



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

GUILHERME PALHARES AVERSA SANTOS

**Cronoterapia e elevação de decúbito no controle da proteinúria
em diabéticos com disautonomia.**

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

Orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

**Botucatu
2019**

Guilherme Palhares Aversa Santos

**Cronoterapia e elevação de decúbito no controle da proteinúria
em diabéticos com disautonomia.**

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

Orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Santos, Guilherme Palhares Aversa.

Cronoterapia e elevação de decúbito no controle da
proteinúria em diabéticos com disautonomia / Guilherme
Palhares Aversa Santos. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin
Capes: 40101134

1. Sistema nervoso - Doenças. 2. Hipertensão.
3. Insuficiência renal crônica. 4. Nefropatias
diabéticas. 5. Proteinúria.

Palavras-chave: Doenças do sistema nervoso autônomo;
Hipertensão; Insuficiência renal crônica ; Nefropatias
diabéticas ; Proteinúria.

Guilherme Palhares Aversa Santos

Cronoterapia e elevação de decúbito no controle da proteinúria em diabéticos com disautonomia.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção de título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

Comissão Examinadora

Profa. Dra. Fernanda Marciano Consolim-Colombo
Instituto de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Roberto Jorge da Silva Franco
Faculdade de Medicina de Botucatu-Universidade Estadual Paulista

Botucatu, _____ de _____ de _____

Dedicatória

Dedico esse trabalho....

A Deus, sempre presente em todos os momentos de minha vida profissional e familiar.

À minha esposa, Katia Aparecida Magalhães Palhares, pelo apoio, paciência, auxílio e compreensão em todos os momentos deste trabalho.

À minha mãe, Patricia Palhares Aversa Marzochi, pelo estímulo ao prosseguimento e conclusão deste trabalho.

Agradecimientos

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Dr. Luis Cuadrado Martin**, com quem tive o prazer de conviver durante a graduação de medicina, residência médica, e no período de condução deste estudo. Apoio fundamental para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

Ao **Dr. Luis Gustavo Modelli de Andrade**, pelo auxílio no aprimoramento metodológico deste estudo.

Ao **Dr. Roberto Jorge da Silva Franco**, pelo auxílio no entendimento da fisiopatologia do tema em questão, além da contribuição para aprimoramento metodológico deste trabalho.

As amigas **Carolina Lorejam Crespo** e **Pamela Falbo dos Reis**, pelo auxílio na coleta de dados dos pacientes participantes deste estudo.

Aos professores **Dr. Marcos Minicucci** e **Dra. Daniela Ponce**, pela contribuição ao aprimoramento metodológico deste trabalho.

Ao **Dr. Rogério Carvalho de Oliviera** e a **Dra. Dayana Bitencourt Dias** pela colaboração na fase final de elaboração desta dissertação.

Aos pacientes do ambulatório de doença renal crônica do Hospital das Clínicas de Botucatu que participaram deste estudo, pela compreensão e disponibilidade em participar deste trabalho.

Epígrafe

“Comece fazendo o necessário, depois, o que é possível, e, de repente, você estará fazendo o impossível”

São Francisco de Assis

Resumo

RESUMO

SANTOS, G. P. A. **Cronoterapia e elevação de decúbito no controle da proteinúria em diabéticos com disautonomia.** 2019. 69 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.

INTRODUÇÃO - A doença renal do diabetes (DRD) é uma importante causa de doença renal crônica (DRC), e é a segunda causa de doença renal terminal no Brasil. A hipertensão arterial (HA) constitui fator preponderante para a progressão de proteinúria na DRD. Os pacientes com esta doença apresentam elevada prevalência de alterações do ciclo sono-vigília da pressão arterial (PA), além de poderem apresentar disautonomia. No caso dos pacientes com DRD e disfunção do sistema nervoso autônomo, podem coexistir hipotensão ortostática e hipertensão arterial na posição supina (Hsup). A Hsup quando não controlada pode contribuir para progressão da proteinúria nesse grupo de pacientes. O uso da cronoterapia e da elevação da cabeceira da cama durante o sono são medidas clínicas factíveis de serem aplicadas que podem contribuir para controle da Hsup e da proteinúria nos pacientes com DRD e disautonomia. **HIPÓTESE:** A cronoterapia e a elevação de decúbito durante o sono podem levar à diminuição de proteinúria em pacientes com DRD, disautonomia e Hsup. **OBJETIVO:** Avaliar a resposta da proteinúria mediante à utilização de cronoterapia e de elevação de decúbito durante o sono, em pacientes com DRD, disautonomia e Hsup. **MÉTODOS:** este estudo consiste em uma série de casos, na qual nove pacientes atendidos consecutivamente com DRD, disautonomia e Hsup receberam medidas direcionadas para o controle de Hsup. Essas medidas foram a cronoterapia e a elevação da cabeceira da cama em seis graus durante o sono. Esses pacientes foram comparados com um controle histórico. Foram avaliadas variáveis clínicas e laboratoriais. O comportamento da proteinúria foi o desfecho primário avaliado. **RESULTADOS:** o grupo intervenção teve queda dos níveis de proteinúria de modo expressivo com as medidas direcionadas para o controle da Hsup, enquanto que no grupo controle houve aumento da proteinúria (índice proteinúria/creatinina urina g/g em amostra isolada do grupo intervenção: $8,80 \pm 5,10$ inicial para $2,20 \pm 2,00$ aos 11 meses, variação $-6,60 \pm 3,90$; grupo controle: $3,70 \pm 3,30$ inicial para $5,40 \pm 5,30$ aos 11 meses, variação $1,70 \pm 7,10$), com significância estatística ($p=0.008$). **CONCLUSÃO:** as medidas direcionadas para o controle da Hsup, isto é, a cronoterapia e a elevação da cabeceira da cama em seis graus durante o sono, se associaram a queda expressiva da proteinúria nos pacientes do grupo intervenção, portadores de DRD, disautonomia e Hsup. Houve conversão de proteinúrias nefróticas em não nefróticas na maioria desses pacientes. Estudos prospectivos controlados e randomizados poderão determinar a relação de causalidade das medidas instituídas com a melhora de proteinúria nesse grupo de pacientes.

Palavras chaves: diabetes melito, doença renal crônica, doença renal do diabetes, nefropatia diabética, hipertensão arterial, hipertensão supina, proteinúria, cronoterapia, doenças do sistema nervoso autônomo, ritmo sono-vigília da pressão arterial.

Abstract

ABSTRACT

SANTOS, G. P. A. **Chronotherapy and decubitus elevation in proteinuria control in diabetics with dysautonomia.** 2019. 69 f. Dissertation (Master) – Medical School of São Paulo State University (UNESP), Botucatu, 2019.

INTRODUCTION- Diabetes kidney disease (DKD) is an important cause of chronic kidney disease (CKD), and is the second leading cause of end-stage renal disease in Brazil. Arterial hypertension (AH) is a preponderant factor for the progression of proteinuria in DKD. Patients with this disease present a high prevalence of changes in the sleep-wake cycle of blood pressure (BP), and may present with dysautonomia. In the case of patients with DKD and dysfunction of the autonomic nervous system, orthostatic hypotension and supine arterial hypertension (Hsup) may coexist. Hsup when uncontrolled may contribute to progression of proteinuria in this group of patients. The use of chronotherapy and sleeping head up are feasible clinical measures that can contribute to control of Hsup and proteinuria in patients with DKD and dysautonomia. **HYPOTHESIS:** Chronotherapy and elevation of decubitus during sleep may lead to decreased proteinuria in patients with DKD, dysautonomia and Hsup. **OBJECTIVE:** To evaluate the proteinuria response through the use of chronotherapy and elevation of decubitus during sleep in patients with DKD, dysautonomia and Hsup. **METHODS:** This study consists of a series of cases, in which nine patients consecutively attended with DKD, dysautonomia and Hsup received measures aimed at the control of Hsup. These measures were chronotherapy and sleeping head up in six degrees. These patients were compared with a historical control. Clinical and laboratory variables were evaluated. The behavior of proteinuria was the primary endpoint evaluated. **RESULTS:** The intervention group had an expressive decrease in proteinuria levels with the measures aimed at Hsup control, while in the control group there was an increase in proteinuria (proteinuria / creatinine urine g / g in a sample isolated from the intervention group: $8,80 \pm 5,10$ initial to $2,20 \pm 2,00$ at 11 months, variation $-6,60 \pm 3,90$; control group: $3,70 \pm 3,30$ initial to $5,40 \pm 5,30$ at 11 months, variation $1,70 \pm 7,10$), with statistical significance ($p = 0.008$). **CONCLUSION:** the measures aimed at the control of Hsup, that is, chronotherapy and the elevation of the head of the bed in six degrees during sleep, were associated with an expressive decrease of proteinuria in the patients of the intervention group, with DRD, dysautonomia and Hsup. There was conversion of nephrotic proteinuria to non-nephrotic in most of these patients. Prospective controlled and randomized studies may determine the causal relationship of the measures instituted with the improvement of proteinuria in this group of patients.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetes renal disease, diabetic nephropathy, hypertension, supine hypertension, proteinuria, chronotherapy, autonomic nervous system diseases, sleep-wake rhythm of blood pressure.

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução do índice proteinúria/creatininúria em pacientes com DRD e disautonomia.....41

Figura 2 - Evolução da proteinúria de 24 horas no grupo intervenção41

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos de portadores de doença renal do diabetes e proteinúria.....	38
Tabela 2 - Medicamentos anti-hipertensivos utilizados por pacientes com doença renal do diabetes e proteinúria.....	39
Tabela 3 - Valores de PA na MAPA de 24 h de pacientes com doença renal do diabetes e proteinúria.....	39
Tabela 4 - Dados laboratoriais de diabéticos com disautonomia ao início e com 11 meses de seguimento de acordo com a instituição de cronoterapia e proclive do leito	40
Tabela 5 - Análise múltipla em relação ao desfecho variação do índice proteinúria/creatininúria	42

*Lista de Abreviaturas e
Símbolos*

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AVE	Acidente vascular encefálico
A1C	Hemoglobina glicada
BCC	Bloqueador de canal de cálcio
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina II
Cr	Creatinina
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DM	Diabetes melito
DRC	Doença renal crônica
DRD	Doença renal do diabetes
FE	Fração de ejeção
HA	Hipertensão arterial
Hsup	Hipertensão arterial na posição supina
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
LOA	Lesão de órgão alvo
MAPA	Monitorização ambulatorial de pressão arterial
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
STROBE	Strengthening the reporting of observacional studies in epidemiology
TFG	Taxa de filtração glomerular
“t”	T de student
χ^2	Qui-quadrado
±	mais ou menos

Sumário

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
2. HIPÓTESE	28
3. OBJETIVO	30
4. MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1 Delineamento.....	32
4.2 Considerações éticas.....	32
4.3 Critérios de inclusão	32
4.4 Critérios de exclusão	32
4.5 Grupos	33
4.6 Variáveis avaliadas	33
4.7 Implementação da cronoterapia e da elevação de decúbito durante o sono	33
4.8 Cálculo de tamanho amostral	34
4.9 Análise Estatística.....	34
5. RESULTADOS	36
6. DISCUSSÃO	44
7. CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	54
ANEXOS	62
APÊNDICE	66

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A prevalência da doença renal crônica (DRC), nas últimas décadas, tem crescido no Brasil e no mundo. Segundo estimativas do KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome), cerca de 8 a 16% da população mundial apresenta algum grau de disfunção renal, com potencial futuro de necessitar de terapia de substituição renal³³. O aumento de prevalência de DRC tem forte associação com a elevação da expectativa de vida da população, com o crescimento da obesidade, e com o predomínio das doenças crônicas não transmissíveis como principal responsável por morbidade e letalidade nos países desenvolvidos e no Brasil. Em estudo realizado com dados colhidos de 14.636 funcionários públicos, coorte do estudo ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health), realizado entre os anos de 2008 e 2010, a prevalência global de DRC foi de 8,9%. A presença de obesidade, hipertensão, diabetes melito (DM) e idade elevada se associaram com maior prevalência de DRC⁸. No censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) em 2018, percebe-se aumento progressivo do número de pacientes prevalentes e incidentes em diálise nos últimos anos¹⁰.

Os pacientes renais crônicos apresentam maior risco de mortalidade em relação à população geral, tanto de causas gerais quanto cardiovasculares; e quanto maior o estágio de DRC, maior é este risco de mortalidade^{15,22,33}.

A doença renal do diabetes (DRD) é uma importante causa de DRC, podendo estar presente em até cerca de 50 % dos pacientes com doença renal terminal e em 20 a 40% dos pacientes com diabetes melito (DM)^{4,14,58}. A DRD consiste na segunda causa mais freqüente de doença renal entre pacientes em hemodiálise no Brasil¹⁰, atrás apenas da hipertensão arterial (HA). O aumento de incidência da DRD tem sido uma tendência nos últimos anos, e conforme o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2018, o diabetes melito é a doença primária de 31% dos pacientes em diálise no Brasil¹⁰. Por isso, é de se esperar que, nos próximos anos, o DM seja a causa mais freqüente de DRC entre os pacientes em diálise.

Na DRD, assim como na DRC, a proteinúria representa importante marcador laboratorial, associada à injúria renal, à progressão para estágios mais avançados de DRC e ao aumento de risco cardiovascular^{33,12,49}. Por isso a sua diminuição consiste em importante alvo terapêutico, que quando obtido, confere melhor prognóstico renal e cardiovascular^{30,35}.

A HA representa um dos principais determinantes da proteinúria. Ela é prevalente entre pacientes com DRC, seja como causa primária de DRC ou secundária^{8,32,33}. Tanto nos

pacientes com DRC como em diabéticos, a prevalência de alterações no ciclo sono-vigília da PA, como descenso noturno atenuado (padrão “não dipper”) ou mesmo aumento da PA durante o sono (padrão “riser”), é elevada em relação à população geral de portadores de hipertensão arterial²⁹. Tais alterações do ciclo sono-vigília da PA, nos pacientes com DRC, são mais frequentes conforme a taxa de filtração glomerular diminui²⁹. Nos pacientes diabéticos do tipo 1 e hipertensos, o descenso atenuado para pressão arterial (PA) sistólica durante o sono precede o desenvolvimento de microalbuminúria³⁸. Já em pacientes idosos e diabéticos do tipo 2, com HA e microalbuminúria, o aumento de PA durante o sono (padrão “riser”) consistiu em fator preditor de progressão da proteinúria⁴⁵. Desse modo, em pacientes com DRD, a HA constitui fator preponderante para a progressão de proteinúria.

Em pacientes com DRD e disautonomia, existe um desafio no controle da HA, na medida em que, com frequência, na posição sentada ou em ortostase, os valores de PA aferidos encontram-se normais ou mesmo diminuídos, levando à falsa impressão de controle pressórico adequado ou mesmo excessivo. Esse conjunto de informações muitas vezes leva à descontinuação de medicações anti-hipertensivas que poderiam melhorar o prognóstico. Porém, nesses mesmos pacientes, quando a PA é aferida em decúbito dorsal horizontal, encontram-se valores elevados da mesma, caracterizando a presença de hipertensão arterial na posição supina⁵⁷, a qual, quando não controlada, pode contribuir para o aumento dos níveis de proteinúria.

A hipertensão arterial na posição supina (Hsup) é definida como presença de PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mm Hg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mm Hg, aferida após cinco minutos em decúbito dorsal horizontal^{18,57}. Nos pacientes com disautonomia primária ou secundária, como no caso dos pacientes diabéticos com complicações microvasculares (que acompanham, via de regra, as complicações da inervação autonômica), a Hsup pode ser consequência de disfunção no sistema nervoso autonômico. Tal disfunção acarreta em perda de sensibilidade do reflexo barocepor⁷, de modo que, além da Hsup, pode ocorrer a hipotensão postural, caracterizada pela queda de 20 mm Hg ou mais da PAS e/ou pela diminuição de 10 mm Hg ou mais para PAD após três minutos na posição ortostática, quando comparado à PA na posição sentada ou supina^{34,41}. Podem também contribuir para a Hsup os níveis aumentados de angiotensina II (possivelmente por vias independentes da enzima conversora de angiotensina) e atividade aumentada em receptores de aldosterona^{5,6}.

A relação entre Hsup e disautonomia pode ser feita durante exame clínico com base na história e aferição de PA e por intermédio de exames complementares como a monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) e o Tilt-Test. Interessantemente, os pacientes com Hsup apresentam, à MAPA, padrão sono-vigília alterado de PA¹⁸, com descenso noturno atenuado (“não-dipper”) ou com aumento de PA durante o sono (“padrão riser”). Isto confere, à longo prazo, maior lesão de órgão alvo (LOA), expressa através de aumento de proteinúria, hipertrofia miocárdica e espessamento médio-intimal das artérias^{1,7,43,57}, o que acarreta pior prognóstico com aumento de mortalidade geral e cardiovascular, além de maior incidência e progressão de DRC^{16,17,23,26,32,44}. Desse modo, a presença de Hsup confere pior prognóstico aos seus portadores, sendo fundamental seu tratamento.

O uso de medicações anti-hipertensivas durante a noite, com administração de uma ou mais ou todas as medicações no período noturno, denominado cronoterapia, consiste em ferramenta terapêutica importante para controle da Hsup^{23,29}. Por intermédio dessa abordagem, a distribuição das medicações para o período noturno confere maiores níveis terapêuticos durante o período de sono, de modo a se tentar restabelecer o descenso noturno da PA neste período, além de diminuir os níveis pressóricos ao longo do dia, contribuindo para diminuição de LOA, menos eventos cardiovasculares e aumento de sobrevida^{23,24,,25,26,28,29}.

No estudo MAPEC (Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial e Eventos Cardiovasculares), um “trial” randomizado controlado com número significativo de pacientes hipertensos (2201 pacientes) confirmados por MAPA de 48 horas, seguidos em média por 5,9 anos, testou-se a hipótese de que a cronoterapia obteria melhor controle pressórico e redução de risco de eventos cardiovasculares, incluindo morte. Esta hipótese foi confirmada de modo estatisticamente significativa, com aumento de sobrevida livre de eventos cardiovasculares no grupo de cronoterapia, além de melhor controle pressórico na MAPA de 48 horas²⁵. No grupo dos pacientes diabéticos do tipo 2, a cada diminuição de PAS durante o sono em 5 mm Hg, houve redução de 20% no risco de eventos cardiovasculares; de modo a consistir no mais importante preditor de risco cardiovascular nesse grupo²⁷. Nesse “trial”, ao final do tempo de seguimento, a presença de descenso noturno da PAS maior do que 12% e a diminuição da PAS durante o sono foram fatores que mais fortemente se associaram com diminuição de incidência de DRC^{25,26}.

Além da redistribuição do horário das medicações anti-hipertensivas, a elevação de cabeceira de cama durante o sono consiste em outra ferramenta importante para o controle da Hsup e dos sintomas de hipotensão ortostática que porventura possam ocorrer^{7,18,39,56}. Conforme evidenciado por Allen e MacLean, em trabalho da década de 40, os indivíduos com disautonomia apresentam diminuição do retorno venoso em posição ortostática, em virtude de disfunção do reflexo baroreceptor, e quando em decúbito dorsal horizontal, o aumento do retorno venoso associado a esse reflexo disfuncionante leva à HA⁵³. Nesses pacientes, os níveis pressóricos aumentados durante a noite levam a uma natriurese pressórica, acarretando poliúria, o que pode gerar depleção do intravascular, com hipotensão ortostática pela manhã ao levantar^{18,53}. Por isso, ao se elevar a cabeceira da cama durante a noite, há uma diminuição do retorno venoso e um melhor condicionamento do reflexo baroreceptor, de modo a evitar a Hsup, reduzir a nictúria, e atenuar a hipotensão postural pela manhã⁵³.

Nos diabéticos tipo 2 com disautonomia e hipotensão ortostática, as alterações do ritmo circadiano da PA são frequentes, com a prevalência de padrão “riser” na MAPA de 24 horas de 61,7%, em uma coorte chinesa seguida por um intervalo médio de 45 meses¹¹. Esse aumento de PA durante o sono se relacionou de modo estatisticamente significativo com aumento de mortalidade geral e de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares¹¹. Em estudo de coorte retrospectivo, com pacientes diabéticos portadores de hipotensão ortostática, conduzido por L.Gaspar e colaboradores, durante dez anos de seguimento, a presença de disautonomia grave, definida como presença de hipotensão ortostática, se relacionou de modo independente com maiores eventos macrovasculares (doença arterial coronariana e cerebrovascular), microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia periférica) e mortalidade, em diabéticos do tipo 1 e 2²¹.

Nos pacientes diabéticos tipo 2 e com hipotensão postural, o sistema arginina-vasopressina assume papel preponderante na manutenção da PA em ortostase, uma vez que sua inibição acarreta maior queda de PA quando esses pacientes assumem a posição ortostática, quando comparada com a PA dos mesmos na posição supina⁵². A disfunção do reflexo baroreceptor e do sistema nervoso autônomo simpático nesse grupo de pacientes faz com que a vasopressina tenha sua efetividade aumentada frente ao desafio hemodinâmico de passar da posição supina para a ortostática.

Consequentemente, medir a PA na posição supina em pacientes diabéticos com sinais de disautonomia é importante, sobretudo naqueles com DRD e proteinúria, mesmo que apresentem PA normal em posição sentada ou diminuída em ortostase. Pois, conforme

demonstrado, o controle da Hsup e da HA durante o sono, neste grupo de pacientes, poderia constituir alvo terapêutico que, quando obtido, tem o potencial de melhorar prognóstico renal, cardiovascular e de sobrevida^{1,11,25,27,43}.

Nos últimos anos, em nosso serviço, em face às evidências da cronoterapia e da elevação de decúbito durante o sono já apresentadas, têm-se empregado essas medidas para o controle da Hsup nos pacientes com doença renal do diabetes e disautonomia. Entretanto, até o momento, nenhum trabalho de nosso conhecimento tem avaliado as conseqüências do controle da Hsup por intermédio da cronoterapia e da elevação de cabeceira da cama durante o sono nos níveis de proteinúria. Assim descreveremos nossa experiência no presente estudo.

Hipótese

2. HIPÓTESE

A cronoterapia e a elevação de decúbito durante o sono podem levar à diminuição de proteinúria em pacientes com DRD, disautonomia e Hsup.

Objetivo

3. OBJETIVO

Avaliar a resposta da proteinúria mediante à utilização de cronoterapia e de elevação de decúbito durante o sono, em pacientes com DRD, disautonomia e Hsup.

Material e Métodos

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento

Este trabalho consiste em uma série de casos, com portadores de nefropatia diabética e disautonomia, em seguimento regular no ambulatório de doenças renais crônicas do Hospital das Clínicas de Botucatu, durante o período de onze de abril de 2016 a 24 de abril de 2018, nos quais foram realizadas intervenções terapêuticas direcionadas para o controle da hipertensão supina. O desfecho primário foi o índice proteinúria/creatininúria. Os resultados foram comparados com controle histórico. Este trabalho seguiu as diretrizes do STROBE (Strengthening the reporting of observacional studies in epidemiology) *statement*.

4.2 Considerações éticas

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (parecer número 2.648.924, 10 de maio de 2018). Durante consulta ambulatorial, os pacientes do grupo intervenção autorizaram a coleta de seus dados clínicos e laboratoriais por meio de prontuário eletrônico, e foram orientados em relação à cronoterapia e à elevação da cabeceira da cama com dois tijolos sólidos durante a noite. Todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, anexado ao final deste estudo.

4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos nove pacientes consecutivos, que apresentavam DRD, proteinúria maior do que 1g em amostra de urina de 24 horas (ou relação proteinúria por creatinina urinária, ambos em gramas, maior do que um), sinais clínicos de disautonomia (presença de hipotensão ortostática e/ou tilt test com sinais de disautonomia) e Hsup.

4.4 Critérios de exclusão

Proteinúria na presença de sedimento urinário sugestivo de glomerulopatia (presença de hematúria com ou sem dismorfismo eritrocitário), alcoolismo ativo, portadores de doença cognitiva que impeçam a compreensão do estudo e mulheres grávidas.

4.5 Grupos

Grupo intervenção: nove pacientes com DRD atendidos consecutivamente, durante o período de onze de abril de 2016 a 24 de abril de 2018, que apresentavam proteinúria maior do que 1 g, sinais de disautonomia e Hsup. A partir da data inicial do estudo, os pacientes passaram a ser tratados com cronoterapia, de acordo com os trabalhos de Hermida e colaboradores²⁹, e com elevação da cabeceira da cama durante o sono³⁹.

Grupo controle histórico: oito pacientes com DRD, proteinúria, sem relato de disautonomia, com padrão de descenso noturno atenuado ou padrão *riser* à MAPA, atendidos entre os anos de 2003 e 2015, portanto antes da mudança de conduta frente à Hsup.

4.6 Variáveis avaliadas

Uma vez incluídos, foram resgatados dos registros variáveis clínicas e demográficas e os resultados dos seguintes exames complementares: Tilt Test, MAPA de 24 horas, proteinúria, creatinina urinária, creatinina sérica (com a qual foi calculada a taxa de filtração glomerular estimada, por meio da fórmula do CKD-epi³⁶), potássio, glicemia de jejum e hemoglobina glicada.

As variáveis laboratoriais no grupo intervenção foram colhidas imediatamente antes, e, em pelo menos mais dois momentos posteriores, um deles entre nove e onze meses após as medidas instituídas. Já no grupo controle histórico, as variáveis laboratoriais foram colhidas nos seguintes momentos: no início do acompanhamento nefrológico, onze meses de seguimento e na data da última consulta médica anterior ao início de terapia de substituição renal ou anterior ao óbito.

4.7 Implementação da cronoterapia e da elevação de decúbito durante o sono

Nos pacientes do grupo intervenção, durante consulta médica ambulatorial, foi orientado a elevação da cabeceira da cama durante o sono com o posicionamento de dois tijolos sólidos maciços empilhados em cada pé da cabeceira da cama, de modo a se ter um ângulo de elevação de seis graus¹⁹; e orientado a redistribuição do horário das medicações anti-hipertensivas com pelo menos uma delas ao deitar^{25,29}. Nos pacientes que estavam em uso de anti-hipertensivos inibidores do sistema renina-angiotensina, foi orientado o tomar esta classe de medicamento no período noturno.

Foram utilizados tijolos sólidos, de 9 cm de altura, de modo que dois desses tijolos empilhados constituem uma altura de 18 cm. Considerando que as camas brasileiras

têm uma dimensão média de 180 cm, foi calculado o seno do ângulo de elevação, obtendo-se desse modo um ângulo de elevação de seis graus.

4.8 Cálculo de tamanho amostral

Nos três primeiros pacientes incluídos no estudo, após seis meses de intervenção, houve uma redução média de 8,8 g na proteinúria da urina de 24 horas. Por isso utilizamos o ponto de corte de oito gramas de redução de proteinúria para determinar o número de pacientes necessário no grupo intervenção.

Desse modo, para detectar a diminuição de 8 g de proteinúria em 24 horas, com desvio padrão de 5g, poder estatístico de 0,9 e erro alfa de 0,05, são necessários pelo menos sete pacientes. Outros oito pacientes serão avaliados como casos-controle no grupo histórico.

4.9 Análise Estatística

Os dados categóricos estão descritos em número absoluto e percentagem. Os dados numéricos de distribuição gaussiana estão descritos em média \pm desvio padrão. E os dados numéricos de distribuição não gaussiana estão descritos em mediana (percentil 25; percentil 75).

A normalidade foi testada pelo teste de Shapiro-Wilke. As inferências estatísticas em relação aos dados basais, caso categóricos, foram feitas pelo teste χ^2 ou teste exato de Fisher. As inferências estatísticas para dados de distribuição paramétrica foram realizadas pelo teste “t” ou pelo teste de Mann-Whitney quando de distribuição não paramétrica.

O comportamento das variáveis foi testado comparando-se por teste “t” ou Mann-Whitney as diferenças entre os dados pré intervenção e pós intervenção (comparação entre os “deltas”).

Resultados

5. RESULTADOS

A amostra do estudo foi constituída de 17 pacientes, oito deles no grupo controle histórico e nove deles no grupo intervenção. Os dados clínicos e demográficos estão expressos na tabela 1. A idade média desses pacientes foi de $63,53 \pm 10,05$ anos, com predomínio de sexo feminino no grupo controle e de sexo masculino no grupo intervenção, com diferença estatística ($p = 0.008$). Neste grupo, o tempo de seguimento foi menor, com mediana de 277 dias, em contraste com o grupo controle cuja mediana foi de 1375 dias, e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0.002$). Todos os pacientes de ambos os grupos estavam em uso de IECA ou BRA, não houve diferença estatística no número de medicações anti-hipertensivas entre os grupos. As medicações mais frequentes foram os inibidores do sistema renina-angiotensina, diurético de alça furosemida, os bloqueadores de canal de cálcio diidropiridínicos e os beta-bloqueadores, em ordem decrescente respectivamente, em ambos os grupos. A tabela 2 mostra a distribuição das medicações anti-hipertensivas.

Em relação às comorbidades, houve alta prevalência de dislipidemia em ambos os grupos, com 100 % no grupo controle e 88,88 % no grupo intervenção. Os pacientes do grupo controle histórico tinham uma média de tempo de diagnóstico de diabetes de 18 anos, enquanto os pacientes do grupo intervenção tinham 22 anos, sem diferença estatística ($p=0.16$).

Os inibidores do sistema renina-angiotensina foram as medicações mais utilizadas. No grupo controle, havia três pacientes utilizando captopril, todos com 150 mg ao dia; enquanto no grupo intervenção apenas um paciente estava utilizando essa droga, com a mesma dose do grupo controle histórico. O enalapril foi utilizado por três pacientes em ambos os grupos, porém houve diferença estatística na dose desta medicação. O grupo controle utilizou uma dose média de 40 mg ao dia, enquanto o grupo atual utilizou uma dose média de 6,67 mg, com p menor do que 0,001. E por fim, seis pacientes no grupo controle utilizaram losartana com mediana de 100 mg ao dia, e cinco pacientes no grupo atual, com mediana de 75 mg; sem diferença estatística entre eles. É de se destacar que no grupo histórico, em virtude de proteinúria, houve utilização de duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina em 50 % dos pacientes, enquanto no grupo intervenção não houve utilização dessa estratégia.

Os valores de PA na MAPA de 24 horas, antes do início do estudo, foram semelhantes entre o grupo controle histórico e o grupo intervenção nos períodos de vigília e de sono; nas 24 horas a PAD foi semelhante entre os grupos e a PAS foi maior no grupo

histórico ($p = 0,05$). As alterações do ritmo sono-vigília, isto é, descenso noturno atenuado da PA ou mesmo ascensão dos valores de PA durante o sono, estiveram presentes nos dois grupos, sem diferença estatística entre eles. A mediana do descenso noturno para PAS, nos dois grupos, foi negativa, mostrando aumento de PAS no sono nestes grupos. A tabela 3 mostra os valores de PA comentados neste parágrafo.

Em relação às variáveis laboratoriais desses pacientes, a creatinina e o potássio sérico comportaram-se como variáveis numéricas de distribuição não paramétrica, conforme demonstrado na tabela 4. A variação média dos parâmetros laboratoriais (valor final menos o valor inicial), o índice proteinúria/creatininúria, a glicemia, a hemoglobina glicada e a taxa de filtração glomerular comportaram-se como variáveis numéricas de distribuição paramétrica, e estão representados na tabela 4. Houve diferença entre os grupos em relação ao índice, com valores maiores no grupo intervenção. A proteinúria diminuiu no grupo intervenção com a aplicação de cronoterapia e elevação de decúbito a seis graus durante o sono, enquanto no grupo controle os valores de proteinúria aumentaram, e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,001$), quando comparado o desfecho primário entre os grupos levando em consideração o tempo total de seguimento dos grupos.

Quando comparado os valores do índice proteinúria/creatininúria entre os dois grupos no mesmo período de tempo, no caso onze meses de seguimento no grupo histórico e onze meses após a intervenção no grupo atual, não houve mudanças em relação aos resultados anteriormente citados, mantendo-se a queda expressiva do índice proteinúria/creatininúria no grupo atual e aumento da mesma no grupo controle ($p=0,008$).

A figura 1 ilustra essa queda de proteinúria, comparando as médias dos índices pré-intervenção e pós-intervenção nos grupos controle e atual, com 11 meses de seguimento.

No que diz respeito ao comportamento da proteinúria, no grupo intervenção, os resultados mostram que os pacientes vinham a mantendo elevada de modo consistente, e que após as medidas adotadas neste grupo, houve queda sustentada de seus valores, conforme demonstrado na figura 2.

A creatinina sérica aumentou e a TFG diminuiu, nos dois grupos, sem diferença estatística entre a variação desses parâmetros. Além disso, não houve diferença estatística quanto ao comportamento do controle glicêmico. Em relação à calemia, os níveis de potássio sérico inicial foram maiores no grupo intervenção, porém os níveis finais e a variação de potássio sérico não foram diferentes entre os grupos.

Em modelo descritivo linear múltiplo, com a variação do índice proteinúria/creatininúria como variável dependente, e o índice inicial, PAS nas 24 horas, sexo, tempo de seguimento e grupo como variáveis independentes; a redução do índice proteinúria/creatininúria se associou independentemente com o índice inicial e o grupo, de modo estatisticamente significativo (Tabela 5). Não houve associação com as outras variáveis independentes.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos de portadores de doença renal do diabetes e proteinúria anteriormente ao início do estudo

	Todos (N=17)	Controle (N=8)	Intervenção (N=9)	p
Idade (anos) *	64 ± 10,0	67 ± 11,5	61± 8,0	0,20
Sexo masculino (%)	58,80	25,00	88,90	0,008
Raça branca (%)	88,20	87,50	88,90	0,92
Obesidade (%)	41,20	62,50	22,20	0,09
Tabagismo (%)	41,20	37,50	44,45	0,80
DAC (%)	29,40	37,50	22,20	0,50
AVE (%)	29,40	25,00	33,30	0,70
DAOP (%)	29,40	37,50	22,20	0,50
IC (%)	52,90	75,00	33,30	0,09
FE preservada (%)	47,00	62,50	33,30	0,20
Dislipidemia (%)	94,10	100,00	88,90	1,00
N° medicações*	3,6 ± 1,10	3,6 ± 0,90	3,7 ± 1,30	0,94
IECA/BRA (%)	100	100	100	1,00
Tempo (dias) #	362 (240;1375)	1375,50 (1133,25;1546,25)	277 (178;359)	0,002

Legenda: AVE (acidente vascular encefálico), DAC (doença arterial coronariana), DAOP (doença arterial obstrutiva periférica), FE (fração de ejeção), IC (insuficiência cardíaca). *: dados apresentados em média ± DP. #: dados apresentados em mediana e percentis 25 e 75%.

Tabela 2 - Medicamentos anti-hipertensivos utilizados por pacientes com doença renal do diabetes e proteinúria anteriormente ao início do estudo

	Grupo controle (N=8)	Grupo Intervenção (N=9)	p
IECA/BRA (%)	100,00	100,00	1,00
Furosemida (%)	75,00	88,90	0,45
BCC (%)	50,00	22,20	0,23
Beta-bloqueador (%)	50,00	44,45	0,81
Espironolactona (%)	12,50	44,45	0,15
Clonidina (%)	37,50	22,20	0,50
Hidralazina (%)	0,00	11,10	1,00
Doxasozina (%)	0,00	22,20	0,50
Hidroclorotiazida (%)	25,00	22,20	0,90
Monocordil (%)	12,50	0,00	0,47

Legenda: BCC (bloqueador de canal de cálcio diidropiridínico), BRA (bloqueador do receptor de angiotensina), IECA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina 1).

Tabela 3- Valores de PA na MAPA de 24 h de pacientes com doença renal do diabetes e proteinúria anteriormente ao início do estudo

	Grupo controle (N=8)	Grupo intervenção (N=9)	p
PAS 24 h	164,4 ± 27,70	135,2 ± 24,20	0,050
PAD 24 h	87,8 ± 14,60	74,1 ± 10,70	0,110
PAS vigília	163,3 ± 27,30	134,6 ± 27,20	0,065
PAD vigília	85,3 ± 14,20	74,3 ± 11,10	0,122
PAS sono	169,1 ± 28,10	140,0 ± 29,80	0,073
PAD sono	89,5 ± 16,80	75,7 ± 20,20	0,171
Descenso PAS	-3,60 (-5,20; -2,60)	-1,80 (-17,30; 14,40)	0,694
Descenso PAD	-2,20 (-10,00; 3,55)	1,60 (-15,30; 20,00)	0,536

Legenda: descenso (descenso noturno), PAD (PA diastólica), PAS (PA sistólica). Valores de PA em média ± desvio padrão. Valores de descenso noturno em mediana e percentis 25 e 75.

Tabela 4 - Dados laboratoriais de diabéticos com disautonomia ao início e com 11 meses de seguimento de acordo com a instituição de cronoterapia e proclive do leito.

	Grupo Controle (N=8)			Grupo Intervenção (N=9)			p	
	inicial	final	variação	inicial	final	variação	inicial	variação
Índice (g/g)	3,70 ± 3,30	5,40 ± 5,30	1,70 ± 7,10	8,80 ± 5,10	2,20 ± 2,00	-6,60 ± 3,90	0,027	0,008
Cr (mg/dL)	2,20 (1,57;3,20)	3,20 (1,93;4,53)	-0,65 ± 0,90	2,60 (2,15;4,00)	3,10 (2,70;3,60)	-0,61 ± 0,43	0,312	0,910
Glicemia (mg/dL)	147,60 ± 74,30	185,75 ± 79,12	-38,12 ± 53,41	131,78 ± 48,94	139,11 ± 46,45	-7,33 ± 38,00	0,607	0,187
A1C (%)	8,67 ± 2,78	7,96 ± 2,39	-0,45 ± 2,80	7,80 ± 1,70	7,17 ± 1,35	0,42 ± 1,10	0,313	0,982
TFGe (mL/min/1,73m ²)	29,37 ± 20,32	27,25 ± 23,63	2,12 ± 9,54	24,33 ± 9,31	19,11 ± 6,37	5,22 ± 5,33	0,512	0,414
Potássio (mg/dL)	4,50 (4,17;5,1)	4,40 (4,20;4,75)	0,10 ± 0,50	5,20 (4,9;5,55)	5,00 (4,60;5,40)	0,30 ± 0,70	0,016	0,510

Legenda: A1C (hemoglobina glicada); Cr (creatinina); índice (proteinúria/creatininúria); TFGe (taxa de filtração glomerular estimada pelo CKD-epi); variação (final-inicial). Os parâmetros variação, índice, glicemia, A1C e TFGe comportaram-se como variáveis numéricas paramétricas de distribuição normal, e estão representadas em média ± desvio padrão; enquanto que cr e potássio comportaram-se como variáveis numéricas não paramétricas e estão representadas por mediana e percentis 25 e 75.

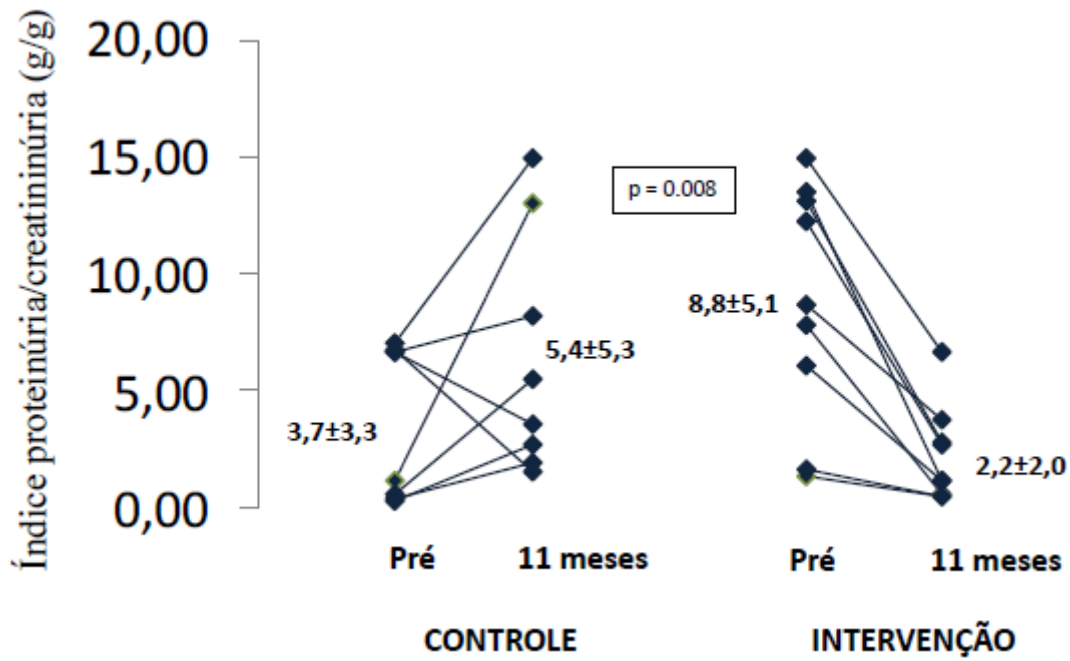


Figura 1- Evolução do índice proteinúria/creatininúria em pacientes com DRD e disautonomia após 11 meses de seguimento.

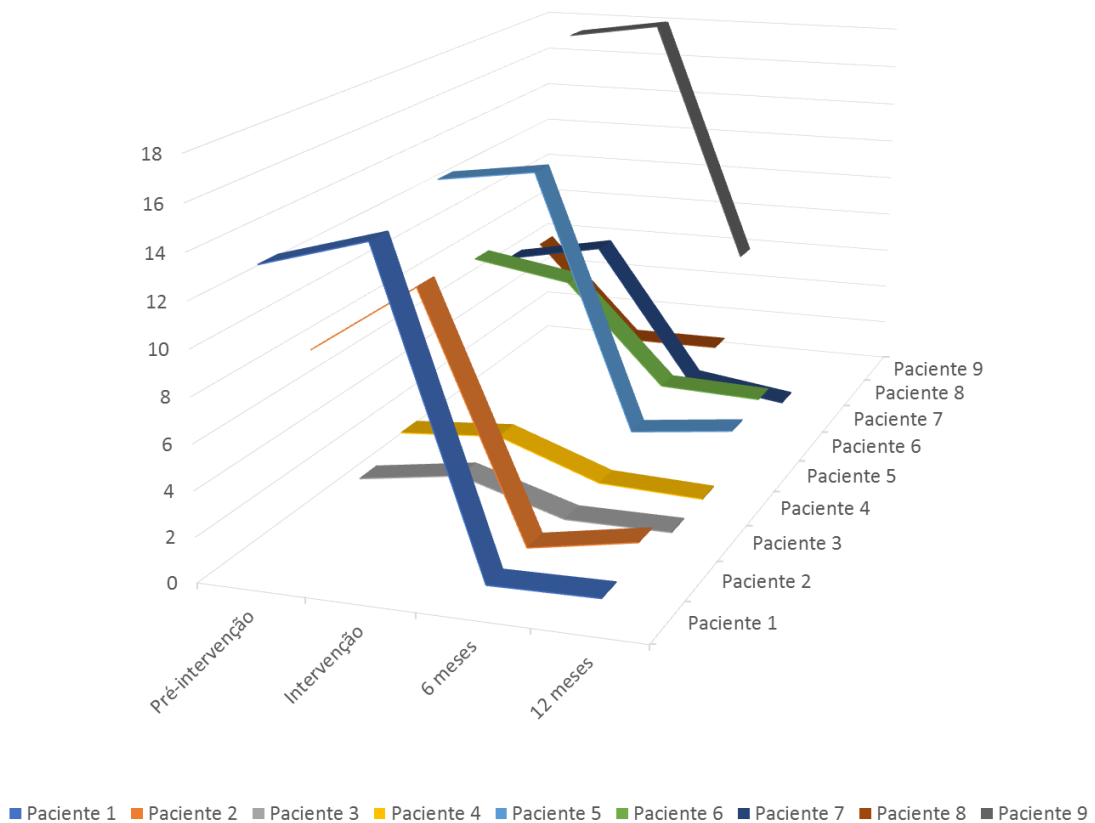


Figura 2 - Evolução da proteinúria de 24 horas no grupo intervenção antes e após as medidas direcionadas para o controle de hipertensão supina

Tabela 5 – Análise múltipla em relação ao desfecho variação do índice proteinúria/creatininúria

	Beta	IC de 95%		p
		Inferior	Superior	
Grupo intervenção	7,2	1,91	12,5	0,004
Sexo masculino	3,43	-1,00	7,90	0,100
Tempo (meses)	-0,002	-0,006	0,001	0,140
Índice ptu/cr inicial (g/g)	0,601	0,15	1,05	0,005
PAS 24 horas (mmHg)	0,024	-0,05	0,10	0,500

Legenda- cr (creatininúria), IC (intervalo de confiança), PAS (pressão arterial sistólica),ptu (proteinúria).

Discussão

6. DISCUSSÃO

Os pacientes com doença renal do diabetes e proteinúria apresentam queda mais rápida da TFG, maior progressão para estágios avançados de DRC e pior prognóstico cardiovascular, quando comparados a pacientes com nefropatia diabética sem proteinúria^{37,50}. No grupo dos pacientes com nefropatia diabética e proteinúria, o controle da mesma ou seu menor aumento ao longo do tempo está associado a melhor prognóstico cardiovascular e renal^{31,37,50,51}. A proteinúria é marcador de mortalidade cardiovascular e de progressão de DRC para estágios mais avançados independentemente de fatores de confusão^{31,36,49}. Os renais crônicos diabéticos com proteinúria também apresentam elevada prevalência de alterações do ciclo sono-vigília da pressão arterial, com descenso noturno atenuado ou a elevação da PA durante o sono, o que confere pior controle de proteinúria, maior risco de mortalidade cardiovascular, e evolução mais rápida para doença renal estágio final^{25,26,27,45,57}.

Neste grupo de pacientes com doença renal do diabetes, proteinúria maior do que um grama e alterações do ciclo sono-vigília da PA, pode haver a presença da Hsup, a qual está associada a maior LOA e a pior prognóstico cardiovascular⁵⁷. Muitas vezes, como nos pacientes do grupo intervenção, a Hsup está associada a hipotensão postural, em virtude de disautonomia secundária ao diabetes. A presença de hipotensão postural nos pacientes com DM tipo 2 e alterações do ciclo sono-vigília da PA está associada ao aumento de complicações cardiovasculares, cerebrovasculares e maior mortalidade¹¹. Além disso, tanto nos pacientes com DM tipo 1 quanto tipo 2, a presença de hipotensão postural associou-se com maior prevalência de complicações macrovasculares e microvasculares, incluindo nefropatia²¹.

Assim, os resultados do corrente estudo, que mostram o controle de proteinúria por meio de medidas direcionadas para o controle da Hsup, em pacientes com doença renal do diabetes e disautonomia, são relevantes.

As medidas implementadas nesses pacientes, isto é, a cronoterapia e a elevação da cabeceira da cama a seis graus durante o sono, se associaram com melhora acentuada de proteinúria, quando comparadas com o grupo controle histórico, no qual tais medidas não foram adotadas. No grupo atual houve conversão de proteinúrias nefróticas em não nefróticas na maioria dos pacientes. Os benefícios potenciais dessa queda de proteinúria são importantes, vão desde menor progressão para doença renal estágio final, até o aumento de sobrevida por diminuição de eventos cardiovasculares.

O efeito da cronoterapia na melhora da proteinúria já foi demonstrada na literatura por Minutolo e colaboradores, em um “trial” de oito semanas⁴². Um dos possíveis mecanismos envolvidos na redução da proteinúria foi a restauração do ritmo sono-vigília de variação da pressão arterial. Além disso, tanto no estudo anterior, quanto nos estudos de Hermida e colaboradores²⁵, evidenciou-se que a cronoterapia tem a capacidade de restaurar o ciclo sono-vigília de variação da PA.

O uso de IECA ou BRA no período noturno pode contribuir para a restauração do padrão de descenso noturno de PA quando comparado apenas com a administração diurna dessas classes de medicações inibidoras do sistema renina-angiotensina^{24,28}. Este sistema apresenta seus níveis mais altos de atividade durante a noite com diminuição logo nas primeiras horas da manhã⁹. Por isso, a administração dessas classes de medicações durante a noite mostra-se superior à administração pela manhã; mesmo nos IECA ou BRA com maior meia vida.

Em nosso estudo, todos os pacientes do grupo controle histórico tinham MAPA de 24 horas. No grupo intervenção, um paciente tinha apenas Tilt-Test com sinais de disautonomia antes da intervenção, outros sete pacientes tinham MAPA de 24 horas e um paciente teve monitorização de PA por 12 horas apenas, em virtude de não tolerar o exame por 24 horas após três tentativas sucessivas. Entretanto, apesar de não ter completado o exame e não podermos avaliar a PA noturna completamente, este único paciente apresentou hipotensão pós-prandial, aumento de PA quando deitou para fazer a sesta e quando repousou para dormir, além de sinais de disautonomia durante o exame físico.

Dos sete pacientes que realizaram a MAPA, cinco deles apresentaram alterações do ciclo sono-vigília e dois não apresentaram tal alteração. Desses cinco pacientes, que tinham realizado o exame previamente ao início do estudo, três deles apresentaram descenso noturno atenuado da PA e dois apresentaram aumento dos valores de PA no sono. Os outros dois casos sem alterações do ciclo sono-vigília na MAPA realizaram o exame após implementação das medidas clínicas. Um deles, realizou o exame dois meses após as medidas implementadas para controle de HS e tinha realizado Tilt-Test previamente ao estudo, com sinais de disautonomia. O outro paciente, com sinais de disautonomia ao exame clínico, realizou a MAPA sete meses após introdução dessas medidas. Desse modo, frente ao ritmo sono-vigília normal na MAPA de 24 horas desses dois pacientes, que tinham sinais evidentes de disautonomia por meio de exame complementar e ou por meio do exame físico, podemos

hipotetizar que esse resultado possa refletir a normalização do ritmo sono-vigília com as medidas implementadas.

Os maiores níveis de PAS nas 24 horas no grupo controle provavelmente não influenciaram os resultados do estudo. Isto porque os pacientes não apresentaram diferença de PA durante o sono e o descenso noturno para PAS foi semelhante nos dois grupos, além de a PAS nas 24 horas não ter influenciado o desfecho na análise múltipla.

Entre os grupos do estudo, o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina foi universal. No grupo intervenção, exceto um paciente em que o uso de IECA foi introduzido no momento da intervenção juntamente com a orientação de elevação da cabeceira durante o sono; os demais pacientes já utilizavam IECA ou BRA previamente e a alteração realizada foi a orientação para passar a tomar estas classes de medicações preferencialmente de noite. A dose de captopril e de losartana não diferiu entre os grupos, apenas a dose de enalapril foi maior no grupo controle histórico. Isto é importante, em virtude de tais medicações terem propriedades anti-proteinúricas e poderem afetar os desfechos cardiovasculares. Além disso, não podemos atribuir a diferença de comportamento da proteinúria entre os dois grupos ao uso de agentes anti-proteinúricos, já que conforme supracitado, não houve diferença entre os grupos tanto em relação ao uso quanto em relação à posologia, exceto para o enalapril. Esta medicação pode ter sido utilizada em menor dose no grupo intervenção em virtude dos níveis maiores de potássio sérico inicial neste grupo.

O significado dos resultados deste estudo não se altera pelo fato de o grupo histórico apresentar proteinúrias iniciais menores do que o grupo intervenção e o índice proteinúria/creatininúria inicial se associar de modo independente com a variação do índice proteinúria/creatininúria na análise múltipla. Pois, apesar de menores níveis de proteinúria no grupo controle, estes ainda são consideráveis ($3,7 \pm 3,3$ g) e passíveis de boa resposta às medicações anti-proteinúricas^{13,48,53}. Complementarmente, os pacientes do grupo controle utilizaram medicações anti-proteinúricas na mesma dose (captopril e losartana) e até em maior dose (enalapril) do que o grupo intervenção. É importante salientar que a metade dos pacientes do grupo histórico se encontravam na vigência de duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina com IECA e BRA; o que talvez possa justificar menores níveis iniciais de proteinúria. Portanto, o aumento expressivo de proteinúria no grupo histórico sem diferir do grupo atual em relação ao número de medicações anti-hipertensivas, ao uso de agentes anti-proteinúricos, aos níveis de PA durante o sono e ao comportamento da PA em relação ao seu

ritmo sono-vigília, fortalece a associação da redução da proteinúria com as medidas implementadas.

Houve diferença estatisticamente significativa da frequência de sexo masculino entre os grupos, com predomínio de mulheres no grupo histórico e de homens no grupo atual. Pode-se hipotetizar que com o predomínio do sexo feminino no grupo controle, poderia ter ocorrido influência dos hormônios sexuais femininos sobre a proteinúria, por conta de efeito mineralocorticoide desses hormônios. Porém, a faixa etária desse grupo de $66,87 \pm 11,55$ anos, com as pacientes do sexo feminino em menopausa, invalida essa hipótese. Além disso, o sexo não foi uma variável independente associada com a variação do índice proteinúria/creatininúria na análise múltipla.

O tempo de tratamento no grupo histórico foi maior do que no grupo intervenção, com diferença estatisticamente significativa. Porém, quando comparado os grupos com o mesmo tempo de seguimento, aos onze meses, a queda expressiva do índice proteinúria/creatininúria no grupo intervenção e o aumento deste índice no grupo controle se mantiveram. Além disso, na análise múltipla, o tempo de seguimento, como variável independente, não teve influência sobre o desfecho. De modo que, tendo em vista estas considerações, esta diferença de tempo de seguimento não compromete os resultados deste trabalho.

A elevação da cabeceira da cama durante o sono, na população estudada, que apresenta disautonomia e aumento dos níveis pressóricos em decúbito dorsal horizontal, foi inicialmente utilizada por MacLean e Allen, na década de 40, com o objetivo de controlar os sintomas de hipotensão ortostática em indivíduos com disautonomia de origem neurológica, ao elevar a cabeceira de cama em cerca de 12 graus³⁹. Os resultados dos estudos desses pesquisadores demonstraram que esses pacientes com disautonomia têm seus níveis pressóricos dependentes principalmente da volemia arterial efetiva, pois a resistência vascular sistêmica está comprometida por disfunção do sistema nervoso autônomo.

A propedêutica de elevação da cabeceira da cama durante o sono, além de diminuir os sintomas de hipotensão ortostática, contribui para diminuição dos níveis pressóricos durante a noite. Isto ocorre porque, com tal medida adotada, há diminuição do retorno venoso, queda dos níveis pressóricos e conseqüentemente redução da natriurese pressórica e manutenção do estado de hidratação, de modo a conferir melhora dos sintomas de hipotensão postural em ortostase pela manhã¹³. Os estudos de pacientes neurológicos que se utilizam dessa estratégia para aumentar a tolerância ao decúbito justamente mostram que uma

das vantagens em se recomendar o decúbito elevado aos pacientes é o melhor controle da HS, presente em muitos pacientes com disautonomia⁵⁶.

Em estudo feito por Van Lieshout e colaboradores em 2000, no tratamento de pacientes com hipotensão ortostática e disautonomia secundários a doenças neurológicas, houve também melhora de hipotensão postural pela manhã e menos sintomas de baixo débito cerebral, quando associada elevação de cabeceira da cama a 12° durante a noite à fludrocortisona⁵⁶. Mostrou-se que os pacientes com disautonomia têm seu volume sistólico e débito cardíaco completamente dependentes da volemia arterial efetiva e, portanto, do retorno venoso; e que a elevação de decúbito pode aumentar a resistência vascular sistêmica na posição ortostática, conforme evidenciado por aumento de volume sistólico e de débito cardíaco, sem haver alterações na volemia arterial efetiva, uma vez que não houve alterações no hematócrito dos pacientes após as intervenções implementadas. Os autores desse estudo postularam que a melhora do estado de hidratação causada pelas medidas instituídas se traduz em aumento de líquido no espaço intersticial, de modo que há diminuição na capacitância venosa com conseqüente aumento de retorno venoso, de volume sistólico e do débito cardíaco^{53,56}.

Em outro estudo, realizado na Irlanda, com pacientes idosos internados e hipotensão ortostática atribuída a diferentes causas, com manejo difícil, foi introduzido elevação da cabeceira da cama a cinco graus por uma semana, o que resultou em melhora da tolerância ortostática e em aumento da volemia²⁰. Outros pesquisadores também se utilizam de elevação de cabeceira da cama com menor angulação em relação ao solo para tratar hipotensão ortostática, devido a sua melhor aplicabilidade e aceitação na prática clínica; uma vez que edema de tornozelos e queixas de escorregamento do leito podem levar a não adesão em maiores angulações do leito em relação ao chão². Em pesquisa feita através de questionário postal a especialistas que lidam com hipotensão ortostática, a mediana de elevação da cabeceira foi de 6,5 graus, e cerca de 70% dos médicos utilizam a elevação de decúbito a menos do que os 12 graus estabelecidos por McLean e Allen¹⁹.

Em nosso estudo, a elevação da cabeceira da cama com dois tijolos sólidos empilhados correspondeu a um ângulo de elevação de seis graus, condizente com a prática clínica atual¹⁹. Não houve queixas de dificuldade de dormir e nem de edema de membros inferiores entre os pacientes. Trata-se de uma medida comportamental de baixo custo e que não trouxe desconforto aos pacientes. Sua real aplicação durante o sono não foi verificada na

casa dos participantes, e sim durante as consultas de acordo com o relato dos indivíduos, o que pode consistir em uma limitação desse estudo.

Nos indivíduos hígidos e naqueles com doença renal, a proteinúria na posição ortostática é menor do que a mesma na posição supina^{40,47}. Acredita-se que esse fenômeno se relacione à diminuição do fluxo plasmático renal e à queda da TFG ocorridas quando em posição ortostática, em relação à supina. Por outro lado, quando os níveis de excreção urinária de proteína aumentam com o paciente em pé, ocorre a proteinúria ortostática, descrita mais frequentemente em indivíduos jovens e magros⁵⁵. Portanto, tendo em vista que a proteinúria na posição supina, durante o sono, é fisiologicamente maior do que a ortostática, e que o nível de proteinúria se relaciona diretamente com a TFG, podemos postular que a queda de proteinúria nos pacientes do grupo intervenção possa estar relacionada a um melhor controle pressórico durante o sono. À medida em que tal controle acarreta diminuição do fluxo plasmático renal, diminuição da TFG e possivelmente diminuição da proteinúria. Esta ideia é reforçada por estudos que mostram que em pacientes que recebem torniquetes nos membros inferiores durante o sono, ocorre queda de TFG e os níveis de proteinúria são semelhantes aqueles na posição ortostática⁴⁷.

O controle da Hsup, durante o sono, pode ter contribuído para diminuição da hipertensão glomerular nos pacientes do grupo controle. No início do diabetes, a hipertensão glomerular, derivada da hiperglicemia e de outros fatores como hiperuricemia, contribui para a hiperfiltração compensatória que antecede a nefropatia diabética incipiente^{3,54}. Ao longo do processo de instalação da doença renal diabética, a hiperperfusão glomerular está presente, e assume papel preponderante sobretudo nas fases avançadas desta doença, momento em que os mecanismos hemodinâmicos se tornam preponderantes⁴⁶. Assim, a queda de proteinúria evidenciada nos pacientes do grupo intervenção, que atribuímos ao controle da Hsup, pode estar relacionada com a melhora dos mecanismos hemodinâmicos glomerulares que contribuem para proteinúria nos pacientes com nefropatia diabética avançada.

Hipotetizamos que a queda expressiva de proteinúria dos pacientes do grupo intervenção se deva à restauração do ritmo sono-vigília da PA resultante da cronoterapia e à melhora dos níveis pressóricos noturnos resultantes da elevação de decúbito durante o sono, com conseqüente controle da hipertensão supina, diminuição do fluxo plasmático renal e diminuição dos níveis de proteinúria.

O presente estudo apresenta algumas limitações. O número de pacientes em ambos os grupos foi pequeno, não houve grupo controle contemporâneo, e os pacientes não

foram randomizados, de modo que evidenciamos a associação entre as medidas implementadas para controle da Hsup e a queda expressiva de proteinúria. A relação de causalidade entre essas medidas e a queda expressiva de proteinúria deve ser confirmada por intermédio de um estudo prospectivo randomizado. Não foi realizado MAPA de 24 horas após as medidas implementadas em todos os pacientes. A proteinúria e o índice foram obtidos da primeira amostra da manhã para todos os pacientes, não tendo a diferença entre proteinúria na posição supina e na posição ortostática. E por fim, as duas medidas voltadas para o controle da Hsup foram implementadas concomitantemente, de modo que não podemos afirmar qual delas foi a principal responsável pela queda importante de proteinúria apresentada pelo grupo intervenção, ou se foi a associação dessas medidas a responsável por tal efeito.

A presente série de casos, com a aplicação de medidas direcionadas para o controle da Hsup em diabéticos com disautonomia e DRC, se insere no contexto de estudos conduzidos na prática clínica cotidiana, em que muitas vezes a randomização e o estabelecimento de um grupo controle não são possíveis. Os resultados destes estudos, porém, quando importantes e inovadores, como é o caso do presente estudo, podem fornecer evidências clínicas que contribuem para a melhora da prática terapêutica e melhora de desfechos, além de poder servir de base para futuros estudos com melhor desenho clínico.

Conclusão

7. CONCLUSÃO

A cronoterapia e a elevação da cabeceira da cama a seis graus durante o sono se associaram com diminuição significativa da proteinúria, convertendo muitas vezes proteinúrias nefróticas em não-nefróticas, nos pacientes do grupo intervenção do presente estudo.

Além disso, como significado clínico deste estudo, ressalta-se a importância de, em diabéticos principalmente com proteinúria, aferir a PA, não somente na posição sentada, mas também em ortostase e na posição supina, como importante ferramenta propedêutica. Uma vez que, verificado a disautonomia e a hipertensão supina, pode-se, por meio das medidas utilizadas neste estudo, melhorar os sintomas de hipotensão postural desses pacientes, evitar descontinuação de medicações anti-hipertensivas que contribuem para melhor prognóstico renal e cardiovascular e obter redução da proteinúria.

Referências

REFERÊNCIAS

- 1 - Abdalla M, Caughey MC, Tanner RM, Booth JN 3rd, Diaz KM, Anstey DE, Sims M, Ravenell J, Muntner P, Viera AJ, Shimbo D. Associations of Blood Pressure Dipping Patterns With Left Ventricular Mass and Left Ventricular Hypertrophy in Blacks: The Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Apr 5;6(4).
- 2 - Ali A, Ali NS, Waqas N, Bhan C, Iftikhar W, Sapna F, Jitidhar F, Cheema AM, Ahmad MQ, Nasir U, Sami SA, Zulfiqar A, Ahmed A. Management of Orthostatic Hypotension: A Literature Review. *Cureus.* 2018 Aug 20;10(8).
- 3 - Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045.
- 4 - Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Mechanisms of Disease Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2012; 366:1227-123.
- 5 - Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, Black BK, Raj SR, Eljovich F, et al. Mineralocorticoid receptor activation contributes to the supine hypertension of autonomic failure. *Hypertension.* 2016;67:424–9.
- 6 - Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Raj SR, Robertson D, et al. CHBPR: angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension.* 2013;61:701–6.
- 7 - Baker J, Kimpinski K. Management of Supine Hypertension Complicating Neurogenic Orthostatic Hypotension. *CNS Drugs.* 2017 Aug;31(8):653-663.
- 8 - Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, Chor D, Griep RH, Vidigal PG, Ribeiro AL, Lotufo PA, Mill JG. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health.* 2016 Apr;70(4):380-9.
- 9 - Bartter FC, Chan JCM, Simpson HW. Chronobiological aspect of plasma renin activity, plasma aldosterone and urinary electrolytes. In: Krieger DT, ed. *Endocrine Rhythms.* New York, NY: Raven; 1979:49–132.

-
- 10 - Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2018. Disponível em <www.sbn.org.br> Acesso em: 06 de Maio de 2019.
 - 11 - Chang J, Hou YP, Wu JL, Fang XY, Li SL, Liu MB, Sun QM. Blood pressure circadian rhythm and adverse outcomes in type 2 diabetes patients diagnosed with orthostatic hypotension. *J Diabetes Investig*. 2018 Mar;9(2):383-388.
 - 12 - Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375 (9731):2073-81.
 - 13 - Davidson C, Smith D, Morgan DB. Diurnal pattern of water and electrolyte excretion and body weight in idiopathic orthostatic hypotension. The effect of three treatments. *Am J Med*. 1976 Nov;61(5):709-15.
 - 14 - de Boer HI, for the DCCT/EDIC Research Group. Kidney Disease and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care* 2014; 37:24–30.
 - 15 - Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007 Sep;4(9): e270.Review.
 - 16 - Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156–161.
 - 17 - Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, O'Brien E, Roush GC; ABC-H Investigators. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016 Apr;67(4):693-700.

-
- 18 - Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, Eschlboeck S, Grassi G, Hilz MJ, Kaufmann H, Lahrmann H, Mancina G, Mayer G, Norcliffe-Kaufmann L, Pavy-Le Traon A, Raj SR, Robertson D, Rocha I, Struhal W, Thijs R, Tsioufis KP, van Dijk JG, Wenning GK. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) : Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res.* 2018 May 15.
 - 19 - Fan CW, Coakley D, Walsh JB, Cunningham CJ. Postal questionnaire survey: the use of sleeping with the head of the bed tilted upright for treatment of orthostatic hypotension in clinical practice. *Age Ageing.* 2006 Sep;35(5):529-32.
 - 20 - Fan CW, Gasparro D, Crowley V, Cunningham CJ. Acute haemodynamic response to sleeping head-up at 6 inches in older inpatients. *Clin Auton Res.* 2009 Feb;19(1):51-7.
 - 21 - Gaspar L, Kruzliak P, Komornikova A, Celecova Z, Krahulec B, Balaz D, Sabaka P, Caprnda M, Kucera M, Rodrigo L, Uehara Y, Dukat A. Orthostatic hypotension in diabetic patients-10-year follow-up study. *J Diabetes Complications.* 2016 Jan-Feb;30(1):67-71.
 - 22 - Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008;18(4):4.
 - 23 - Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2007; 24(4):749-75.
 - 24 - Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy With the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Essential Hypertension Improved Blood Pressure Control With Bedtime Dosing. *Hypertension.* 2009 Jul;54(1):40-6.
 - 25 - Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010 Sep;27(8):1629-51.

-
- 26 - Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-Time Ambulatory BP Is an Independent Prognostic Marker of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep;28(9):2802-2811.
 - 27 - Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-time blood pressure as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2012 Mar;25(3):325-34.
 - 28 - Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, Mojón A, López JE. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension.* 2003 Sep;42(3):283-90.
 - 29 - Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Fernández JR, Moyá A, Crespo JJ, Mojón A, Ríos AT, Fabbian F, Portaluppi F. Abnormalities in chronic kidney disease of ambulatory blood pressure 24 h patterning and normalization by bedtime hypertension chronotherapy. *Nephrol Dial Transplant (2014) 29:* 1160–1167.
 - 30 - Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:74–85.
 - 31 - Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, Ribeiro AB, Shahinfar S, Simpson RL, Snapinn SM, Toto R; RENAAL Study Investigators. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* 2003 Apr;63(4):1499-507.
 - 32 - Kearney PM, Whelton, M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005 Jan 15-21; 365 (9455): 217–23.
 - 33 - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3:1-150.
 - 34 - Lanier JB, Mote MB, Clay EC. Evaluation and management of orthostatic hypotension. *Am Fam Physician.* 2011;84(5):527-36.

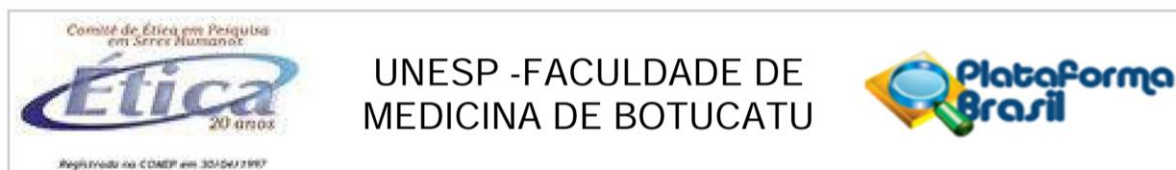
-
- 35 - Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):947-953.
- 36 - Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF,3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150(9): 604-612, 2009.
- 37 - Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993 Nov 11;329(20):1456-62.
- 38 - Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D: Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2002 Sep 12; 347(11): 797–805.
- 39 - MacLean AR, Allen EV. Orthostatic Hypotension and Orthostatic Tachycardia-Treatment with the “head-up” bed. *JAMA*, Dec. 21, 1940, 2162-2167.
- 40 - Mahurkar SD, Dunea G, Pillay VK, Levine H, Gandhi V. Relationship of posture and age to urinary protein excretion. *Br Med J.* 1975 Mar 29;1(5960):712-4.
- 41 - MALACHIAS, MVB e colaboradores. 7º Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 2 – Diagnóstico e Classificação. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 7-13, Set. 2016.
- 42 - Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, Scigliano R, Trucillo P, Baldanza D, Laurino S, Mascia S, Conte G, De Nicola L: Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: An 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 50: 908–917, 2007.
- 43 - Ogedegbe G, Spruill TM, Sarpong DF, 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: 1011–1016.

-
- 44 - Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183–2189.
- 45 - Palmas W, Pickering T, Teresi J, Schwartz JE, Eguchi K, Field L, Weinstock RS, Shea S: Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 10: 12–20, 2008.
- 46 - Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet*. 1983 May 28;1(8335):1175-9.
- 47 - Pillay VK, Gandhi VC, Mahurkar SD, Dunea G. Modification of mild proteinúria by postural and other mechanisms affecting haemodynamics. *S Afr Med J*. 1976 Sep 25;50(41):1598-600.
- 48 - Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet*. 1997 Jun 21;349(9068):1787-92.
- 49 - Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(2):288-296.
- 50 - Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1596-605.
- 51 - Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jun;35(6):1155-65.
- 52 - Saad CI, Ribeiro AB, Zanella MT, Mulinari RA, Gavras I, Gavras H. The role of vasopressin in blood pressure maintenance in diabetic orthostatic hypotension. *Hypertension*. 1988 Feb;11(2 Pt 2):I217-21.

-
- 53 - Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med.* 1992 Aug;232(2):139-45.
- 54 - Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr;28(4):1023-1039.
- 55 - Uehara K, Tominaga N, Shibagaki Y. Adult orthostatic proteinuria. *Clin Kidney J.* 2014 Jun;7(3):327-8.
- 56 - van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W (2000) Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res* 10(1):35–42.
- 57 - Wang F, Zhao H, Yang C, Kong G, Song L, Li C, Wang Y, Chen S, Wang, Wu S. Association of blood pressure in the supine position with target organ damage in subjects over 60 years old. *Journal of International Medical Research* 2017, Vol. 45(1) 123–133.
- 58 - Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252.

Anexos

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comportamento da proteinúria em pacientes com Doença Renal do Diabetes, proteinúria importante, disautonomia e hipertensão arterial na posição supina frente ao uso de cronoterapia e elevação de decúbito durante o sono.

Pesquisador: GUILHERME PALHARES AVERSA SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 88070718.6.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Assistência à saúde

Patrocinador Principal: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.648.924

Apresentação do Projeto:

Projeto adequadamente apresentado.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a resposta da proteinúria em pacientes com Doença Renal do Diabetes (DRD), proteinúria importante, disautonomia e hipertensão supina (HS) frente ao uso de cronoterapia e elevação de decúbito durante o sono.

Será realizado estudo do tipo caso-controle retrospectivo, com pacientes em seguimento regular no ambulatório de doenças renais crônicas do HC de Botucatu.

Serão incluídos casos consecutivos, de pacientes com, proteinúria maior que 1 g em 24 h, com sinais de disautonomia ao exame clínico, e com elevação da pressão arterial noturna à MAPA e/ou Tilt test com sinais de disautonomia.

Crítérios de exclusão estão adequadamente descritos.

Os pacientes serão divididos em dois grupos: 1) grupo atual: pacientes atendidos após abril de 2016, quando passaram a ser tratados com cronoterapia e com elevação da cabeceira da cama durante o sono; 2) grupo controle histórico: atendidos antes de abril de 2016, portanto, sem cronoterapia.

A cronoterapia consiste em orientar os pacientes a elevar cabeceira de cama durante o sono com posicionamento de dois tijolos sólidos empilhados em cada pé da cabeceira da cama, e redistribuir

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

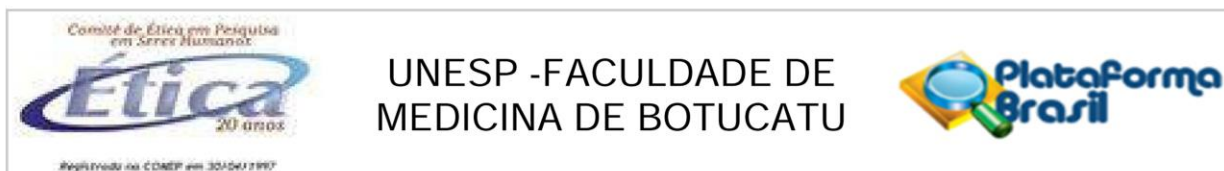
UF: SP

Telefone: (14)3880-1609

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.648.924

o horário das medicações anti-hipertensivas com pelo menos uma delas ao deitar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequadamente discutidos no TCLE.

Pacientes ativos podem se beneficiar de melhor controle pressórico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse na área em que se insere.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE adequado ao estudo.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa encontra-se APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 07 de maio de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem 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.

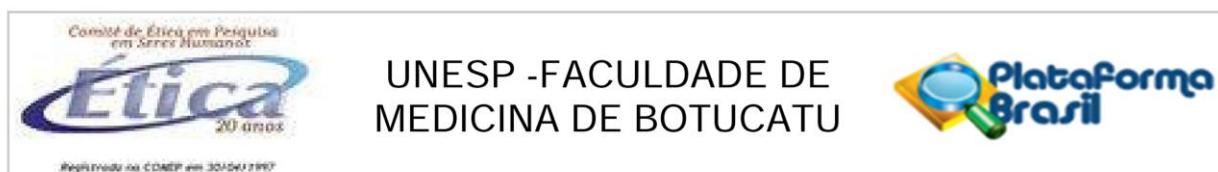
Atenciosamente,

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_1032516.pdf	28/03/2018 11:47:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	28/03/2018 11:44:21	GUILHERME PALHARES AVERSA SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	brochurapesquisa.pdf	22/03/2018 10:02:50	GUILHERME PALHARES AVERSA SANTOS	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.648.924

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termoassentimento.pdf	22/03/2018 09:34:50	GUILHERME PALHARES AVERSA SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	22/03/2018 09:27:59	GUILHERME PALHARES AVERSA SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 10 de Maio de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Apêndice

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

RESOLUÇÃO 466/2012

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “Comportamento da proteinúria em pacientes com Doença Renal do Diabetes, proteinúria importante, disautonomia e hipertensão arterial na posição supina frente ao uso de cronoterapia e elevação de decúbito durante o sono”, que será desenvolvido por mim, Guilherme Palhares Aversa Santos, médico nefrologista, com orientação do nefrologista e Professor Dr. Luis Cuadrado Martin, da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Solicito seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar informações lá contidas referentes a consultas e exames laboratoriais feitos anteriormente pelo (a) Senhor (a).

Seu benefício em participar desse projeto de pesquisa pode ser o melhor controle de pressão arterial durante o sono e melhora nos níveis de proteinúria, podendo inclusive ajudar outros pacientes em mesma situação.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Guilherme Palhares Aversa Santos

Endereço: Rua Antônio Nunes da Silva Sobrinho, nº927, Jardim Paraíso II, Botucatu

Telefone: (14) 981051080

Email: guipalhares.santos@gmail.com

Luis Cuadrado Martin

Endereço: Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro,s/n,CEP 18618-687-Botucatu/SP

Telefone:(14) 981609203

Email: cuadrado@fmb.unesp.br

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da Pesquisa