

DANIEL MARCHI

**MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO
ARTERIAL: VARIABILIDADE DA PRESSÃO, DESCENSO DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA AO SONO E RISCO DE EVENTOS
FATAIS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação em “Fisiopatologia em clínica Médica” da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

**DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - UNESP**

2014

DANIEL MARCHI

**MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO
ARTERIAL: VARIABILIDADE DA PRESSÃO, DESCENSO DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA AO SONO E RISCO DE EVENTOS
FATAIS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação em “Fisiopatologia em clínica Médica” da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIS CUADRADO MARTIN

COORIENTADOR: PROF. ADJUNTO JORGE ROBERTO DA SILVA FRANCO

**DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - UNESP**

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Marchi, Daniel.

Monitorização ambulatorial da pressão arterial : variabilidade da pressão, descenso da frequência cardíaca ao sono e risco de eventos fatais na doença renal crônica / Daniel Marchi. - Botucatu, 2014

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luis Cuadrado Martin

Coorientador: Jorge Roberto da Silva Franco

Capes: 40101002

1. Pressão arterial - Medição. 2. Batimento cardíaco. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Estudos longitudinais.

Palavras-chave: Frequência cardíaca; Medida ambulatorial; Pressão arterial; Renal crônico; Variabilidade.

DEDICATÓRIA

À minha esposa Fernanda,

*Que me apoiou e me auxiliou diretamente na elaboração deste trabalho.
Mas principalmente por ser minha fiel companheira e minha eterna namorada,
que me transforma a cada dia em uma pessoa melhor. Obrigado meu amor pela
sua dedicação à Deus, a mim e à nossa família. Te amo!*

Aos meus pais, Antonio e Maria Antonia,

*Que me deram a vida e que dela fizeram a melhor possível, que me cuidaram
com tanto zelo, amor e carinho e me educaram conforme as leis de Deus.
Obrigado por tudo! Amo vocês!*

Ao meu irmão, Fabiano,

*Companheiro de tantos momentos felizes e tristes, amigo e confidente.
Agradeço a Deus por tê-lo como irmão!*

Aos meus avós, Orlando e Ruth, Sílvio (in memoriam) e Gabriela (in memoriam),

Por todos os ensinamentos, carinho e dedicação.

À Deus, nosso Senhor Jesus Cristo,

Toda honra e toda glória!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin, exemplo de médico, pesquisador e professor. Por todos os ensinamentos, pela paciência, pelo estímulo à pesquisa e ao crescimento profissional de todos os seus alunos. Minha sincera admiração e meu muito obrigado Prof. Cuadrado!

Ao meu coorientador Prof. Adjunto Jorge Roberto da Silva Franco, por todo o apoio e contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

À minha mais nova colega de profissão, Dra. Fernanda Pereira, que como acadêmica de medicina, auxiliou na coleta de dados e elaboração deste projeto.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Daniela Ponce e ao Prof. Adjunto Pasqual Barretti pelas contribuições à este trabalho.

À técnica de enfermagem Sra. Maria Galiani pela realização de todos os exames de MAPA do Centro de Hipertensão Arterial.

Aos meus amigos e amigas, técnicos de enfermagem, enfermeiros e médicos que fazem parte da equipe do Centro de Terapia Renal Substitutiva do Hospital Estadual de Bauru.

Às médicas nefrologistas e amigas de trabalho Dra. Tricya Nunes V. da Silva e Dra. Juliana M. Gera Abrão pelo apoio e estímulo à minha pós-graduação.

“Buscai primeiro o Reino de Deus, e a sua justiça, e todas estas coisas vos serão acrescentadas”

Mateus 6,33.

“A persistência é o menor caminho do êxito.”

Charles Chaplin

RESUMO

Introdução: Mais da metade das mortes em portadores de doença renal crônica (DRC) são atribuídas à doença cardiovascular. O controle da pressão arterial (PA) é considerado uma estratégia fundamental na redução da morbidade e mortalidade na população renal crônica. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) tem se mostrado superior à PA de consultório ao definir prognóstico e desfecho em todos os estádios da DRC. Alguns dados obtidos da MAPA, como a variabilidade da pressão arterial (VPA) e a atenuação do descenso da frequência cardíaca (FC) ao sono, mostraram-se fatores de risco para mortalidade geral e cardiovascular na população hipertensa, porém não há estudos na população com DRC que avaliaram a VPA e o descenso da FC ao sono aferidos pela MAPA. Os objetivos deste estudo foram avaliar o impacto prognóstico da VPA e do descenso da FC ao sono obtidos pela MAPA em renais crônicos. **Pacientes e métodos:** Estudo longitudinal, observacional e retrospectivo que envolveu a análise de 251 exames de MAPA de indivíduos com DRC realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu seguidos pela mediana de 34 meses. **Resultados:** Ao comparar os pacientes que apresentaram desfechos fatais de origem cardiovascular e por todas as causas, com os que não apresentaram desfechos, nota-se idade superior e predominância de estádios mais avançados da DRC. Mesmo após ajuste para estágio da DRC, idade e PP na vigília, o menor descenso da FC ao sono (HR: 0,925, IC 95% : 0,865 a 0,991, $p=0,026$) mostrou-se preditor independente de mortalidade cardiovascular. Os resultados não mostraram associação independente entre a VPA, avaliada pelo desvio padrão das pressões, com mortalidade. **Conclusão:** A VPA à MAPA não apresentou impacto prognóstico independente na análise múltipla, por outro lado, o descenso da FC ao sono foi um bom marcador de mortalidade cardiovascular em renais crônicos, mesmo após ajuste para fatores de confusão. O curto tempo de seguimento e consequentemente o pequeno número de desfechos podem ter interferido nos resultados do estudo.

Palavras-chave: pressão arterial, variabilidade, renal crônico, medida ambulatorial, frequência cardíaca, cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: More than half of the deaths in patients with chronic kidney disease (CKD) are attributed to cardiovascular disease. Blood pressure control (BP) is considered a main strategy in reducing morbidity and mortality in chronic renal population. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) has been shown to be higher to office BP in defining prognosis and outcome in all stages of CKD. Some data of ABPM, such as blood pressure variability (BPV) and the attenuation of heart rate decrease (HRa) while sleeping were observed as risk factors for overall and cardiovascular mortality in hypertensive population, but no studies on CKD population who evaluated BPV and HRa decrease while sleeping measured by ABPM. The objectives of this study were to evaluate the prognostic impact of the BPV and the decrease of HR while sleeping obtained by ABPM in individuals with chronic kidney disease.

Patients and methods : An observational, longitudinal and retrospective study which involved the analysis of 251 ABPM examinations in individuals with CKD at Hospital das Clinicas, Faculty of Medicine of Botucatu followed by a median of 34 months. **Results:** When comparing patients with fatal outcomes from cardiovascular causes and from all causes, with those who did not present outcomes, there is an age and prevalence of more advanced stages of CKD. Even after adjusting for CKD stage, age and PP in wakefulness, the lowest decrease of HRa while sleeping (HR : 0.925 , 95% CI : 0.865 to 0.991 , p = 0.026) was independent predictor of cardiovascular mortality. The results showed no independent association between BPV, measured by the standard deviation of the pressure with mortality.

Conclusion: BPV to ABPM did not show independent prognostic impact in multivariate analysis, however, the decrease of HRa while sleeping was a good marker of cardiovascular mortality in CKD, even after adjustment for misconfusion factors. The short follow-up time and consequently the small number of outcomes may have affected the results of the study .

Keywords: blood pressure, variability, chronic kidney disease, ambulatory monitoring, heart rate, cardiovascular .

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Variáveis clínicas e desfechos cardiovasculares.....	20
Tabela 2.	Variáveis laboratoriais e desfechos cardiovasculares.....	21
Tabela 3.	Variáveis ecocardiográficas e desfechos cardiovasculares.....	22
Tabela 4.	Variáveis da MAPA e desfechos cardiovasculares.	23
Tabela 5.	Medicações em uso de acordo com a ocorrência de óbito cardiovascular.	24
Tabela 6.	Mortalidade de causa cardiovascular na análise univariada apenas com dados da MAPA.....	25
Tabela 7.	Mortalidade de origem cardiovascular na análise multivariada apenas com dados da MAPA.....	25
Tabela 8.	Mortalidade por causa cardiovascular na análise de Cox múltipla com exclusão escalonada de variáveis ao nível de 0,05.	25
Tabela 9.	Variáveis clínicas de acordo com a ocorrência de óbito por todas as causas.	27
Tabela 10.	Variáveis laboratoriais de acordo com a ocorrência de óbito por todas as causas.....	28
Tabela 11.	Variáveis ecocardiográficas de acordo com a ocorrência de óbito por todas as causas.....	29
Tabela 12.	Variáveis da MAPA de acordo com a ocorrência de óbito por todas as causas.	30
Tabela 13.	Medicações em uso de acordo com a ocorrência de óbito por todas as causas.	31
Tabela 14.	Mortalidade por todas as causas na análise univariada.	32
Tabela 15.	Mortalidade por todas as causas na análise multivariada.	32
Tabela 16.	Mortalidade por todas as causas na análise de Cox múltipla com exclusão escalonada de variáveis ao nível de 0,05.	32
Tabela 17.	Análise de Cox univariada: mortalidade por todas as causas nos pacientes dialíticos.....	33
Tabela 18.	Análise de Cox univariada: mortalidade por todas as causas nos pacientes nos estádios 3 e 4.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da constituição da casuística	19
Figura 2. Curvas de Cox da mortalidade de origem cardiovascular de acordo com o descenso da frequência cardíaca (Desc. FC) entre portadores de doença renal crônica	26
Figura 3. Curvas de Cox da Mortalidade por todas as causas de acordo com a pressão de pulso (PP) ao sono entre os pacientes no estágio 5d	34
Figura 4. Curvas de Cox da mortalidade por todas as causas de acordo com a pressão de pulso (PP) em 24 h entre os pacientes de estádios 3 e 4	35

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
OBJETIVOS	14
MATERIAIS E MÉTODOS	15
ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
RESULTADOS	19
Desfechos cardiovasculares fatais	20
Desfechos fatais por todas as causas	26
DISCUSSÃO	36
CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS.....	52

INTRODUÇÃO

A prevalência mundial da doença renal crônica (DRC) tem aumentado drasticamente e vem se tornando um importante problema de saúde pública, tanto para os países desenvolvidos, quanto para aqueles em desenvolvimento. Este aumento pode ser atribuído, ao menos em parte, à também crescente prevalência de suas duas principais causas, o Diabetes e a Hipertensão Arterial, as quais tomaram proporções epidêmicas devido ao envelhecimento e maior expectativa de vida da população (Atkins & col., 2005)

Mais da metade das mortes em indivíduos portadores de DRC são atribuídas à doença cardiovascular (Go & col., 2004). O controle da pressão arterial é considerado uma estratégia fundamental na redução da taxa de progressão da DRC para doença renal crônica terminal (DRCT) e nos eventos cardiovasculares entre os pacientes com DRC (Chobanian & col., 2003).

A pressão arterial (PA) obtida no consultório tem servido de base para o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS). Algumas recomendações atuais sugerem alvo de PA de consultório menor que 130/80 mm Hg em pacientes com DRC (Chobanian & col., 2003).

É amplamente reconhecido que o controle da pressão arterial de 24 horas e seu ritmo circadiano tem um importante papel nas lesões de órgãos-alvo (Townsend & col., 1996; Mancia & col., 2000). Em indivíduos com hipertensão arterial primária tratada, a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) prediz melhor morbidade e mortalidade quando comparada à PA obtida no consultório (Clement & col., 2003; Verdecchia, 2000). A MAPA igualmente tem se mostrado superior a PA de consultório ao definir prognóstico e desfecho em todos os estádios da DRC (Agarwal & col., 2009; Agarwal, 2009). No entanto, o valor alvo da PA à MAPA na DRC ainda não foi estabelecido (V diretriz para o uso da MAPA, 2011).

Alguns componentes da MAPA estão fortemente correlacionados com desfechos cardiovasculares em pacientes renais crônicos. A ausência de descenso ao sono da PA (“non-dipping”) está associada com eventos e mortalidade cardiovascular em hemodiálise (Liu & col., 2003; Tripepi & col., 2005). Entre pacientes renais crônicos não dialíticos a mesma correlação é encontrada (Agarwal & Andersen, 2006). Entretanto, outros parâmetros da MAPA como a elevação da pressão de pulso de 24 h e da pressão sistólica ao sono apresentam resultados conflitantes na literatura. Alguns estudos mostraram que estes dois

componentes da MAPA predizem pior sobrevida cardiovascular em hemodiálise (Amar & col., 2000), enquanto outros não obtiveram os mesmos resultados (Liu & col., 2003).

Outro objeto de estudo dentro das variações dos níveis da PA de um indivíduo refere-se às flutuações na PA que ocorrem de um batimento cardíaco ao subsequente a qual chamamos de variabilidade da pressão arterial (VPA). Evidências sobre o significado prognóstico da VPA estão aumentando, porém os resultados são conflitantes (Jafar & Ebrahim, 2008). Aparelhos que verificam a PA batimento a batimento são usados para avaliar a VPA. Utilizando-se estes equipamentos, demonstra-se correlação entre esta variável e desfechos cardiovasculares (Omboni & col., 1998). A MAPA, ainda que não avalie a variabilidade batimento a batimento, também vem sendo recentemente utilizada como instrumento de avaliação da VPA. A variabilidade da PA sistólica na vigília tem sido identificada como uma variável preditora independente para eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos idosos e na população geral (Eto & col., 2005; Kikuya & col., 2000).

Em coorte constituída de 1540 indivíduos submetidos à MAPA, com mais de 40 anos de idade, de uma pequena cidade do Japão, demonstrou-se que maior variabilidade da pressão arterial sistólica (PAS) foi fator de risco independente para mortalidade cardiovascular, bem como a variabilidade da frequência cardíaca (FC) tem relação inversa com mortalidade cardiovascular (Kikuya & col., 2000).

Para avaliar a associação entre variabilidade da PA à MAPA e lesões de órgãos-alvo, em coorte com 180 pacientes com suspeita de hipertensão arterial, mostrou-se que o aumento da variabilidade da PAS na vigília foi fator de risco independente para aumento do índice de massa ventricular esquerda e microalbuminúria (Tatasciore & col., 2007).

Adicionalmente, um pequeno estudo realizado com 106 pacientes idosos e hipertensos mostrou associação entre variabilidade da PAS de 24 horas e da PAS na vigília com mortalidade cardiovascular à MAPA, utilizando-se o desvio padrão (SD) e o coeficiente de variação da PAS (Eto & col., 2005) como parâmetros de VPA.

Embora exista um trabalho na população com DRC sobre VPA demonstrando resultados semelhantes em termos prognósticos, as avaliações foram realizadas por medidas da PA em consultório e não por meio da MAPA (Tozawa & col., 1999). Nenhum trabalho de nosso conhecimento avaliou o impacto prognóstico da VPA à MAPA em renais crônicos.

A frequência cardíaca é mais um dado obtido por intermédio da MAPA e que vem sendo estudada como preditor de mortalidade cardiovascular. Alguns estudos mostram a associação entre FC de repouso e sua variabilidade, registradas em consultório ou por eletrocardiograma de 24 horas (ECG Holter), com mortalidade geral e cardiovascular. O real

valor prognóstico desse parâmetro à MAPA ainda é controverso na literatura (Palatini & col., 2008). No entanto, alguns trabalhos demonstraram que tanto a FC cardíaca à MAPA, quanto à atenuação de seu descenso ao sono, são fatores prognósticos independentes para todas as causas de morte na população hipertensa e geral. De forma mais impactante que a média da FC, a atenuação do descenso ao sono, mostrou-se fator de risco para desfechos cardiovasculares fatais e não fatais.

A primeira coorte que verificou o impacto prognóstico do descenso da FC avaliada pela MAPA em um total de 1942 indivíduos hipertensos (Verdechia & col., 1998), identificou uma associação linear entre os diferentes quartis de redução ao sono desse parâmetro com mortalidade geral e eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Em um estudo com 4682 pacientes idosos com hipertensão arterial sistólica isolada, a FC de consultório foi um importante preditor de mortalidade por todas as causas e cardiovascular (Palatini & col., 2002), enquanto a FC avaliada pela MAPA não adicionou valor preditivo. Entretanto, este trabalho não avaliou o descenso da FC ao sono.

Em outro estudo, envolvendo uma coorte de 3957 pacientes hipertensos e não hipertensos submetidos a MAPA (Ben-Dov & col., 2007), a FC ao sono, bem como a atenuação do seu descenso, definida como uma queda inferior a 10% da FC ao sono em relação à FC na vigília, foram associadas com mortalidade por todas as causas, independentemente da presença de descenso ao sono da pressão arterial.

Em mais um grande estudo, envolvendo seis populações de diferentes países, totalizando 6928 indivíduos que realizaram MAPA (Hansen & col., 2008), a FC foi preditor de mortalidade geral e não cardiovascular, enquanto a FC ao sono foi fator de risco para mortalidade cardiovascular e a razão da FC ao sono/FC da vigília mostrou-se preditor de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

Poucos estudos avaliaram o valor prognóstico da FC na população portadora de DRC, ainda, nesses estudos, os dados de FC foram obtidos apenas por eletrocardiograma de 24 horas (ECG Holter). Em um destes estudos, avaliou-se pequena coorte com 120 indivíduos em hemodiálise crônica e os resultados mostraram que a diminuição da variabilidade da FC foi fator preditivo de mortalidade cardiovascular (Fukuta & col., 2003), porém nesse estudo o descenso da FC ao sono não foi avaliado.

Conforme descrito anteriormente, alguns parâmetros da MAPA com impacto prognóstico para desfechos cardiovasculares na população geral, também foram estudados em indivíduos portadores de DRC. No entanto, não há dados na literatura quanto ao impacto da VPA, da variabilidade da FC e do descenso ao sono da FC à MAPA em pacientes com DRC.

OBJETIVOS

O objetivo primário foi verificar se há associação entre VPA à MAPA e risco de morte em portadores de DRC. Os objetivos secundários foram avaliar o impacto da presença ou ausência de descenso da FC ao sono, bem como dos parâmetros habituais obtidos pela MAPA sobre a mortalidade cardiovascular e por todas as causas em renais crônicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo constitui trabalho longitudinal, observacional e retrospectivo que envolveu a análise dos exames de MAPA realizados no Centro de Hipertensão Arterial da Faculdade de Medicina de Botucatu entre julho de 2007 e março de 2010. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, sob o número: 3766-2011, que autorizou dispensa do termo de consentimento esclarecido.

Foram incluídos pacientes cuja taxa de filtração glomerular estimada era inferior a 60 ml/min/1.73m² pela equação da creatinina CKD-EPI de 2009 (KDIGO, 2012) e aqueles que estavam em tratamento de terapia renal substitutiva. Foram excluídos exames de MAPA de indivíduos com idade inferior a 18 anos, transplantados, gestantes, exames tecnicamente inadequados ou repetidos. A MAPA, por dificuldade técnica não foi realizada em nenhum portador de fibrilação atrial ou mal de Parkinson.

A primeira avaliação dos pacientes foi realizada no dia da instalação da MAPA e anotados os seguintes dados: sexo, raça, idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC: peso/altura²), registro de medicações de uso contínuo, incluindo anti-hipertensivos, anti-diabéticos orais, vasodilatadores, antiagregantes plaquetários, insulinas, estimuladores da eritropoiese e hipolipemiantes.

Para todos os indivíduos foram mantidas as medicações de rotina, continuamente durante o estudo, de acordo com as avaliações clínicas realizadas pelo médico assistente de cada paciente.

A MAPA foi realizada com monitor Spacelabs 90202 (Spacelabs Inc, Redmond, WA). A pressão arterial foi registrada a cada 15 minutos durante a vigília e a cada 30 minutos durante o sono. Os pacientes foram instruídos a anotar o horário em que acordaram e dormiram durante a realização do exame, determinando individualmente os períodos de sono e vigília. Antes do início do exame, realizaram-se aferições de PA em ambos os membros superiores, caso houvesse uma diferença superior a 20 x 10 mm Hg entre eles, elegia-se o braço com maior PA, caso não, a MAPA era adaptada ao membro superior não dominante. O exame só se iniciava caso as pressões obtidas pelo esfigmomanômetro e a pressão de teste obtida pela MAPA diferissem menos de 5 mm Hg. A duração da MAPA foi de 24h para os indivíduos com DRC não dialíticos ou em diálise peritoneal contínua e para aqueles submetidos a tratamento hemodialítico foi realizada a MAPA de 44h, sempre no período interdialítico, iniciando a monitorização imediatamente após a sessão de hemodiálise e terminando antes do início da sessão subsequente. A MAPA foi considerada adequada se 16

medidas de pressão arterial sistólica e diastólica foram obtidas durante a vigília e oito medidas durante o sono, com duração mínima do exame de 21 horas, segundo as V Diretriz para uso da MAPA. Os exames foram realizados sempre pela mesma técnica em enfermagem, devidamente treinada, e os laudos emitidos sempre pelo mesmo médico.

A VPA foi calculada obtendo-se o desvio padrão da média das pressões sistólica e diastólica, da PA de 24h, de vigília e sono. A pressão de pulso foi calculada subtraindo-se a média de 24 h da pressão arterial diastólica da média da pressão arterial sistólica. Valores de descenso ao sono compreendidos entre 10% e 20% para PAS e PAD foram considerados normais. Descensos inferiores a 10% foram considerados atenuados e inferiores a zero definiram elevação paradoxal da PA ao sono. Descensos ao sono superiores a 20 % foram classificados como descenso acentuado. Da mesma forma, foi considerado descenso ao sono atenuado para a FC, uma queda ao sono inferior a 10% (Ben-Dov & col., 2007).

Análises bioquímicas foram obtidas em período não superior a três meses antes ou depois da realização da MAPA, sendo incluídas no estudo as dosagens séricas de creatinina, ureia, cálcio, fósforo, paratormônio intacto (PTHi), ácido úrico, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, glicemia, hemoglobina glicada, hemoglobina, proteína C reativa (PCR), albumina, potássio e sódio.

Foram incluídos exames de ecocardiograma realizados nos três meses próximos à data da MAPA, e registrados os seguintes parâmetros: diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole e sístole (mm); espessura da parede posterior e septo do ventrículo na diástole (mm); fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%), massa ventricular esquerda (gramas), índice de massa ventricular indexado pela altura elevada à potência 2,7 (grama/m^{2,7}); índice de massa do ventrículo esquerdo (grama/m²), tamanho do átrio esquerdo (mm); tamanho da aorta (mm), relação tamanho do átrio esquerdo/aorta e espessura relativa do ventrículo esquerdo (somatória da espessura da parede posterior e do septo do ventrículo na diástole, dividida pelo diâmetro ventricular em diástole).

A presença de *Diabete Mellitus* foi definida para aqueles pacientes em uso de anti-diabéticos orais e/ou insulinas ou aqueles com duas ou mais dosagens de glicose sérica em jejum de 8 horas igual ou maior que 126 mg/dL, ou de hemoglobina glicada superior a 6,5%. Foram considerados dislipidêmicos os pacientes em uso de hipolipemiantes, aqueles com dosagem sérica de colesterol total maior que 200mg/dL, LDL-colesterol maior que 130mg/dL ou valores de triglicérides maiores que 150mg/dL.

Os pacientes foram categorizados conforme a taxa de filtração glomerular (TFG) em cinco estádios da DRC, assim sendo: Estádio 3a para aqueles pacientes com TFG entre 45-59

ml/min/m², Estádio 3b: TFG entre 30-44 ml/min/m², Estádio 4: TFG entre 15-29 ml/min/m², Estádio 5: TFG menor que 15 ml/min/m² e Estádio 5d: pacientes em diálise.

Todos os pacientes foram seguidos do período da realização da MAPA até a data dos desfechos primários ou secundários quando presentes. Para os indivíduos sem desfechos a data máxima de seguimento foi até dezembro de 2011. Os desfechos foram confirmados através da análise do prontuário médico ou das declarações de óbito quando o paciente não havia evoluído a óbito em nosso hospital, ou as anotações dos eventos finais não constavam no prontuário. No período final do seguimento os pacientes tiveram seus prontuários eletrônicos avaliados ou contato telefônico para confirmação da ausência de desfechos. Foram considerados desfechos primários todas as mortes de causa cardiovascular. Desfechos secundários incluíram todas as causas de morte. Foi considerada morte por doença de origem cardiovascular os eventos relacionados à doença arterial coronariana (infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia de artérias coronárias), doença vascular periférica (amputação não traumática, cirurgia de revascularização de extremidade inferior, aneurisma de aorta abdominal ou isquemia mesentérica) e doença cerebrovascular (acidente vascular encefálico). A casuística foi dividida de acordo com a ocorrência ou não de desfechos primários e secundários.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico) de acordo com a distribuição das variáveis avaliadas. O teste de normalidade empregado foi o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e (porcentagens). Para comparar variáveis contínuas entre os grupos foi empregado o teste “t” para amostras independentes e o teste de Mann-Whitney quando apropriado. As frequências foram comparadas pelo teste do χ^2 . Foi empregada análise de Cox para a avaliação das associações entre parâmetros da MAPA e variáveis clínicas e desfechos. Os riscos relativos de atingir os desfechos foram ajustados para idade e estágio da DRC. O tamanho amostral de 240 pacientes sem desfecho e 11 pacientes com desfecho primário é capaz de detectar uma diferença na VPA de 2,6 mm Hg com desvio padrão de 3 mm Hg e erro beta de 0,2.

RESULTADOS

De um total de 805 exames de MAPA realizados entre o período de julho de 2007 a março de 2010, 168 exames eram de crianças, gestantes, transplantados ou MAPA repetida. Dos 637 exames restantes, 386 foram excluídos por serem de indivíduos com TFG superior ou igual a 60 ml/min. Assim, foram incluídos no presente estudo 251 exames de indivíduos portadores de DRC (figura 1).

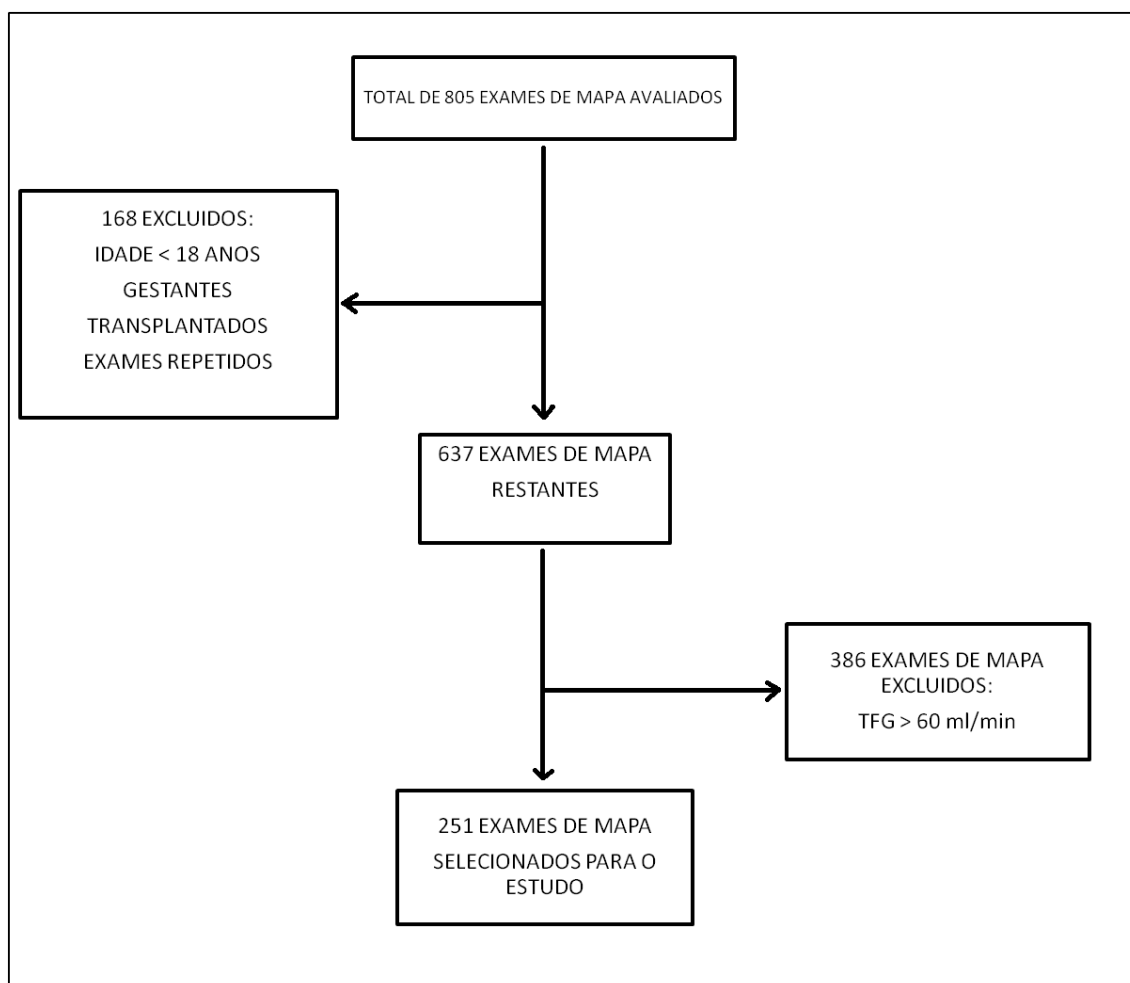


Figura 1. Fluxograma da constituição da casuística.

A mediana do seguimento posterior à MAPA foi de 34 meses, variando de dois a 54. Documentou-se 11 óbitos de causas cardiovasculares (cinco infartos agudos do miocárdio, três acidentes vasculares encefálicos, uma insuficiência cardíaca, um aneurisma de aorta abdominal e uma isquemia mesentérica) e 20 de causas gerais (um politrauma, 13 sepses,

duas hemorragias digestivas altas, três neoplasias malignas, uma calcifilaxia e uma causa desconhecida).

A média da idade foi de 63 anos, 115 indivíduos eram do sexo masculino e 136 do sexo feminino, quanto a raça 237 indivíduos eram brancos e 14 não brancos.

Desfechos cardiovasculares fatais

Ao comparar os pacientes que apresentaram desfechos fatais de origem cardiovascular, com os que não apresentaram desfechos, nota-se idade superior, predominância de estádios mais avançados da DRC e menor IMC (tabela 1). As demais variáveis clínicas avaliadas foram homogêneas com relação à ocorrência de desfechos fatais de origem cardiovascular.

Tabela 1. Variáveis clínicas e desfechos cardiovasculares.

	Desfecho (n=11)	Não desfecho (n=240)	p
Idade (anos)	72 ± 9,93	63 ± 13,55	0,028
Sexo Masculino (%)	8 (73)	107 (45)	0,128
Cor Branca	11 (100)	226 (94)	0,879
IMC (Kg/m²)	23,2 ± 2,3	27,5 ± 5,8	0,017
Estádio da DRC			
3a	1 (9)	66 (27)	<0,001
3b	2 (18)	60 (25)	
4	0	59 (24)	
5	0	0	
5d	8 (73)	55 (23)	
Diabéticos	2 (18)	71 (30)	0,635
Dislipidêmicos	6 (55)	143 (60)	0,985

IMC: índice de massa corpórea; DRC: doença renal crônica.

Ainda, dentre os pacientes que tiveram desfecho cardiovascular fatal, observaram-se maiores valores séricos de creatinina, PTH e PCR e valores menores de albumina, HDL colesterol, colesterol total, sódio e hemoglobina glicada (tabela 2). As demais variáveis laboratoriais avaliadas foram homogêneas com relação à ocorrência de desfecho fatal de origem cardiovascular.

Tabela 2. Variáveis laboratoriais e desfechos cardiovasculares.

	Desfecho (n=11)	Não desfecho (n=240)	p
Creatinina (mg/dl)	7,5 (3,0-8,8)	1,9 (1,50-3,15)	0,008
Uréia (mg/dl)	73 ± 37	77 ± 29	0,700
Ácido úrico (mg/dl)	6 ± 0,9	7 ± 1,8	0,405
Cálcio (mg/dl)	9 ± 0,8	10 ± 0,8	0,180
Fósforo (mg/dl)	4 ± 1,2	4 ± 1,3	0,733
PTH (mg/dl)	157 (137-227)	108 (61-165)	0,018
Colesterol T. (mg/dl)	140 ± 29,1	173 ± 46,9	0,030
HDL (mg/dl)	36 (22-45)	46 (37-56)	0,012
LDL (mg/dl)	82 ± 28,6	91 ± 34,2	0,430
Triglicerídeos (mg/dl)	138 ± 85	164 ± 102	0,400
Glicemia (mg/dl)	110 (95-143)	96 (85-125)	0,182
Hb glicada (%)	6,1 ± 1,54	7,6 ± 1,74	0,044
Hemoglobina (mg/dl)	13 ± 1,2	13 ± 1,8	0,718
PCR (mg/dl)	2 (0,8-3,0)	0,5 (0,2-1,4)	0,008
Albumina (mg/dl)	3,7(3,4-3,9)	4,2(3,8-4,5)	0,002
Potássio (mg/dl)	4,8 ± 0,58	4,8 ± 0,61	0,766
Sódio (mg/dl)	135 ± 6,4	140 ± 4,1	0,001

PTH: paratormônio; PCR: proteína C reativa; Hb glicada: hemoglobina glicada.

Para os parâmetros ecocardiográficos os pacientes que tiveram desfechos cardiovasculares apresentaram maiores diâmetros do ventrículo esquerdo na sístole, átrio esquerdo e razão átrio esquerdo/aorta e menor fração de ejeção (tabela 3). As demais variáveis ecocardiográficas foram homogêneas com relação à ocorrência de desfecho fatal de origem cardiovascular.

Tabela 3. Variáveis ecocardiográficas e desfechos cardiovasculares.

	Desfecho (n=8)	Não desfecho (n=119)	P
Diam. VE diast.(mm)	51 ± 9,2	48 ± 5,5	0,123
Diam.VE sist.(mm)	36 ± 10,5	29 ± 5,7	0,001
FE (%)	64 ± 13,9	77 ± 7,3	<0,001
Esp.PP diast.(mm)	12 ± 1,8	12 ± 1,9	0,874
Esp.septo diast(mm)	12 ± 2,6	12 ± 2,2	0,951
ER VE	0,47 ± 0,081	0,50 ± 0,098	0,415
Massa VE (g)	298 ± 119,6	259 ± 85,2	0,225
IMVALT (g/m ^{2,7})	71 ± 22,2	71 ± 24,9	0,981
IMVE (g/m ²)	161 ± 51,6	145 ± 43,9	0,380
AE (mm)	49 ± 6,9	43 ± 5,4	0,004
AO (mm)	33 ± 4,6	33 ± 3,6	0,957
AE/AO	1,5 ± 0,14	1,3 ± 0,18	0,009

Diam.VE diast: diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole; Diam.VE sist: diâmetro do ventrículo esquerdo na sístole; Esp.PP diast: espessura da parede posterior na diástole; Esp.septo diast: espessura do septo na diástole; VE: ventrículo esquerdo; IMVALT: índice de massa ventricular pela altura; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; FE: fração de ejeção; AO:aorta ; ER VE: espessura relativa do ventrículo esquerdo.

Quanto aos parâmetros da MAPA, esses pacientes apresentaram maiores valores de pressão de pulso de 24 horas e na vigília, maior frequência cardíaca ao sono e menor valor para o descenso da FC ao sono (tabela 4). Os resultados não mostraram associação entre a VPA à MAPA, avaliada pelo desvio padrão das pressões, com mortalidade cardiovascular, seja para a PAS de 24 horas, sono ou vigília, assim como para a PAD de 24 horas, sono ou vigília. As demais variáveis da MAPA foram homogêneas com relação à ocorrência de desfecho fatal de origem cardiovascular. (tabela 4).

Tabela 4. Variáveis da MAPA e desfechos cardiovasculares.

	Desfecho (n=11)	Não desfecho (n=240)	P
PAS 24h (mm Hg)	139 ± 18,4	130 ± 19,8	0,142
DpPAS 24h (mm Hg)	16 ± 4,4	15 ± 5,5	0,679
PAD 24h (mm Hg)	75 ± 14,1	76 ± 14,8	0,843
Dp PAD 24h (mm Hg)	11 ± 2,1	11 ± 2,8	0,917
PP 24h (mm Hg)	65 ± 9,8	55 ± 14,1	0,024
PAM 24h (mm Hg)	98 ± 15,1	95 ± 14,1	0,553
Dp PAM 24h (mm Hg)	12 ± 2,4	12 ± 3,5	0,751
FC 24h (bpm)	78 ± 9,3	73 ± 12,4	0,253
Dp FC 24h (bpm)	8 ± 2,7	9 ± 3,9	0,457
PAS vig (mm Hg)	140 ± 19,6	132 ± 19,4	0,173
Dp PAS vig (mm Hg)	16 ± 5,5	15 ± 5,5	0,454
PAD vig (mm Hg)	76 ± 13,7	78 ± 13	0,695
Dp PAD vig (mm Hg)	11 ± 2,4	10 ± 2,8	0,437
PP vig (mm Hg)	64 ± 10,9	55 ± 13,8	0,022
PAM vig (mm Hg)	99 ± 15,4	97 ± 14,5	0,672
Dp PAM vig (mm Hg)	12,5 ± 2,8	11 ± 3,6	0,369
FC vig (mm Hg)	80 ± 8,9	75 ± 13,2	0,248
Dp FC vig (mm Hg)	9 ± 3,2	9 ± 4	0,824
PAS sono (mm Hg)	137 ± 18,4	125 ± 24,7	0,108
Dp PAS sono (mm Hg)	13 ± 3,4	12 ± 5,5	0,406
PAD sono (mm Hg)	73 ± 15,3	70 ± 14,8	0,548
Dp PAD sono (mm Hg)	10 ± 1,6	9 ± 3,3	0,144
PP sono (mm Hg)	64 ± 9,4	55 ± 16,1	0,055
PAM sono (mm Hg)	96 ± 15,7	90 ± 17,4	0,228
Dp PAM sono (mm Hg)	11 ± 1,6	10 ± 3,8	0,236
FC sono (bpm)	80 ± 9,2	69 ± 12,3	0,003
Dp FC sono (mm Hg)	6 ± 2,4	6 ± 3,6	0,687
Desc Sist (%)	2 ± 7,2	5 ± 11,4	0,298
Desc Diast (%)	4 ± 7	9 ± 11,7	0,144
Desc FC (%)	-0,3 ± 5,27	7,6 ± 8,81	0,003

PAS:pressão arterial sistólica; Dp:desvio padrão, PAD:pressão arterial diastólica; Pp: pressão de pulso; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; Desc: descenso, Sist: sistólica ; Diast: diastólica e vig: vigília.

Quanto às medicações empregadas, nota-se que os pacientes que apresentaram desfechos cardiovasculares fatais utilizavam menor número de classes de anti-hipertensivos e menor uso de diuréticos (tabela 5).

Tabela 5. Medicações em uso de acordo com a ocorrência de óbito cardiovascular.

	Desfecho (n=11)	Não desfecho (n=240)	P
IECA	5 (45%)	144(60%)	0,518
BRA	0 (0%)	61 (25%)	0,118
Beta bloqueador	4 (36%)	100 (41%)	0,971
Simpatolítico	0 (0%)	39 (16%)	0,303
Alfa bloqueador	1 (9%)	8 (3%)	0,861
Bloqueador de cálcio	4 (36%)	92 (38%)	0,853
Diuréticos	2 (18%)	142 (59%)	0,018
Vasodilatadores	0 (0%)	15 (6%)	0,838
Número de classes de anti-hipertensivos (intervalo interquartilico)	2 (0-2,7)	3 (2-3)	0,022
Estatinas	6 (54%)	136 (56%)	0,863
Hipoglicemiantes	0 (0%)	25 (10%)	0,540
Insulina	1 (9%)	37 (15%)	0,863

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina

Na análise de Cox univariada, o menor descenso noturno da FC à MAPA mostrou ser um fator de risco para mortalidade cardiovascular (HR: 0,925, IC 95% : 0,877 a 0,976, p=0,004). Igualmente, associaram-se com desfechos cardiovasculares à MAPA valores maiores da FC ao sono (HR: 1,077, IC 95% : 1,026 a 1,130, p=0,003), pressão de pulso de 24 h (HR: 1,039 , IC 95% : 1,006 a 1,073, p=0,022), pressão de pulso ao sono (HR: 1,032 , IC 95% : 1,000 a 1,064, p=0,047) e pressão de pulso na vigília (HR:1,039 , IC 95% : 1,006 a 1,073, p=0,019) (tabela 6). Ao ajustar-se para os valores da PP à vigília, o menor descenso da FC ao sono (HR: 0,933 , IC 95% : 0,881 a 0,989, p=0,021) mostrou-se preditor independente de mortalidade cardiovascular (tabela 7).

Tabela 6. Mortalidade de causa cardiovascular na análise univariada apenas com dados da MAPA.

	HR	95.0% IC para HR		P
		Inferior	Superior	
FC sono	1,077	1,026	1,130	0,003
Desc FC	0,925	0,877	0,976	0,004
PP 24h	1,039	1,006	1,073	0,022
PP vig	1,039	1,006	1,073	0,019
PP sono	1,032	1,000	1,064	0,047

FC: frequência cardíaca; Desc: descenso; PP vig: pressão de pulso na vigília.

Tabela 7. Mortalidade de origem cardiovascular na análise multivariada apenas com dados da MAPA.

	HR	95.0% IC para HR		P
		Inferior	Superior	
Desc. FC	0,933	0,881	0,989	0,021
PP vig.	1,029	0,993	1,066	0,117

Desc.: descenso; PP vig.: pressão de pulso na vigília.

Ainda, mesmo após ajuste para estágio da DRC, idade e PP na vigília, o menor descenso da FC ao sono (HR: 0,925 , IC 95% : 0,865 a 0,991, p=0,026) mostrou-se preditor independente de mortalidade cardiovascular (tabela 8) . A figura 2 mostra as curvas de sobrevivência livre de desfecho cardiovascular fatal de acordo com os tercís de descenso da FC ao sono (HR 9,801, IC95%:1,239 a 77,553; p=0,031).

Tabela 8. Mortalidade por causa cardiovascular na análise de Cox múltipla com exclusão escalonada de variáveis ao nível de 0,05.

		HR	95.0% IC para HR		P
			Inferior	Superior	
Passo 1	Desc. FC (%)	0,926	0,865	0,991	0,026
	PP vigília (mm Hg)	1,013	0,977	1,050	0,485
	Estádio	2,283	1,365	3,816	0,002
	Idade (anos)	1,109	1,030	1,194	0,006
Passo 2	Desc. FC (%)	0,925	0,866	0,989	0,022
	Estádio	2,351	1,403	3,939	0,001
	Idade (anos)	1,113	1,034	1,199	0,005

Desc. FC: descenso da frequência cardíaca, PP: pressão de pulso.

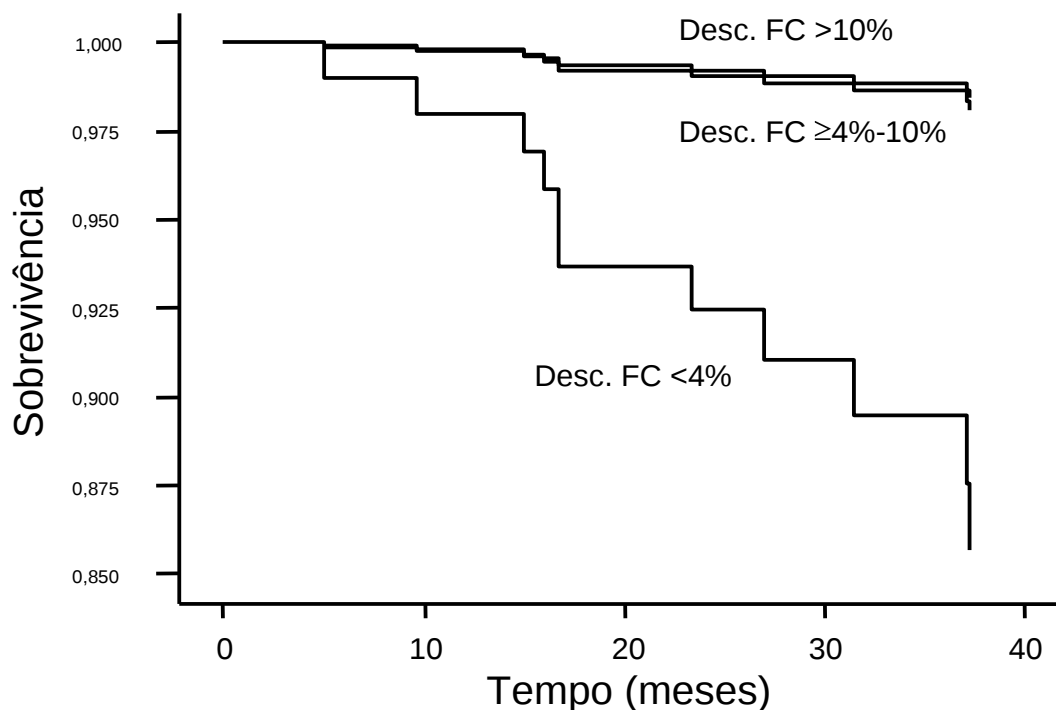


Figura 2. Curvas de Cox da mortalidade de origem cardiovascular de acordo com o descenso da frequência cardíaca (Desc. FC) entre portadores de doença renal crônica

Desfechos fatais por todas as causas

Ao comparar os pacientes que apresentaram desfechos fatais por todas as causas com os aqueles que não tiveram desfechos nota-se idade superior e predominância de estádios mais avançados da DRC (tabela 9). As demais variáveis clínicas avaliadas foram homogêneas com relação à ocorrência de desfechos fatais por todas as causas.

Tabela 9. Variáveis clínicas de acordo com a ocorrência de óbito por todas as causas.

	Desfecho (n=31)	Não desfecho (n=220)	P
Idade (anos)	68 ± 12,9	62 ± 13,5	0,028
Sexo Masculino (%)	98 (45)	17 (55)	0,377
Cor Branca	29 (94)	208 (95)	0,848
IMC (Kg/m ²)	26 ± 7,1	28 ± 5,5	0,129
Estádio da DRC			
3a	2 (6)	65 (30)	<0,001
3b	2 (6)	60 (27)	
4	7 (23)	53 (24)	
5	0 (0)	0 (0)	
5d	20 (65)	42 (19)	
Diabéticos	9 (29)	64 (29)	0,838
Dislipidêmicos	15 (48)	134 (61)	0,257

IMC: índice de massa corpórea; DRC: doença renal crônica.

Ainda, dentre os pacientes que tiveram desfechos fatais por todas as causas, observa-se maiores valores séricos de creatinina, PTH, fósforo, glicemia e PCR e valores menores de colesterol total, HDL colesterol, hemoglobina, albumina e sódio sérico (tabela 10). As demais variáveis laboratoriais avaliadas foram homogêneas com relação à ocorrência de desfecho fatal por todas as causas.

Tabela 10. Variáveis laboratoriais de acordo com a ocorrência de óbito por todas as causas.

	Desfecho (n=31)	Não desfecho (n=220)	P
Creatinina (mg/dl)	7,3 (2,5-8,9)	1,8 (1,4-2,9)	<0,001
Uréia (mg/dl)	83,2 ± 41,4	71,6 ± 35,2	0,100
Ácido úrico (mg/dl)	6,1 ± 1,29	6,7 ± 1,82	0,060
Cálcio (mg/dl)	9 ± 0,7	9 ± 0,8	0,052
Fósforo (mg/dl)	4,9 ± 1,38	4,2 ± 1,19	0,002
PTH (mg/dl)	155 (118-218)	101 (58-156)	<0,001
Colesterol T. (mg/dl)	158 ± 50	173 ± 46	0,010
HDL (mg/dl)	41 (31-50)	46 (38-57)	0,014
LDL (mg/dl)	81 ± 31,2	92 ± 34,2	0,130
Triglicerídeos (mg/dl)	162 ± 114	164 ± 100	0,920
Glicemia (mg/dl)	116 (87-159)	96 (85-121)	0,043
Hb glicada (%)	7,0 (5,9-7,6)	7,2 (6,4-8,5)	0,222
Hemoglobina (mg/dl)	11,7 ± 1,9	13,1 ± 1,7	0,001
PCR (mg/L)	19 (4,5-2,9)	5 (2,0-1,3)	0,001
Albumina (mg/dl)	3,7 (3,5-4,1)	4,2 (3,8-4,6)	<0,001
Potássio (mg/dl)	4,9 ± 0,59	4,8 ± 0,61	0,272
Sódio (mg/dl)	136 ± 5,2	140 ± 4,0	0,001

PTH: paratormônio; PCR: proteína C reativa; Hb glicada: hemoglobina glicada.

Para os parâmetros ecocardiográficos, os pacientes que tiveram desfechos fatais por todas as causas apresentaram maior espessura diastólica da parede posterior, índice de massa ventricular esquerda, átrio esquerdo e razão átrio esquerdo/aorta (tabela 11). As demais variáveis ecocardiográficas foram homogêneas com relação à ocorrência de desfecho fatal por todas as causas.

Tabela 11. Variáveis ecocardiográficas de acordo com a ocorrência de óbito por todas as causas.

	Desfecho (n=25)	Não desfecho (n=104)	P
Diam. VE diast. (mm)	48 ± 6,9	48 ± 5,5	0,833
Diam.VE sist. (mm)	31 ± 8,4	30 ± 5,7	0,328
FE (%)	73 ± 11,9	77 ± 7,3	0,100
Esp.PP diast. (mm)	12 ± 1,7	11 ± 1,9	0,026
Esp.septo diast. (mm)	13 ± 2,2	12 ± 2,2	0,134
ER VE	0,52 ± 0,090	0,49 ± 0,098	0,127
Massa VE (g)	288 ± 95,8	255 ± 84,9	0,094
IMVALT (g/m ^{2,7})	79 ± 26,8	69 ± 24,1	0,100
IMVE (g/m²)	167 ± 48,9	142 ± 42,3	0,020
AE (mm)	46 ± 5,5	42 ± 5,5	0,001
AO (mm)	32 ± 4,1	32 ± 3,6	0,932
AE/AO	1,4 ± 0,17	1,3±0,18	0,001

Diam.VE diast: diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole; Diam.VE sist: diâmetro do ventrículo esquerdo na sístole; Esp.PP diast: espessura da parede posterior na diástole; Esp.septo diast: espessura do septo na diástole; VE: ventrículo esquerdo; IMVALT: índice de massa ventricular pela altura; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo;FE: fração de ejeção ; AO: aorta; ER VE: espessura relativa do ventrículo esquerdo.

Quanto aos parâmetros da MAPA, esses pacientes apresentaram maiores valores do desvio padrão da PAS em vigília, PAS em 24 h, vigília e sono, pressão de pulso em 24 h, vigília e sono, PAM em 24 h e sono, e frequência cardíaca em 24 h, vigília e sono e menor valor para o descenso da FC ao sono (tabela 12). Os resultados não mostraram associação entre a VPA à MAPA, avaliada pelo desvio padrão das pressões, com mortalidade por todas as causas, seja para a PAS de 24 horas e sono, assim como para a PAD de 24 horas, sono ou vigília, exceto para PAS em vigília. As demais variáveis da MAPA foram homogêneas com relação à ocorrência de desfecho fatal por todas as causas. (tabela 12).

Tabela 12. Variáveis da MAPA de acordo com a ocorrência de óbito por todas as causas.

	Desfecho (n=31)	Não desfecho (n=220)	P
PAS 24h (mm Hg)	140 ± 24,7	129 ± 18,7	0,004
Dp PAS 24h (mm Hg)	17 ± 4,7	15 ± 5,5	0,152
PAD 24h (mm Hg)	77 ± 17,4	75 ± 12,1	0,407
Dp PAD 24h(mm Hg)	11 ± 2,6	11 ± 2,8	0,781
PP 24h (mm Hg)	63 ± 14,3	54 ± 13,7	0,001
PAM 24h (mm Hg)	100 ± 19,4	94 ± 13,1	0,033
Dp PAM 24h (mm Hg)	13 ± 3,1	12 ± 3,6	0,268
FC 24h (bpm)	79 ± 12,5	73 ± 12,1	0,013
Dp FC 24h (bpm)	9 ± 3,9	9 ± 4,1	0,536
PAS vig (mm Hg)	141 ± 25,1	131 ± 18,3	0,007
Dp PAS vig (mm Hg)	17 ± 5,2	15 ± 5,5	0,046
PAD vig (mm Hg)	79 ± 17,6	77 ± 12,3	0,544
Dp PAD vig (mm Hg)	11 ± 2,7	10 ± 2,8	0,122
PP vig (mm Hg)	62 ± 13,8	53 ± 13,6	0,001
PAM vig (mm Hg)	100 ± 22,3	96 ± 13,1	0,206
Dp PAM vig (mm Hg)	13 ± 3,1	11 ± 3,7	0,037
FC vig (bpm)	80 ± 13,3	74 ± 12,9	0,020
Dp FC vig (mm Hg)	9 ± 4,1	9 ± 3,9	0,952
PAS sono (mm Hg)	137 ± 25,9	124 ± 24,1	0,004
Dp PAS sono(mm Hg)	14 ± 5,4	12 ± 5,5	0,074
PAD sono (mm Hg)	74 ± 17,3	70 ± 14,5	0,128
Dp PAD sono(mm Hg)	9 ± 2,8	9 ± 3,4	0,254
PP sono (mm Hg)	63 ± 16,2	54 ± 15,7	0,003
PAM sono (mm Hg)	97 ± 19,2	89 ± 16,9	0,012
Dp PAM sono(mmHg)	11 ± 3,4	10 ± 3,8	0,113
FC sono (bpm)	77 ± 10,6	68 ± 11,4	0,001
Dp FC sono (mm Hg)	6 ± 3,2	6 ± 3,6	0,886
Desc Sist (mm Hg)	3 ± 6,5	5 ± 9,9	0,208
Desc Diast (mm Hg)	6 ± 6,5	9 ± 10,5	0,093
Desc FC (%)	3 ± 6,7	8 ± 8,9	0,004

PAS: pressão arterial sistólica; Dp: desvio padrão, PAD: pressão arterial diastólica; Pp: pressão de pulso; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; Desc: descenso; Sist: sistólica; Diast: diastólica e vig: vigília.

Quanto às medicações empregadas, nota-se que os pacientes que apresentaram desfechos fatais por todas as causas utilizavam menor frequência de uso de bloqueadores do receptor da angiotensina, diuréticos e menor número de classes de anti-hipertensivos (tabela 13).

Tabela 13. Medicações em uso de acordo com a ocorrência de óbito por todas as causas.

	Desfecho (n=31)	Não desfecho (n=220)	P
IECA	14 (45%)	135 (61%)	0,120
BRA	2 (6%)	59 (27%)	0,024
Beta bloqueador	12 (39%)	92 (42%)	0,877
Simpatolítico	6 (19%)	33 (15%)	0,725
Alfa bloqueador	1 (3%)	8 (4%)	0,692
Bloqueador de cálcio	11 (35%)	85 (39%)	0,873
Diuréticos	9 (29%)	135 (62%)	0,001
Vasodilatadores	1 (3%)	14 (6%)	0,771
Número de classes de anti-hipertensivos (intervalo interquartilico)	2 (1-3)	3 (2-4)	0,005
Estatinas	16 (52%)	126 (57%)	0,668
Hipoglicemiantes	0 (0%)	25 (11%)	0,096
Insulina	6 (19%)	32 (15%)	0,674

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina

Na análise de Cox univariada, o menor descenso noturno da FC à MAPA mostrou ser um fator de risco para mortalidade por todas as causas (HR: 0,953, IC 95% : 0,920 a 0,987, $p=0,007$). Igualmente, associaram-se com desfechos gerais à MAPA valores maiores do desvio padrão da PAS à vigília (HR: 1,054, IC 95% : 1,001 a 1,110, $p=0,047$) e PAS em 24 h (HR: 1,021 , IC 95% : 1,007 a 1,036, $p=0,004$) (tabela 14). Ao ajustar-se para os valores da PP à vigília, o menor descenso da FC ao sono (HR: 0,959; IC 95% : 0,922 a 0,998, $p=0,041$) mostrou-se preditor de desfechos independente da PAS em 24 h (HR:1,018; IC95%: 1,002-1,034; $p=0,027$) de mortalidade por todas as causas (tabela 15). Porém, após ajuste para estágio da DRC, idade, PAS em 24h e desvio padrão da PAS à vigília, o menor descenso da FC ao sono perdeu significância estatística (tabela 16).

Tabela 14. Mortalidade por todas as causas na análise univariada.

	HR	95.0% IC para HR		P
		Inferior	Superior	
Dp PAS vig (mm Hg)	1,054	1,001	1,110	0,047
Desc FC (%)	0,953	0,920	0,987	0,007
PAS 24h (mm Hg)	1,021	1,007	1,036	0,004

Dp PAS vig.: desvio padrão da pressão arterial sistólica à vigília; Desc. FC: descenso da frequência cardíaca ao sono.

Tabela 15. Mortalidade por todas as causas na análise multivariada.

	HR	95.0% IC para HR		P
		Inferior	Superior	
PAS 24h (mm Hg)	1,018	1,002	1,034	0,027
Desc. FC (%)	0,959	0,922	0,998	0,041
Dp PAS vig. (mm Hg)	1,010	0,951	1,074	0,739

PAS: pressão arterial sistólica; Desc. FC: descenso da frequência cardíaca ao sono; Dp PAS vig.: desvio padrão da pressão arterial sistólica à vigília.

Tabela 16. Mortalidade por todas as causas na análise de Cox múltipla com exclusão escalonada de variáveis ao nível de 0,05.

		HR	95.0% IC para HR		P
			Inferior	Superior	
Passo 1	Desc. FC (%)	0,968	0,921	1,017	0,193
	PAS 24h (mm Hg)	1,012	0,997	1,026	0,117
	Dp PAS vig (mm Hg)	0,974	0,903	1,050	0,494
	Idade (anos)	1,055	1,020	1,092	0,002
	Estádio	2,011	1,495	2,705	0,000
Passo 2	Desc. FC (%)	0,974	0,932	1,018	0,246
	PAS 24h (mm Hg)	1,010	0,996	1,024	0,166
	Idade (anos)	1,055	1,019	1,092	0,002
	Estágio	1,963	1,475	2,612	0,000
Passo 3	PAS 24h (mm Hg)	1,011	0,997	1,025	0,119
	Idade (anos)	1,055	1,020	1,092	0,002
	Estágio	2,005	1,511	2,661	0,000
Passo 4	Idade (anos)	1,056	1,020	1,093	0,002
	Estágio	2,090	1,582	2,760	0,000

Desc. FC: descenso da frequência cardíaca ao sono; PAS: pressão arterial sistólica; Dp PAS vig: desvio padrão da pressão arterial sistólica à vigília.

Ao estratificar-se a amostra e analisar apenas os pacientes em estágio 5d, apenas a PP ao sono se associa ao desfecho geral (HR: 1,026; IC95%: 1,001-1,050; p=0,049) (tabela 17).

A figura 3 mostra as curvas de sobrevivência livre de desfecho fatal de acordo com a PP ao sono superior ou inferior a 53 mm Hg apenas entre os pacientes de estágio 5d. Ao estratificar-se a amostra e analisar apenas os pacientes em estágios 3 e 4, apenas a PP em 24 h e PAS de 24h se associam ao desfecho geral (HR: 1,040; IC95%: 1,005-1,075; p=0,022) (tabela 18). A figura 4 mostra as curvas de sobrevivência livre de desfecho fatal de acordo com a PP em 24 h superior ou inferior a 53 mm Hg apenas entre os pacientes de estágios 3 e 4.

Tabela 17. Análise de Cox univariada: mortalidade por todas as causas nos pacientes dialíticos.

	HR	95.0% IC para HR		P
		Superior	Inferior	
Dp PAS 24h (mm Hg)	1,030	0,955	1,111	0,444
Desc. FC (%)	0,960	0,903	1,021	0,196
PAS 24h (mm Hg)	1,007	0,990	1,025	0,405
PAD 24h (mm Hg)	0,994	0,962	1,027	0,719
PP 24h (mm Hg)	1,019	0,995	1,045	0,128
PAS sono (mm Hg)	1,011	0,995	1,028	0,184
PAD sono (mm Hg)	1,001	0,970	1,032	0,966
PP sono (mm Hg)	1,026	1,001	1,050	0,049

Dp PAS: desvio padrão da pressão arterial sistólica; Desc. FC: descenso da frequência cardíaca ao sono; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Pp: pressão de pulso.

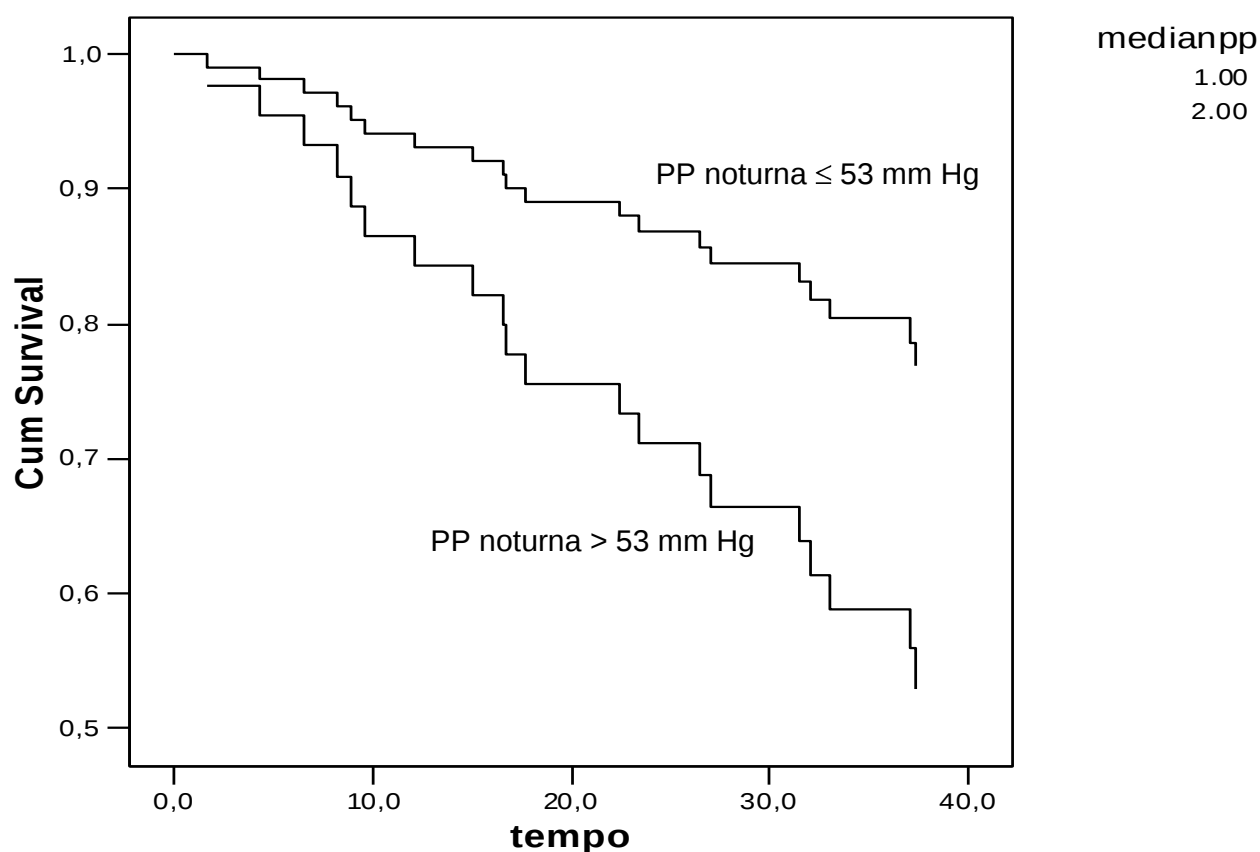


Figura 3. Curvas de Cox da Mortalidade por todas as causas de acordo com a pressão de pulso (PP) ao sono entre os pacientes no estágio 5d

Tabela 18. Análise de Cox univariada: mortalidade por todas as causas nos pacientes nos estádios 3 e 4.

	HR	95.0% IC para HR		P
		Superior	Inferior	
Dp PAS 24h (mm Hg)	0,978	0,862	1,110	0,732
Desc FC (%)	0,964	0,910	1,020	0,202
PAS 24h (mm Hg)	1,029	1,004	1,054	0,023
PAD 24h (mm Hg)	1,019	0,971	1,070	0,437
PP 24h (mm Hg)	1,040	1,005	1,075	0,022
PAS sono (mm Hg)	1,018	0,996	1,040	0,109
PAD sono (mm Hg)	1,016	0,975	1,059	0,453
PP sono (mm Hg)	1,027	0,995	1,060	0,098

Dp PAS: desvio padrão da pressão arterial sistólica; Desc. FC: descenso da frequência cardíaca ao sono; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Pp: pressão de pulso.

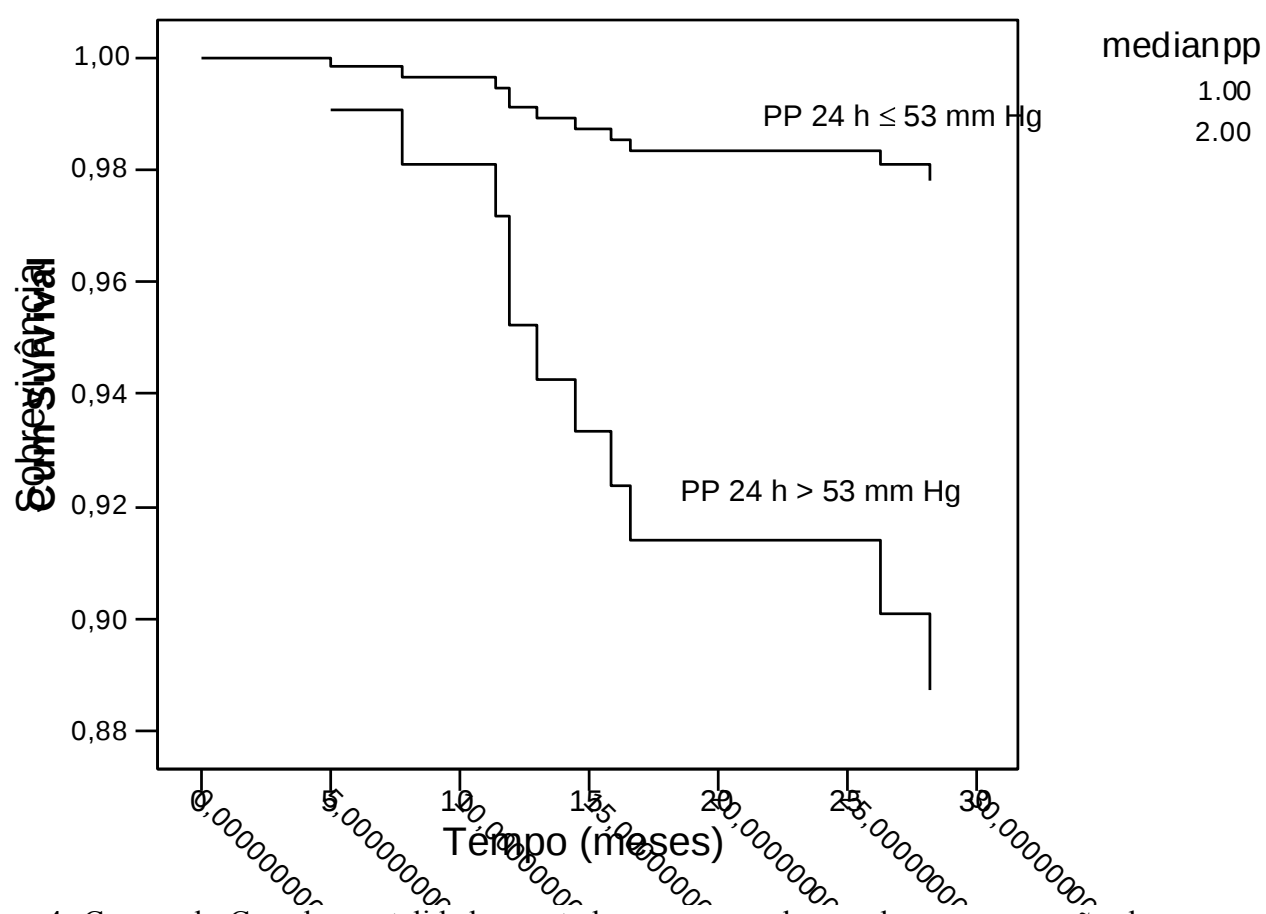


Figura 4. Curvas de Cox da mortalidade por todas as causas de acordo com a pressão de pulso (PP) em 24 h entre os pacientes de estádios 3 e 4

DISCUSSÃO

Não há estudos, de nosso conhecimento, que tenham avaliado o significado prognóstico da VPA e do descenso da FC ao sono avaliados pela MAPA em renais crônicos. Portanto o presente estudo avaliou uma coorte de 251 portadores de DRC submetidos à MAPA. A VPA não apresentou valor preditivo de prognóstico, entretanto, obteve-se uma associação inversa entre o descenso da FC ao sono e mortalidade cardiovascular mesmo após ajuste para idade, pressão de pulso à vigília e estágio da DRC.

Desde meados do século passado, estudos clínicos têm demonstrado uma relação direta entre FC de repouso e mortalidade (Levy & col. 1945; Kannel & col. 1985; Dyer & col. 1980; Persky & col. 1981; Gillum & col. 1991; Kannel & col. 1987), bem como sua variabilidade e lesões de órgãos-alvo (Melillo & col.; 2012). Dados de um recente estudo com 200 pacientes hipertensos submetidos à ECG Holter mostraram uma associação entre diminuição da variabilidade da FC e lesões de órgãos-alvo renal e vascular, mesmo após ajuste para outros fatores de confusão incluindo idade (Melillo & col.; 2012).

Como citado previamente, o primeiro estudo envolvendo MAPA para avaliação da relação entre FC e mortalidade (Verdechia & col., 1998) identificou uma associação linear dos diferentes quartis de redução da FC ao sono com mortalidade geral e desfechos cardiovasculares fatais e não fatais. De forma semelhante, em outro estudo envolvendo pacientes hipertensos (Ben-Dov & col., 2007), tanto a FC ao sono, como a atenuação do seu descenso, foram associadas com mortalidade por todas as causas.

Vários mecanismos tem sido postulados para explicar a ligação entre a elevada FC e mortalidade. Nos indivíduos idosos e naqueles com doenças pré-existentes, uma FC elevada e maior mortalidade podem ser explicadas tanto por baixa aptidão física (Paffenbarger & col., 1991) quanto por um aumento na rigidez arterial própria da idade avançada (Sa Cunha & col., 1997). Um dos mecanismos mais estudados para explicar a relação da taquicardia com eventos cardiovasculares diz respeito a uma possível alteração no balanço normal entre os sistemas nervoso simpático e parassimpático. Alguns indivíduos teriam uma hiperatividade do sistema nervoso simpático, que independe da elevação da pressão arterial, com consequente progressão do processo aterosclerótico (Palatini & Julius, 1997). Da mesma forma, a ativação exacerbada do simpático poderia explicar o aumento da FC ao sono ou a atenuação do seu descenso. Ainda, o aumento da FC intensifica o fluxo pulsátil sobre os vasos, o que poderia lesar diretamente o endotélio vascular com piora do quadro de disautonomia e consequentes arritmias cardíacas fatais (Gordon & col., 1981; Schwartz & col., 1992).

No corrente estudo, o menor descenso da FC ao sono mostrou-se preditor independente de mortalidade cardiovascular em pacientes renais crônicos, mesmo após ajuste para outros fatores de confusão, o que poderia ser explicado pela elevada prevalência de disautonomia em portadores de DRC em decorrência da própria uremia (Sapoznikov & Rubinger, 2011) ou das comorbidades prévias (hipertensão, diabetes, dislipidemia) (Giordano & col. 2001). Ainda, sabe-se que a elevação da frequência cardíaca ao sono correlaciona-se ao índice apneia/hipopnéia (Pitson & Stradling, 1998) e que os renais crônicos tanto dialíticos, quanto os não dialíticos, apresentam em elevada prevalência a síndrome da apnéia do sono (Nichol & col., 2012); e que a mesma é um forte preditor de risco cardiovascular (Roca & col., 2013).

Não há no momento evidências na literatura que suportem uma terapêutica farmacológica específica para o controle da FC elevada e para a indução medicamentosa do descenso da FC ao sono no sentido de reduzir a mortalidade. Em recente meta análise, o uso de betabloqueadores para controle da FC em indivíduos hipertensos reduziu menos o risco de eventos cardiovasculares comparado a outras drogas (Bangalore & cols., 2008), sendo o benefício apenas observado para grupos específicos como coronarianos e portadores de insuficiência cardíaca.

No presente estudo a VPA em renais crônicos não se associou aos desfechos cardiovasculares. Quanto aos desfechos por todas as causas, houve uma associação positiva que perdeu significância estatística ao ajustar-se para a PAS em 24 h.

Em animais de experimentação, após denervação sinoaórtica, um modelo experimental que eleva a variabilidade da PA sem aumento da pressão arterial média de repouso, são produzidas lesões de órgão-alvo indistinguíveis das obtidas nos modelos de hipertensão arterial (Krieger, 1964; Su & Miao, 2001). Dados de trabalhos clínicos igualmente sugerem uma associação entre a VPA e lesões de órgãos-alvo (Tatasciore & col., 2007). Estudos com pacientes hipertensos tratados têm mostrado uma associação direta entre aumento da variabilidade da PAS de 24 horas e maior incidência de complicações cardiovasculares, mesmo após ajuste para fatores de confusão (Parati & col., 1987; Segal & col., 2002; Sander & col., 2000; Wang & col., 2005).

É possível que o dado negativo obtido no corrente trabalho tenha sido decorrente da amostra estudada e do tempo de seguimento que produziram apenas 11 eventos cardiovasculares fatais. Talvez com um maior número de pacientes e com um tempo de seguimento também maior, esse efeito pudesse ser evidenciado, tendo em vista que os trabalhos que obtiveram associação do desvio padrão da PA com prognóstico apresentaram

número de eventos significativamente maior. Importante salientar que esse efeito foi avaliado por Verdecchia & col. em 1996 com resultados negativos e reavaliado pelo mesmo grupo em uma casuística sensivelmente maior com resultados positivos (Verdecchia & col. 2007).

Para a mortalidade geral, quaisquer parâmetros da MAPA perderam significância estatística quando ajustados para as duas principais variáveis de confusão que são a idade e estádios da DRC. O efeito da PP foi avaliado separadamente nas amostras da população, estratificadas conforme a necessidade ou não de terapia dialítica. Este procedimento foi realizado com a finalidade de atenuar o impacto dos estádios da DRC sobre os desfechos avaliados. Desse modo, PP emergiu como um marcador de desfechos por todas as causas nos pacientes de estádios 3 e 4 (PP de 24hs) e no estágio 5 d (PP ao sono).

A pressão de pulso correlaciona-se com a rigidez arterial, que por sua vez nos indivíduos renais crônicos tem como principal causa o processo de calcificação vascular. Além do mais a presença de calcificações vasculares é importante fator de risco cardiovascular reconhecido amplamente entre os renais crônicos (Briet e col.,2012).

Dentre as outras variáveis analisadas, idade e estádios da DRC associaram-se tanto a morte de origem cardiovascular quanto por todas as causas. Estes resultados são esperados tendo em vista que a idade é o mais potente fator de risco cardiovascular não modificável (Artigao-Rodenas & cols., 2013) e a doença renal é um potente fator de risco cardiovascular não tradicional (Donfrancesco & cols.,2013).

Nos pacientes que apresentaram morte de origem cardiovascular, o índice de massa corporal (IMC) foi menor em comparação aos pacientes sem desfechos. Tal dado pode ser explicado pela associação epidemiológica reversa entre maior IMC e menor mortalidade em pacientes renais crônicos, um fenômeno já descrito e para o qual não se tem uma explicação definitiva (Jialin & col.,2012).

Para as variáveis ecocardiográficas avaliadas, uma menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo e um maior diâmetro do átrio esquerdo associaram-se ao desfecho primário, estes dois parâmetros são notórios marcadores de risco cardiovascular, tanto para a população geral, quanto em renais crônicos (Allen & col.,2013; Shizuku & col.,2012). No corrente estudo, um maior diâmetro do átrio esquerdo e um maior índice de massa do ventrículo esquerdo tiveram associação também com morte por todas as causas. Apesar de que a associação entre alterações cardiovasculares e mortalidade geral poderia causar estranheza, é possível que a integridade do sistema cardiovascular confira resistência durante situações críticas nas mais diversas patologias (Martin & col. 2004).

Quanto as variáveis laboratoriais, alguns notórios marcadores de mortalidade cardiovascular e geral puderam ser observados. A elevação de PTH intacto, com alta prevalência na população renal crônica, aumenta o risco de morte cardiovascular nestes indivíduos devido ao aumento da hipertrofia ventricular esquerda (HVE), além de aceleração do processo de calcificação cardiovascular, tanto por efeito direto do PTH (hiperparatireoidismo secundário), quanto pelas alterações minerais e ósseas associadas (Natoli e cols. 2013; Oliveira e cols., 2013). Menores valores de albumina sérica e maiores de PCR podem ser marcadores de um mesmo processo patológico, a síndrome MIA (má nutrição, inflamação e aterosclerose), a qual tem alta prevalência em renais crônicos e se associa a uma maior mortalidade cardiovascular (Qureshi e cols., 2002).

Ainda, quanto aos dados laboratoriais, as variáveis distintas entre os grupos que apresentaram ou não desfechos fatais não foram incluídas na análise múltipla, uma vez que se correlacionam fortemente com o declínio da função renal (no presente estudo, todas tiveram coeficiente de correlação estatisticamente significativa com a filtração glomerular – dados não apresentados), sendo assim consideradas como consequência da doença renal crônica.

Um dado interessante encontrado foi a menor frequência de utilização de anti-hipertensivos nos pacientes que apresentaram desfechos, apesar de apresentarem uma pressão arterial mais elevada à MAPA. Quanto aos desfechos cardiovasculares, a pressão de pulso foi maior nos indivíduos que apresentaram desfechos, apesar disso o número de anti-hipertensivos não diuréticos foi o mesmo. Como o número de desfechos foi maior nos pacientes em estádios mais avançados da DRC, existe a possibilidade de que esses indivíduos estejam sendo submedicados, aumentando assim o descontrole pressórico e desfechos cardiovasculares no grupo de maior risco. O menor uso de diuréticos entre os pacientes que apresentaram desfechos, tanto cardiovasculares, quanto por todas as causas, pode ser explicado pelo maior número de indivíduos em diálise nos grupos com desfechos e consequentemente de pacientes anúricos, o que dispensa o uso de diuréticos.

Há que reconhecer algumas limitações do presente trabalho. Primeiramente, trata-se de estudo retrospectivo, porém o seguimento dos pacientes se deu no mesmo centro e pelos mesmos avaliadores. Segundo, o tempo de seguimento foi relativamente curto, o que diminuiu o número de eventos. Teremos um seguimento *a posteriori* que gerará outros trabalhos com maior poder estatístico. O tamanho amostral avaliado dentro do prazo proposto produziu 31 eventos fatais e desses, 11 de origem cardiovascular. Dessa maneira, o número avaliado é seguramente suficiente para detectar associações com mortalidade cardiovascular apenas em análises univariadas. Assim, as análises múltiplas para os desfechos

cardiovasculares devem ser interpretadas com cautela. Ainda, não temos a informação sobre tabagismo, entretanto este hábito tem se tornado menos frequente em nosso meio, o que pode limitar a influência dessa variável nos desfechos (Godoy, 2010). Por último, a maioria dos desfechos ocorreu em pacientes já em diálise, o que atenua o poder das conclusões para o paciente não dialítico.

Por outro lado, não é de nosso conhecimento estudos prévios na literatura que tenham avaliado o impacto prognóstico da variabilidade da pressão arterial e do descenso da frequência cardíaca ao sono à MAPA em indivíduos portadores de doença renal crônica.

CONCLUSÃO

Em portadores de DRC, não se obteve associação entre variabilidade da pressão arterial à MAPA e risco de morte de origem cardiovascular. Dentre os demais parâmetros obtidos pela MAPA, a pressão de 24 horas e vigília, bem como a ausência de descenso da frequência cardíaca ao sono apresentaram impacto prognóstico sobre a mortalidade cardiovascular, sendo que o descenso da frequência cardíaca ao sono teve associação inversa com desfecho cardiovascular, mesmo ajustada para o estágio da DRC e idade.

Quanto à mortalidade por todas as causas, não houve impacto prognóstico estatisticamente significativo de nenhum parâmetro da MAPA quando ajustado para variáveis de confusão. Na análise univariada, a pressão sistólica de 24 h, a variabilidade da pressão arterial em vigília e o descenso da frequência cardíaca ao sono associaram-se ao desfecho por todas as causas, sendo que a variabilidade da pressão arterial perdeu significância estatística quando ajustada para pressão sistólica de 24 h e para o descenso da frequência cardíaca ao sono.

Assim, o presente trabalho evidenciou que, em renais crônicos, a variabilidade da pressão arterial não apresentou impacto prognóstico independente na análise múltipla, por outro lado, o descenso da frequência cardíaca ao sono foi um bom marcador de mortalidade cardiovascular mesmo quando ajustado para idade e estágio da doença renal crônica. Mais estudos devem ser realizados no sentido de confirmar os presentes achados, esclarecer a fisiopatologia e propor possibilidades terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agarwal R.; Andersen M.J. **Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease.** *Kidney International*, 69: 1175-1180, 2006.
- Agarwal R. et al. **Out-of-office blood pressure monitoring in chronic kidney disease.** *Blood Pressure Monitoring*, 14:2-11, 2009.
- Agarwal R. **Home and ambulatory blood pressure monitoring in chronic kidney disease.** *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, 18:507-512, 2009.
- Allen L.A. et al. **Risk factors for adverse outcomes by left ventricular ejection fraction in a contemporary heart failure population.** *Circulation Heart Failure*, 6 : 635-46, 2013.
- Amar J. et al. **Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients.** *Kidney International*, 57: 2485-2491, 2000.
- Artigao-Rodenas L.M. et al. **Framingham risk score for prediction of cardiovascular diseases: a population-based study from southern europe.** *PLoS One*, 5; 8:e73529, 2013.
- Atkins R.C. **The epidemiology of chronic kidney disease.** *Kidney International*, 67: 14-18, 2005.
-

- Bangalore S.; Sawhney S.; Messerli F.H. **Relation of Beta-Blocker–Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension.** Journal of the American College of Cardiology, 52 (18):1482-9, 2008.
- Ben-Dov I.Z. et al. **Blunted Heart Rate Dip During Sleep and All-Cause Mortality.** Archives Internal of Medicine, 167: 2116-2121, 2007.
- Briet M. et al. **Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD.** Kidney International, 82:388-400, 2012.
- Chobanian A.V. et al. **Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.** Hypertension, 42:1206-1252, 2003.
- Clement D.L. et al. **Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension.** New England Journal of Medicine, 348: 2407-2415, 2003.
- Dyer A.R. et al. **Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies.** American Journal of Epidemiology, 112:736–749, 1980.
- Donfrancesco C. et al. **Estimated Glomerular Filtration Rate, All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases Incidence in a Low Risk Population: The MATISS Study.** PLoS One, 8 (10):e78475, 2013.
-

Eto M. et al. **Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension.** Hypertension Research, 28:1-7, 2005.

Fukuta H. et al. **Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis.** Nephrology Dialysis Transplantation, 18: 318-325, 2003.

Gillum R.F.; Makuc D.M.; Feldman J.J. **Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study.** American Heart Journal, 121:171-177, 1991.

Giordano M. et al. **Differences in heart rate variability parameters during the post-dialytic period in type II diabetic and non-diabetic ESRD patients.** Nephrology Dialysis Transplantation, 16:566-73, 2001.

Go A.S. et al. **Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization .** New England Journal of Medicine, 351: 1296-305, 2004.

Godoy I. **Prevalence of smoking in Brazil: additional measures for smoking control should be a priority in the Year of the Lung.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, 36 (1) :4-5, 2010.

Gordon D.; Guyton J.R.; Karnovsky M.J. **Intimal alterations in rat aorta induced by stressful stimuli.** Laboratory Investigation, 45:14-27, 1981.

Hansen T.W. et al. **Prognostic Value of Ambulatory Heart Rate Revisited in 6928 Subjects From 6 Populations.** Hypertension, 52: 229-235, 2008.

Imai Y. et al. **Heart rate measurement and outcome.** Blood Pressure Monitoring, 8:53-55, 2003.

Jafar T.H.; Ebrahim S.B.J. **Variations in Levels of Blood Pressure: Of Prognostic Value or Not?** American Journal of Kidney Diseases, 52: 638-641, 2008.

Jialin W.; Yi Z.; Weijie Y. **Relationship between body mass index and mortality in hemodialysis patients: a meta-analysis.** Nephron Clin Pract, 121:102-11, 2012.

Kannel W.B; Wilson P.; Blair S.N. **Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease.** American Heart Journal, 109:876–885, 1985.

Kannel W.B. et al. **Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study.** American Heart Journal, 113:1489-1494, 1987.

Kikuya M. et al. **Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study.** Hypertension, 36:901–906, 2000.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International, 3: 1-150, 2013.

- Krieger E.M. **Neurogenic hypertension in the rat.** Circulation Research, XV:511–21, 1964.
- Levy R.L.; White P.D.; Stroud W.D. **Transient tachycardia. Prognostic significance alone and in association with transient hypertension.** Journal of the American Medical Association, 129:585-588, 1945.
- Liu M.; Takahashi H.; Morita Y. **Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in hemodialysis patients.** Nephrology Dialysis Transplantation, 18: 563-569, 2003.
- Mancia G.; Parati G. **Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage.** Hypertension, 36:894-900, 2000.
- Martin L.C. et al. **Association between hypervolemia and ventricular hypertrophy in hemodialysis patients.** American Journal of Hypertension, 17:1163-9, 2004.
- Melillo P. et al. **Heart rate variability and target organ damage in hypertensive patients.** BMC Cardiovascular Disorders, 12:105, 2012.
- Natoli J.L. et al. **Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis.** BMC Nephrology, 17:14:88, 2013.
- Nicholl D.D. et al. **Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia.** Chest, 141:1422-30, 2012.
-

Oliveira R.B. et al. **Vascular calcification in chronic kidney disease: a review.** *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 35:147-61,2013.

Omboni S. et al. **Estimation of Blood Pressure Variability From 24-Hour Ambulatory Finger Blood Pressure.** *Hypertension*, 32:52-58,1998.

Palatini P. et al. **The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension.** *Archives Internal of Medicine*, 162:2313-2321, 2002.

Palatini P.; Parati G.; Julius S. **Office and out of office heart rate measurements: which clinical value?** *Journal of Hypertension*, 26:1540-1545, 2008.

Palatini P.; Julius S. **Heart rate and the cardiovascular risk.** *Journal of Hypertension*, 15:3-17, 1997.

Paffenbarger Jr. R.S. et al. **Hyde RT. Physical activity and hypertension: an epidemiological view.** *Annals of Medicine*, 23: 319-327, 1991.

Parati G. et al. **Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension.** *Journal of Hypertension*, 5:93-98, 1987.

Persky V. et al. **Heart rate: a risk factor for cancer?** *American Journal of Epidemiology*, 114:477-487, 1981.

Pitson D.J; Stradling J.R. **Autonomic markers of arousal during sleep in patients undergoing investigation for obstructive sleep apnoea, their relationship to EEG arousals, respiratory events and subjective sleepiness.** Journal of Sleep Research, 7:53-9, 1998.

Qureshi A.R. et al. **Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients.** Journal of American Society of Nephrology, 13: 28-36, 2002.

Roca G.Q. et al. **Sleep Apnea is Associated with Subclinical Myocardial Injury in the Community: The ARIC-SHHS Study.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 188(12):1460-5, 2013.

Sa Cunha R. et al. **Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects.** Journal of Hypertension, 15: 1423-30, 1997.

Sander D. et al. **Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3 year follow-up study.** Circulation, 102:1536-1541, 2000.

Sarnak M.J. et al. **American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention.** Hypertension, 42:1050-65, 2003.

Sapoznikov D.; Rubinger D. **Delayed effect of blood pressure fluctuations on heart rate in patients with end-stage kidney disease.** Medical and Biological Engineering and Computing, 49:1045-55, 2011.

Schwartz P.J.; La Rovere M.T.; Vanoli E. **Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification.** Circulation, 85:77-91, 1992.

Sega R. et al. **Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni).** Hypertension, 39:710 -714, 2002.

Shizuku J. et al. **Left atrial volume is an independent predictor of all-cause mortality in chronic hemodialysis patients.** Internal Medicine, 51:1479-85, 2012.

Su D.F.; Miao C.Y. **Blood pressure variability and organ damage.** Clinical and Experimental Pharmacology Physiology, 28:709-15, 2000.

- Tatasciore A. et al. **Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects.** Hypertension, 50:325-332, 2007.
- Townsend R.R.; Ford V. **Ambulatory blood pressure monitoring: Coming of age in nephrology.** Journal of American Society of Nephrology, 7:2279-2287, 1996.
- Tozawa M. et al. **Blood pressure variability as an adverse prognostic risk factor in end-stage renal disease.** Nephrology Dialysis Transplantation, 1976-1981, 1999.
- Tripepi G. et al. **Prognostic value of 24-h ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients.** Kidney International, 68: 1294-1302, 2005.
- V Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial / III Diretriz para o uso da monitorização residencial da pressão arterial.** Revista Brasileira de Hipertensão vol.18, 2011.
- Verdecchia P. et al. **Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension.** Blood Pressure Monitoring, 1:3-11, 1996.
- Verdecchia P. et al. **Adverse prognostic value of a blunted circadian rhythm of heart rate in essential hypertension.** Journal of Hypertension, 16:1335-43, 1998.
- Verdecchia P. **Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications.** Hypertension, 35: 844-851, 2000.
-

Verdecchia P. et al. **Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension.** American Journal of Hypertension, 20:154-61, 2007.

Wang J.G. et al. **Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome.** Hypertension, 45:907-913, 2005.

ANEXOS

Anexo 1. Aprovação CEP



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.

CEP: 18.618-970

Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 14 de Fevereiro de 2011.

Of. 20/11-CEP

Ilustríssimo Senhor

Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

Departamento de Clínica Médica da

Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Luis Cuadrado,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa (**Protocolo CEP 3766-2011**) Associação entre variabilidade da pressão arterial à monitorização ambulatorial e risco de eventos cardiovasculares fatais na doença renal crônica, a ser conduzido por Daniel Marchi, orientado por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável aprovado em reunião de 14 de fevereiro de 2011.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo 1. Mudança de título aprovada pelo CEP.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA

Objetivo Acadêmico: Dissertação de Mestrado

Título constante no parecer inicial de aprovação:

Associação entre variabilidade da pressão arterial à monitorização ambulatorial e risco de eventos cardiovasculares fatais na doença renal crônica.

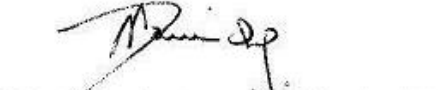
Título final:

Monitorização ambulatorial da pressão arterial: variabilidade da pressão, descenso da frequência cardíaca ao sono e risco de eventos fatais na doença renal crônica.

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 14/02/2011.

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


Nome/assinatura do Orientador(a)
Dr. Luis Eduardo Mesquita
88401001974
02224 - SP, 13.346


Nome/assinatura do Orientado(a)
Daniel Mesquita

- ✓ Preencher o formulário em 2 vias e protocolar no CEP que emitiu o Parecer inicial de aprovação

1613224/01/2014 00000000 COMITE DE ETICA EM PESQUISA FMB UNESP