUAÇÃO que contribuíram para o preenchimento correto das informações de prontuários utilizados neste trabalho.

A todos os PACIENTES e FAMILIARES que contribuíram com suas histórias de vida, seu tempo, prontuários e exames clínicos meu eterno agradecimento.

Em especial aos enfermeiros MARIA GALIANI e JOSÉ CARLOS CAMARGO responsáveis pelo serviço de MAPA do ambulatório da UNESP sem os quais estes exames não estariam disponíveis para que pudéssemos avaliar.

Ao SERVIÇO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA UNESP e todos os seus responsáveis, que me permitiram a oportunidade de aprendizagem e crescimento durante este período de atividades.

A TODOS aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho e que, por extensa que seria a lista, seus nomes não estão aqui citados.

Sumário

Lista de Tabelas.....	iii
Lista de Figuras.....	vi
Lista de Abreviaturas.....	ix
Resumo.....	1
Abstract	3
Introdução	5
Hipertensão do Avental Branco e Hipertensão Mascarada	7
Mecanismos que Levam à Hipertensão Mascarada	8
Populações de Hipertensão Mascarada de Alta Prevalência	8
Pessoas com Herança Africana.....	9
Diabetes Mellitus	9
Doença Renal Crônica	10
Hipertensão Mascarada Diurna Versus Noturna.....	10
Divergências Quanto aos Valores de Corte para a Identificação dos Fenótipos de Hipertensão.....	11
Objetivo	12
Material e Métodos.....	14
Delineamento	15
Definição dos Fenótipos Avaliados.....	15
Aspectos Éticos.....	16
Critérios de Inclusão	16
Critérios de Exclusão	16
Variáveis que foram Utilizadas.....	17
Métodos.....	17
Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial	17
Pressão Arterial de Consultório.....	18
Definição de Doença Renal Crônica	18
Proteinúria	19
Taxa de filtração Glomerular	19
Desfechos	19
Primário.....	19
Secundários	19
Definição de Evento Cardiovascular Fatal.....	19
Definição de Evento Renal.....	19
Análise Estatística	20
Resultados.....	21
Análise de Cox Univariada.....	28
Análise de Cox Ajustada	37
Discussão	40
Dados Periféricos	42
Limitações.....	43
Pontos Fortes	44
Conclusão.....	45
Referências.....	47
Anexos.....	53

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Dados demográficos e clínicos de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial do avental branco não controlada versus hipertensão sustentada não controlada.....	24
Tabela 2.	Dados de monitorização ambulatorial de pressão arterial de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial do avental branco não controlada versus hipertensão sustentada não controlada.....	25
Tabela 3.	Dados de exames laboratoriais de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial do avental branco não controlada versus hipertensão sustentada não controlada.....	25
Tabela 4.	Dados demográficos e clínicos de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial mascarada não controlada versus hipertensão arterial controlada.....	26
Tabela 5.	Dados de monitorização ambulatorial de pressão arterial de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial mascarada não controlada versus hipertensão arterial controlada.....	27
Tabela 6.	Dados de exames laboratoriais de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial mascarada não controlada versus hipertensão arterial controlada.....	28
Tabela 7.	Hazard ratio, intervalo de confiança e significância estatística da mortalidade por todas as causas de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério atual ou pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial.	29
Tabela 8.	Hazard ratio, intervalo de confiança e significância estatística da mortalidade de causa cardiovascular de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério atual ou pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	31
Tabela 9.	Hazard ratio, intervalo de confiança e significância estatística da sobrevivência livre de evento renal combinado de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério atual ou pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	34
Tabela 10.	Hazard ratio, intervalo de confiança e significância estatística da mortalidade por todas as causas de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério atual ou pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial na análise múltipla ajustada para as variáveis tabagismo e presença de diabetes.....	37

Tabela 11. Hazard ratio, intervalo de confiança e significância estatística da mortalidade de causa cardiovascular de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério atual ou pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial na análise múltipla ajustada para as variáveis tabagismo e presença de diabetes.....	38
Tabela 12. Hazard ratio, intervalo de confiança e significância estatística da sobrevivência livre de evento renal combinado de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério tradicional ou pelo critério antigo da monitorização ambulatorial da pressão arterial na análise múltipla ajustada para as variáveis tabagismo e presença de diabetes.....	39

Lista de Figuras

Figura 1.	Fluxograma de inclusão de pacientes.....	22
Figura 2.	Mortalidade por todas as causas de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial mascarada não controlada vs. Hipertensão arterial controlada) classificados pelo critério atual da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	29
Figura 3.	Mortalidade por todas as causas de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial mascarada não controlada vs. hipertensão arterial controlada) classificados pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	30
Figura 4.	Mortalidade por todas as causas de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do avental branco não controlada vs. Hipertensão arterial sustentada não controlada) classificados pelo critério atual da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	30
Figura 5.	Mortalidade por todas as causas de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do avental branco não controlada vs. Hipertensão arterial sustentada não controlada) classificados pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	31
Figura 6.	Mortalidade de causa cardiovascular de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial mascarada não controlada vs. hipertensão arterial controlada) classificados pelo critério atual da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	32
Figura 7.	Mortalidade de causa cardiovascular de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial mascarada não controlada vs. hipertensão arterial controlada) classificados pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	32
Figura 8.	Mortalidade de causa cardiovascular de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do avental branco não controlada vs. Hipertensão arterial sustentada não controlada) classificados pelo critério atual da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	33
Figura 9.	Mortalidade de causa cardiovascular de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do avental branco não controlada vs. hipertensão arterial sustentada não controlada) classificados pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	33

Figura 10. Sobrevivência livre de evento renal combinado de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial mascarada não controlada vs. hipertensão arterial controlada) classificados pelo critério atual da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	35
Figura 11. Sobrevivência livre de evento renal combinado de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial mascarada não controlada vs. hipertensão arterial controlada) classificados pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	35
Figura 12. Sobrevivência livre de evento renal combinado de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do avental branco não controlada vs. Hipertensão arterial sustentada não controlada) classificados pelo critério atual da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	36
Figura 13. Sobrevivência livre de evento renal combinado de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do avental branco não controlada vs. Hipertensão arterial sustentada não controlada) classificados pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	36

Lista de Abreviaturas

DRC: Doença Renal Crônica
HA: Hipertensão Arterial
PA: Pressão Arterial
DVC: Doença Cardiovascular
MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
NV: Normotensão Verdadeira
HAS: Hipertensão Arterial Sustentada
HAB: Hipertensão do Avental Branco
HM: Hipertensão Mascarada
HASNC: Hipertensão Arterial Sustentada não Controlada
HAABNC: Hipertensão Arterial do Avental Branco não Controlada
HAMNC: Hipertensão Arterial Mascarada não Controlada
PAS: Pressão Arterial Sistólica
PAD: Pressão Arterial Diastólica
VIG: Vigília
IMC: Índice de Massa Corporal
IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
BRA: Bloqueador do Receptor da Angiotensina
BCC: Bloqueador do Canal de Cálcio
BB: Beta Bloqueador
TfGe: Taxa de Filtração Glomerular Estimada
Ác.úrico: Ácido Úrico
Col.: Colesterol
TG: Triglicérides
HDL: Lipoproteína de Alta Densidade
LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade
Hb: Hemoglobina
Ptúria: Proteinúria
PTH: Hormônio da Paratireoide
HR: Hazard Ratio
IC: Intervalo de Confiança

O objetivo do presente estudo foi comparar a acurácia de diferentes definições dos fenótipos de hipertensão em portadores de doença renal crônica não dialítica para prever eventos adversos. Trata-se de coorte longitudinal de todos os pacientes com DRC que realizaram MAPA no período de abril de 2004 a fevereiro de 2012 no Serviço de MAPA da UNESP e seguidos até dezembro de 2021. Foi avaliado se a definição mais ampla e atual dos fenótipos de hipertensão (PA de consultório normal com PA em vigília $\geq 135 \times 85$ mmHg, ou PA em 24 h $\geq 130 \times 80$ mmHg ou PA ao sono $\geq 120 \times 70$ mmHg para hipertensão mascarada ou vice-versa para Jaleco Branco) pode identificar com mais acurácia o risco de desfechos duros do que a definição tradicional desses fenótipos (PA de consultório normal com PA $\geq 135 \times 85$ mmHg na MAPA em vigília para mascarada ou vice-versa para Jaleco Branco). Foram analisados os desfechos mortalidade por todas as causas, mortalidade de causa cardiovascular e evento renal (falência renal ou dobrar a creatinina). As curvas de sobrevivência foram comparadas pela análise de Cox. Foram analisados 367 pacientes, incluindo 161 homens (44%), com idade de $60 \pm 16,0$ anos. O tempo de seguimento foi de 1 a 199 meses e a mediana de 109 meses. Na análise univariada, o critério tradicional conseguiu discriminar a evolução para morte de causa cardiovascular entre hipertensão arterial mascarada não controlada e hipertensão arterial controlada, com Hazard Ratio (HR): 3,49 (IC 95%: 1,14 - 10,68; $p=0,03$). O critério tradicional conseguiu discriminar a evolução para evento renal entre hipertensão arterial do avental branco não controlada e hipertensão arterial sustentada não controlada, com HR: 0,30 (IC 95%: 0,11 - 0,82; $p=0,02$). As demais curvas de sobrevivência não apresentaram diferença estatística. Na análise múltipla com ajuste para diabetes e tabagismo, que foram as características clínicas mais relevantes que apresentaram desbalanço entre os grupos, o critério tradicional foi capaz de identificar os desfechos de mortalidade por todas as causas HR: 0,39 (IC95%: 0,17-0,90); $p=0,03$ e desfechos renais HR: 0,22 (IC95%: 0,07-0,70; $p=0,01$) entre hipertensão arterial do avental branco não controlada e hipertensão arterial sustentada não controlada. Portanto, de maneira geral, o critério tradicional teve uma performance melhor do que o critério atual para diferenciar os desfechos dos diferentes fenótipos de hipertensão nos portadores de DRC não dialíticos.

Palavras-chave: insuficiência renal crônica, hipertensão do jaleco branco, monitorização ambulatorial da pressão arterial, hipertensão mascarada

Abstract

The purpose of the present study was to compare the accuracy of different definitions to hypertension phenotypes in non-dialytic chronic kidney disease patients to predict adverse events. This is a longitudinal cohort of all patients with CKD who underwent ABPM from April 2004 to February 2012 at the ABPM Service of UNESP and followed up to December 2021. We evaluated whether the broader and current definition of hypertension phenotypes (normal office BP with waking BP $\geq 135 \times 85$ mmHg, or 24-h BP $\geq 130 \times 80$ mmHg or sleep BP $\geq 120 \times 70$ mmHg for masked hypertension, or vice versa for White Coat) can more accurately identify the risk of hard outcomes than the traditional definition of these phenotypes (normal office BP with BP $\geq 135 \times 85$ mmHg on ABPM from waking to masked or vice versa for White Coat). The outcomes of all-cause mortality, cardiovascular mortality and renal events (kidney failure or creatinine doubling) were analyzed. Survival curves were compared by Cox analysis. A total of 367 patients were analyzed, including 161 men (44%), aged 60 ± 16.0 years. The follow-up time ranged from 1 to 199 months and the median was 109 months. In the univariate analysis, the traditional criterion was able to discriminate the evolution to death from cardiovascular causes between uncontrolled and controlled arterial hypertension, with Hazard Ratio (HR): 3.49 (IC 95%: 1.14 - 10.68; $p=0.03$). The traditional criterion was able to discriminate the progression to a renal event between uncontrolled white-coat arterial hypertension and uncontrolled sustained arterial hypertension, with HR: 0.30 (IC 95%: 0.11 - 0.82; $p=0.02$). The other survival curves showed no statistical significant difference. In the multiple analysis with adjustment for diabetes and smoking, which were the most relevant clinical characteristics that showed imbalance between the groups, the traditional criterion was able to identify the outcomes of all-cause mortality with HR: 0.39 (IC95%: 0.17-0.90; $p=0.03$) and renal outcomes with HR: 0.22 (IC95%: 0.07-0.70; $p=0.01$) between uncontrolled white-coat hypertension and uncontrolled sustained arterial hypertension. Therefore, in general, the traditional criterion performed better than the current criterion to differentiate the outcomes of different hypertension phenotypes in non-dialysis CKD patients.

Key words: chronic kidney disease, white coat hypertension, ambulatory blood pressure monitorization, masked hypertension.

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é um importante problema médico e de saúde pública e afeta 13,4% da população mundial (1). A prevalência geral de DRC no Brasil foi de 8,9% (2). A DRC está associada ao declínio da função renal relacionado à idade acelerado na hipertensão, diabetes, obesidade e distúrbios renais primários (3). Dentre os diversos fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da DRC destaca-se a hipertensão arterial (HA). Prevalente em 80 a 90% dos pacientes com DRC (4), a HA é amplamente conhecida por acelerar a progressão da DRC e aumentar o risco de eventos cardiovasculares (5). A HA também aumenta o risco de morte (6). A hipertensão contribui para 45% das mortes masculinas e 46% das femininas em pacientes com DRC (7). HA é um fator de risco cardiovascular modificável na DRC, e a regulação da pressão arterial (PA) pode reduzir substancialmente o risco de eventos cardiovasculares e retardar o declínio da função renal (8).

Um dos objetivos específicos do tratamento do paciente hipertenso é obter o controle pressórico alcançando a meta de pressão arterial (PA) previamente estabelecida visando reduzir os fatores de risco para doença cardiovascular (DCV). Para reduzir esses riscos, diretrizes recentes recomendam controle rigoroso da PA para < 120/80mmHg em pacientes com DRC independentemente da presença ou não de albuminúria (9,10). No entanto, uma grande proporção de pacientes com DRC tem controle inadequado da PA e as proporções variam nos diferentes relatos (11,12). Apesar das recomendações de controle mais rigoroso da PA em pacientes com DRC em comparação com aqueles com hipertensão essencial, apenas 27% atingir meta de PA de 140/90 mmHg e ainda menos (11%) atingir a meta de PA de 130/85 mmHg (5).

Existem evidências de que as variáveis obtidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) possibilitam estabelecer melhor o prognóstico dos desfechos primários, ou seja, eventos cardiovasculares maiores, tais como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, quando comparadas às medidas casuais de consultório da pressão arterial. Além disso, apresentam algumas vantagens potenciais em relação à medida casual, como atenuação do efeito do observador sobre a PA, eliminação do viés de registro, obtenção de valores que mais se aproximam aos da PA habitual dos indivíduos, possibilidade de avaliação

do efeito da pressão durante o sono e na elevação matinal e avaliação da resposta terapêutica durante as 24 horas. A MAPA é indicada na avaliação de algumas situações clínicas, tais como suspeita de HAB, avaliação de normotensos no consultório com lesão de órgãos-alvo, ou seja, suspeita de HM, na avaliação da eficácia da terapêutica anti-hipertensiva e da avaliação de sintomas compatíveis com hipotensão, devendo-se considerar suas vantagens, utilidades e limitações (13).

Os valores da PA medida em consultório, em geral, diferem dos obtidos pela MAPA. Essas diferenças possibilitam a classificação dos pacientes em quatro diferentes fenótipos: hipertensão arterial controlada (HAC) (normotenso em consultório e na MAPA), hipertensão arterial sustentada não controlada (HASNC) (hipertenso em consultório e na MAPA), hipertensão arterial do avental branco não controlada (HAABNC) (hipertensão isolada no consultório) e hipertensão arterial mascarada não controlada (HAMNC) (normotenso em consultório e hipertenso na MAPA) (13). Atualmente as 6ª diretrizes brasileiras de MAPA divergem das 5ª diretrizes ao considerar a pressão de 24h além da pressão de vigília (13).

Hipertensão do Avental Branco e Hipertensão Mascarada

Define-se efeito do avental branco como o valor referente à diferença entre a medida da PA no consultório e a média da MAPA na vigília ou MRPA, sem que haja mudança no diagnóstico de normotensão ou hipertensão. Considera-se efeito do avental branco significativo quando essa diferença for superior a 20 e 10 mmHg, respectivamente, nas pressões sistólica e diastólica (14).

A hipertensão do avental branco (HAB) ocorre quando há valores anormais na medida da PA no consultório ($\geq 140/90$ mmHg) e valores normais de pressão arterial pela MAPA durante o período de vigília ($\leq 130/85$ mmHg). As características que orientam a pesquisa para o seu diagnóstico são: jovens ou idosos, sexo feminino, relato de medidas normais fora do consultório e hipertensão estágio I sem lesão de órgão-alvo. Alguns estudos apontam que a HAB apresenta risco cardiovascular intermediário entre normotensos e hipertensos. A hipertensão

maskarada (HM), ocorre quando há valores normais na medida da PA no consultório e valores anormais de pressão arterial pela MAPA (14).

O termo HM é apropriado quando o paciente não recebe tratamento e o termo HAMNC é preferível para quem já faz tratamento. No entanto, ensaios clínicos randomizados e controlados seriam necessários para provar que os procedimentos de triagem para a decisão de iniciar o tratamento com anti-hipertensivos reduzam a incidência de doenças cardiovasculares, devido ao início precoce de tratamento clínico. Pickering et al. (2008), que primeiro descreveram essa entidade, acreditavam que a HM, frequentemente alterada com pré-hipertensão, era um precursor da hipertensão sustentada (HS) (15).

Importante ressaltar que o atraso no diagnóstico de HM tem a potencialidade de levar a alta prevalência de lesão em órgãos alvo e que tanto os pacientes não tratados com HM quanto os pacientes tratados com HAMNC apresentaram lesão em órgão alvo (16).

Mecanismos que levam à HM

Pessoas sujeitas a estresse mental no trabalho ou em casa podem ter PA normal no momento da medição no consultório com elevação pressão manifestada apenas pela MAPA durante as circunstâncias estressantes (18). Fumantes e pessoas que consomem álcool excessivamente são propensos a HM (19). Indivíduos sedentários e obesos, podem ter pouca tolerância ao exercício durante as atividades do dia (20). Além disso, a idade avançada, associado à diminuição da sensibilidade dos barorreceptores e ao aumento da variabilidade da PA, resulta em uma maior prevalência de HM com predomínio do sexo masculino (21). O tempo de sono reduzido (22) e apneia obstrutiva do sono, tem sido associados com hipertensão noturna e HM (23).

Populações de HM de alta prevalência

Vários estudos estimam que a prevalência de hipertensão mascarada esteja na faixa de 10% a 25% na população geral (24,25). A prevalência de HM é

dependente das características da população. A seguir discorreremos a respeito alguns fatores de risco para HM.

Pessoas com herança africana

Com o uso da MAPA, a HM foi identificada em mais de um terço dos afro-americanos não tratados e em mais de 40% dos sul-africanos de baixa renda. Essas altas taxas de HM em pessoas da África demonstram a necessidade de rastreamento precoce, especialmente na presença de alterações na PA. Além disso, essas pessoas tinham maior massa ventricular esquerda comparada com normotensos, bem como três vezes a chance de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (23). Em um estudo mais recente, conduzido em 972 afro-americanos, a HM foi notada em 34% dos participantes não tratados com PA normal. Sexo masculino, tabagismo, diabetes e tratamento anti-hipertensivo foram preditores de HM na análise multivariada (26).

Diabetes Mellitus

Um terço dos diabéticos coreanos juvenis do tipo 1 mostrou associação da espessura média da carótida com hipertensão mascarada. Este estudo ressaltou a importância da MAPA na detecção da hipertensão noturna como primeira manifestação da PA alterada (27). Em um estudo brasileiro de diabéticos tipo 2 em pré-hipertensão, 30% apresentavam HM não tratada e diagnóstico ecocardiográfico significativo (28). Da mesma forma, em uma população não tratada no estudo IDACO (Banco de Dados Internacional de Pressão Arterial Ambulatorial em relação ao Resultado Cardiovascular), a HM esteve presente em 29% dos indivíduos diabéticos tipo 2 em comparação com 19% em uma população não diabética ajustada por fator de risco e sexo. Na população tratada no estudo IDACO 42,5% dos diabéticos apresentavam HAMNC, sugerindo tratamento anti-hipertensivo inadequado nesses pacientes (29).

Doença renal crônica

Em crianças com DRC, a HVE era quatro vezes mais frequente na presença de HM quando comparada àquelas com MAPA normal (30). Além disso, Agarwal et al. (2016) mostraram que quase 60% dos pacientes tratados com DRC tinham HAMNC, que foi diagnosticada em 24% dos casos exclusivamente na fase noturna da MAPA. A prevalência de HAMNC esteve presente em 66% dos pacientes com pressão arterial sistólica (PAS) normal-alta, 33% PAS normal e somente 17% com PAS ótima; assim, os pacientes com DRC e pré-hipertensão exigem rastreamento de MAPA para identificar HAMNC (31). Além disso, no Estudo de Coorte de Insuficiência Renal Crônica (Drawz et al. 2016), não apenas a prevalência de HAMNC foi elevada (28%), mas também identificada por hipertensão noturna e redução da taxa de filtração glomerular estimada (32).

HM diurna versus noturna

Yano e Bakris (2013) sugeriram que a HM pode ser classificada com base em padrões diurnos vs. padrões noturnos (33). Por exemplo, um grupo apresenta HM predominantemente seletiva durante o dia, quando exposta à tensão no trabalho, estresse mental, tabagismo, consumo excessivo de álcool ou baixa tolerância ao exercício. Em contraste, um segundo grupo apresenta HM predominantemente noturna na presença de privação de sono, apneia obstrutiva do sono, síndrome metabólica, diabetes ou DRC (33).

Naturalmente, muitas pessoas com HM irão exibir elevação da PA tanto de dia quanto durante a noite. De fato, há evidências de longa data de que a hipertensão noturna desempenha um papel importante na HM e na hipertensão sustentada (34,35). Apesar da potencial sobreposição entre a pré-hipertensão e a HM, existem importantes distinções entre as duas entidades: pessoas com HM podem apresentar hipertensão noturna isolada, especialmente na presença de aumento do risco cardiometabólico.

Divergências quanto aos valores de corte para a identificação dos fenótipos de hipertensão

Dessa maneira, podemos observar que a definição de HAB e HM pode variar de autor para autor, além disso, não há consenso quanto a considerar o diagnóstico de HM definido apenas pela pressão ao sono. Dentre os portadores de DRC que apresentam elevada prevalência de HM, bem como de hipertensão ao sono, essas questões revestem-se de importância ainda maior. Portanto a hipótese do presente trabalho é que a ampliação da definição dos fenótipos de hipertensão em portadores de DRC para a anormalidade tanto em 24h ou vigília ou sono poderá identificar de maneira mais acurada o risco cardiovascular desses pacientes.

Objetivo

O objetivo do presente estudo é comparar a acurácia de diferentes definições dos fenótipos de hipertensão em portadores de doença renal crônica não dialítica para prever eventos adversos.

Material e Métodos

Delineamento

Coorte que avaliou se a definição mais ampla dos fenótipos de hipertensão (PA de consultório normal com PA em vigília acima de 135x85 mmHg, ou PA em 24 h acima de 130x80mmHg ou PA ao sono superior a 120x70 mmHg para hipertensão mascarada ou vice versa para hipertensão do avental branco: critério atual) pode identificar com mais acurácia o risco de eventos adversos em portadores de DRC do que a definição estrita dos fenótipos de hipertensão (PA de consultório normal com PA acima de 135x85 na MAPA em vigília para mascarada ou vice-versa para avental branco: critério tradicional). Para tal, foi realizado estudo retrospectivo de todos os pacientes com DRC que realizaram MAPA no período de abril de 2004 a fevereiro de 2012 no Serviço de MAPA da UNESP e seguidos até dezembro de 2021.

Definição dos fenótipos avaliados

Critério atual (10,37):

- Hipertensão arterial do avental branco não controlada (HAABNC): PA no consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg e na MAPA $< 135 \times 85$ mmHg em vigília e $< 130 \times 80$ mmHg nas 24h, e, $< 120 \times 70$ mmHg ao sono.
- Hipertensão arterial sustentada não controlada (HASNC): PA no consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg e na MAPA $\geq 135 \times 85$ mmHg em vigília ou $\geq 130 \times 80$ mmHg nas 24h, ou, $\geq 120 \times 70$ mmHg ao sono.
- Hipertensão arterial controlada (HAC): PA no consultório $< 140 \times 90$ mmHg e na MAPA $< 135 \times 85$ mmHg em vigília e $< 130 \times 80$ mmHg nas 24h, e, $< 120 \times 70$ mmHg ao sono.
- Hipertensão arterial mascarada não controlada (HAMNC): PA no consultório $< 140 \times 90$ mmHg e na MAPA $\geq 135 \times 85$ mmHg em vigília ou $\geq 130 \times 80$ mmHg nas 24h, ou, $\geq 120 \times 70$ mmHg ao sono.

Critério tradicional (10,14):

- Hipertensão arterial do avental branco não controlada (HAABNC): PA no consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg e na MAPA $< 135 \times 85$ mmHg em vigília.
- Hipertensão arterial sustentada não controlada (HASNC): PA no consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg e na MAPA $\geq 135 \times 85$ mmHg em vigília.
- Hipertensão arterial controlada (HAC): PA no consultório $< 140 \times 90$ mmHg e na MAPA $< 135 \times 85$ mmHg em vigília.
- Hipertensão arterial mascarada não controlada (HAMNC): PA no consultório $< 140 \times 90$ mmHg e na MAPA $\geq 135 \times 85$ mmHg em vigília.

Aspectos Éticos

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (nº parecer 2.931.771) e foi iniciada a coleta de dados após sua aprovação. Foi solicitada dispensa do termo de consentimento livre esclarecido.

Critérios de inclusão

1. Pacientes com DRC não dialíticos que tenham realizado MAPA no período de estudo.
2. Maiores de dezoito anos.
3. Pacientes em vigência de medicação anti-hipertensiva.

Critérios de exclusão

1. Pacientes que tenham realizado MAPA com técnica inadequada segundo as VI Diretrizes Brasileiras para Realização de MAPA e MRPA.
2. Grávidas
3. Portadores de transplante renal
4. Parkinsonianos

5. Portadores de fibrilação atrial
6. Repetições do exame
7. Ausência de dados para estabelecer o estágio da DRC
8. Pacientes com DRC em Terapia Renal Substitutiva

Variáveis que foram utilizadas

Informações de prontuário dos pacientes: data da MAPA, idade, sexo, etnia, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), hábito de tabagismo e diagnóstico da causa da Doença Renal Crônica (classificada como: hipertensão arterial, diabetes, glomerulopatias ou outras doenças).

Uso das seguintes medicações: diuréticos, inibidores da enzima conversora, bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores.

Os seguintes exames laboratoriais, realizados no período máximo de três meses antes ou após a realização da MAPA foram anotados: urina I, proteinúria em 24 h, creatinina, ureia, ácido úrico, colesterol, triglicérides, HDL-colesterol, LDL-colesterol, glicemia, hemoglobina A1c, hormônio da paratireóide.

Métodos

Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial

A MAPA foi realizada rotineiramente de segunda a sexta feira. O protocolo do exame seguiu as Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial vigentes no período do respectivo exame e será brevemente descrito: explicado ao paciente o funcionamento do exame, orientado a manter as atividades habituais e fazer um relatório de suas principais atividades, contendo sintomas eventualmente ocorridos e os respectivos horários, momentos em que adormeceu e despertou, tipos de medicamentos utilizados, dosagens e horários.

O aparelho foi programado para fazer medidas durante a vigília a cada 15 minutos, enquanto durante o sono elas foram feitas com intervalos de 30 minutos, de forma que, ao final das 24 horas, foram obtidas ao menos 16 medidas válidas no período da vigília e 8 durante o sono.

Foi medida a circunferência do braço e selecionado o manguito com largura e comprimento adequados. Foi medida a PA na posição sentada após 5 minutos de repouso em ambos os braços antes da instalação do aparelho com esfigmomanômetro calibrado, instalado o manguito no braço não dominante e realizado a nova leitura, se a diferença da PA sistólica foi maior que 20 mmHg usado o manguito no braço com maior PA sistólica. Posicionado o manguito 2 a 3 cm acima da fossa cubital.

Após a colocação do equipamento, foi comparada a medida obtida pelo monitor de MAPA com a medida obtida previamente com o esfigmomanômetro, certificando-se de que as diferenças não tenham sido superiores a 5 mmHg. Certificou-se de que o paciente compreendeu claramente todas as orientações e que está seguro para contribuir adequadamente para a realização do exame. Foram realizadas, pelo menos, duas medidas de teste antes de liberar o paciente.

PA de consultório

Foi considerada a média de duas medidas com intervalo de 2 minutos da PA em consultório, prévia à realização da MAPA, obtida pelo método oscilométrico. Segue brevemente a técnica utilizada na medição: com o paciente em repouso por pelo menos 15 minutos, confortavelmente sentado, com as costas e as plantas dos pés apoiadas e o braço apoiado ao nível do coração. O técnico certificou-se de que o paciente não tinha ingerido álcool, café, refeições copiosas ou fumado na última meia hora. Bem como, não estivesse na iminência de evacuar a bexiga ou os intestinos.

Definição de Doença Renal Crônica

A DRC foi definida segundo o KDIGO de 2012 (35). Assim, foi considerado ser portador de DRC qualquer indivíduo que, independentemente da causa, apresentasse $TFG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, ou $TFG > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria) presente há pelo menos 3 meses.

Proteinúria

A excreção urinária diária de proteínas foi quantificada em urina de 24 h pelo método de química seca.

Taxa de Filtração Glomerular

A taxa de filtração glomerular foi calculada por intermédio da fórmula do CKDEPI a partir da dosagem de creatinina sérica de acordo com Inker et al. (36).

Desfechos

Primário

Foi definido como desfecho primário a ocorrência de morte por qualquer causa.

Secundários

Como desfechos secundários foram avaliadas a mortalidade de causa cardiovascular e a sobrevivência livre de desfechos renais.

Definição de evento cardiovascular fatal

Ocorrência de morte por infarto agudo do miocárdio, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, revascularização coronária, dissecação de aorta ou morte súbita cardíaca.

Definição de evento renal

Início de diálise ou aumento de duas vezes da creatinina basal.

Análise Estatística

Para tabulação dos dados foi utilizado o programa Excel (versão 2007) e para análise o programa SPSS (versão 2007). Dados de variáveis com distribuição normal foram expressos em média $\pm$ desvio padrão. As frequências foram descritas em porcentagens.

As comparações entre os grupos (desfecho ou não desfecho) para análise das variáveis contínuas foram realizadas utilizando o teste “t” de Student para dados sob normalidade e teste de Mann-Whitney para dados de distribuição não normal. O teste do Qui-Quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para análise das variáveis categóricas.

As inferências estatísticas relacionadas à associação entre presença de dos fenótipos de hipertensão e desfechos foram realizadas pela análise de regressão de risco proporcional de Cox.

A análise múltipla pelo modelo de regressão de Cox foi utilizada para avaliar o desfecho primário e ajustada para os fatores de confusão. As variáveis selecionadas para a análise múltipla foram àquelas associadas ao desfecho na análise univariada ao nível de $p < 0,05$. Para avaliar a proporcionalidade de risco do modelo de Cox foi realizado o teste de Schoenfeld. Foram construídos dois modelos múltiplos para cada desfecho: um deles utilizando a definição tradicional de hipertensão mascarada ou jaleco branco e o outro utilizando a definição atual. Foi considerada a melhor definição aquela que apresentou associação estatisticamente significativa com os desfechos avaliados. Todos os resultados finais foram discutidos ao nível de significância $p < 0,05$.

Resultados

Foram executados 1308 exames de MAPA (Figura 1). Cinquenta e dois exames foram excluídos por apresentarem problemas técnicos. Também foram excluídos 92 pacientes menores de 18 anos, 18 pacientes que eram transplantados renais e 149 exames repetidos, totalizando 259 exames inviáveis. Outros 119 exames também foram excluídos porque os pacientes não tinham dados de creatinina ou porque não tinham exame de urina. Neste último grupo, a filtração glomerular foi superior a 60 mL/min/1,73 m² e não houve alterações renais, impossibilitando a definição de DRC. Ainda sobre este segundo conjunto de pacientes, eles tinham 49±16,2 anos, 62 (52%) eram do sexo masculino e nenhum deles estava em diálise. Por fim, outros 511 pacientes foram excluídos por não serem portadores de DRC ou por estarem em diálise. Não houve pacientes grávidas.

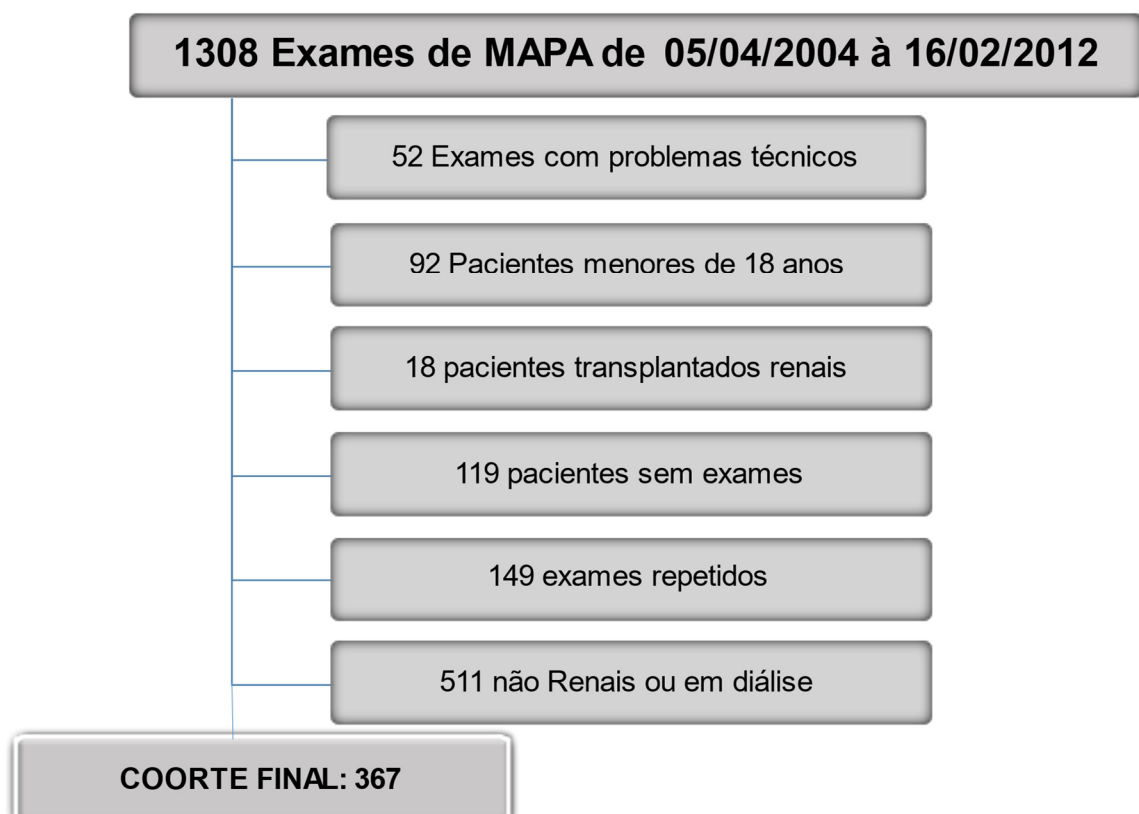


Figura 1. Fluxograma de inclusão de pacientes

Portanto, a coorte final foi composta por 367 pacientes, incluindo 161 homens (44%), com idade de $60 \pm 16,0$ anos. Quanto à etnia, 19 eram afrodescendentes (incluindo mestiços) (5,2%) e um era descendente de asiáticos (0,3%). Todos os outros indivíduos eram caucasianos. A etiologia da Doença Renal Crônica foi separada como segue: pacientes com Diabetes Mellitus um total de 133 pacientes, destes 115 com DRC, pacientes com Hipertensão Arterial eram 180, Glomerulopatias foram descritas em 30 pacientes e 42 pacientes com outras causas de DRC.

O tempo de seguimento foi de 1 a 199 meses, com média de 93 e desvio padrão de 54,4 e a mediana de 109 meses. Ocorreram 78 eventos fatais, sendo 23 de causas Cardiovasculares. Para análise do evento renal tivemos 330 pacientes, pois 37 pacientes estavam com dados incompletos quanto a esse desfecho. Foram observados 41 eventos renais.

Foram estabelecidos quatro grupos de pacientes de acordo com o fenótipo de hipertensão, a saber: hipertensão arterial sustentada não controlada (HASNC) (n=114 - 31%), hipertensão arterial do avental branco não controlada (HAABNC) (n=69 - 19%), hipertensão arterial mascarada não controlada (HAMNC) (n=31 - 8%) e hipertensão arterial controlada (HAC) (n=153 - 42%). Os grupos foram comparados dois a dois: sendo a primeira comparação: HAABNC versus HASNC, e a segunda comparação: HAMNC versus HAC.

O número de pacientes em cada grupo, bem como os dados demográficos e clínicos comparando HASNC versus HAABNC estão na tabela 1. Esses grupos foram semelhantes em idade, quantidade de homens e distribuição étnica, bem como com relação ao índice de massa corpórea. Os grupos apresentaram homogeneidade também com relação a PAS e PAD de consultório e a doenças pré-existentes, diabetes, dislipidemia e aterosclerose. Apresentando diferença com relação ao tabagismo, na qual, entre os pacientes com HASNC, a porcentagem foi significativamente maior do que entre os portadores de HAABNC. Com relação ao uso de anti-hipertensivos, os HASNC tomavam maior quantidade de diuréticos e de bloqueadores dos canais de cálcio, sendo os grupos homogêneos quanto ao uso das demais classes de drogas.

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial do avental branco não controlada versus hipertensão sustentada não controlada

	HAABNC (n=69)	HASNC (n=114)	p
Idade (anos)	63±13,9	61±16,0	0,38
Homens (%)	46	47	0,84
Negros (%)	1	8	0,06
PAS (mmHg)	154±14,7	163±19,0	<0,01
PAD (mmHg)	92±16,8	95±15,4	0,16
IMC (Kg/m ²)	28±5,7	28±6,6	0,87
Tabagismo (%)	24	43	0,01
Diabetes (%)	33	44	0,16
Dislipidemia (%)	49	59	0,23
Aterosclerose (%)	22	24	0,59
Medicações			
Diuréticos (%)	55	77	<0,01
IECA (%)	60	71	0,15
BRA (%)	26	36	0,16
BCC (%)	32	49	0,04
BB (%)	39	45	0,42

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; BCC: bloqueador do canal de cálcio; BB: beta bloqueador.

Os dados da MAPA estão expressos na tabela 2. Não foram feitas inferências estatísticas, posto que os dados da MAPA constituíram o critério de divisão dos grupos. De acordo com os exames avaliados os grupos foram semelhantes em relação a: ácido úrico, colesterol total, creatinina, glicemia, hemoglobina glicada, proteinúria 24h, hormônio da paratireoide, triglicérides e ureia, conforme ilustrado na tabela 3.

Tabela 2. Dados de monitorização ambulatorial de pressão arterial de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial do avental branco não controlada versus hipertensão sustentada não controlada

	HAABNC (n=69)	HASNC (n=114)
PAS 24h (mmHg)	122±11,0	148±14,0
PAD 24h (mmHg)	73±10,0	84±12,0
PAS Vig. (mmHg)	123±9,0	151±14,0
PAD Vig. (mmHg)	75±10,0	87±13,0
PAS Sono (mmHg)	118±16,0	142±19,0
PAD Sono (mmHg)	68±11,0	78±13,0

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Vig.: vigília.

Tabela 3. Dados de exames laboratoriais de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial do avental branco não controlada versus hipertensão sustentada não controlada

	HAABNC (n=69)	HASNC (n=114)	p
Creatinina (mg/dL)	1,65±1,0	1,75±1,0	0,54
TFGe (mL/min)	49,0±23,0	49,0±26,0	0,90
Uréia (mg/dL)	59±35,0	60±33,0	0,79
Ác. úrico (mg/dL)	6,35±2,0	6,78±2,0	0,16
Col. total (mg/dL)	179±36,0	193±72,0	0,14
TG (mg/dL)	154±101,0	202±262,0	0,15
HDL (mg/dL)	47,0±13,0	49,0±15,0	0,46
LDL (mg/dL)	102,0±30,0	104,0±47,0	0,75
Glicemia (mg/dL)	103±27,0	114±50,0	0,09
Hb Glicada (%)	7,58±2,0	7,84±2,0	0,63
Ptúria (mg/24h)	0,91±3,0	1,09±2,0	0,67
PTH (pg/mL)	92±53,0	117±86,0	0,13

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; Ác.úrico: Ácido úrico; Col.: colesterol; TG: triglicérides; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; Hb: hemoglobina; Ptúria: Proteinúria; PTH: hormônio da paratireoide.

O número de pacientes em cada grupo, bem como os dados demográficos e clínicos comparando HAMNC versus HAC estão ilustrados na tabela 4. Os dados evidenciam que os grupos foram semelhantes quanto a idade, distribuição étnica e índice de massa corpórea. A frequência de homens foi numericamente maior entre os portadores de HAMNC do que entre os HAC, porém sem atingir significância estatística ($p=0,08$). Os grupos apresentaram semelhança também com relação à PAS e à PAD de consultório, com relação aos hábitos e doenças pré-existentes os grupos foram homogêneos em relação ao diabetes, dislipidemia e aterosclerose, apresentando diferença estatística com relação ao tabagismo. Os grupos foram semelhantes com relação às classes de anti-hipertensivos empregadas.

Tabela 4. Dados demográficos e clínicos de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial mascarada não controlada versus hipertensão arterial controlada

	HAMNC (n=31)	HAC (n=153)	p
Idade (anos)	61±13,0	57±17,0	0,22
Homens (%)	54	37	0,08
Negros (%)	6	6	0,88
PAS (mmHg)	123±13,0	120±12,0	0,31
PAD (mmHg)	78±10,0	78±10,0	0,74
IMC (Kg/m ²)	29±8,0	28±6,0	0,62
Tabagismo (%)	65	37	<0,01
Diabetes (%)	45	30	0,10
Dislipidemia (%)	49	59	0,69
Aterosclerose (%)	19	16	0,61
Medicações			
Diuréticos (%)	70	64	0,47
IECA (%)	57	64	0,53
BRA (%)	37	25	0,19
BCC (%)	37	36	0,93
BB (%)	32	31	0,92

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; BCC: bloqueador do canal de cálcio; BB: beta bloqueador.

Com relação à MAPA, não foram feitas inferências estatísticas, posto que esses dados constituíram o critério de divisão dos grupos, conforme apresentado na tabela 5. Os grupos foram semelhantes em relação aos seguintes exames (tabela 6): ácido úrico, colesterol total, hemoglobina glicada e ureia. Os grupos diferiram estatisticamente com relação a creatinina, hormônio da paratireoide, níveis de HDL e triglicérides e glicemia de jejum. Houve diferença numérica quanto à proteinúria de 24h, sem atingir significância estatística ($p=0,06$). Apesar da creatinina ter apresentado diferença estatisticamente significativa entre os portadores de HAMNC e HAC, a TFG_e foi homogênea entre os grupos.

Tabela 5. Dados de monitorização ambulatorial de pressão arterial de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial mascarada não controlada versus hipertensão arterial controlada

	HAMNC (n=31)	HAC (n=153)
PAS 24h (mmHg)	144±11,0	117±9,0
PAD 24h (mmHg)	83±10,0	71±8,0
PAS Vig. (mmHg)	146±10,0	120±9,0
PAD Vig. (mmHg)	85±10,0	74±9,0
PAS Sono (mmHg)	142±15,0	112±12,0
PAD Sono (mmHg)	79±12,0	65±9,0

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Vig.: vigília.

Tabela 6. Dados de exames laboratoriais de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo de hipertensão: hipertensão arterial mascarada não controlada versus hipertensão arterial controlada

	HAMNC (n=31)	HAC (n=153)	p
Creatinina (mg/dL)	1,94±2,0	1,52±1,0	0,01
TFGe (mL/min)	52,0±32,0	54,0±30,0	0,65
Uréia (mg/dL)	59±35,0	60±33,0	0,46
Ác.úrico (mg/dL)	6,61±2,0	6,3±2,0	0,42
Col. total (mg/dL)	186±47,0	182±44,0	0,71
TG (mg/dL)	173±186,0	90±46,0	<0,01
HDL (mg/dL)	41,0±11,0	51,0±16,0	<0,01
LDL (mg/dL)	100,0±41,0	99,0±37,0	0,95
Glicemia (mg/dL)	145±147,0	108±55,0	0,03
Hb Glicada (%)	7,13±2,0	7,22±2,0	0,87
Ptúria (mg/24h)	1,23±3,0	0,56±1,0	0,06
PTH (pg/mL)	173±186,0	90±46,0	<0,01

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; Ác.úrico: Ácido úrico; Col.: colesterol; TG: triglicérides; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; Hb: hemoglobina; Ptúria: Proteinúria; PTH: hormônio da paratireoide.

Análise de Cox univariada

Na análise univariada, quanto à mortalidade por todas as causas nem o critério antigo nem o critério atual foram capazes de discernir os pacientes nos quais ocorreriam desfechos ou não, nem na comparação da HAMNC versus HAC, nem na comparação dos grupos de comportamento do HAABNC versus HASNC (tabela 7 e figuras 2, 3, 4 e 5). Com relação à mortalidade de causa cardiovascular, para HAMNC versus HAC, o critério tradicional atingiu significância estatística para discernir a ocorrência de eventos fatais (tabela 8 e figuras 6 e 7). Nenhum dos critérios foi capaz de diferenciar os grupos comportamento HAABNC versus HASNC (tabela 8 e figuras 8 e 9).

Tabela 7. *Hazard ratio*, intervalo de confiança e significância estatística da mortalidade por **todas as causas** de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério atual ou pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial

	Critério	p	HR	IC 95,0%	
				Inferior	Superior
HAMNC vs. HAC	tradicional	0,267	0,671	0,332	1,357
	atual	0,108	0,619	0,344	1,112
HAABNC vs. HASNC	tradicional	0,089	0,511	0,236	1,106
	atual	0,612	0,804	0,347	1,866

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; HAMNC: hipertensão arterial mascarada não controlada; HAC: hipertensão arterial controlada; HAABNC: hipertensão arterial do avental branco não controlada; HASNC: hipertensão arterial sustentada não controlada.

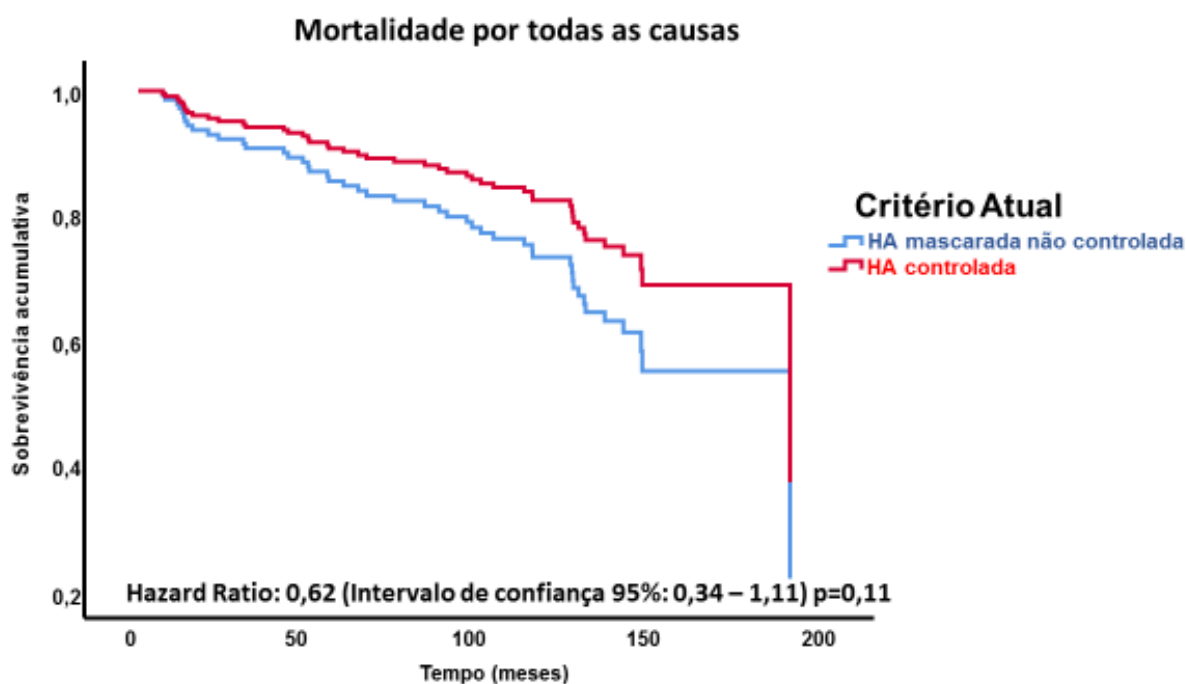


Figura 2. Mortalidade por **todas as causas** de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial **mascarada** não controlada vs. Hipertensão arterial **controlada**) classificados pelo critério **atual** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

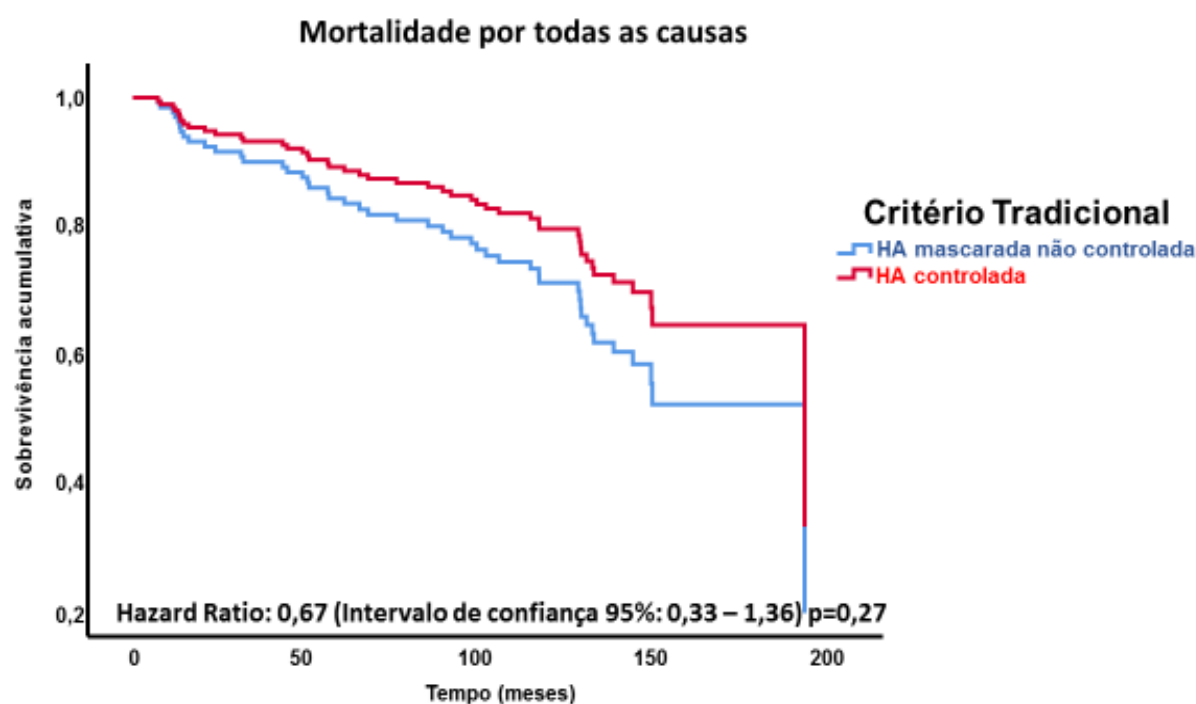


Figura 3. Mortalidade por **todas as causas** de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial **mascarada** não controlada vs. hipertensão arterial **controlada**) classificados pelo critério **tradicional** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

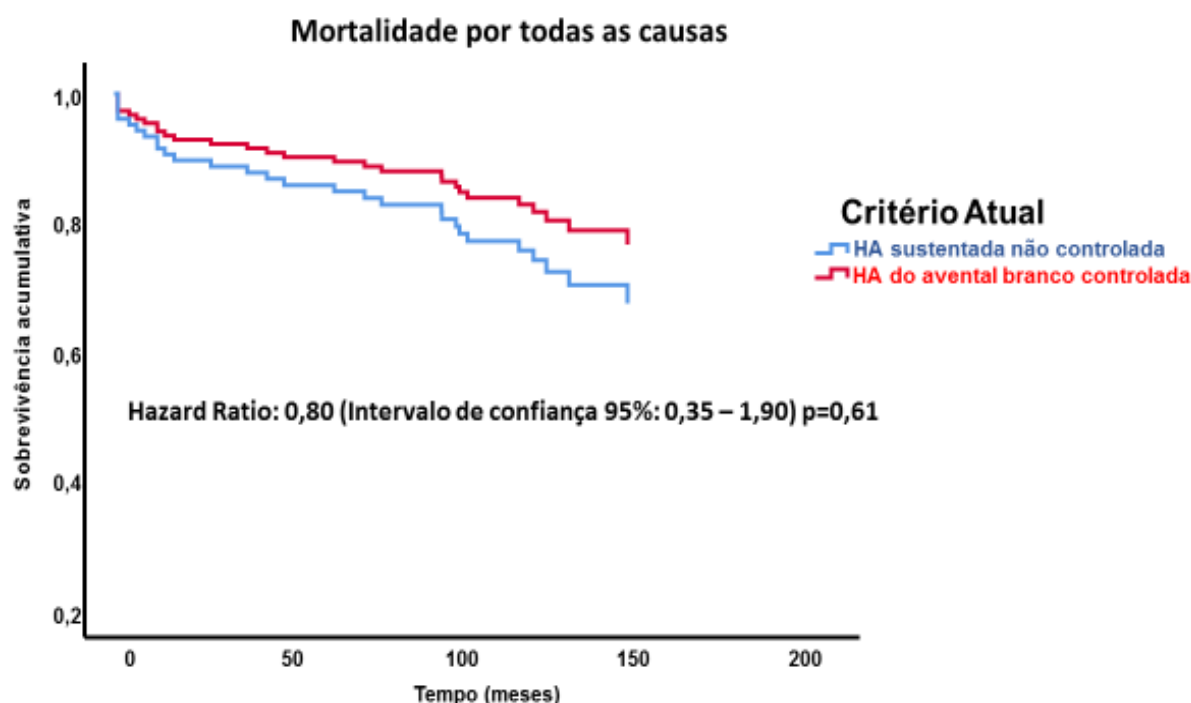


Figura 4. Mortalidade por **todas as causas** de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do **avental branco** não controlada vs. Hipertensão arterial **sustentada** não controlada) classificados pelo critério **atual** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

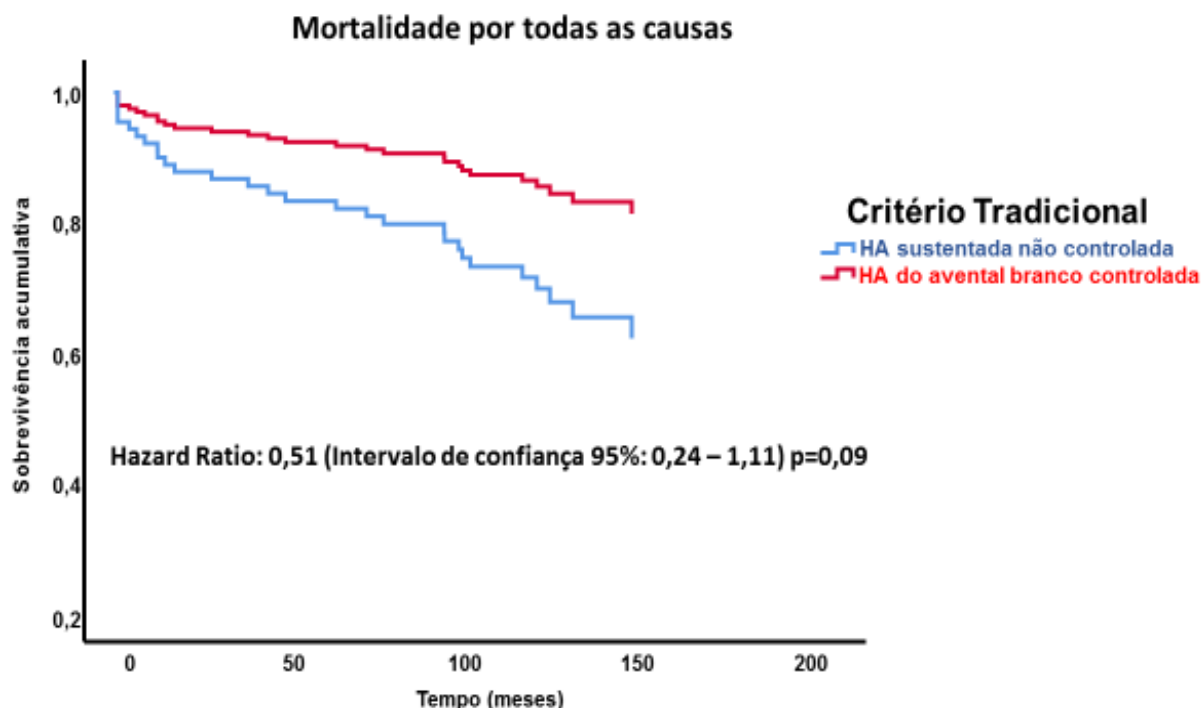


Figura 5. Mortalidade por **todas as causas** de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do **avental branco** não controlada vs. Hipertensão arterial **sustentada** não controlada) classificados pelo critério **tradicional** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

Tabela 8. *Hazard ratio*, intervalo de confiança e significância estatística da mortalidade de causa **cardiovascular** de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério atual ou pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial

	Critério	p	HR	IC 95,0%	
				Inferior	Superior
HAMNC vs. HAC	tradicional	0,028	3,494	1,142	10,685
	atual	0,386	1,273	0,737	2,198
HAABNC vs. HASNC	tradicional	0,134	3,225	0,696	14,950
	atual	0,644	1,436	0,310	6,665

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; HAMNC: hipertensão arterial mascarada não controlada; HAC: hipertensão arterial controlada; HAABNC: hipertensão arterial do avental branco não controlada; HASNC: hipertensão arterial sustentada não controlada.

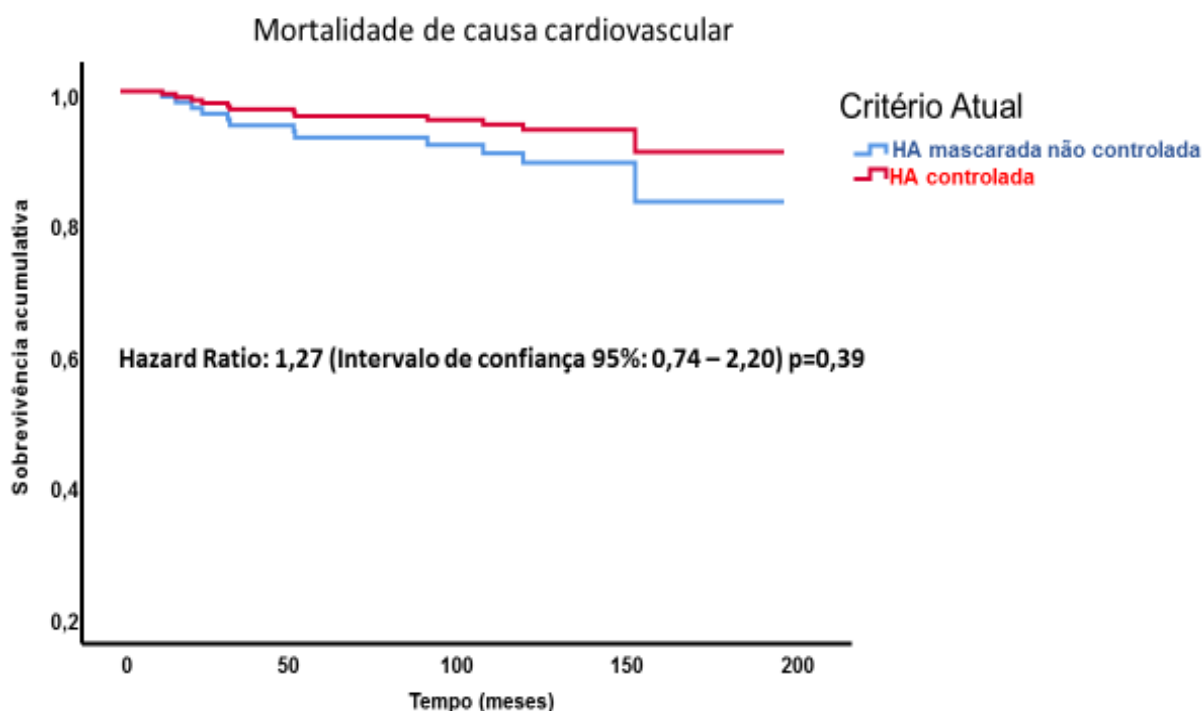


Figura 6. Mortalidade de causa **cardiovascular** de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial **mascarada** não controlada vs. hipertensão arterial **controlada**) classificados pelo critério **atual** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

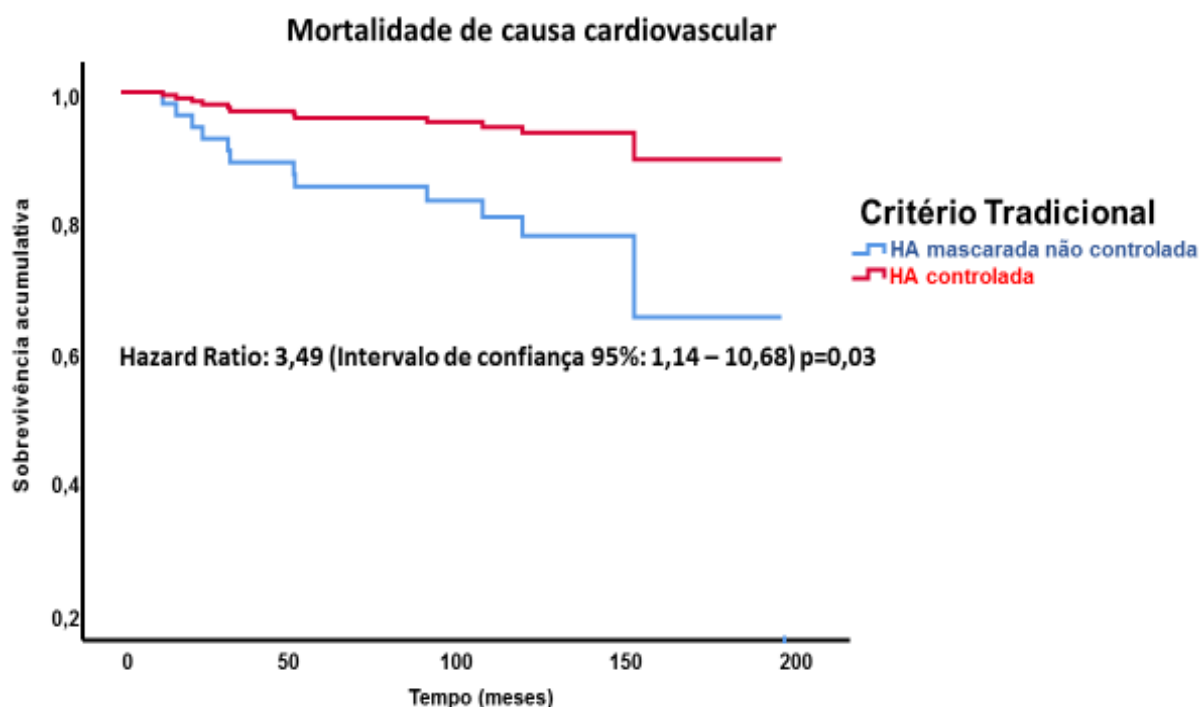


Figura 7. Mortalidade de causa **cardiovascular** de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial **mascarada** não controlada vs. hipertensão arterial **controlada**) classificados pelo critério **tradicional** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

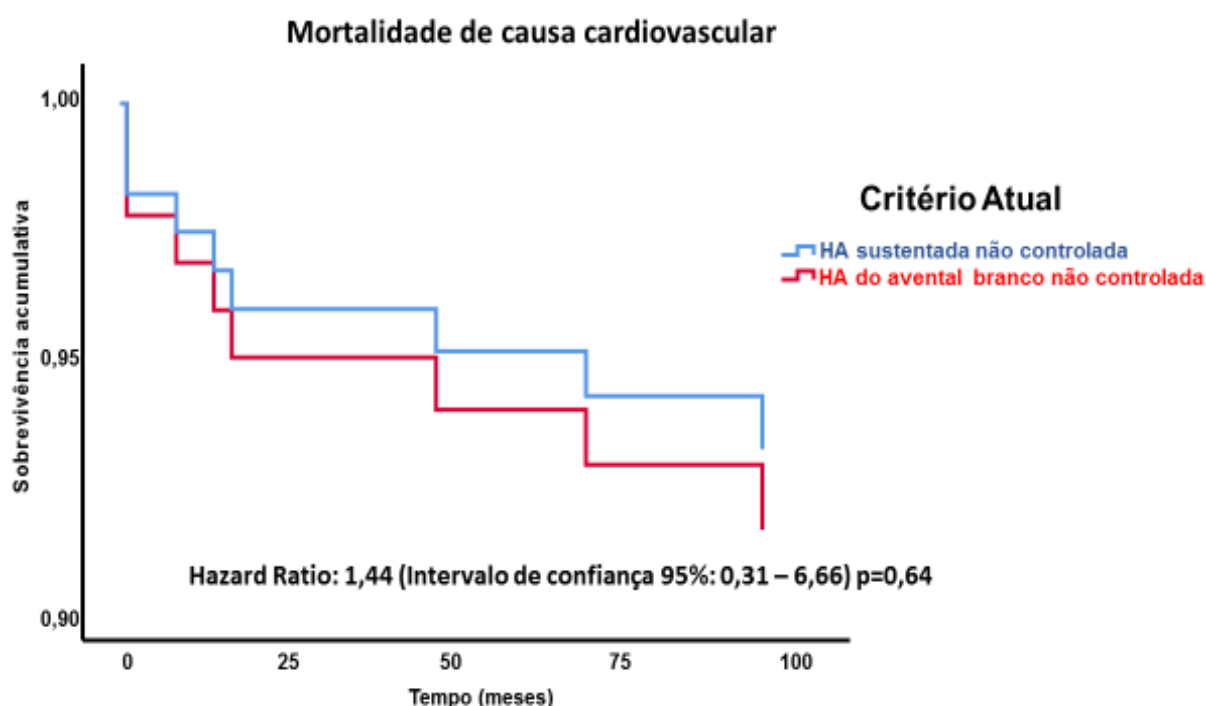


Figura 8. Mortalidade de causa **cardiovascular** de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do **avental branco** não controlada vs. Hipertensão arterial **sustentada** não controlada) classificados pelo critério **atual** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

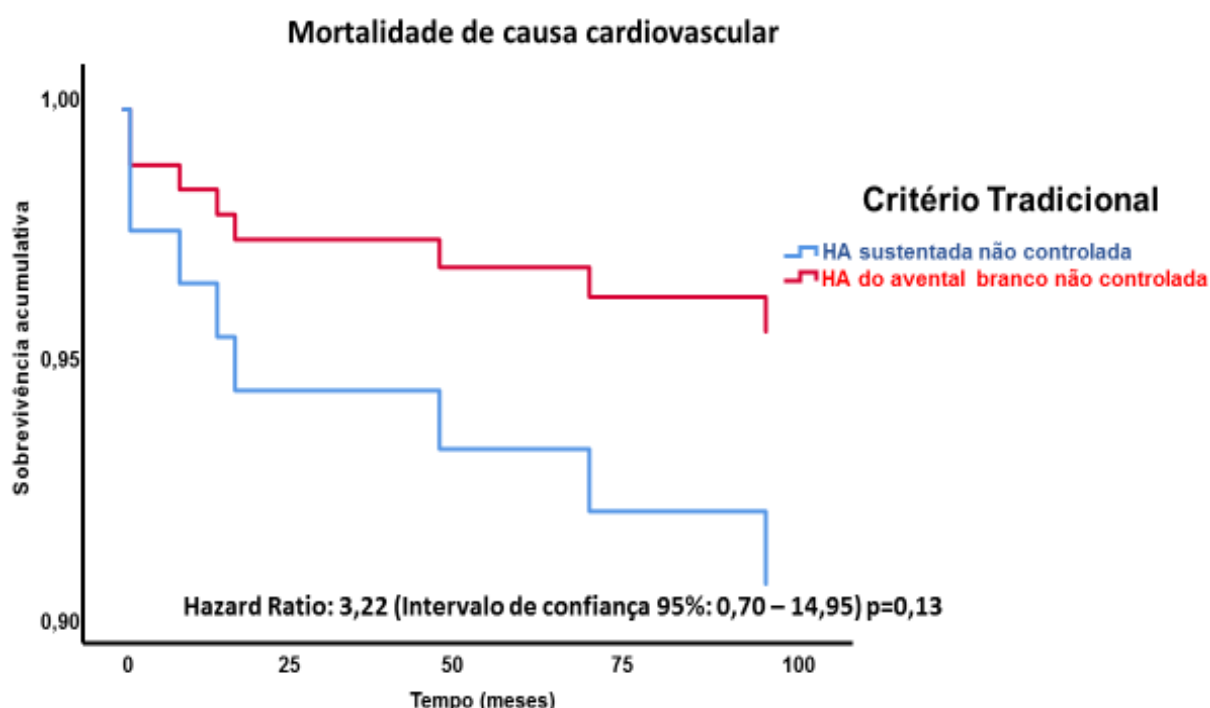


Figura 9. Mortalidade de causa **cardiovascular** de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do **avental branco** não controlada vs. hipertensão arterial **sustentada** não controlada) classificados pelo critério **tradicional** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

Analisando a sobrevivência livre de evento renal não encontramos significância estatística quando definimos a HAMNC nem pelo critério atual, nem pelo critério tradicional (tabela 9, figuras 10 e 11). Analisando a sobrevivência livre de evento renal encontramos significância estatística quando definimos a HAABNC apenas pelo critério tradicional (tabela 9, figuras 12 e 13).

Tabela 9. *Hazard ratio*, intervalo de confiança e significância estatística da sobrevivência livre de evento renal combinado de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério atual ou pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial

	Critério	p	HR	IC 95,0%	
				Inferior	Superior
HAMNC vs. HAC	tradicional	0,528	0,623	0,144	2,703
	atual	0,833	0,901	0,342	2,374
HAABNC vs. HASNC	tradicional	0,019	0,301	0,111	0,820
	atual	0,089	2,896	0,850	9,870

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; HAMNC: hipertensão arterial mascarada não controlada; HAC: hipertensão arterial controlada; HAABNC: hipertensão arterial do avental branco não controlada; HASNC: hipertensão arterial sustentada não controlada.

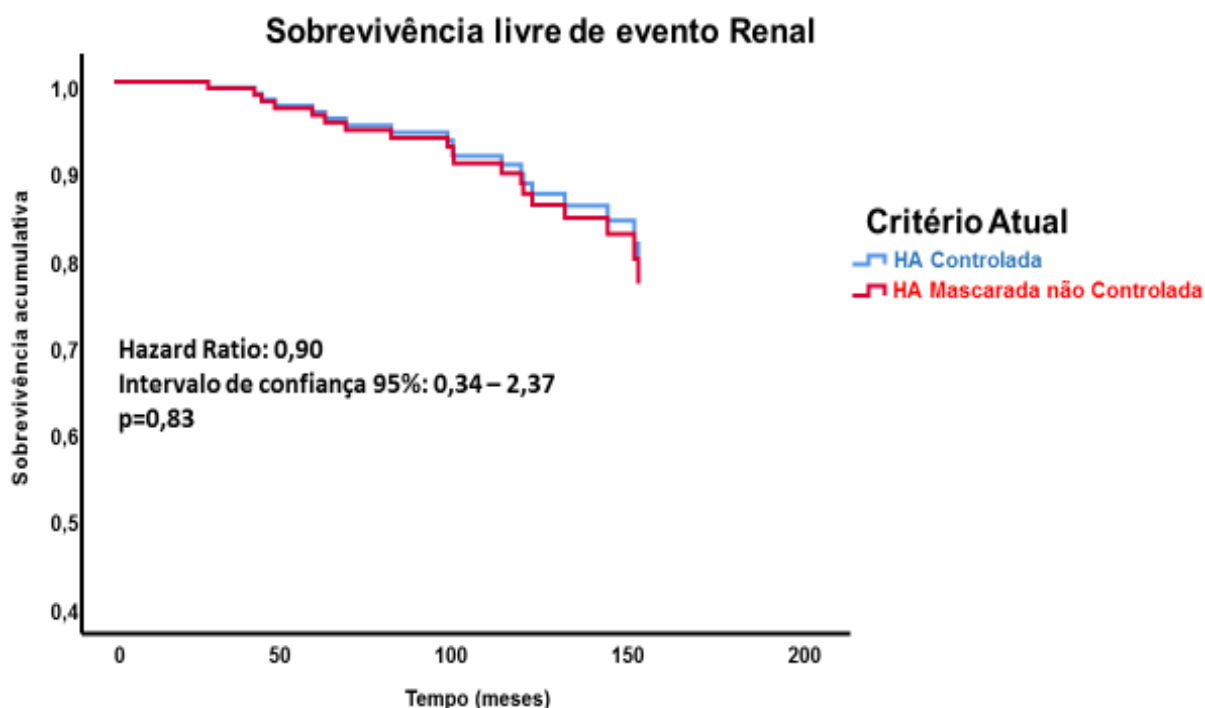


Figura 10. Sobrevivência livre de **evento renal** combinado de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial **mascarada** não controlada vs. hipertensão arterial **controlada**) classificados pelo critério **atual** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

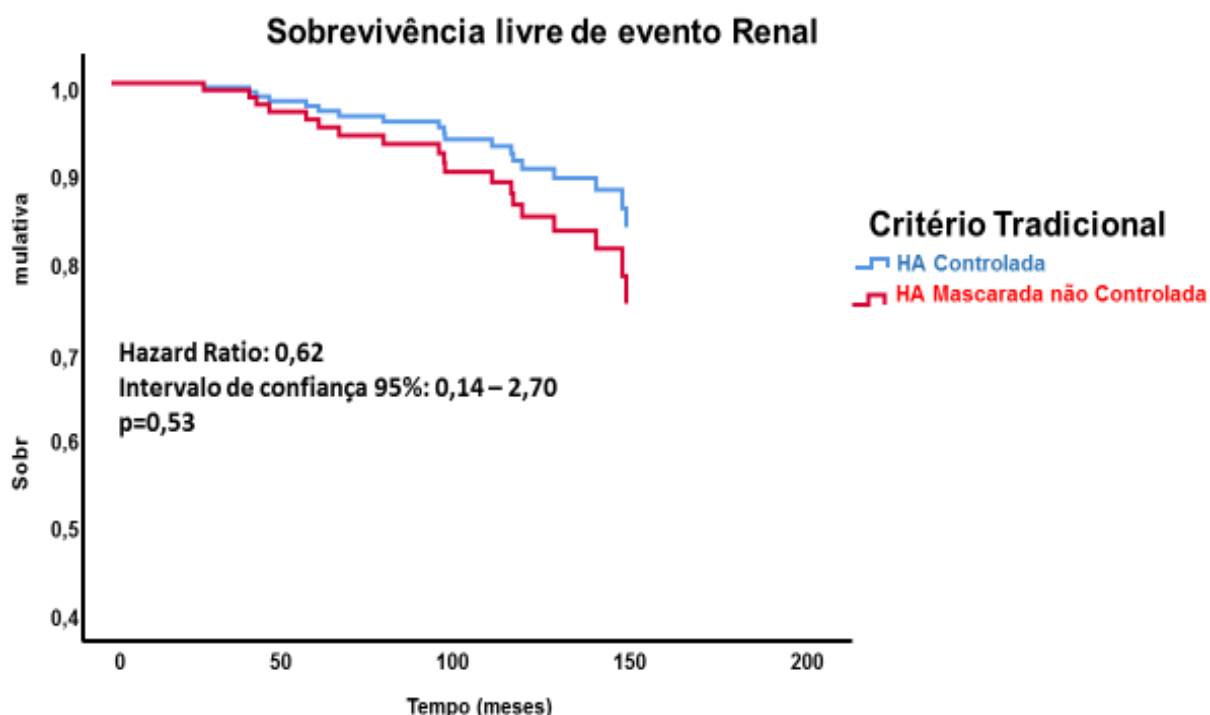


Figura 11. Sobrevivência livre de **evento renal** combinado de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial **mascarada** não controlada vs. hipertensão arterial **controlada**) classificados pelo critério **tradicional** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

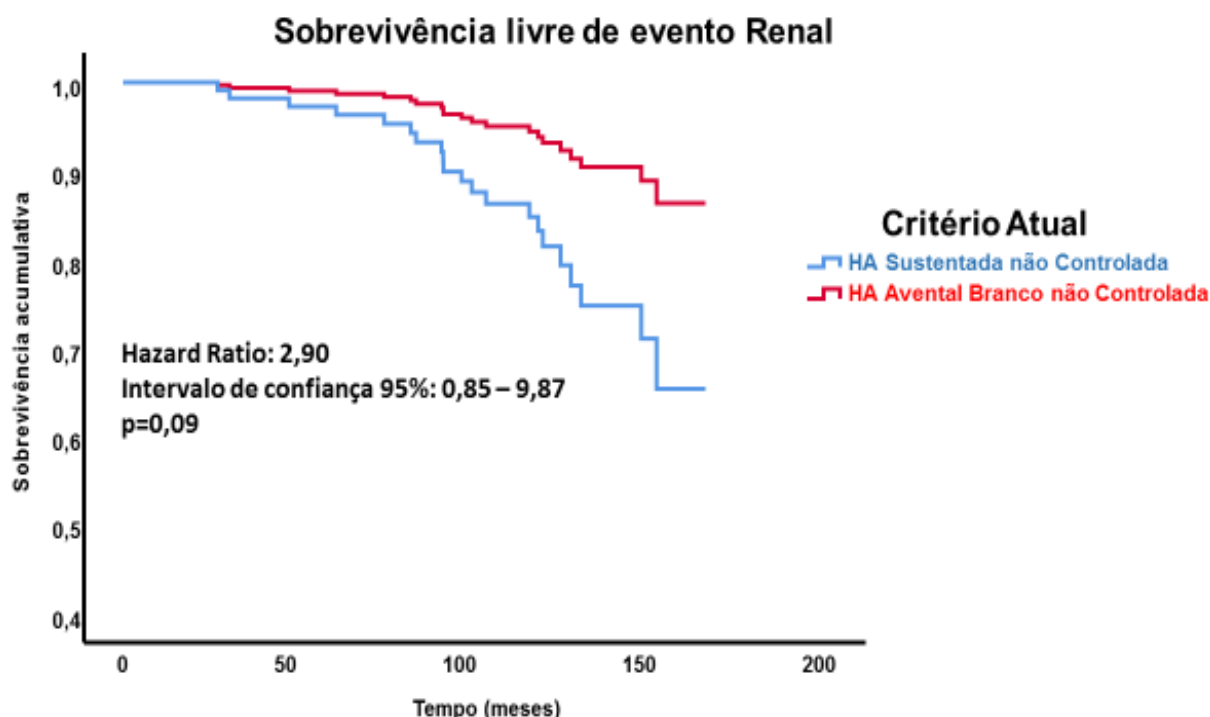


Figura 12. Sobrevivência livre de **evento renal** combinado de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do **avental branco** não controlada vs. Hipertensão arterial **sustentada** não controlada) classificados pelo critério **atual** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

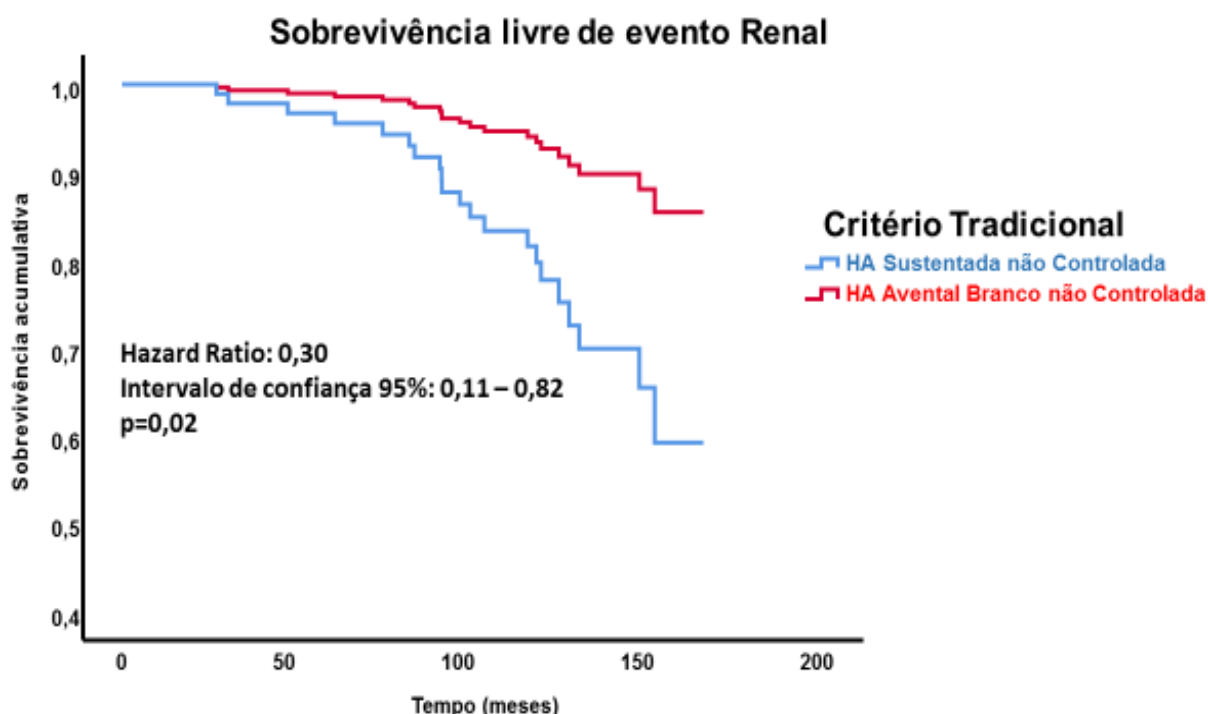


Figura 13. Sobrevivência livre de **evento renal** combinado de portadores de doença renal crônica não dialíticos de acordo com o fenótipo da hipertensão (hipertensão arterial do **avental branco** não controlada vs. Hipertensão arterial **sustentada** não controlada) classificados pelo critério **tradicional** da monitorização ambulatorial da pressão arterial

Análise de Cox ajustada

Na análise múltipla corrigida para os Critérios Tabagismo e Diabetes para mortalidade de todas as causas encontramos significância estatística somente para o critério tradicional entre HAABNC e HASNC (Tabela 10). Portanto desta forma conseguimos demonstrar ainda para a mortalidade geral a superioridade neste critério sobre o critério atual. Na mortalidade de causa cardiovascular perdemos a significância estatística nessa da análise ficando, portanto, sem diferenciar qual seria o melhor critério na análise múltipla (tabela 11). Na avaliação da sobrevida livre de evento renal obtivemos também superioridade do critério tradicional em relação ao atual no que tange à comparação de HAABNC e HASNC, mesmo quando ajustado para Diabetes e Tabagismo (Tabela 12). Quanto à comparação de HAMNC e HAC, nenhum dos critérios foi capaz de discriminar a evolução renal desfavorável (tabela 12).

Tabela 10. *Hazard ratio*, intervalo de confiança e significância estatística da mortalidade por todas as causas de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério atual ou pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial na análise múltipla ajustada para as variáveis tabagismo e presença de diabetes

	Critério	P	HR	IC 95,0%	
				Inferior	Superior
HAMNC vs. HAC	Tradicional	0,939	0,971	0,452	2,085
	DM	0,000	3,273	1,724	6,214
	Tabagismo	0,183	2,837	0,611	13,168
	Atual	0,941	0,974	0,478	1,984
	DM	0,000	3,273	1,724	6,214
	Tabagismo	0,891	1,086	0,332	3,553
HAABNC vs. HASNC	Tradicional	0,027	0,392	0,170	0,900
	DM	0,470	1,329	0,614	2,877
	Tabagismo	0,523	1,440	0,470	4,414
	Atual	0,179	0,564	0,245	1,300
	DM	0,338	1,457	0,675	3,147
	Tabagismo	0,344	1,702	0,565	5,125

HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confiança; DM: diabetes melito; HAMNC: hipertensão arterial mascarada não controlada; HAC: hipertensão arterial controlada; HAABNC: hipertensão arterial do avental branco não controlada; HASNC: hipertensão arterial sustentada não controlada.

Tabela 11. *Hazard ratio*, intervalo de confiança e significância estatística da mortalidade de causa cardiovascular de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério atual ou pelo critério tradicional da monitorização ambulatorial da pressão arterial na análise múltipla ajustada para as variáveis tabagismo e presença de diabetes

	Critério	p	HR	IC 95,0%	
				Inferior	Superior
HAMNC vs. HAC	Tradicional	0,168	2,309	0,702	7,593
	DM	0,011	5,911	1,510	23,145
	Tabagismo	0,183	2,837	0,611	13,168
	Atual	0,346	0,569	0,176	1,838
	DM	0,006	6,551	1,701	25,222
	Tabagismo	0,185	2,832	0,608	13,192
HAABNC vs. HASNC	Tradicional	0,217	0,360	0,071	1,825
	DM	0,161	2,893	0,654	12,798
	Tabagismo	0,015	6,608	1,440	30,333
	Atual	0,338	0,447	0,086	2,323
	DM	0,138	3,103	0,695	13,853
	Tabagismo	0,015	6,608	1,440	30,333

HR: *Hazard Ratio*; IC: intervalo de confiança; DM: diabetes melito; HAMNC: hipertensão arterial mascarada não controlada; HAC: hipertensão arterial controlada; HAABNC: hipertensão arterial do avental branco não controlada; HASNC: hipertensão arterial sustentada não controlada.

Tabela 12. *Hazard ratio*, intervalo de confiança e significância estatística da sobrevivência livre de evento renal combinado de portadores de doença renal crônica de acordo com o fenótipo da hipertensão definido pelo critério tradicional ou pelo critério antigo da monitorização ambulatorial da pressão arterial na análise múltipla ajustada para as variáveis tabagismo e presença de diabetes

	Critério	p	HR	IC 95,0%	
				Inferior	Superior
HAMNC vs. HAC	Tradicional	0,330	2,774	0,357	21,570
	DM	0,549	1,389	0,474	4,075
	Tabagismo	0,982	0,000	0,000	.
	Atual	0,211	3,689	0,477	28,519
	DM	0,513	1,431	0,489	4,184
	Tabagismo	0,982	0,000	0,000	.
HAABNC vs. HASNC	Tradicional	0,010	0,222	0,071	0,697
	DM	0,842	1,104	0,416	2,934
	Tabagismo	0,967	1,034	0,216	4,962
	Atual	0,057	0,331	0,106	1,034
	DM	0,608	1,289	0,489	3,398
	Tabagismo	0,703	1,352	0,287	6,382

HR: *Hazard Ratio*; IC: intervalo de confiança; DM: diabetes melito; HAMNC: hipertensão arterial mascarada não controlada; HAC: hipertensão arterial controlada; HAABNC: hipertensão arterial do avental branco não controlada; HASNC: hipertensão arterial sustentada não controlada.

Discussão

As últimas diretrizes de MAPA (13, 38), tanto a brasileira com a europeia, passaram a utilizar as médias de pressão arterial de todos os períodos (24h, vigília e sono) para definir os fenótipos da hipertensão. Tradicionalmente, essas mesmas diretrizes definiam esses fenótipos apenas pela média em vigília. Intuitivamente parece mais acurado utilizar todos os períodos, porém não encontramos estudos que verificassem qual dessas diferentes definições poderiam identificar melhor a ocorrência de desfechos clínicos, particularmente entre os portadores de DRC. Assim, nesta coorte, observamos que, paradoxalmente, os desfechos duros referentes à sobrevida, ou à progressão da doença renal foram melhor identificados ao definir os fenótipos da hipertensão arterial pelo critério tradicional em portadores de DRC.

Gostaríamos de transcrever aqui a justificativa da diretriz europeia de MAPA (21) para alterar a definição tradicional das definições baseadas apenas nas médias diurnas, ampliando-as para abarcar as médias noturnas também.

“The traditional definition of white-coat hypertension is based on an elevated office BP (≥ 140 mmHg SBP and/or ≥ 90 mmHg DBP) in repeated visits with a BP during the awake period below the currently accepted thresholds for ambulatory daytime hypertension (mean awake ambulatory SBP/DBP < 135 and < 85 mmHg in untreated individuals). However, in recent years, there has been increasing interest in BP values during sleep, and nocturnal BP is now recognized to be superior to daytime BP in predicting cardiovascular risk. It seems illogical, therefore, to exclude this period in a definition of white-coat hypertension and the ESH 2013 Position Paper [1] proposes to diagnose this condition also in patients with office readings at least 140/90mmHg and a mean 24-h BP below 130/80mmHg, thereby incorporating nocturnal BP in the definition (Box 4).”

Assim, como se pode perceber do parágrafo transcrito acima, a mudança de definição foi baseada apenas no raciocínio lógico, porém sem evidência epidemiológica que a corrobore.

O dado do corrente trabalho não afirma que a PA noturna não é importante marcador prognóstico, o que ele afirma é que na definição dos fenótipos este período teve menos importância de acordo com os pontos de corte da literatura. Outros pontos de corte poderiam dar resultados diferentes

Importante frisar que as diretrizes de hipertensão da AHA/ACA(39) utilizam um critério diferente dos avaliados neste trabalho. Se por um lado utiliza um critério mais próximo do tradicional, uma vez que define os fenótipos com base apenas na PA em vigília, põe o ponto de corte de 130x80 mm Hg, diferentemente dos 135x85mmHg utilizados anteriormente. Caberia outro estudo para avaliar se este ponto de corte poderia ser, eventualmente mais acurado em prever desfechos do que o ponto de corte avaliado no corrente trabalho.

Este trabalho constitui um prolongamento do seguimento em relação a trabalho prévio do mesmo grupo e amplia os desfechos para abarcar também os desfechos renais. Se por um lado, o seguimento de longo prazo produz maior número de desfechos e, portanto, maior potência estatística, por outro lado esses desfechos ocorrem em período mais distante do exame de MAPA. Neste hiato, poderiam ocorrer modificações do controle da hipertensão e um eventual segundo exame poderia produzir resultados diferentes.

Dados Periféricos

A HAMNC é uma condição clínica subdiagnosticada, apresenta mais lesões de órgãos alvo (referência) e principalmente maior alteração renal que os pacientes com HAC. No corrente trabalho, a proteinúria apresentou um valor numérico maior entre os pacientes com HAMNC do que entre os com HAC, porém sem atingir significância estatística ($p=0,09$).

Os resultados da análise ajustada para as variáveis de confusão DM e tabagismo, não diferiram significativamente dos resultados da análise univariada, uma vez que o desfecho cardiovascular perdeu significância estatística, porém surgiu a associação entre avental branco e menor mortalidade por todas as causas quando se utilizou a definição tradicional. Esta última associação que surgiu após a análise múltipla pode ser explicada pelo paradoxo de Simpson, no qual a inclusão de uma variável pode desmascarar uma associação oculta por um fator de confusão. Quanto ao desfecho renal, a associação entre HAABNC e menor risco de desfecho renal, em relação à HASNC.

Foram eleitas as variáveis presença de DM e tabagismo para compor a

análise múltipla, tendo em vista que os grupos não foram homogêneos em relação a estas variáveis, além de que estas representam importante fator prognóstico, não apenas para doença cardiovascular, mas também para expectativa de vida e para desfechos renais. A glicemia também apresentou desbalanço entre os grupos, porém tendo em vista a colineariedade entre presença de DM e glicemia, elegemos a presença do diabetes para a análise múltipla, uma vez que nos parece mais significativa clinicamente.

A creatinina apresentou diferença estatisticamente significativa entre os portadores de HAMNC e HAC, porém a TFG_e foi homogênea entre os grupos. Esse fato poderia ser explicado pelo desbalanço, mesmo sem atingir significância estatística entre os grupos quanto ao sexo. O grupo com HAMNC apresentou creatinina maior e mais pacientes do sexo masculino, com idades semelhantes, o que produziu exatamente a mesma TFG_e. Assim, não incluímos a creatininemia como variável de confusão na análise múltipla.

Também, não incluímos na análise múltipla o uso dos medicamentos anti-hipertensivos, pois a inclusão dessa variável no modelo poderia induzir um “viés de tratamento”, que nada mais é do que a associação espúria entre uso de medicamentos e desfechos, uma vez que quem os utiliza tem maior risco de desfechos não pela utilização dos medicamentos *per se*, porém, por apresentarem maior gravidade da doença em questão.

Limitações

Devemos reconhecer algumas limitações do corrente trabalho. Primeiro, foram analisados apenas os desfechos duros de mortalidade, porém, devido ao caráter retrospectivo, não analisamos os desfechos não fatais, pois não teríamos como adjudicar esses desfechos. Outra possível limitação a ser listada é a falta de avaliação da albuminúria na coorte estudada.

Pontos Fortes

O presente estudo constitui uma coorte de seguimento longo que avaliou desfechos duros no sentido de verificar o poder discriminatório de diferentes definições para os fenótipos da hipertensão, o que começa a lançar luz sobre esse assunto. Ainda, estuda um grupo específico de pacientes no qual o risco cardiovascular é bastante pronunciado e pode ter comportamentos distintos da população geral hipertensa.

Conclusão

Tanto o critério tradicional quanto o critério novo não discriminaram a evolução nem para a mortalidade geral, nem na mortalidade cardiovascular para HAABNC versus HASNC. Porém para a HAMNC o critério tradicional conseguiu diferenciar a evolução para a mortalidade de origem cardiovascular. Avaliando a sobrevivência livre de evento renal o critério tradicional mostrou capacidade de diferenciar os portadores de HAABNC em relação aos HASNC.

Portanto, de maneira geral o critério tradicional teve uma performance melhor do que o critério novo para diferenciar os desfechos dos diferentes fenótipos de hipertensão nos portadores de DRC não dialíticos.

Referências

1. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:3-15.
2. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70:380-9.
3. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013; 382(9889):339-52.
4. Sarafidis PA, Li S, Chen SC, Collins AJ, Brown WW, Klag MJ, Bakris GL. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med.* 2008;121:332-40.
5. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1-12.
6. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:713-35.
7. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:634-47.
8. E.S. Johnson, M.L. Thorp, X. Yang, O.L. Charansonney, D.H. Smith, Predicting renal replacement therapy and mortality in CKD, *Am. J. Kidney Dis.* 2007;50:559-65.
9. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Em <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2021-BP-GL.pdf>. Acessado em 10 de janeiro de 2023.

10. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116:516-658.
11. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:441-51.
12. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, Segura J, de la Cruz JJ, Banegas JR, et al. Spanish ABPM Registry Investigators. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: a 5,693-patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:285-94.
13. Grupo de Trabalho MAPA; Grupo de Trabalho MRPA. VI Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e IV Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) VI Brazilian guidelines for ambulatory monitoring of arterial pressure and III Brazilian guidelines for home monitoring of blood pressure]. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(Supl.1):1-29.
14. Grupo de Trabalho MAPA; Grupo de Trabalho MRPA. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) V Brazilian guidelines for ambulatory monitoring of arterial pressure and III Brazilian guidelines for home monitoring of blood pressure]. *J Bras Nefrol.* 2011;33:365-88.
15. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian Hypertension Society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 1999;12:1149-57.
16. Pickering TG, Gerin W, Schwartz Spruill TM, Davidson KW. Franz Volhard lecture: should doctors still measure blood pressure? The missing patients with masked hypertension. *J Hypertens.* 2008;26:2259-67.

17. Agarwal R. Albuminuria and masked uncontrolled hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:2058-65.
18. Landsbergis PA, Dobson M, Koutsouras G, Schnall P. Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review. *Am J Public Health*. 2013;103:e61-e71.
19. Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, et al. Effect of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension*. 2009;53:13-9.
20. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, et al. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens*. 2011;24:898-903.
21. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731-68.
22. Li F, Huang H, Song L, Hao H, Ying M. Effects of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on blood pressure and c-reactive protein in male hypertension patients. *J Clin Med Res*. 2016;8:220-4
23. Ogedebe G, Spruill TM, Sarpong DF, Agyemang C, Chaplin W, Pastva A, et al. Correlates of isolated nocturnal hypertension and target organ damage in a population-based cohort of African Americans: the Jackson Heart Study. *Am J Hypertens*. 2013;26:1011-6.
24. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:508-15.
25. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res*. 2007;30:479-88.

26. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz Toto R, Miller E, Faulkner M, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension*. 2009;53:20-7.
27. Lee SH, Kim JH, Kang MJ, Lee YA, Yang SW, Shin CH. Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:2180-5.
28. Leitaó CB, Canani LH, Kramer CK, Boza JC, Pinotti A, Gross JL. Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:1255-60.
29. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al; IDACO investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Blood Press Monit*. 2007;12:393-5.
30. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn Samuels J, Blydt-Hansen Saland J, Kimball T, Furth S, et al. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:137-44.
31. Agarwal R, Pappas MK, Sinha AD. Masked Uncontrolled Hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:924-32.
32. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:642-52.
33. Yano Y, Bakris GL. Recognition and management of masked hypertension: a review and novel approach. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7:244-52.
34. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156-61.

35. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Em: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf Acessado em 10 de janeiro de 2023.
36. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-9
37. De la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens*. 2013;27:680-7.
38. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32:1359-66
39. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-269.

DECLARAÇÃO DE ALTERAÇÃO DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA

Objetivo Acadêmico: (X) Dissertação de Mestrado
() Tese de Doutorado

Título constante no parecer de aprovação do projeto pelo CEP/CEUA:

Avaliação de diferentes definições de hipertensão mascarada em portadores de doença renal crônica: estudo de coorte _____

Título final do trabalho (constante na capa da dissertação ou tese):

Avaliação de diferentes definições dos fenótipos de hipertensão em portadores de doença renal crônica: estudo de coorte _____

OBSERVAÇÃO: solicitação de alteração de Título submetida a CEP pela Plataforma Brasil em 10/01/23 porém aguardando a próxima reunião para autorização da mesma que somente acontecerá em fevereiro/23

Data da reunião do CEP/CEUA que aprovou o projeto: ____/____/____

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP e/ou CEUA.



Nome/assinatura do(a) Orientador(a)



Nome/assinatura do(a) Discente

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de diferentes definições de hipertensão mascarada em portadores de doença renal crônica: estudo de coorte

Pesquisador: ALESSANDRA BONILHA GONCALVES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 98374818.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.931.771

Apresentação do Projeto:

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é reconhecidamente a medida de maior acurácia para identificar hipertensão arterial. Em situações específicas um paciente pode ter hipertensão detectada em MAPA e apresentar níveis pressóricos normais no momento da consulta médica, o que é denominado Hipertensão Mascarada (HM). Há dois conceitos de HM vigentes: a definição mais ampla (PA de consultório normal com PA em vigília acima de 135x85 mmHg, ou PA em 24 h acima de 130x80mmHg ou PA ao sono superior a 120x70 mmHg) e a definição estrita (PA de consultório normal com PA acima de 135x85 na MAPA em vigília). Os autores propõem um estudo de coorte retrospectiva para avaliar qual das duas definições é mais preditora de eventos adversos graves em pacientes com doença renal crônica. A coorte será composta de 150 indivíduos com critérios da "definição ampla" e outros 150 com critérios de "definição estrita". Os desfechos de interesse serão morte, evento cardiovascular ou piora da função renal.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar acurácia de duas definições de hipertensão mascarada na predição de eventos cardiovasculares, piora da função renal e morte entre portadores de doença renal crônica.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1609

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos, pois se trata de revisão de prontuário e os dados analisados não trazem constrangimento aos sujeitos. Os benefícios são indiretos e advirão da identificação da melhor definição de hipertensão mascarada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto coerente, relevante e factível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam-se os termos pertinentes. Solicita-se dispensa do TCLE justificada pela dificuldade de encontrar os sujeitos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 1º de outubro de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem (com) necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1183537.pdf	31/08/2018 13:57:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CAPA.pdf	20/08/2018 16:33:58	ALESSANDRA BONILHA GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	08/08/2018 11:08:15	ALESSANDRA BONILHA GONCALVES	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	08/08/2018 11:07:23	ALESSANDRA BONILHA GONCALVES	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 02 de outubro de 2018

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br