



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**OSWALDO AUGUSTO GUTIÉRREZ ADRIANZÉN**

**ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS, CARDIOVASCULARES,  
NEUROENDÓCRINAS E SUAS CORRELAÇÕES COM AS  
VARIAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL, DURANTE A HEMODIÁLISE,  
EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

**FORTALEZA**

**2010**

OSWALDO AUGUSTO GUTIÉRREZ ADRIANZÉN

**ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS, CARDIOVASCULARES,  
NEUROENDÓCRINAS E SUAS CORRELAÇÕES COM AS  
VARIAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL, DURANTE A HEMODIÁLISE,  
EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Farmacologia Clínica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Elisabete Amaral de Moraes

**FORTALEZA**

**2010**

#### FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca de Ciências da  
Saúde da Universidade Federal do Ceará  
©reprodução autorizada pelo autor

A186a Gutiérrez-Adrianzén, Oswaldo Augusto  
Alterações fisiológicas, cardiovasculares, neuroendócrinas  
e suas correlações com as variações da pressão arterial,  
durante a hemodiálise, em pacientes com insuficiência renal  
crônica / Oswaldo Augusto Gutiérrez-Adrianzén – Fortaleza,  
2010.  
191 f. : il.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Elisabete Amaral de Moraes  
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará.  
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em  
Farmacologia. Fortaleza, CE.

1. Hipertensão 2. Diálise 3. Fenômenos Fisiológicos  
Cardiovasculares 4. Sistema Nervoso Autônomo  
5. Resistência Vascular 6. Endotelina-1. Moraes, Maria  
Elisabete Amaral de (orient.) II. Título.

CDD: 616.132

OSWALDO AUGUSTO GUTIÉRREZ ADRIANZÉN

**ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS, CARDIOVASCULARES,  
NEUROENDÓCRINAS E SUAS CORRELAÇÕES COM AS  
VARIAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL, DURANTE A HEMODIÁLISE,  
EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Aprovada em: 22 de outubro de 2010

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Prof. Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho  
Universidade Federal do Ceará – UFC

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elizabeth De Francesco Daher  
Universidade Federal do Ceará – UFC

---

Prof. Dr Kleber Gomes Franchini  
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

---

Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto  
Universidade de São Paulo – USP

*À minha mulher Angela,*

*Luz da minha vida,*

*Com respeito e admiração por seu saber humanístico e*

*Com meu amor incondicional.*

*Ao Professor Paulo Marcelo Martins Rodrigues,  
mestre incontestado da Medicina Clínica do Ceará,  
exemplo, para minha geração e para as gerações que se  
seguiram, de exercício pleno da arte médica e de  
singular dedicação à vida acadêmica.*

*Com saudade*

## AGRADECIMENTOS

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Elisabete Amaral de Moraes, pela excelente orientação desta tese, alicerçada em sua vasta experiência na vida acadêmica, e pela gentileza e sensibilidade demonstradas demonstrada durante o transcurso de meu Doutorado.

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho, pela inestimável colaboração na estruturação deste estudo, consubstanciada em suas originais sugestões, e pelo incentivo no dia a dia laborioso desta pesquisa.

Aos Professores Kleber Gomes Franchini e Luis Aparecido Bortolotto pesquisadores de renome nacional e internacional na área de Hipertensão e Doenças Cardiovasculares, pela honra que me conferem com sua participação na Banca Examinadora desta Tese.

Ao Dr. Antonio Prudêncio de Almeida, companheiro das entusiastas manhãs consagradas a esta pesquisa, por sua importantíssima participação neste estudo, com a realização dos ecocardiogramas nas sessões de hemodiálise.

Ao Prof. Dr. José Wellington Oliveira Lima, pela incansável dedicação na feitura da análise estatística, por suas sugestões de cunho científico e pelo alegre convívio de nossas reuniões na interpretação dos dados estatísticos.

À Dr.<sup>a</sup> Maria de Jesus Ferreira Marinho e aos Engenheiros Bio-Médicos João Paulo Madeiro e Alexandre Lobo, pela colaboração na interpretação dos cálculos estatísticos e da análise espectral de dados desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Otoni Cardoso do Vale, exemplo de médico e pesquisador, de caráter e ética incomuns, por suas sugestões nesta pesquisa.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Helena Serra Azul Monteiro, aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia - UFC, pelo convívio amigo e pelos ensinamentos que muito colaboraram para a construção desta tese.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elizabeth De Francesco Daher, fraternal colega do Serviço de Nefrologia do HUWC-UFC, companheira de muitos anos de Docência pelo estímulo e interesse demonstrados por esta pesquisa.

À Dr.<sup>a</sup> Liana Perdigão Mello, Chefe do Laboratório Central do HUWC-UFC e à Dr.<sup>a</sup> Maria de Nazaré de Moura Rocha, pela eficiente colaboração na coleta e nas dosagens dos exames bioquímicos.

À Dr.<sup>a</sup> Maria de Nazaré Amaral Tomé, Diretora do Laboratório Clementino Fraga, pelo apoio, pela elaboração das dosagens do peptídeo natriurético cerebral e por sua intermediação junto ao Instituto Hermes Pardini-BH para a realização das dosagens das catecolaminas; permito-me evocar a memória do Dr. Carlos Alberto Tomé, parceiro de tantas ações médicas.

Aos Professores Doutores Ronaldo Ribeiro e Antoniella Souza Gomes, pela generosa colaboração, através da realização das dosagens da endotelina-1 e do óxido nítrico (nitritos e nitratos), decisivas nas conclusões da pesquisa.

Aos então estudantes, hoje médicos, José Maria Santiago Jr e Lucas Nepomuceno, pelo auxílio fundamental na seleção dos pacientes, coleta de dados e preenchimento das fichas clínicas.

Aos médicos, enfermeiros, técnicos e funcionários do Serviço de Cardiologia do HUWC-UFC e aos médicos, enfermeiras, auxiliares de enfermagem e funcionários da Unidade de Hemodiálise do HUWC-UFC, pela desprendida colaboração no desenvolvimento deste estudo clínico.

À Sra. Aura Rhanes Nogueira Yida, secretária do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da UFC, e às funcionárias Sras. Maria Teresa Rocha, Fábria Bezerra Lima



e Flávia Maria Martins de Aguiar da UNIFAC, pela atenção demonstrada durante o período do Doutorado.

À Srta. Jaqueline Soares Moura, Sr. Fábio Teixeira Rodrigues, Sra. Maria Leida da Costa Mello e Srta. Rosane Maria Costa pela assessoria na formatação deste trabalho e elaboração da ficha catalográfica e revisão das referências bibliográficas.

*Medicine is a science of probability and an art of uncertainty*

(Sir William Osler)

## RESUMO

### **Alterações fisiológicas, cardiovasculares, neuroendócrinas e suas correlações com as variações da pressão arterial, durante a hemodiálise, em pacientes com insuficiência renal crônica**

**Introdução.** Os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial (HA) durante a hemodiálise (HD) em pacientes com insuficiência renal crônica terminal (IRCT) ainda são pouco compreendidos. Em sua patogenia, destacam-se: hipervolemia, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), disfunção endotelial. **Objetivo.** Investigar as alterações fisiológicas, cardiovasculares e neuroendócrinas em pacientes portadores de IRCT e suas correlações com as mudanças da PA durante sessão de HD. **Métodos e Casuística.** Estudo observacional, em pacientes com IRCT em tratamento de hemodiálise crônica (HC), no período de março a julho de 2008. Foram incluídos 21 pacientes, selecionados através de monitorização da pressão arterial (MAPA), durante sessão de HD: os pacientes que apresentaram aumento da PA foram incluídos no grupo A (estudo) e os pacientes que apresentaram redução da PA durante sessão de HD, no grupo B (controle). Cinco ecocardiogramas foram realizados durante cada sessão individual de HD, a intervalos de hora em hora, para avaliar débito cardíaco (DC) e resistência vascular sistêmica (RVS). A atividade do SNS foi avaliada através de análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Antes e depois da sessão de hemodiálise foram dosados o peptídeo natriurético cerebral (BNP), catecolaminas, endotelina-1 (ET-1), óxido nítrico (ON), eletrólitos, hematócrito (Ht), albumina (Alb) e substâncias nitrogenadas. Os dados foram armazenados através do programa SPSS. **Resultados.** A média de idade dos pacientes foi de  $43 \pm 4,9$  anos, sendo 45,4% do sexo masculino. A RSV elevou-se, de maneira significativa, nos pacientes do grupo A, quando comparada com a dos pacientes do grupo B ( $p < 0,001$ ). A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência, através da razão baixa frequência/alta frequência (BF/AF), revelou que, a atividade do SNS, nos pacientes do grupo A, não foi maior que os do grupo B. (Grupo:  $p=0,445$ ); Tempo:  $p=0,348$ ); Grupo.Tempo:  $p=0,486$ . O valor médio de ET-1, pré HD, foi de  $10,8 \pm 0,74$  pg/mL nos pacientes do grupo A e  $11,1 \pm 0,46$  pg/mL nos do grupo B ( $p=0,788$ ). O valor médio de ET-1 pós HD, foi de  $25,9 \pm 0,89$  pg/mL nos pacientes do grupo A e  $13,3 \pm 0,54$  pg/mL, nos do grupo B. ( $p < 0,001$ ). O valor médio do ON (nitratos e nitritos), pré HD, foi de  $84,63 \pm 5,42$   $\mu$ M nos pacientes do grupo A e  $86,3 \pm 6,01$   $\mu$ M nos do grupo B ( $p=0,621$ ). O valor médio de ON (nitratos e nitritos), pós HD, foi de  $90,3 \pm 8,82$   $\mu$ M no grupo A e  $79,9 \pm 4,39$   $\mu$ M no grupo B ( $p=0,692$ ). O valor médio do BNP, pré HD, foi de  $1643 \pm 851$  pg/mL nos pacientes do grupo A e  $1720 \pm 583$  pg/mL, nos do grupo B ( $p=0,231$ ). O valor médio do BNP, pós HD, foi de  $1574 \pm 815$  pg/mL nos do grupo A e  $1382 \pm 495$  pg/mL nos do grupo B ( $p=0,573$ ). O valor médio de adrenalina, pré HD, foi de  $208,4 \pm 63,86$  pg/mL nos pacientes do grupo A e  $153 \pm 69,28$  pg/ml nos do grupo B ( $p=0,622$ ). O valor médio de adrenalina, pós HD, foi de  $80,4 \pm 11,60$  pg/mL no grupo A, e de  $212,1 \pm 94,91$  pg/mL no grupo B. ( $p=0,084$ ). O valor médio de noradrenalina, pré HD, foi de  $337 \pm 76,79$  pg/mL nos pacientes do grupo A e de  $487,8 \pm 153,26$  pg/mL nos do grupo

B ( $p=0,672$ ). O valor médio de noradrenalina, pós HD, foi de  $194\pm 32,68$  pg/mL nos pacientes do grupo A e  $318,5\pm 84,35$  pg/mL nos do grupo B ( $p=0,481$ ). O valor médio de dopamina, pré HD, foi de  $75,5\pm 5,17$  pg/mL nos pacientes do grupo A, e de  $71,2\pm 6,67$  pg/mL nos do grupo B ( $p=0,549$ ). O valor médio de dopamina, pós HD, foi de  $74,1\pm 8,32$  pg/mL no grupo A e  $79,5\pm 9,41$  pg/mL no grupo B ( $p=0,672$ ). **Conclusão.** Os pacientes com IRCT apresentaram padrões hemodinâmicos diferentes durante a sessão de HD, com aumento significativo da pressão arterial nos pacientes do grupo A, por elevação da RVS decorrente de disfunção endotelial, evidenciada por aumento significativo dos níveis plasmáticos da ET-1.

**Palavras-chave:** Hipertensão. Diálise. Fenômenos Fisiológicos Cardiovasculares. Sistema Nervoso Autônomo. Resistência Vascular. Endotelina-1.

## ABSTRACT

### **Physiological cardiovascular neuroendocrine alterations and its correlations with blood pressure, during hemodialysis, in patients with chronic renal failure**

**Introduction.** The pathophysiologic mechanisms of arterial hypertension (AH) during hemodialysis (HD) in patients with end-stage renal disease (ESRD) are still poor understood. In its pathogeny, multifactorial, we can emphasize: hypervolemia, increase in the activity of renin-angiotensin-aldosterone system, increase in the activity of sympatic nervous system (SNS), endothelial dysfunction. **Objective.** To investigate physiologic, cardiovascular and neuroendocrine abnormalities in patients with ESRD and its correlations with changes in blood pressure (BP) during HD session. **Methods and Cases.** Observational study, in patients with ESRD in chronic hemodialysis treatment (CH), in the period from March to July 2008. It were excluded 21 patients, selected through blood pressure monitoring, during HD session: patients who presented increase in BP were included in group A (study) and patients who presented decrease in BP during HD session in group B (control). Five echocardiograms were performed during each individual HD session, with 1 hour intervals, to evaluate cardiac output (CO) and systemic vascular resistance (SVR). The activity of SNS was evaluated through spectral analysis of cardiac frequency variability (CFV). Before and after HD session brain natriuretic peptide (BNP), catecholamines, endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), electrolytes, hematocrit (Ht), albumin (Alb) and nitrogenous substances were dosed. Data were stored through the program SPSS. **Results.** The mean age of the patients was  $43\pm 4.9$  years, and 45.4% were male. SVR significantly increased in patients from group A, when compared with patients from group B ( $p < 0.001$ ). The variability of cardiac frequency (VCF) in frequency domain, through low frequency/high frequency ratio (LF/HF), revealed that SNS activity, in patients from group A, was not higher than in patients from group B. (Group: $p=0.445$ ); Time: $p=0.348$ ); Group.Time: $p=0.486$ . The mean value of ET-1, pre HD, was  $10.8\pm 0.74$  pg/mL in patients from group A and  $11.1\pm 0.46$  pg/mL in group B ( $p=0.788$ ). The mean value of ET-1 post HD, was  $25.9\pm 0.89$  pg/mL in patients from group A and  $13.3\pm 0.54$  pg/mL, in group B. ( $p < 0.001$ ). The mean value of NO (nitrate+nitrite), pre HD, was  $84.63\pm 5.42$   $\mu$ M in patients from group A and  $86.3\pm 6.01$   $\mu$ M in group B ( $p=0.621$ ). The mean value of NO (nitrate+nitrite) post HD, was  $90.3\pm 8.82$   $\mu$ M in group A and  $79.9\pm 4.39$   $\mu$ M in group B ( $p=0.692$ ). The mean value of BNP, pre HD, was  $1643\pm 851$  pg/mL in patients from group A and  $1720\pm 583$  pg/mL, in group B ( $p=0.231$ ). The mean value of BNP, post HD, was  $1574\pm 815$  pg/mL in group A and  $1382\pm 495$  pg/mL in group B ( $p=0.573$ ). The mean value of adrenalin, pre HD was  $208.4\pm 63.86$  pg/mL in patients from group A and  $153\pm 69.28$  pg/ml in group B ( $p=0.622$ ). The mean value of adrenalin, post HD, was  $80.4\pm 11.60$  pg/mL in group A and  $212.1\pm 94.91$  pg/mL in group B ( $p=0.084$ ). The mean value of noradrenalin, pre HD, was  $337\pm 76.79$  pg/mL in patients from group A and  $487.8\pm 153.26$  pg/mL in group B ( $p=0.672$ ). The mean value of noradrenalin, post HD, was  $194\pm 32.68$  pg/mL in patients from group A and  $318.5\pm 84.35$  pg/mL in group B ( $p=0.481$ ). The mean value of dopamin, pre HD, was  $75.5\pm 5.17$  pg/mL in

patients from group A, and  $71.2 \pm 6.67$  pg/mL in group B ( $p=0.549$ ). The mean value of dopamin, post HD, was  $74.1 \pm 8.32$  pg/mL in group A and  $79.5 \pm 9.41$  pg/mL in group B ( $p=0.672$ ). **Conclusion.** Patients with ESRD presented different hemodynamic patterns during HD session, with significantly increase in blood pressure in patients from group A, due to elevation in SVR secondary to endothelial dysfunction, evidenced by a significantly increase in serum levels of ET-1.

**Keywords:** Hypertension. Dialysis. Cardiovascular Physiological Phenomena. Autonomic Nervous System. Vascular Resistance. Endothelin-1.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADR	Adrenalina
AF	Alta frequência
ALB	Albumina
ANP	Alfa peptídio natriurético
ANTI-HVC	Anticorpo contra o antígeno HVC
ANTI-BNP	Imunoensaio por micropartículas Anticorpo monoclonal anti-BNP
ASC	Área de superfície corporal
AXSYMI	Imunoensaio do BNP
BF	Baixa frequência
BF/AF	Razão Baixa Frequência/Alta frequência
BNP	Peptídio natriurético cerebral
BRA2	Bloqueador do receptor da angiotensina-2
Ca <sup>++</sup>	Cálcio
Cai	Cálcio iônico
Cl <sup>-</sup>	Cloro
Cr	Creatinina
DC	Débito cardíaco
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DMAA	Dimetil arginina assimétrica
DOPA	Dopamina
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA	Enzima de conversão da angiotensina II
ECO	Ecocardiograma
ELISA	Imunoensaio enzimático
ET-1	Endotelina-1
ET-3	Endotelina-3
ET-A	Receptor de endotelina-A
ET-B	Receptor de endotelina-B
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FG	Filtração glomerular
GMPc	Monofosfato cíclico
HA	Hipertensão arterial
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HBs-Ag	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HD	Hemodiálise
HDC	Hemodiálise crônica



HF	High Frequency
HID	Hipertensão arterial intradialítica
HOLT	Holter
HPT	Hormônio paratireoidiano
Ht	Hematócrito
HUWC-UFC	Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC
IBIMED	Instituto de Biomedicina
IC	Insuficiência cardíaca
IEC	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina II
IRC	Insuficiência renal crônica
IMC	Índice de massa corporal
IRCT	Insuficiência renal crônica terminal
K <sup>+</sup>	Potássio
LF	Low frequency
Mg <sup>+</sup>	Magnésio
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MUP	4metil umbeliferil fosfato
Na <sup>+</sup>	Sódio
Norad	Noradrenalina
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
nSON	Isoforma neuronal da enzima sintase óxido nítrico

ON	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PN	Peptídios natriurético
pNN50	Porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos
K-DOQUI	Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative
RA	Reserva alcalina
RFG	Ritmo de filtração glomerular
rMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
RR	Intervalos normais e adjacentes dos batimentos cardíacos
RVS	Resistência vascular sistêmica
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SDNN	Desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais
SDANN	Desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais a cada 5 minutos
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático

SON	Sintase-óxido nítrico
SUS	Sistema Único de Saúde
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TVI	Curva de tempo velocidade integrada
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará
UF	Ultrafiltração
UFC	Universidade Federal do Ceará
Ur	Ureia
USRDS	United States Renal Data System
VDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VP	Volume plasmático
VS	Volume sistólico
VSFVE	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo

## LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

%	Percentual
Ao	Aorta
$\pi R^2 A_o$	Área em cm <sup>2</sup> da aorta
Pg	Picograma
G	Gramma
$\pi$	Pi
MI	Mililitro
MG	Miligramma
L	Litro
mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico
Min	Minuto
m <sup>2</sup>	Metro quadrado
mmHg	Milímetros de mercúrio
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
mEq/L	Miliequivalente por litro
Kg	Kilogramma
Mhz	Megahertz
Mm	Milímetro

l/min	Litros por minuto
mg/dL	Miligrama por decilitro
g/dl	Gramma por decilitro
Nm	Nanomol
mV	Milivolt
mcL	Microlitro
Hz	Hertz
I.C.95%	Intervalo de confiança 95%
DV	Desvio-padrão
μM	Micromol
pg/mL	Picogramas por mililitro
Um	Unidades normalizadas
MS	Milissegundos
ms <sup>2</sup>	Milissegundos ao quadrado

## LISTA DE TABELAS

<b>1</b>	<b>Dados demográficos e características individuais dos pacientes do grupo A, (n=10), em que a pressão arterial média aumentou e dos pacientes do grupo B (n=11), em que a pressão arterial média não aumentou, durante a hemodiálise.....</b>	<b>74</b>
<b>2</b>	<b>Valores basais: hemodinâmicos, laboratoriais, da variabilidade da frequência cardíaca, substâncias vasoativas hormonais, dos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>75</b>
<b>3</b>	<b>Variação da Pressão Arterial Média (PAM), da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), dos pacientes do Grupo A (N=10) e Grupo B (N=11), durante a hemodiálise.....</b>	<b>80</b>
<b>4</b>	<b>Tabela 4- Redução do Peso, em valores absolutos, entre pacientes do grupo A e do grupo B, pré e pós hemodiálise .....</b>	<b>82</b>
<b>5</b>	<b>Redução de peso relativa (%), entre pacientes do grupo A e do grupo B, pré e pós hemodiálise.....</b>	<b>82</b>
<b>6</b>	<b>Evolução da Frequência Cardíaca, batimentos por minuto (b/min) de pacientes do Grupo A e do Grupo B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>84</b>
<b>7</b>	<b>Evolução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (ml) de pacientes do grupo A e do grupo B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>86</b>
<b>8</b>	<b>Evolução do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (média) dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>Evolução do Volume Sistólico (ml) de pacientes do grupo A e do grupo B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>89</b>
<b>10</b>	<b>Evolução da fração de ejeção sistólica (ml) de pacientes do Grupo A e do Grupo B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>90</b>
<b>11</b>	<b>Evolução do Débito Cardíaco (ml) de pacientes do Grupo A, e do Grupo B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>92</b>
<b>12</b>	<b>Evolução da Resistência Vascular Sistêmica (média) (unidades Wood) de pacientes do Grupo A e do Grupo B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>93</b>

<b>13</b>	<b>Relação entre elevação da pressão arterial média de pacientes do Grupo A e do Grupo B e variáveis independentes, durante a hemodiálise.....</b>	<b>95</b>
<b>14</b>	<b>Concentração de eletrólitos (mEq/L), pré e pós hemodiálise, dos pacientes do grupo A e do grupo B.....</b>	<b>101</b>
<b>15</b>	<b>Concentração de uréia e de creatinina, pré e pós hemodiálise, nos pacientes do grupo A e do grupo B.....</b>	<b>104</b>
<b>16</b>	<b>Concentração de hematócrito, hemoglobina e níveis plasmáticos de albumina, pré e pós hemodiálise, nos pacientes do grupo A e grupo B.....</b>	<b>107</b>
<b>17</b>	<b>Concentração de substâncias vasoativas, pré e pós hemodiálise, nos pacientes do grupo A e grupo B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>114</b>
<b>18</b>	<b>Análise espectral (VFC) no domínio da frequência, VFC no domínio do tempo, da relação entre variáveis independentes e a elevação da PA, durante a hemodiálise, entre pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>122</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>1</b>	Procedimento de seleção de pacientes para o estudo clínico.....	60
<b>2</b>	Resumo do dia do experimento clínico em cada paciente.....	64



## LISTA DE GRÁFICOS

<b>1</b>	<b>Diferença da Pressão Arterial Média (PAM) pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>77</b>
<b>2</b>	<b>Variação da PAM, da PAS e da PAD de pacientes do Grupo A e do Grupo B, pré e pós hemodiálise.....</b>	<b>81</b>
<b>3</b>	<b>Evolução da Frequência Cardíaca (média), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>84</b>
<b>4</b>	<b>Evolução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (média), nos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise....</b>	<b>86</b>
<b>5</b>	<b>Evolução do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (média), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise....</b>	<b>88</b>
<b>6</b>	<b>Evolução do volume sistólico (média) durante a hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>89</b>
<b>7</b>	<b>Evolução da fração de ejeção sistólica (média), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>Evolução do débito cardíaco (média) nos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>92</b>
<b>9</b>	<b>Evolução da resistência vascular sistêmica, dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>94</b>
<b>10</b>	<b>Concentração de Sódio (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>97</b>
<b>11</b>	<b>Concentração de Potássio (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>98</b>
<b>12</b>	<b>Concentração de Cálcio Iônico (média) pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>99</b>
<b>13</b>	<b>Concentração de Cálcio Total (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>100</b>

<b>14</b>	<b>Concentração sérica da reserva alcalina (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>101</b>
<b>15</b>	<b>Concentração sérica de Ureia (média), pré e pós hemodiálise, em pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>102</b>
<b>16</b>	<b>Concentração sérica de Creatinina (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>103</b>
<b>17</b>	<b>Concentração plasmática de albumina (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>105</b>
<b>18</b>	<b>Concentração do Hematócrito (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>106</b>
<b>19</b>	<b>Concentração da Hemoglobina (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>107</b>
<b>20</b>	<b>Concentração do peptídio natriurético cerebral (média), pré e pós hemodiálise, dos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>108</b>
<b>21</b>	<b>Concentração plasmática da Endotelina-1 (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>109</b>
<b>22</b>	<b>Concentração sérica de nitritos (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>110</b>
<b>23</b>	<b>Concentração plasmática de adrenalina (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>111</b>
<b>24</b>	<b>Concentração plasmática de Noradrenalina, pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....</b>	<b>112</b>
<b>25</b>	<b>Média da concentração de Dopamina, antes e depois da hemodiálise, nos dois grupos.....</b>	<b>113</b>
<b>26</b>	<b>Evolução da potência da banda de Alta Frequência (média), nos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>115</b>
<b>27</b>	<b>Evolução da potência da banda de Baixa Frequência (média), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>116</b>

<b>28</b>	<b>Evolução da Razão Baixa Frequência/Alta Frequência nos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>117</b>
<b>29</b>	<b>Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais (SDNN), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>118</b>
<b>30</b>	<b>Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise...</b>	<b>119</b>
<b>31</b>	<b>Desvio-padrão entre intervalos RR normais e adjacentes (rMSSD), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>120</b>
<b>32</b>	<b>Porcentagem de intervalos adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos (PNN50), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>121</b>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>1.1</b>	<b>Insuficiência Renal Crônica e Doença Cardiovascular</b> .....	<b>34</b>
<b>1.2</b>	<b>Epidemiologia da Hipertensão Arterial na Hemodiálise</b> .....	<b>35</b>
<b>1.3</b>	<b>Fisiopatogenia da Hipertensão Arterial na Hemodiálise</b> .....	<b>36</b>
1.3.1	Hipervolemia .....	38
1.3.2	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) .....	40
1.3.3	Sistema nervoso autônomo: simpático e parassimpático .....	42
1.3.4	Disfunção endotelial .....	44
1.3.4.1	Endotelinas.....	45
1.3.4.2	Óxido nítrico.....	46
1.3.5	Eletrólitos: Sódio, Potássio, Cálcio na Hipertensão Intradialítica	48
1.3.6	Eritropoietina .....	49
1.3.7	Fatores natriuréticos na insuficiência renal crônica terminal.....	50
<b>1.4</b>	<b>Hipertensão Arterial Intradialítica (HID)</b> .....	<b>51</b>
1.4.1	Propostas de definição de HID.....	51
1.4.2	Prevalência .....	53
1.4.3	Prognóstico .....	53

<b>2</b>	<b>OBJETIVO.....</b>	<b>54</b>
<b>2.1</b>	<b>Geral .....</b>	<b>54</b>
<b>2.2</b>	<b>Específicos.....</b>	<b>54</b>
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>55</b>
<b>3.1</b>	<b>População Avaliada.....</b>	<b>55</b>
<b>3.2</b>	<b>Local de Estudo.....</b>	<b>55</b>
<b>3.3</b>	<b>Tipo de Estudo .....</b>	<b>56</b>
<b>3.4</b>	<b>Tempo de Estudo .....</b>	<b>56</b>
<b>3.5</b>	<b>CrITÉRIOS de Inclusão .....</b>	<b>56</b>
<b>3.6</b>	<b>CrITÉRIOS de Exclusão .....</b>	<b>57</b>
<b>3.7</b>	<b>Rotina da população de pacientes em hemodiálise antes da seleção da amostra para a pesquisa.....</b>	<b>57</b>
<b>3.8</b>	<b>Seleção dos Pacientes para a Realização do Estudo.....</b>	<b>59</b>
3.8.1	Tamanho da amostra definitiva .....	59
<b>3.9</b>	<b>Descrição do dia do Experimento Clínico com cada Paciente.....</b>	<b>60</b>
<b>3.10</b>	<b>Exames Complementares .....</b>	<b>65</b>
3.10.1	Ecocardiograma .....	65
3.10.2	Exames laboratoriais .....	66
3.10.2.1	Avaliação bioquímica.....	66
3.10.3	Avaliação hormonal .....	67
3.10.3.1	Dosagem plasmática da endotelina-1.....	68

3.10.3.2	Dosagem de nitritos - reação de Griess.....	68
3.10.3.3	Dosagem do peptídeo natriurético cerebral (BNP).....	68
3.10.3.4	Dosagem das catecolaminas.....	70
3.10.4	Avaliação da atividade do sistema nervoso autônomo: simpático e parassimpático .....	71
<b>3.11</b>	<b>Análise Estatística.....</b>	<b>72</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>73</b>
<b>4.1</b>	<b>Análise Descritiva da Amostra.....</b>	<b>73</b>
4.1.1	Dados demográficos e características individuais .....	73
4.1.2	Valores basais das variáveis dos pacientes dos grupos A e B.....	74
<b>4.2</b>	<b>Análise comparativa dos pacientes do grupo A e do grupo B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>76</b>
4.2.1	Avaliação da pressão arterial média dos pacientes do grupo A e B, pré e pós hemodiálise.....	76
4.2.1.1	Variação das médias em valores absolutos da PAM, pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B .....	76
4.2.1.2	Variação das médias em valores relativos da PAM, pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.....	76
4.2.1.3	Comparação das médias da PAM dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....	76
4.2.2	Variação das médias da pressão arterial sistólica (PAS) dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....	77
4.2.2.1	Variação em valores absolutos das médias da PAS, nos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....	77

4.2.2.2	Varição em valores relativos da PAS, dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....	77
4.2.2.3	Comparação das médias da PAS dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....	78
<b>4.3</b>	<b>Varição das médias da pressão arterial diastólica (PAD) dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....</b>	<b>78</b>
4.3.1	Varição em valores absolutos da PAD dos pacientes dos grupos A e B pré e pós hemodiálise.....	78
4.3.2	Varição em valores relativos da PAD dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....	79
4.3.3	Comparação das médias da PAD, nos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....	79
<b>4.4</b>	<b>Avaliação da variação do volume de ultrafiltração, dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....</b>	<b>81</b>
4.4.1	Avaliação em valores absolutos da variação do volume de ultrafiltração dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....	81
4.4.2	Avaliação em valores relativos da variação do volume de ultrafiltração dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....	82
<b>4.5</b>	<b>Evolução das médias da frequência cardíaca, dos pacientes dos grupos A e B, durante a Hemodiálise.....</b>	<b>83</b>
<b>4.6</b>	<b>Avaliação das variáveis dos ecocardiogramas dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....</b>	<b>85</b>
4.6.1	Evolução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (média), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise	85
4.6.2	Evolução do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE) dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise	87
4.6.3	Evolução do volume sistólico (média) dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....	88

4.6.4	Evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....	90
4.6.5	Evolução do débito cardíaco (DC), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....	91
4.6.6	Evolução da resistência vascular sistêmica (média) dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.....	93
<b>4.7</b>	<b>Avaliação dos exames laboratoriais (média) dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise.....</b>	<b>96</b>
4.7.1	Valores laboratoriais dos eletrólitos.....	96
4.7.1.1	Sódio.....	96
4.7.1.2	Potássio.....	97
4.7.1.3	Cálcio iônico.....	98
4.7.1.4	Cálcio total.....	99
4.7.1.5	Reserva alcalina.....	100
4.7.2	Valores laboratoriais dos catabólitos nitrogenados.....	102
4.7.2.1	Ureia.....	102
4.7.2.2	Creatinina.....	103
4.7.3	Valores laboratoriais (média) da albumina sérica, hemoglobina e hematócrito, dos pacientes dos grupos A e B.....	104
4.7.3.1	Albumina.....	104
4.7.3.2	Hematócrito.....	105
4.7.3.3	Hemoglobina.....	106
4.7.4	Avaliação laboratorial das concentrações plasmáticas (média), do Peptídeo Natriurético Atrial, pré e pós hemodiálise.....	108
4.7.5	Avaliação laboratorial dos hormônios vasoativos.....	109



4.7.5.1	Valores das concentrações plasmáticas da Endotelina-1 (média), pré e pós hemodiálise.....	109
4.7.5.2	Valores das concentrações plasmáticas (média), dos Nitritos, antes e após a hemodiálise.....	110
4.7.5.3	Valores das concentrações plasmáticas (média), da Adrenalina, pré e pós hemodiálise.....	111
4.7.5.4	Valores das concentrações plasmáticas (média), da Noradrenalina, pré e pós hemodiálise.....	111
4.7.5.5	Valores das concentrações plasmáticas (média) da Dopamina, pré e pós hemodiálise.....	112
<b>4.8</b>	<b>Avaliação da Atividade do Sistema Nervoso Autônomo.....</b>	<b>115</b>
4.8.1	Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes dos grupos A e B, no domínio da Frequência.....	115
4.8.1.1	Avaliação da atividade do Sistema Nervoso Parassimpático.....	115
4.8.1.2	Avaliação da atividade do Sistema Nervoso Simpático.....	116
4.8.1.3	Avaliação da Razão Baixa Frequência/Alta Frequência.....	116
4.8.2	Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do Tempo.....	117
4.8.2.1	Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais (SDNN).....	117
4.8.2.2	Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais, a cada 5 min. (SDANN).....	118
4.8.2.3	Desvio-padrão entre intervalos RR normais e adjacentes (rMSSD).....	119

4.8.3	Percentagem de intervalos adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos (pNN50).....	120
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	123
6	<b>CONCLUSÕES</b> .....	142
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	143
	<b>ANEXOS</b> .....	154

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Insuficiência Renal Crônica e Doença Cardiovascular

Há uma longa lista de evidências demonstrando que pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), apresentam risco maior de contrair doenças cardiovasculares, o que pode ser explicado pelo aumento da incidência dos tradicionais fatores de risco como hipertensão e diabetes. É sabido que a IRC, isoladamente, constitui-se fator de risco independente para o surgimento de doenças cardiovasculares (MUNTNER *et al.*, 2002). A doença cardiovascular é, também, fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal. Tal fato foi mostrado em um estudo longitudinal de 13.826 pacientes, em que a presença de doença cardiovascular, observada no início do estudo, aumentou o risco tanto para um posterior declínio da função renal como também para uma maior incidência de IRC (ELSEYED *et al.*, 2009).

Entre os pacientes com insuficiência renal crônica terminal (IRCT), o risco de morte provocado por doença cardiovascular é muito mais alto do que o risco inerente ao tratamento dialítico (FOLEY *et al.*, 1999). Pacientes acometidos por IRCT, em tratamento dialítico, devem ser especialmente monitorados na relação dessa patologia com a doença cardiovascular. Assim, por exemplo, o aumento da ingestão de cálcio, que comumente é ministrado ao doente em hemodiálise para tratar hiperfosfatemia, pode resultar em aumento do produto fósforo-cálcio que, por sua vez, aumenta a calcificação das artérias coronárias. Desse modo, há indícios de que a IRCT possa estar associada com o desenvolvimento de aterosclerose coronariana e vinculada aos níveis séricos elevados do produto fósforo x cálcio e do hormônio paratireoideio (HPT). Essas e outras observações têm sugerido que a IRCT deveria ser considerada uma situação clínica em que a presença concomitante da doença coronariana é fato concreto e que um planejamento visando à redução desse fator de risco tão agressivo deveria fazer parte da terapia dos pacientes com IRCT (SNYDER; COLLINS, 2009).

## 1.2 Epidemiologia da Hipertensão Arterial na Hemodiálise

Na década de 60 e inícios dos anos 70, o advento de terapêuticas substitutivas da função renal - aqui nos referimos à diálise e ao transplante renal -, propiciou modificação da história natural e, conseqüentemente, da sobrevida dos pacientes portadores de IRC.

Mais precisamente, a partir de meados de 90, surgiram grandes avanços tecnológicos na área da terapia renal, - sobretudo na diálise -, que, à época, suscitaram esperanças de que houvesse um decréscimo do índice de mortalidade dos pacientes com IRCT. Infelizmente isto não aconteceu, o que é confirmado por dados da literatura (ANDRADE, 2005; DE LIMA, 1999; FOLEY, 1998; THE UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM, 1999).

Para melhor compreensão da elevada mortalidade dos pacientes renais crônicos submetidos a tratamento de hemodiálise, é importante conhecer as principais causas de óbito. Neste sentido as doenças cardiovasculares aparecem em termos de prevalência e incidência como a principal causa de morte dos pacientes em diálise. Entre as patologias cardiovasculares, a hipertensão arterial situa-se como uma das mais freqüentes.

Sabe-se que a hipertensão arterial está presente em 80 a 90% dos pacientes que ingressam em programas de hemodiálise crônica e constitui-se em um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nesses pacientes.

Em estudo clínico abrangendo 2.535 pacientes adultos em programa de hemodiálise crônica, a HA foi definida dentro dos seguintes parâmetros: quando as cifras de pressão arterial sistólica (PAS) ultrapassavam valores de 150 mmHg e a da pressão arterial diastólica (PAD) valores acima de 85mmHg ou quando os pacientes faziam uso de anti-hipertensivos. Nessa mesma pesquisa, foi encontrada a prevalência de 86% (AGARWAL *et al*, 2003). Esse percentual contrasta com os dados de prevalência encontrados na população geral dos EUA, de 28,7%, avaliados pelo NHANES (AJJART; KOTCHEN, 2003).

Algumas complicações da hipertensão arterial sistêmica (HAS) - como hipertrofia ventricular esquerda, doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, acidentes vasculares cerebrais, entre outras – influenciam, certamente, na morbidade e na mortalidade, que persistem elevadas, dos pacientes acometidos por IRCT, em tratamento dialítico.

Por outro lado, quando se acompanha a evolução de pacientes com IRCT submetidos a programas de tratamento com hemodiálise, tem sido constatado que existe muita dificuldade no controle da HAS. De fato, na literatura médica, há relatos de que, na maioria desses pacientes, tal controle não é satisfatório, tanto fora das sessões de hemodiálise como durante o procedimento dialítico (CHEIG *et al.*, 1992). Nos EUA, a HAS é um achado comum em pacientes em terapia com hemodiálise. Tomando como base múltiplos estudos realizados nesse país, a prevalência situa-se em torno de 40 a 50% (MAILLOUX, 1998; RATMAN *et al.* 1999; AGARWAL, 2003). Esses valores são inferiores aos 80% encontrados no início do tratamento dialítico (ZUCHELLI, 1988). De qualquer forma, pode-se concluir, como já assinalado anteriormente, que a prevalência e a incidência da HA em diálise são mais elevadas do que as encontradas na população geral.

### **1.3 Fisiopatogenia da Hipertensão Arterial na Hemodiálise**

O significado do diagnóstico e prognóstico da HAS entre os pacientes em HD continua a ser debatido pelos grupos de pesquisa que se dedicam a esse tema (LACSON; LAZARUS, 2007); (FOLEY; AGARWAL, 2007). Enquanto uns sugerem que os registros da PA são de pouco valor como parâmetro de avaliação dos riscos cardiovasculares (KALANTAR; LI, 2005), outros, consideram o controle da PA de suma importância (AGARWAL, 2005).

A prática médica nos ensina que avaliações acuradas da pressão arterial (PA) são essenciais e se constituem em ferramentas objetivas para a prevenção dos riscos cardiovasculares em pacientes em hemodiálise. Sua importância cresce

quando se sabe que, ainda hoje, o diagnóstico da HAS em pacientes em hemodiálise permanece controverso (AGARWAL, 2002); (LAZAR, 2004).

Embora se saiba que a monitorização ambulatorial contínua da PA (MAPA) é uma aferição útil para o diagnóstico da HAS, as medidas da PA antes e após a HD costumam ser usadas com mais frequência tanto para o diagnóstico como para o tratamento da HAS. Entretanto, a literatura médica tem mostrado que essas medidas não são tão precisas como as que são registradas na MAPA (SANTOS, S.F. *et al*, 2003). Nas unidades de HD, durante o procedimento dialítico, rotineiramente, são realizadas medidas a cada meia hora ou, como acontece na maioria dos centros de HD, a cada hora, com a finalidade de observar a estabilidade hemodinâmica dos pacientes no transcurso do tratamento. Infelizmente, essas medidas da PA não têm sido usadas como ferramentas para se estabelecer prevenção, diagnóstico, prognóstico e tratamento de HA na diálise e na hipertensão arterial intradialítica (HID) (MENDES, RB *et al.*, 2003).

Diante dessas incertezas, é possível constatar que, diferentemente do que acontece com a hipotensão, a hipertensão arterial intradialítica é um fenômeno ignorado, complexo, e pouco compreendido. Interessados na procura de maiores esclarecimentos acerca dos mecanismos fisiológicos que regulam a PA durante a sessão de hemodiálise, elaboramos estudo observacional, com a finalidade de pesquisar os mecanismos fisiológicos, cardiovasculares e neuroendócrinas que regulam a pressão arterial durante a sessão de hemodiálise. Desta forma, foi possível investigar sua fisiopatogenia e, por conseqüência, buscar melhor entendimento desse fenômeno.

Embora se saiba que os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão intradialítica não estejam devidamente esclarecidos, considera-se que esta situação é multifatorial. Entre os fatores mais estudados, incluem-se: hipervolemia, aumento da atividade do sistema nervoso simpático, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, disfunção endotelial, alterações eletrolíticas, prescrição de eritropoietina. A seguir, apresentamos os principais fatores hemodinâmicos e neuro-humorais envolvidos na HA da diálise.

### 1.3.1 Hipervolemia

Guyton (1971) foi o primeiro a ressaltar o importante papel da hipervolemia na gênese da HAS dos pacientes com insuficiência renal crônica. Sabemos que no doente com IRC a retenção de sódio e água provoca aumento do retorno venoso e, por consequência, do débito cardíaco. Essa situação fisiopatológica tende a elevar a pressão arterial média (PAM), a menos que haja uma vasodilatação compensatória de instalação aguda com redução da resistência vascular sistêmica (RVS). Por outro lado, o aumento do débito cardíaco poderá causar hiperperfusão dos tecidos. Para prevenir a hiperperfusão, após alguns dias e até semanas, surge vasoconstrição generalizada. Esse processo pouco entendido denomina-se “auto-regulação”. O resultado dessas alterações fisiológicas é a normalização da perfusão dos tecidos às custas da elevação da PAM. Essa resposta é muito importante e explica porque as mudanças da volemia levam algum tempo (“lag phenomenon”) para desencadear elevação ou redução da PA na diálise.

Outra comprovação da importância da hipervolemia foi mostrada por Katzarski *et al.*, (1999), ao comparar pacientes normotensos de centros de diálise franceses, em Tassin (França), com pacientes normotensos e hipertensos de Estocolmo (Suécia). Os índices de volume sanguíneo e de volume extracelular foram equivalentes nos pacientes normotensos de Tassin e nos pacientes normotensos de Estocolmo. Entretanto, esses índices se mostraram claramente elevados entre os pacientes hipertensos de Estocolmo. Nos centros de Tassin, onde se prioriza evitar a hipervolemia, a prevalência de HA é menor do que nos de Estocolmo. Isso indica que, provavelmente, os pacientes de Tassin estavam com os balanços de sal e de líquidos controlados. Finalmente, no mesmo estudo, quando se comparou a prevalência de HA dos centros de diálise de Tassin com a prevalência de HA na população geral da França, verificou-se que ela era menor em Tassin.

Estudo clínico elaborado por Lins, *et al.* (1999) também sugere que o aumento do volume extracelular é um dos achados mais consistentes em pacientes hipertensos com insuficiência renal crônica terminal. Pesquisando pacientes submetidos a tratamento dialítico (HD), esses autores encontraram um volume total

de água corporal de  $54.7\% \pm 5.3\%$  em pacientes normotensos e  $58\% \pm 4.6\%$  em doentes hipertensos.

Outras pesquisas clínicas têm demonstrado que a sobrevida dos pacientes hipertensos melhora com a implementação de hemodíalises lentas, de longa duração e, realizadas diariamente (CHARRA *et al.*, 1992; CHAZOT *et al.*, 1995; INNES *et al.*, 1999). A HAS desses pacientes está relacionada ao ganho de peso interdialítico, ou seja, no intervalo entre a realização de duas sessões de HD. Está comprovado que, a remoção do excesso de líquido extracelular (ultrafiltração), através da HD, possibilita melhor controle da PA (CHARRA *et al.*, 1983). Estudos observacionais mostram que a redução de volume é associada a melhora da PA em 70 a 90% dos pacientes (LAZARUS *et al.*, 1974; VERTES *et al.*, 1969; KRAUTZIG *et al.*, 1998; TOZ *et al.*, 2007; OZKAHYA *et al.*, 2002).

Os pesquisadores Leypoldt *et al.* (2007) avaliaram a relação entre a retirada de líquido intradialítico e os resultados da PA, pré e pós HD, em 468 pacientes recrutados para o estudo denominado HEMO. Para cada decréscimo de 5% do volume plasmático, houve redução na pressão diastólica e sistólica de 1.5 mmHg e 2.56 mmHg, respectivamente. A pressão sistólica apresentou maior diminuição quando comparada com a diastólica.

Diante dessas evidências, conclui-se que, entre as alterações fisiológicas dos pacientes acometidos por HAS na diálise, a hipervolemia, continua a ser considerada o fator de maior relevância, tanto na gênese como na perpetuação da hipertensão arterial dos pacientes renais crônicos terminais em programas terapêuticos de hemodíalise (SCRIBNER *et al.*, 1960). Atualmente, sabe-se que, como resposta à expansão da volemia, ocorre aumento do débito cardíaco associado a excessivo e prolongado aumento da resistência vascular sistêmica (GABRIEL *et al.*, 2004). Esses eventos, evidentemente, são diferentes ao que acontece na fisiologia cardiovascular, quando, diante de aumento do débito cardíaco e da volemia, surge, em resposta, uma redução da resistência vascular sistêmica.

Por outro lado, publicações recentes na literatura médica vêm relatando que, apesar da normalização da volemia dos pacientes submetidos à hemodíalise,



essa situação fisiológica não é suficiente para se obter o controle satisfatório da hipertensão arterial. Muitos pacientes tratados durante 12 horas semanais (cada sessão com duração de 4 horas) continuam hipertensos como decorrência do aumento da resistência vascular sistêmica.

A evolução clínica dos pacientes em HD demonstra que as sessões de diálise de maior duração (8 horas por sessão) ou hemodíalises diárias noturnas conseguem ser mais eficazes no controle da hipertensão arterial, não só pela redução da volemia como, sobretudo, pela remoção, através do procedimento dialítico, de substâncias vasoconstrictoras (CHAN *et al.*, 2003; WOODS, 1999).

Dada a condição multifatorial da fisiopatogenia da HA durante a HD, pode-se afirmar que o aumento de volume plasmático suscita variações do débito cardíaco e da RVS, (componentes fisiológicos da regulação da PA), que se modificam de acordo com as variações de volume durante o processo dialítico. Essas alterações fisiopatológicas confirmam a importância da hipervolemia como fator hemodinâmico central no determinismo da HAS dos pacientes que se submetem a tratamento com HD.

### 1.3.2 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Uma das teorias mais aceitas para explicar a patogenia da hipertensão arterial intradialítica é a excessiva estimulação do SRAA. Há relatos na literatura descrevendo que pacientes renais crônicos terminais conservam a integridade do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Foi demonstrado que ocorre aumento dos níveis séricos de renina quando esses pacientes são submetidos, durante a HD, à ultrafiltração, que tem a particularidade de desencadear a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, principalmente naqueles pacientes que, previamente, apresentavam níveis elevados de renina (ROSTAND; RUTSKY, 1995). Entretanto, tem sido verificado que a resposta da renina à ultrafiltração é diferente entre os pacientes em HD (MEES, 1996).

Por outro lado, Fellner (1999) observou menos propensão a desenvolver hipertensão arterial intradialítica em pacientes com doenças túbulo-intersticiais e naqueles que tinham sido nefrectomizados, possivelmente como resultado de diminuição da atividade do SRAA desses doentes.

Outro relato pioneiro mostrou o comportamento da PA em pacientes que ingeriam apenas 100 mEq de sódio (6gr de sal) por dia. A PA, ao invés de diminuir com a remoção de líquidos, elevava-se durante ou após a HD, em razão desses pacientes apresentarem altos níveis de renina plasmática que aumentavam ainda mais após a realização de HD associada à ultrafiltração (BREWSTER, 2003).

Um estudo clínico observacional avaliou se o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IEC) poderia exercer controle sobre a hipertensão intradialítica (CONVERSE *et al.*, 1992). Esses autores estudaram seis pacientes com elevação significativa da PA durante a diálise. Quatro desses doentes apresentaram hipertensão severa e, concomitantemente aumento dos níveis plasmáticos de renina. Os autores verificaram que a administração de 50 mg de captopril, no início da HD, melhorou o controle da PA nos pacientes dos dois grupos: nos pacientes que apresentaram elevação dos níveis plasmáticos de renina e nos pacientes que não a apresentaram.

Tradicionalmente, tem-se observado que a HA dos pacientes renais crônicos é atribuída ao excesso de volume (volume dependente) ou à excessiva ativação do SRA, dependendo do “status” do balanço de volume e sódio (renina dependente). Esses fatos evidenciam, claramente, a participação do SRAA na fisiopatologia da hipertensão arterial dos pacientes em diálise.

Ultimamente esses conceitos estão sendo modificados diante da constatação de que intervenções terapêuticas que objetivam reduzir o volume plasmático, assim como produzir a inibição do SRAA, muitas vezes, não conseguem a normalização da PA.

Desse modo acredita-se que existam outros mecanismos alternativos para explicar a complexa patogenia da HA durante a HD. Entre esses mecanismos,

a ativação do sistema nervoso simpático aparece como um dos mais investigados para o esclarecimento da gênese da HID. Como é sabido, e isto já foi demonstrado plenamente, existe interação entre o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático.

### 1.3.3 Sistema nervoso autônomo: simpático e parassimpático

O aumento da atividade do SNS tem sido demonstrado em diversos modelos experimentais com animais (CAMPESE, 1995; YE, 1997), assim como em pacientes com doença renal (CONVERSE Jr, 1992). Os estudos realizados em animais têm evidenciado que o rim, além de ser um órgão de síntese, de exercer funções excretoras e, portanto de grande importância na regulação do meio interno, também é um órgão ricamente innervado por fibras aferentes possuidoras de propriedades sensoriais. Dessa forma, o rim pode participar na modulação do SNS. Há dois tipos de fibras aferentes nervosas sensoriais: fibras “hard” sensitivas, que são acionadas quando acontecem mudanças da perfusão renal e pressão intra-renal, estabelecendo conexões com os núcleos integrativos do SNS, localizados no sistema nervoso central (SNC). (FABER; BRODY, 1985; CALARESU; CIRIELLO, 1981); e fibras quimio-sensitivas que, quando estimuladas por metabólitos ou por toxinas urêmicas, geram isquemia, conforme comprovado por experimentos em animais, tendo como resposta reflexa o aumento da atividade do SNS e a seguir elevação da PA (KATHOLI, 1985).

Fica evidente que, através dessas estruturas anatômicas e cadeias funcionais, o sistema nervoso autônomo (SNA), principalmente o SNS, exerce controle sobre a função cardiovascular, através dos delicados mecanismos que regulam a PA, frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC) e contratilidade cardíaca (CAMPESE, 2004; CAMPESE, 1995).

Os mecanismos dos reflexos arteriais e cardiovasculares que convergem para o cérebro estão entre os sistemas mais bem estudados do SNS, enquanto, outros localizados nas áreas cortical, insular, na amígdala e nas vias aferentes músculo-esqueléticas, embora importantes, são menos estudados. É relevante

ressaltar que os reflexos aferentes viscerais também podem contribuir para a regulação dos mecanismos pressóricos.

Apesar dos avanços nos estudos dos mecanismos que participam na regulação das variáveis do SNA, o verdadeiro papel do SNS na gênese da HAS continua suscitando controvérsia. No entanto, resta pouca dúvida de que o SNS exerce papel importante na HAS. Esse papel fica evidenciado pela falência do baro-receptor, aumento do “outflow” dos centros reguladores centrais, mudanças na regulação e liberação de noradrenalina (GRAY; WEB, 1996; HAYNES *et al.*, 1996). Sabe-se que a PA e a FC são reguladas dentro de uma faixa apropriada para que, quando solicitadas pelas demandas fisiológicas, como por ex. exercícios físicos e *stress* ortostático, possam ter a capacidade de adaptar-se a essas variações por intermédio do reflexo baro-receptor. As duas últimas décadas têm testemunhado a relação significativa entre o sistema nervoso autônomo e a mortalidade cardiovascular (LOWN, 1976; CORR, 1976; SCHWARTZ, 1990; LEVY, 1994).

Campese *et al.*, (1995), mostraram que a denervação renal, realizada em modelo experimental em ratos com insuficiência renal crônica, decorrente de nefrectomia parcial, equivalente a 5/6 dos rins, provoca aumento do *turnover* da noradrenalina no núcleo cerebral envolvido no controle da PA. De fato, a denervação renal seletiva previne a hipertensão como também o aumento do *turnover* de noradrenalina no centro hipotalâmico. Achados semelhantes podem ser encontrados em humanos. Por exemplo, pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) e HA apresentam aumento da atividade do SNS periférico quando avaliados por microneurografia (YE *et al.*, 1997). Por outro lado, tem sido verificado que esse aumento de atividade simpática normaliza após nefrectomia. Alguns autores têm proposto que, após o dano renal, haveria ativação das vias aferentes renais que se conectariam com estruturas cerebrais e o resultado dessa conexão seria o aumento da atividade do SNS e, subseqüentemente, a elevação da pressão arterial (JOLENS, KOOMANS, 2004); CONVERSE, 1992).

Converse *et al.*, em publicação de 1992, comparam a freqüência das descargas nervosas simpáticas (demonstradas por microneurografia) em três amostras populacionais: indivíduos normais, em pacientes submetidos à hemodiálise

com permanência dos rins nativos e em pacientes nefrectomizados em tratamento dialítico, observando que a frequência das descargas simpáticas dos pacientes com rins nativos tratados com hemodiálise foi muito superior às do grupo controle constituído por pacientes normais. Já os pacientes nefrectomizados não apresentaram atividade do SNS.

Essas experiências acima citadas demonstram, sem dúvida, a importante participação do sistema nervoso simpático na gênese da hipertensão arterial dos pacientes em diálise.

#### 1.3.4 Disfunção endotelial

A disfunção endotelial, conjuntamente com a hipervolemia, hiperatividade do sistema nervoso simpático e os níveis aumentados de renina, é um mecanismo a mais na elevação da pressão arterial dos pacientes renais crônicos em hemodiálise, o que é comprovável através da ação da enzima dimetil arginina assimétrica (DMAA) que inibe a produção de óxido nítrico, fator preponderante no relaxamento da musculatura lisa vascular. Essa substância é removida durante a diálise, podendo isto traduzir-se, na prática clínica, por bons resultados obtidos com pacientes hipertensos tratados com diálises prolongadas (McGREGOR, 2003). Nos dias atuais, o papel do endotélio no âmbito da fisiopatologia renal e vascular é bastante reconhecido. Vários estudos experimentais e clínicos afirmam que a alteração do equilíbrio entre os fatores de vasodilatação e vasoconstrição, derivados do endotélio, seria uma das principais causas da hipertensão arterial associada com doenças renais (SHULTZ, PJ, 1992).

Há três substâncias que têm significativa importância na atividade do SNS, na vasoconstrição periférica e no controle da PA. São a endotelina-1, o óxido nítrico e a dimetil arginina assimétrica (DMAA). O óxido nítrico é o antagonista natural das catecolaminas e sua inibição provoca ativação do SNS. A enzima sintase-óxido nítrico (SON) está presente em áreas do cérebro envolvidas no controle neurogênico da PA. Modelos animais que simulam doenças renais crônicas reproduzem a inibição dessa substância vasoativa pela DMAA, um inibidor endógeno da sintase-óxido nítrico.

#### 1.3.4.1 Endotelinas

As endotelinas exercem várias ações, sendo mais conhecida a que se concentra na manutenção do tônus vascular. A endotelina-1 é um peptídeo vasoconstritor produzido pelas células endoteliais que atua na musculatura lisa dos vasos e participa na regulação da resistência vascular periférica.

Saito, em 1990, aponta níveis elevados de endotelina-1 em pacientes com hipertensão arterial. Relato na literatura mostra que pacientes hipertensos com IRC e IRCT apresentam níveis plasmáticos elevados de ET-1, ET-3, quando comparados com os de pacientes normotensos (SUZUKI, 1990). Não está claro se isso se deve à uremia ou ao contacto do sangue com o material utilizado para o circuito extracorpóreo durante a HD.

Estudos clínicos e experimentais mostram que existem dois tipos distintos de receptores das endotelinas: o receptor ET-A, predominantemente localizado e sintetizado nas células da musculatura lisa dos vasos, onde media ações vasoconstritoras; e o receptor ET-B, encontrado predominantemente nas células endoteliais, onde promove vasodilatação através da liberação de óxido nítrico e prostaciclina (GRAY, 1996).

O papel da endotelina-1 na regulação do tônus vascular tem sido estudado através da inibição seletiva de seus receptores. O bloqueio dos receptores ET-A provoca vasodilatação, ao que tudo indica, como resultado de aumento da geração de óxido nítrico, enquanto o bloqueio dos receptores ET-B provoca vasoconstrição, o que indica equilíbrio entre a ação dos dois receptores (VERHAAR, 1998). Além dessas propriedades contráteis nos vasos arteriais, acredita-se que a endotelina pode também regular a atividade do SNS (HOANG, 2002).

Existem controvérsias quanto ao papel exercido pela secreção de endotelina na hipertensão: se é primário ou se é secundário à injúria vascular. A liberação de citocinas, trombina, substâncias vasoativas como adrenalina, vasopressina, angiotensina II sugere que a secreção da endotelina-1 seja secundária a esses eventos fisiopatológicos. ORTIZ *et al.* (2001), em experimento

com animais, provocaram hipertensão em ratos, provavelmente por bloqueio de antioxidantes e dos receptores ET, através da injeção continuada de angiotensina por um certo período.

Raj *et al.* (2002) conduziram estudo clínico que visava avaliar a correlação dos nítritos (ON) e da endotelina-1 com a variação da pressão arterial durante a hemodiálise. Esse estudo dividiu os pacientes em três grupos. Os do grupo 1 apresentavam pressão arterial estável durante a hemodiálise, os do grupo 2, diminuição da pressão arterial, enquanto os do grupo 3 tinham hipertensão intradialítica que, previamente, foi definida por aumento da PA igual ou superior a 15 mmHg durante a hemodiálise, independentemente de os pacientes estarem normotensos ou hipertensos no início da hemodiálise. Os resultados revelaram que os níveis plasmáticos de nítritos, pós HD, diminuíram nos três grupos estudados, enquanto as concentrações plasmáticas da endotelina-1 decresciam no grupo 2 e aumentavam significativamente no grupo 3. Assim, pode-se deduzir, através dos dados da literatura anteriormente citados, que o equilíbrio entre o óxido nítrico e a endotelina-1 é de grande importância na complexa regulação da resistência vascular sistêmica, na pressão arterial e, por consequência, na hipertensão arterial intradialítica.

#### 1.3.4.2 Óxido nítrico

Sabemos que o endotélio vascular libera outros fatores vasoativos, entre eles, o óxido nítrico, provocando vasodilatação e inibição da proliferação das células musculares lisas dos vasos (PALMER *et al.*, 1987).

A formação de óxido nítrico (ON) por intermédio da enzima sintase-óxido nítrico (SON) no endotélio vascular, a partir da L-arginina, abriu nova área de pesquisa biológica. Já foram identificadas várias formas dessa enzima. A enzima SON endotelial regula a função endotelial e o tônus vascular, enquanto a isoforma neuronal da SON (nSON) modula a atividade do SNS.

O óxido nítrico é um antagonista natural das catecolaminas e sua inibição resulta em ativação do sistema nervoso simpático. A enzima sintase óxido nítrico

está presente em áreas específicas do cérebro que têm como função o controle neurogênico da PA.

SAKUMA *et al.* (1992) mostraram que os aumentos simultâneos da PA e da atividade do SNS a nível renal, provocados após a administração de N metil-arginina (inibidor da nSON) em ratos machos Wistar, podem ser reduzidos pela secção na medula espinhal, de C4-C2. Essa experiência demonstra que a nSON tem papel relevante na regulação central do tônus do SNS. A nSON está presente em uma área específica do cérebro envolvida na modulação do controle noradrenérgico da PA. Isto sugere que, um decréscimo da nSON pode resultar em aumento da atividade do SNS e da PA (ANDERSTAM, 1997; VALLANCE *et al.*, 1992).

Wallance *et al.* (1992) mostraram *in vitro* e *in vivo* que a síntese do óxido nítrico pode ser inibida por um composto endógeno denominado dimetil arginina assimétrica (DMAA). Modelos experimentais têm demonstrado que a deficiência de óxido nítrico causa hipertensão arterial (BAYLIS; WALLANCE, 1996). A diminuição da vasodilatação endotélio-dependente tem sido observada em pacientes com IRC e IRCT (THAMBYRAJAH *et al.*, 2000). (SCHMIDT *et al.*, 1999) relataram que pacientes no último estágio de insuficiência renal crônica apresentam deficiência de óxido nítrico e por consequência hipertensão arterial sistêmica.

É importante observar que a síntese do óxido nítrico é inibida pela dimetil arginina assimétrica (DMAA). Na literatura médica, há publicações que fazem referência à presença de níveis séricos da DMAA, de seis a dez vezes mais elevados em pacientes que realizam tratamento hemodialítico. Embora se tenha comprovado a redução desses níveis séricos, em HD de 5 horas de duração, em percentual em torno de 65%, verificou-se que, no período interdialítico, ocorreram novas elevações. Isso sugere que o mencionado composto pode contribuir para o desencadeamento da hipertensão arterial que esses pacientes apresentam (KIELSTEIN *et al.*, 1999).

Em estudo de grande relevância, Raj *et al.* (2002) conduziram estudo clínico, avaliando o papel do óxido nítrico e a DMAA nas variações da pressão



arterial intradialítica. Vinte sete pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com às respostas da PA em cada grupo. O grupo 1, incluía PA estável durante a hemodiálise, o grupo 2, tinha hipotensão durante a hemodiálise, e o grupo 3, tinha hipertensão intradialítica, definida por aumento da PA de  $\geq 15$  mmHg durante a hemodiálise. Os resultados mostraram que os níveis séricos de óxido nítrico se correlacionaram significativamente com as mudanças da PA durante a hemodiálise nos pacientes do grupo que apresentou hipotensão arterial. Esta publicação revela a importância do óxido nítrico na regulação da PA dos pacientes em hemodiálise.

### 1.3.5 Eletrólitos: Sódio, Potássio, Cálcio na Hipertensão Intradialítica

A concentração de alguns eletrólitos, no líquido da diálise (dialisato) e no plasma de pacientes que se submetem a tratamento com hemodiálise pode influir na variação da PA durante a HD. Uma das condutas terapêuticas mais usadas para prevenir os efeitos colaterais das grandes perdas de sódio associadas à ultrafiltração é a modificação da concentração de sódio no dialisato utilizado na hemodiálise. A elevação da concentração desse cátion na solução de diálise permite contrabalançar as perdas de sódio e manter a estabilidade cardiovascular. Entretanto, essa conduta pode desencadear sede, maior ingestão de líquidos nos períodos interdialíticos e, conseqüentemente, piorar a hipertensão arterial.

Em ratos, hipocalemia relativa pode estimular a secreção de renina independente de mudanças no volume plasmático. Por outro lado, permanece desconhecido se esse distúrbio eletrolítico tem algum efeito na regulação da pressão arterial de pacientes renais crônicos, durante a hemodiálise.

A elevação da concentração do cálcio iônico durante o procedimento de hemodiálise aumenta a contratilidade cardíaca, o débito cardíaco e também a pressão arterial. Similarmente, o aumento do cálcio iônico sérico pode provocar aumento da resistência vascular sistêmica e, através deste mecanismo, elevar a pressão arterial. Há, entretanto, poucos estudos que tenham avaliado e confirmado essa hipótese. Fellner *et al.* (1989) notaram elevação da pressão arterial sistólica e diastólica, aumento do volume plasmático, do débito cardíaco, com concentrações

elevadas de cálcio iônico no líquido de diálise. A resistência vascular sistêmica não se modificou nos três grupos que foram estudados.

Outras pesquisas têm mostrado que a elevação das concentrações séricas de cálcio iônico durante a diálise, apesar de ter provocado aumento da contratilidade cardíaca e do débito cardíaco, não evidenciou associação com a pressão arterial (HENRICH, 1989; Van der Sande, 1981).

### 1.3.6 Eritropoietina

A prevalência de hipertensão arterial em pacientes submetidos a tratamento hemodialítico aumentou significativamente, após o uso da eritropoietina recombinante no tratamento da anemia do doente renal crônico. Estima-se em torno de 20 a 30%. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar essa associação, incluindo, aumento do hematócrito, da viscosidade sanguínea, da resistência vascular sistêmica e, elevação dos níveis plasmáticos de endotelina. Pacientes que têm aumento dos níveis de hematócrito, apresentam também elevação da resistência vascular sistêmica associada a aumento da pressão arterial e decréscimo do débito cardíaco. Entretanto, pacientes em hemodiálise podem ter a resposta auto-regulatória atenuada no que se refere à RVS e, nessa situação, pode não haver diminuição do DC (FELLNER, 1993; NONAST- DANIEL, 1989).

O aumento do hematócrito provoca aumento da viscosidade sanguínea que, associado ao efeito pressórico direto, aumenta a RVS e, como consequência, eleva a pressão arterial (RAINE, 1991). Receptores da endotelina-1 têm sido localizados nas células endoteliais, de tal forma que o estímulo provocado pela administração de eritropoietina recombinante pode ocasionar elevação dos níveis plasmáticos de endotelina-1 (CARLINI, 1993).

Não há relatos clínicos demonstrando associação direta entre o uso da eritropoietina e hipertensão intradialítica. De qualquer modo, é possível deduzir que a retirada de líquidos promovida pela ultrafiltração, durante a hemodiálise, determina aumento absoluto do hematócrito e da viscosidade sanguínea, levando a aumento da resistência vascular sistêmica e à elevação da pressão arterial intradialítica.

### 1.3.7 Fatores natriuréticos na insuficiência renal crônica terminal

A descoberta de peptídios natriuréticos (PN) levou rapidamente à consolidação de avanços importantes na caracterização de suas propriedades biológicas e clínicas e ao reconhecimento dos seus principais sistemas de receptores. Dessa forma, identificaram-se três peptídios natriuréticos e três receptores diferentes que permitiram melhor compreensão dos mecanismos que controlam a PA, hipertensão e doenças cardiovasculares. Peptídios natriuréticos participam também na regulação do volume plasmático e do equilíbrio eletrolítico.

Nos pacientes com disfunção renal e insuficiência renal crônica terminal, o BNP e o pró-BNP estão elevados porque a excreção desses metabólitos se faz através do rim. Entretanto, não está devidamente esclarecido se os altos níveis de peptídio natriurético observados na doença renal são primariamente uma consequência da disfunção renal ou refletem anormalidades cardíacas subclínicas subjacentes, comuns em pacientes com função renal diminuída. No estudo de Bruch *et al*, (2008), um total de 2784 pacientes do estudo cardiológico Dallas com população multi-étnica baseada na amostra populacional do município de Dallas, Texas, associações entre a taxa de filtração glomerular (FG) e NT- pró-BNP e BNP foram avaliadas usando técnicas de análise estatística multivariável. Os níveis séricos de NT-pró-BNP e o BNP aumentaram exponencialmente à medida que os pacientes com disfunção renal apresentavam diminuição mais significativa da FG.

No estágio final da IRC, tem-se constatado durante a diálise, elevação dos níveis plasmáticos de alfa ANP, em pacientes hipervolêmicos. Por outro lado, as concentrações plasmáticas da alfa- ANP decrescem após a HD, entretanto, observa-se que permanecem bastante elevadas quando comparadas com as de pacientes normais. Portanto, a alfa ANP pode ser bastante útil como marcador sorológico nas situações de hipervolemia quando a função cardíaca é normal (DeFILIPPI, VAN KIMMENADE, PINTO, 2008).

## 1.4 Hipertensão Arterial Intradialítica

Nefrologistas dedicados ao tratamento de pacientes renais crônicos em hemodiálise, vez por outra, durante o desempenho de suas atividades profissionais, deparam-se com doentes que apresentam hipertensão durante e após o procedimento dialítico. Esse fenômeno, recentemente, tem adquirido relevância e vem sendo minuciosamente estudado por grupos de pesquisa interessados na patogenia e no diagnóstico, prognóstico e tratamento da HID, já tendo sido chamado de “hipertensão paradoxal”, justamente porque ocorre durante o processo de ultrafiltração (LEVIN, 1993). É uma situação clínica que ocorre em cerca de 10% dos casos de HID e está associada com maior incidência de hospitalizações e de mortalidade (CHAZOT, 2010).

Estudos recentes ressaltam a importância de hipervolemia, alterações hemodinâmicas cardiovasculares e aumento dos níveis plasmáticos de endotelina<sup>1</sup>, durante a hemodiálise, como prováveis mecanismos que explicam a fisiopatogenia da HID. Considerando-se que o fenômeno é multifatorial, outras publicações médicas têm salientado o papel, embora secundário, da ativação do SRAA, da hiperatividade do SNS e das alterações iônicas. Entretanto, essa observação precisa ser confirmada através de outros ensaios clínicos que pesquisem a patogenia da HID.

### 1.4.1 Propostas de definição de HID

Existem, na literatura médica, várias definições de HID que nos parecem arbitrárias, pois estão baseadas em número limitado de estudos clínicos e, na sua maioria, por artigos de revisão. Assim sendo, torna-se difícil, na prática clínica, caracterizar através de cifras sistólicas e diastólicas o que deve ser considerado como HID, e mais, se o fenômeno é primariamente sistólico ou diastólico.

Atualmente, grupos de pesquisa sobre HID têm proposto vários critérios para conceituar esse fenômeno. Dessa forma, considera-se como sugestivo de HID:

a) Aumento de pressão arterial média (PAM) acima de 15 mmHg entre o início e fim da sessão de hemodiálise (AMERLING *et al.*, 1995).

b) Aumento da PA constatada no final da HD, quando comparada aos valores da PA no início da HD, em mais de 50% da sessão de hemodiálise (CIRIT *et al.*, 1995).

c) PA normal ou elevada no início da HD, seguida de aumento da PAM, durante mais de dois terços das 12 sessões de HD mais recentes (CHOU *et al.*, 2006).

d) Quando a PA excede os valores aferidos inicialmente, durante 4 hemodiálises consecutivas (GUNAL *et al.*, 2002).

e) Hipertensão que ocorre durante ou imediatamente após a hemodiálise e que se torna resistente ao tratamento dialítico (CHEN *et al.*, 2006).

f) Aumento igual ou maior de 10 mmHg, da pressão arterial sistólica durante a hemodiálise (INRIG *et al.*, 2009).

Pelos critérios acima mencionados, percebe-se que não existe consenso para definir o que se denomina HID. Chou *et al.* (2006) referem que não há uma definição uniforme sobre essa entidade. Chazot (2006) a define como o aumento sustentado da PA durante a sessão de diálise até seu final e que é caracterizada por valores crescentes que terminam superando os registros aferidos no início do procedimento dialítico. Esses pesquisadores consideram que não é suficiente conceituá-la baseando-se apenas em padrões numéricos (p.ex. 140 x 90 mmHg, pré HD e 130 x 80 mmHg pós HD) e que a repetição do fenômeno deve alertar o nefrologista para essa possibilidade. O paciente pode ser normotenso ao início da hemodiálise e tornar-se hipertenso durante e no final da HD. Como também, pode já ser hipertenso e apresentar aumento da PA durante o transcurso da HD e/ou na ocasião em que se desconecta o paciente do rim artificial. Esse aumento da PA pode ser muito severo a ponto de atingir características de crise hipertensiva. É interessante observar que a hipertensão arterial intradialítica pode ocorrer em pacientes que iniciam tratamento dialítico, como também naqueles que já se encontram há muito tempo (meses e anos) em tratamento hemodialítico.

#### 1.4.2 Prevalência

A prevalência da hipertensão arterial intradialítica não tem sido pesquisada em amostras populacionais de grande tamanho, provavelmente pela falta de consenso em torno de definição apropriada.

A frequência de HID é calculada em torno de 10% entre os pacientes em acompanhamento hemodialítico. Analisando um estudo de coorte, de duas semanas de duração, AMERLING *et al.* (1995) encontraram um percentual de prevalência de 8% e, segundo a experiência de MEES (2009), o fenômeno ocorre na faixa de 5-15% dos pacientes que se submetem a HD. Muito recentemente, através de um grande estudo de coorte, foi encontrado percentual de 12.2% (INRIG *et al.*, 2009).

#### 1.4.3 Prognóstico

Pesquisadores de HID relatam que há uma tendência em considerar que a sobrevida do paciente em diálise seja influenciada pelo aumento repetido da PA durante a HD. Há uma publicação relato que demonstra relação entre o aumento do risco de mortalidade e os valores da PA sistólica e diastólica (pós hemodiálise), quando essas cifras foram superiores a 180mmHg e 90mmHg, respectivamente (ZAGER *et al.*, 1998).

Há registro na literatura de aumento no risco de hospitalizações e óbitos em pacientes que apresentam aumentos da PA ao redor de 10% durante as sessões de HD (INRIG *et al.*, 2007). Mesmo quando esses pacientes não atingem níveis de hipertensão, o significado prognóstico pode ser igual ao dos pacientes que têm função cardíaca normal. Igual situação foi, recentemente, confirmada, através de um ensaio clínico que encontrou aumento do risco de óbito não somente em pacientes que apresentavam elevações de 10% da PA intradialítica, como também naqueles que apresentavam valores de PA, pré diálise, de  $\leq 120$ mmHg (INRIG *et al.*, 2009).

Diante dessas indefinições no que se refere a conceituação, diagnóstico e prognóstico da HID, torna-se necessário dar prosseguimento às investigações sobre os mecanismos fisiológicos que controlam e regulam a PA durante a hemodiálise.

## 2 OBJETIVO

### 2.1 Geral

Estudar as alterações fisiológicas, cardiovasculares e neuro-hormonais e suas correlações com as mudanças da pressão arterial durante a hemodiálise, em pacientes com insuficiência renal crônica.

### 2.2 Específicos

Estudar as variações de volume plasmático (VP) provocadas pela ultrafiltração (UF) e sua relação com as mudanças da pressão arterial, pré e pós hemodiálise (HD), nos pacientes dos grupos A e B desta pesquisa.

Avaliar as variações do débito cardíaco (DC) e sua correlação com as mudanças da pressão arterial, durante a HD, nos pacientes dos grupos A e B desta pesquisa.

Aferir as mudanças da resistência vascular sistêmica (RVS) e sua relação com as mudanças da pressão arterial, durante a HD, nos pacientes dos grupos A e B desta pesquisa.

Avaliar a relação entre as alterações da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP) e as mudanças da pressão arterial, durante a HD, nos pacientes dos grupos A e B desta pesquisa.

Avaliar a disfunção endotelial e sua relação com as mudanças da pressão arterial pré e pós HD, nos pacientes dos grupos A e B desta pesquisa.

## 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 3.1 População Avaliada

Pacientes do sexo masculino e feminino, com idade entre 18 e 70 anos, procedentes do Estado do Ceará, com insuficiência renal crônica terminal e hipertensão arterial, (grupo A) diagnosticados segundo a classificação internacional publicados no site da National Kidney Foundation (Kdoqi Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive agents in Chronic Kidney Diseases) que define como critérios os valores pré diálise e pós diálise de  $\geq 140/90$  mmHg e de  $\geq 130/80$  mmHg, respectivamente.

### 3.2 Local de Estudo

Para o desenvolvimento do estudo e seguimento dos pacientes, foi criada uma sala individual de hemodiálise, destinada especificamente para a experimentação clínica, localizada no Laboratório de Investigação Clínica Professor Eduardo Moacyr Krieger, do Serviço de Cardiologia da Faculdade de Medicina do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC). Nessa sala, instalou-se uma máquina de rim artificial, sistema de água com tratamento por osmose reversa, poltrona de hemodiálise, aparelhos automáticos para aferição da pressão arterial sistólica, diastólica, pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca, e oximetria digital. Completavam as instalações médicas um aparelho de eco-cardiograma uni-bi-dimensional doppler e outro aparelho Holter. Os experimentos clínicos e complementares foram realizados no período de 07:00 hs a 13:00hs, na sala acima mencionada, durante todo o período da pesquisa.



O atendimento dos pacientes foi realizado pelo pesquisador principal com a colaboração de cardiologistas, internos dos serviços de cardiologia e nefrologia, enfermeiras, auxiliares de enfermagem, farmacêutica, do HUWC-UFC.

A pesquisa contou com o apoio logístico do Serviço de Cardiologia, do Serviço de Nefrologia do HUWC e da Unidade de Farmacologia Clínica da UFC (UNIFAC).

### **3.3 Tipo de Estudo**

Estudo clínico, observacional.

### **3.4 Tempo de Estudo**

Os pacientes foram recrutados da Unidade de Hemodiálise do HUWC-UFC que, na época, contava com 80 pacientes. De outubro de 2007 a fevereiro de 2008, foram escolhidos 38 pacientes que tiveram sua PA avaliada durante a HD, através do aparelho de monitorização automatizada da marca GE, Dinamap Pro 100, Blood Pressure Machine 2000. Posteriormente, foram excluídos 17 pacientes. O estudo definitivo foi desenvolvido com 21 pacientes, no período de março a julho de 2008.

### **3.5 Critérios de Inclusão**

Foram selecionados, inicialmente, 38 pacientes da Unidade de Hemodiálise do HUWC- UFC, de sexo masculino e feminino, procedentes do Ceará, com idade variando de 18 a 70 anos e diagnóstico definido de insuficiência renal crônica terminal. Desse total, 17 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Assim, 21 pacientes passaram a constituir a amostra populacional

definitiva com a qual se realizou o estudo. Dos 21 pacientes, 10 apresentaram elevação da PA durante a hemodiálise e passaram a representar o grupo A enquanto 11 pacientes tiveram redução da PA durante o tratamento dialítico, tendo recebido a denominação de grupo B.

### **3.6 Critérios de Exclusão**

Pacientes em uso de drogas hipotensoras que interferissem na atividade do SNS, na atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (iECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (rA2), betabloqueadores, alfabloqueadores centrais e periféricos, simpaticolíticos de ação central;

Pacientes que apresentassem quadro de infecção sistêmica durante a realização da hemodiálise;

Pacientes que apresentassem angina pectoris ou infarto do miocárdio durante a hemodiálise;

Pacientes com freqüentes episódios de hipotensão grave durante a hemodiálise;

Paciente com insuficiência cardíaca grave, classe 4;

Pacientes com insuficiência respiratória crônica agudizada;

Pacientes com insuficiência hepática grave;

Pacientes com diabetes mellitus.

### **3.7 Rotina da população de pacientes em hemodiálise antes da seleção da amostra para a pesquisa**

Os pacientes da Unidade de Hemodiálise do HUWC- UFC, de onde foi selecionada a amostra populacional desta pesquisa, vinham realizando tratamento de hemodiálise crônica, há mais de três meses, à época em que começaram a ser

avaliados, submetendo-se a quatro horas de diálise por sessão, ou seja, a três hemodiálises por semana, totalizando doze horas semanais, sob acompanhamento de equipe multidisciplinar integrada por médicos, enfermeiras, auxiliares de enfermagem, nutricionista, assistente social e psicóloga.

A avaliação dos pacientes em tratamento dialítico obedecia à seguinte rotina: avaliações clínicas mensais; avaliações laboratoriais mensais (hematócrito, hemoglobina, cálcio sérico, potássio sérico, fósforo sérico, albumina sérica, antígeno HBs-Ag e anticorpo anti-HVC); avaliações laboratoriais trimestrais (índice de saturação da transferrina, ferritina sérica, captação total do ferro sérico, captação latente do ferro sérico e ferro sérico); avaliações laboratoriais semestrais (detecção do anticorpo anti-HIV, dosagem do paratormônio (PTH); avaliações laboratoriais anuais: determinação sérica de alumínio; e, avaliações de imagem quando necessárias.

Os cuidados médicos com esses pacientes incluíam medicamentos de uso contínuo: drogas hipotensoras, ferro endovenoso, eritropoetina recombinante (subcutânea), cálcio oral ou endovenoso, quelantes de fósforo; vacinação contra o vírus hepatite B; prescrição de dieta com valor calórico total de 30-35 cal/kg/dia, normo-protéica, normo-glicídica e hipolipídica; ingestão de sal preconizada de 1 a 2 gramas/dia.

Os procedimentos prévios à diálise e intradialíticos desses pacientes obedeceram a padrões convencionais:

As fístulas arterio-venosas utilizadas nesses pacientes proporcionaram fluxo sanguíneo, aferido pela bomba de sangue do rim artificial, de 400 ml/min e o fluxo do dialisato foi regulado para fornecer ao paciente um volume de 500 ml/min de água, durante as quatro horas de tratamento dialítico;

Antes da diálise, os pacientes eram submetidos a processo de anticoagulação com heparina, via endovenosa. As agulhas utilizadas para as punções do acesso vascular são de número 16, marca Bencton Dickinson (BD) fabricação nacional;

As máquinas de rim artificial utilizadas para o tratamento dialítico eram da marca Althin System1000 e os dialisadores utilizados, capilares de fibra oca da marca Fresenius, superfície de 1.7 m<sup>2</sup> e 1.8 m<sup>2</sup>. As soluções de hemodiálise usadas têm composição padronizada de eletrólitos, ácidos e álcalis: solução ácida, volume 5 litros, contendo, sódio (Na<sup>+</sup>), 138 mEq/L, cálcio (Ca<sup>++</sup>), 3.5 mEq/L, potássio (K<sup>+</sup>), 2.0 mEq/L, magnésio (Mg<sup>+</sup>), 1 mEq/l, bicarbonato de sódio, 32 mEq/L; solução básica, volume de 5 litros, com a mesma composição eletrolítica e ácido-básica. A água utilizada para realização da HD na Unidade de Hemodiálise do HUWC-UFC é previamente tratada por sistema de osmose reversa marca Culligan SDS, Single Dialysis System.

### **3.8 Seleção dos Pacientes para a Realização do Estudo**

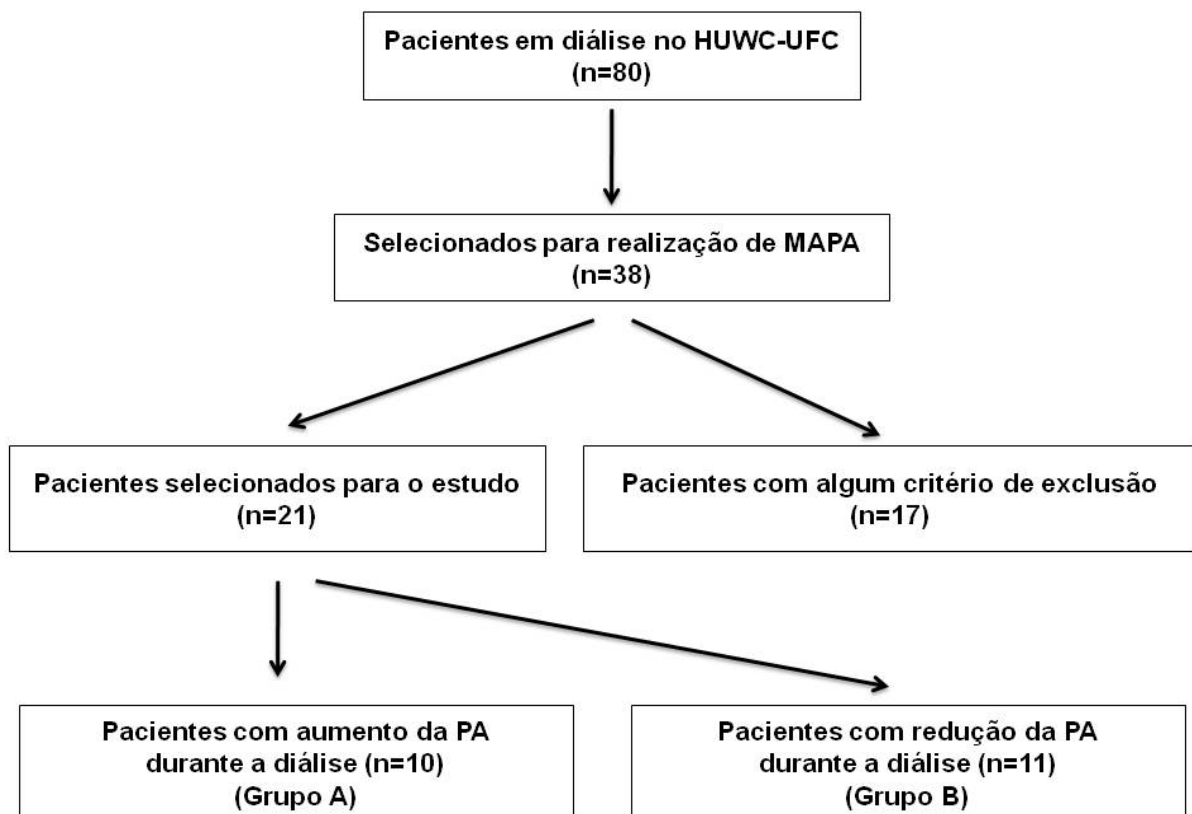
Dentre os 80 pacientes renais crônicos da Unidade de Hemodiálise do HUWC-UFC, foram, inicialmente, avaliados 38 indivíduos para registro dos valores da pressão arterial sistólica, diastólica e média de cada paciente, através de utilização, individual, de aparelho automático de monitorização ambulatorial (MAPA), do início ao fim de sessão de HD.

Cada paciente teve seus registros de PA detectados, a intervalos de quinze minutos, completando um total de dezesseis avaliações em cada sessão de HD, com a finalidade de verificar se havia mudanças da PA durante a HD. Entre os 38 pacientes que se submeteram ao monitoramento da MAPA, identificou-se que alguns apresentavam elevação e outros, redução da PA, durante a HD. Dos 38 pacientes iniciais, 17 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, enquanto 21, que atendiam aos critérios de inclusão, passaram a constituir a amostra para continuidade do estudo.

#### **3.8.1 Tamanho da amostra definitiva**

Dos 21 pacientes escolhidos para o estudo definitivo, verificou-se que, 10 apresentaram aumento da pressão arterial quando se comparavam os valores

basais com os valores registrados após o término da HD. Esse grupo foi denominado grupo A. Os outros 11 pacientes apresentaram diminuição dos valores da pressão arterial, ao se utilizaram os mesmos critérios de avaliação do grupo A, e passaram a integrar o grupo controle, denominado grupo B. A figura abaixo resume o procedimento de seleção dos pacientes incluídos no estudo.



**Figura 1- Procedimento de seleção de pacientes para o estudo clínico**

### **3.9 Descrição do dia do Experimento Clínico com cada Paciente**

Dez dias antes da data marcada para o início do experimento clínico, foram retiradas as drogas antihipertensivas dos pacientes: inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (inibidores da ECA), bloqueadores dos receptores da

angiotensina II (iRAII), beta e alfa bloqueadores, simpaticolíticos. Cada paciente selecionado foi submetido a uma única experiência de investigação clínica, associada à realização de exames complementares. A experiência constou da realização de uma sessão de hemodiálise, com avaliação, antes, durante e depois do procedimento dialítico, de parâmetros hemodinâmicos cardiovasculares e neuro-endócrinos, mencionados nos objetivos desta pesquisa. No dia do experimento clínico, antes da realização da hemodiálise, cada paciente era pesado, calculando-se a superfície e o índice de massa corporal. A seguir, era encaminhado para a sala destinada ao Holter, do Serviço de Cardiologia do HUWC-UFC. Após a colocação do aparelho, os dados de identificação do paciente (nome, sexo, idade, naturalidade, procedência, nº do prontuário) eram transferidos para o computador instalado nessa sala. Logo depois, o paciente era encaminhado para a sala de HD individual, localizada no Laboratório de Investigação Clínica Prof. Eduardo Moacyr Krieger, no HUWC da UFC.

Ao entrar na sala, o paciente era convidado a sentar-se na cadeira de hemodiálise e permanecia em repouso durante dez minutos. Em seguida, a intervalos de cinco minutos, procedia-se a avaliações da PA que passaram a ser consideradas basais. O cardioscópio (monitor) que aferiu a PA, frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio durante a HD, é da marca Dixtal da Biomédica - DX20.

Os valores dos registros da PA durante a HD eram anotados na ficha clínica individual de cada paciente. Após as três primeiras determinações basais, a PA era aferida a cada 15 minutos, do início ao fim da HD. Após o término da diálise, verificava-se a PA dos pacientes, a intervalos de 5 minutos, em 3 ocasiões. Dessa forma, realizava-se um total de 23 registros de PA, antes, durante e após a HD. Paralelamente, era aferida, continuamente, a frequência cardíaca (FC) do paciente. A monitorização da saturação periférica de oxigênio era mantida durante todo o processo dialítico.

Após a verificação da normalidade da água utilizada durante a diálise, previamente tratada pelo sistema de osmose reversa da marca Culligan SDS, Single Dialysis System, preparava-se a solução de HD com a seguinte composição: Na<sup>+</sup>,

138 mEq/L,  $\text{Cl}^-$ , 100 mEq/L,  $\text{Ca}^{++}$ , 3.5 mEq/L,  $\text{K}^+$ , 1.5 mEq/L, bicarbonato de sódio, 32 mEq/L.

Antes da HD, fazia-se um *check-list* de diversos procedimentos técnicos: desinfecção química, desinfecção bacteriana, avaliação da condutividade da solução, avaliação da pressão transmembrana da máquina, aferição da ultrafiltração desejada. O rim artificial usado é da marca Gambro modelo AKS 95.

Logo depois, procedia-se à punção da fístula artério-venosa, com duas agulhas número 16, marca BD. Nesse momento, uma farmacêutica do laboratório central do HUWC-UFC, retirava 10 ml de sangue total, para as dosagens de endotelina-1, nitritos e nitratos e peptídeo natriurético (BNP). Concomitantemente, eram recolhidos, em outro tubo, 10 ml de sangue total para dosagens de adrenalina, noradrenalina, dopamina. Em outro tubo, eram colhidos 10 ml de sangue total para as dosagens de hematócrito (Ht), hemoglobina, (Hb), uréia (Ur), creatinina (Cr), albumina (Alb), reserva alcalina (RA),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Mg}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , cálcio iônico (Cai). Os tubos eram, então, colocados em um isopor com gelo e transportados para o Laboratório Central do HUWC, para serem centrifugados durante 15 minutos a 3000 rpm a 4-5°C (centrífuga refrigerada). De um dos tubos de 10 ml separava-se o soro para os exames hematológicos e bioquímicos, realizados no mesmo laboratório. Das duas amostras de 10 ml restantes, uma servia para a preparação de alíquotas de 500 microlitros de plasma, para as dosagens de endotelina<sup>1</sup>, nitritos e nitratos, BNP; e a outra, para a preparação de alíquotas de 500 microlitros destinadas às dosagens de adrenalina, noradrenalina e dopamina. Os tubos de Eppendorf eram identificados com as iniciais do paciente, data da coleta, momento da coleta, (tubos pré e pós hemodiálise de cada alíquota). Logo a seguir, eram armazenadas em freezer a -70°C.

Antes da HD, procedia-se ao primeiro ecocardiograma. Após heparinização individualizada para cada paciente, dava-se início à hemodiálise.

Através dos ecocardiogramas repetidos a intervalos de hora em hora, até o final do procedimento dialítico, registravam-se os principais parâmetros anatômicos e hemodinâmicos que visavam a obter os dados do débito cardíaco (DC) e da

resistência vascular sistêmica (RVS) e sua relação com as mudanças da pressão arterial durante a hemodiálise.

A atividade do SNA (SNS, SNP) foi avaliada pelo registro dos batimentos cardíacos e, por consequência, da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), através do Holter, com posterior análise espectral dos dados fornecidos pela VFC no domínio da frequência. O estudo da atividade do SNA foi complementado com cálculos estatísticos das avaliações da VFC para obter-se os resultados no domínio do tempo.

As variações de volume resultantes da ultrafiltração promovida pela hemodiálise foram calculadas pelas mudanças do peso dos pacientes, tomando-se como parâmetros os valores pré e pós hemodiálise. Entre os dados hemodinâmicos fornecidos pelo ecocardiograma, o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) auxiliou a estimar o volume plasmático dos pacientes estudados, pré e pós hemodiálise. O BNP, da mesma forma, complementou a avaliação do volume plasmático dos pacientes da pesquisa, pré e pós hemodiálise.

A função endotelial foi avaliada pelas dosagens da endotelina-1 e de nitritos, pré e pós HD.

A área de superfície corporal (ASC), pré e pós hemodiálise foi calculada pela fórmula:

$$SC(m^2) = 0,007184 \times [altura(cm)]^{0,725} \times [peso(kg)]^{0,425}.$$

O índice de massa corporal (IMC), pré e pós hemodiálise, foi calculado através da fórmula:

$$IMC (kg/m^2) = peso / [altura (m)]^2, \text{ considerando-se adequado o IMC entre } (18,5 \text{ a } 24,9 \text{ Kg/m}^2)$$

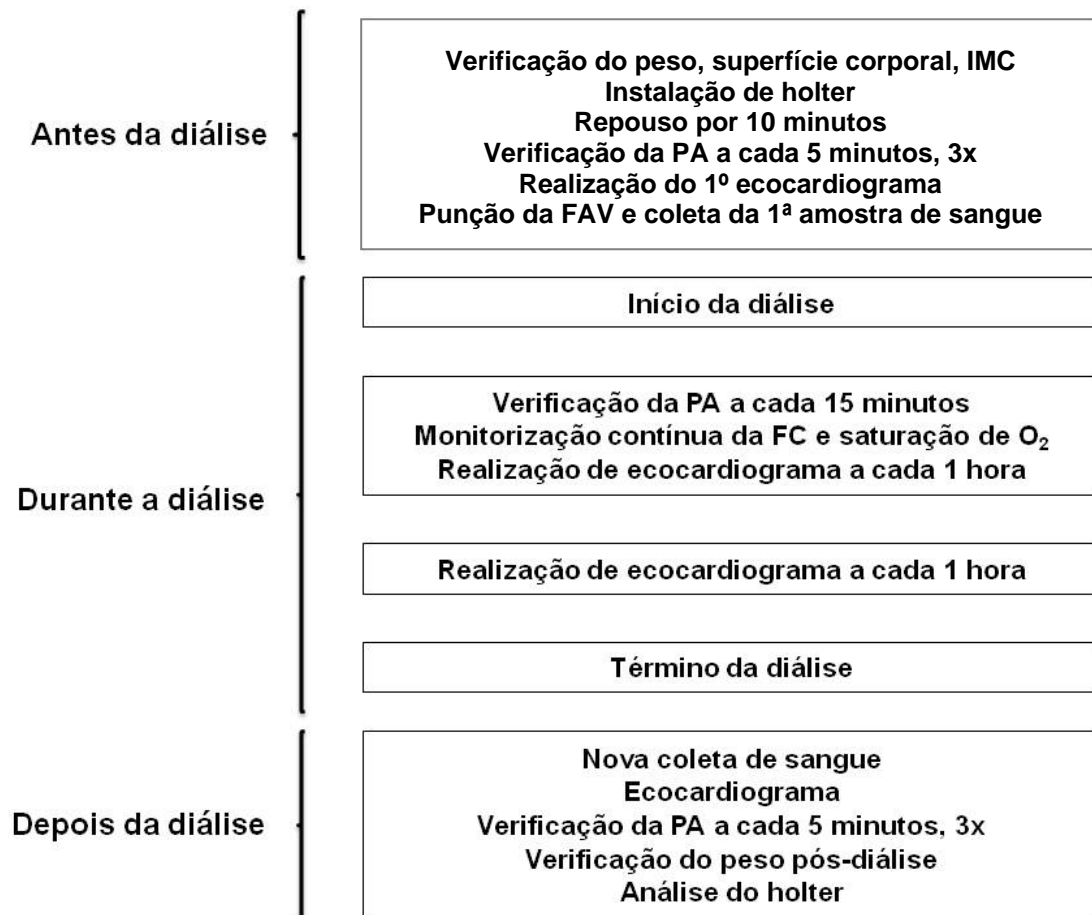
Terminada a hemodiálise, antes de retirar as agulhas de punção, procedia-se a nova coleta de sangue, identificando-se os 3 tubos de 10 ml de sangue total destinados às dosagens hematológicas, bioquímicas e hormonais já



mencionadas anteriormente. Em seguida, desligava-se o paciente do rim artificial; realizava-se o último ecocardiograma; retirava-se o Holter; media-se três vezes a PA, a intervalos de 5 minutos; e, finalmente, verificava-se o peso do paciente.

Após a hemodiálise, um *software* instalado no computador da sala destinada ao Holter, interpretava os registros da variabilidade da frequência cardíaca identificados durante a hemodiálise. Posteriormente, uma equipe de engenheiros biomédicos realizou análise espectral da VFC no domínio da frequência e utilizou cálculos estatísticos para interpretar a VFC, no domínio do tempo.

Um resumo do experimento realizado pode ser visto na Figura 2.



**Figura 2- Resumo do dia do experimento clínico em cada paciente**

### 3.10 Exames Complementares

#### 3.10.1 Ecocardiograma

O ecocardiograma uni e bidimensional e a avaliação do fluxo sanguíneo, através do sistema Doppler, foi realizado com aparelho da marca HDI Philips e transdutor de 2-4 MHZ, por um único membro da equipe de ecocardiografia do Serviço de Cardiologia do HUWC. Os pacientes foram examinados na cadeira de HD, em decúbito dorsal e decúbito lateral esquerdo. Um exame foi realizado momentos antes do início da HD, outros três durante a diálise e um no final da hemodiálise. As medidas ecocardiográficas avaliadas foram:

- Função sistólica do ventrículo esquerdo (FSVE) aferida pelo cálculo da fração de ejeção (FEVE) e da fração de encurtamento sistólico (delta D). A FEVE foi considerada normal quando > 55%, e foi calculada a partir dos volumes do VE e expressa pela fórmula  $FE = K (VDF - VSF) / VDF$ . O VDF é o volume diastólico final do VE e o VSF é o volume sistólico final do VE (método de Teicholz).

- A fração de encurtamento sistólico foi interpretada como normal quando acima de 28% e foi calculada pela fórmula:  $D = [(diâmetro diastólico do VE - diâmetro sistólico do VE) / diâmetro diastólico do VE]$ .

- Função diastólica, por medidas do fluxo diastólico mitral, das velocidades E, da relação E/A, tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (TRIV, VSVE) em cm e avaliação da cinética do ventrículo.

Valores normais de referência:

Volume sistólico, 54 a 99 ml

Volume sistólico final do ventrículo esquerdo: 18 a 57 ml

Volume diastólico final do ventrículo esquerdo: 73 a 156 ml

Fração de ejeção (Teicholz): >55%

O débito cardíaco foi calculado por intermédio da fórmula:

$$DC \text{ (l/min)} = \frac{VS \times FC}{1000}$$

A resistência vascular sistêmica foi determinada usando as seguintes equações:

$$PAM \text{ (mmHg)} = \frac{(PAS+2PAD)}{3}$$

$$VS(\text{ml}) = \frac{AoTVI \times \pi Ao^2}{4}$$

$$DC \text{ (l/min)} = \frac{VS \times FC}{1000}$$

$$RVS = \frac{PAM}{DC}$$

### 3.10.2 Exames laboratoriais

#### 3.10.2.1 Avaliação bioquímica

Os exames bioquímicos deste experimento foram realizados no Laboratório Central de Análises Clínicas do HUWC-UFC, que forneceu as informações relativas aos procedimentos e métodos utilizados na avaliação bioquímica, abaixo descritos:

- Dosagem de ureia, pelo método Ensaio Cinético UV/Roche-Hitachi 917. Valores de referência: 10 a 50mg/dL.

- Dosagem de creatinina, pelo método Ensaio Cinético Enzimático / Roche - Hitachi 917. Valores de referência: homens, 0,7 a 1,2 mg/L e mulheres, de 0,5 a 0,9 mg/dL.

- Dosagem de albumina, pelo método Roche Tina-Quant/Roche - Hitachi 917. Valores de referência: 3,5 a 5,2 mg/dL.
- Dosagem de sódio, pelo método Eletrodo Íon-Seletivo. Valores de referência 135 - 145 mEq/L.
- Dosagem de potássio, pelo método Eletrodo Íon-Seletivo. Valores de referência: 3,5 - 5,0 mg/dL.
- Dosagem de cloro, pelo método Colorimétrico (Íons Mercúricos) Automatizado. Valores de referência: 98–106 mEq/L.
- Dosagem de cálcio iônico, pelo método Eletrodo Íon-Seletivo. Valores de referência: 1,20 - 1,38 mEq/L.
- Dosagem de cálcio total pelo método Teste Colorimétrico com determinação de ponto final. Roche-Hitachi 917. Valores de referência: 8,6 - 10,2 mg/dL.
- Dosagem da reserva alcalina pelo método Ensaio Colorimétrico Enzimático. Roche Hitachi 917. Valores de referência: 21-28 mEq/L.
- Dosagem de hematócrito, pelo método Automação CELL-DYN 3700-3200. Valores de referência: homens, 40-54 % e mulheres, 36-45%.
- Dosagem de hemoglobina, pelo método Automação CELL-DYN 3700-3200. Valores de referência: homens, 13,5 a 18.0 g/dl e mulheres, 11,5 a 15,5 g/dl.

### 3.10.3 Avaliação hormonal

A avaliação da endotelina-1 e dos nitritos plasmáticos deste experimento foi realizada no Laboratório de Biomedicina (IBIMED), que forneceu as informações relativas aos procedimentos e métodos dessa avaliação, abaixo descritos:

### 3.10.3.1 Dosagem plasmática da endotelina-1

A dosagem de endotelina-1 foi feita pela técnica de ELISA, utilizando um Kit da R&D Systems, Minneapolis, EUA. Após serem descongeladas, as amostras de plasma foram diluídas em solvente de extração (acetona, ácido hidrocloreto e água) e centrifugadas. O material sobrenadante foi secado em centrífuga evaporadora por 6 horas e o ensaio realizado imediatamente após este processo. Os reagentes foram adicionados de acordo com a metodologia descrita no Kit pelos fabricantes, seguido da leitura em ELISA a 450nm. Os resultados foram expressos em pg/mL.

### 3.10.3.2 Dosagem de nitritos - reação de Griess

A produção de nitritos (NT) é obtida através da determinação do conteúdo total de nitritos na mucosa gástrica, através da concentração total, determinada por espectrofotometria pela reação de Griess. Utilizam-se placas de 96 poços e fazem-se as determinações em duplicata. Coloca-se 50  $\mu$ L da amostra experimental em cada poço. Uma série de diluições da curva padrão de referência de  $\text{ON}^-_2$  (80  $\mu$ mol, 40  $\mu$ mol, 20  $\mu$ mol, 10  $\mu$ mol, 5  $\mu$ mol, 2,5  $\mu$ mol, 1,25  $\mu$ mol e 0,625  $\mu$ mol) é preparada, e 50  $\mu$ L do padrão é colocado em uma segunda placa de 96 poços em duplicata. A seguir, são colocados 50  $\mu$ L de solução de sulfanilamida em cada poço de ambas as placas e incubados por 10 minutos à temperatura ambiente e protegidos da luz. Após o período de incubação, adicionam-se 50  $\mu$ L de uma solução de dicloreto de N-1-naftiletilenodiamina e incuba-se, novamente, nas mesmas condições anteriores. A coloração púrpura/magenta aparece imediatamente e é medida em leitor de placas com filtro entre 520-550 nm. Os valores obtidos para as amostras experimentais são comparados com os obtidos para a curva padrão.

### 3.10.3.3 Dosagem do peptídeo natriurético cerebral (BNP)

A avaliação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) deste experimento foi realizada no Laboratório Clementino Fraga - Fortaleza, que forneceu as informações relativas aos procedimentos e métodos dessa avaliação.

O ensaio AXSYM BNP é um imunoenensaio enzimático por micropartículas (MEIA) para a determinação quantitativa do peptídeo natriurético humano tipo - B (BNP) em plasma humano obtido com EDTA (no sistema AXSYM). Os valores de BNP são utilizados para auxiliar no diagnóstico, na avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca e no aumento do volume plasmático.

O princípio do método de ensaio AXSYM BNP é baseado na tecnologia de imunoenensaio enzimático por micropartículas (MEIA). Os AXSYM BNP reagentes e as amostras são pipetadas na seguinte seqüência:

a) A amostra e todos os AXSYM BNP reagentes necessários para um teste são pipetados pela sonda de amostragem em várias cavidades de um recipiente de reação (RR);

b) Uma mistura de reação é formada combinando a amostra e as micropartículas revestidas de anticorpo monoclonal anti-BNP na cavidade de amostra RR;

c) Quando o antígeno BNP humano está presente na amostra, este se liga às micropartículas, formando complexos antígeno-anticorpo nas micropartículas;

d) O conjugado anti-BNP monoclonal fosfatase alcalina é pipetado em uma segunda cavidade do RR;

e) O BNP tampão de lavagem é pipetado em uma terceira cavidade do RR.

O RR é imediatamente transferido ao centro de processamento. Pipetagens adicionais são realizadas nesse centro pela sonda de processamento;

Centro de processamento:

a) Uma alíquota da mistura de reação, contendo o complexo antígeno-anticorpo ligado às micropartículas, é transferida à célula matriz. As micropartículas ligam-se irreversivelmente à matriz de fibra de vidro;

b) A célula matriz é lavada para remover materiais não ligados às micropartículas;

c) O conjugado Anti-BNP fosfatase alcalina é dispensado na célula matriz. As micropartículas ligam-se irreversivelmente à matriz de fibra de vidro;

d) A célula matriz é lavada para remover materiais não ligados às micropartículas;

e) O conjugado Anti-BNP: fosfatase alcalina é dispensado na célula matriz e liga-se aos complexos antígeno-anticorpo;

f) A célula matriz é lavada para remover o conjugado não ligado às micropartículas.

g) O substrato, 4-metilumbeliferil fosfato (MUP), é adicionado à célula matriz. O conjugado marcado com fosfatase alcalina catalisa a remoção de um grupo fosfato do substrato, produzindo o produto fluorescente, 4-metilumbeliferona. Esse produto fluorescente é medido pelo sistema óptico MEIA.

#### 3.10.3.4 Dosagem das catecolaminas

A avaliação das catecolaminas deste experimento foi realizada no Instituto Hermes Pardini-Belo Horizonte, por intermédio do Laboratório Clementino Fraga-Fortaleza. O Laboratório Pardini forneceu as informações relativas aos procedimentos e métodos dessa avaliação.

No método utilizado para dosagem de catecolaminas, as catecolaminas são extraídas da matriz de plasma por adsorção em alumina sem ajuste de pH inicial. Após três lavagens da coluna com tampão adequado, as catecolaminas são eluídas da coluna. Injetam-se 30 mL do eluato obtido, no equipamento, usando uma coluna de fase reversa.

A dosagem é processada utilizando-se um detector eletroquímico e através de um potencial de 600 mV. O analito é oxidado e a corrente gerada é amplificada formando o sinal cromatográfico.

### 3.10.4 Avaliação da atividade do sistema nervoso autônomo: simpático e parassimpático

Nesta pesquisa, o estudo da atividade do sistema nervoso autônomo, (simpático e parassimpático) foi feito, inicialmente, através do monitoramento contínuo dos batimentos cardíacos, por intermédio de aparelho Holter (Ho), com a finalidade de registrar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

O registro contínuo dos batimentos cardíacos e a representação gráfica dos intervalos RR normais em relação ao tempo (tacograma) foram decompostos em ondas mais simples, por meio de algoritmos matemáticos, como a transformação rápida de Fourier ou o modelo auto-regressivo. Esse processo, denominado análise espectral, permitiu decompor o sinal eletrocardiográfico em diferentes componentes de frequência, ou seja, nas bandas de frequência. A unidade de frequência utilizada foi o Hertz, que equivale a um ciclo por segundo.

Existem, basicamente, dois métodos lineares de análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC): análise espectral no domínio da frequência e análise da VFC no domínio do tempo, realizada por intermédio de cálculos estatísticos. Nesta pesquisa, a VFC no domínio da frequência, foi avaliada por meio de medidas de unidades de frequência expressadas em Hertz: as bandas de baixa frequência (BF), alta frequência (AF) e a razão das bandas de baixa e alta frequência (BF/AF). Foram analisadas:

- a) a banda de baixa frequência (AF), que oscila a uma frequência de 0,04 a 0,15 Hertz;
- b) a banda de alta frequência (BF) que oscila entre 0,15 e 0,4 Hertz.
- c) a razão baixa frequência/alta frequência (BF/AF) é considerada normal até o valor de 1.

No domínio do tempo, os índices da VFC, calculados por meio de métodos estatísticos, foram divididos em: índices baseados na medida dos intervalos RR individualmente (SDNN, SADNN) e índices baseados na comparação



entre dois intervalos RR adjacentes (pNN50 e rMSSD). Ambos índices foram expressos em unidades de tempo (milissegundos).

Finalmente, membros integrantes da pesquisa, cardiologista e engenheiros biomédicos fizeram a interpretação dos dados da VFC no domínio da frequência e no domínio do tempo.

### **3.11 Análise Estatística**

Quando as distribuições de duas variáveis contínuas eram aproximadamente normais, as médias dessas distribuições foram comparadas através do Teste t Student. Por outro lado, quando essas distribuições não eram aproximadamente normais, as mesmas foram comparadas através do Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon. Proporções foram comparadas através do Teste Exato de Fisher. Médias, distribuições e proporções foram consideradas significativamente diferentes quando o valor-p foi menor que 5%.

Durante a hemodiálise, a evolução das variáveis - Débito Cardíaco, Resistência Vascular Sistêmica, TVI, Volume Sistólico, Frequência Cardíaca, Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE), Volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE), Fração de ejeção (FE) e Razão Baixa Frequência/Alta frequência (BF/AF) - dos dois grupos foi comparada através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório. Nestes modelos, a variável Grupo informa se os grupos são ou não significativamente diferentes, independente da variação temporal; a variável Tempo informa se a variação ao longo do tempo é ou não significativa, independente do grupo; a variável Grupo.Tempo informa se a velocidade de variação dos dois grupos ao longo do tempo é ou não significativamente diferente. Uma variável foi considerada como tendo contribuído significativamente para diferenciar os grupos quando o valor-p do respectivo coeficiente de regressão foi menor que 5%. Intervalos de confiança de 95% dos coeficientes de regressão foram estimados para se avaliar o espectro de variação de uma variável na discriminação dos dois grupos.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Análise Descritiva da Amostra

#### 4.1.1 Dados demográficos e características individuais

Os dados demográficos e as características individuais dos 21 pacientes estudados são mostrados na tabela 1. Dez pacientes do grupo A, em que PA aumentou e 11 pacientes do grupo B em que a PA diminuiu durante a HD. Todos os pacientes dos dois grupos pesquisados eram de cor não branca, com média de idade de  $39 \pm 3,7$  anos no grupo A, e de  $43 \pm 4,9$  anos no grupo B. O grupo A era constituído por 80% de pacientes do sexo masculino e 20% do sexo feminino; o grupo B, por 45% de pacientes do sexo masculino e 54% do sexo feminino. A média de altura no grupo A era de 166 cm e no grupo B, de 166 cm. A média do peso corporal do grupo A, antes da HD, era de  $55 \text{ Kg} \pm 2,0$  e no grupo B, de  $58 \text{ Kg} \pm 2,4$ . A média da área de superfície corporal no grupo A era de  $1.5 \text{ m}^2 \pm 0.06$  e, no grupo B, de  $1.6 \text{ m}^2 \pm 0,04$ . A média do índice de massa corporal no grupo A era de  $21,8 \pm 0,72$  e, no grupo B, de  $21,8 \pm 0,73$ . O tempo médio de tratamento em HD, do grupo A, era de 72 meses e do grupo B, de 71 meses.

**Tabela 1- Dados demográficos e características individuais dos pacientes do grupo A, (n=10), em que a pressão arterial média aumentou e dos pacientes do grupo B (n=11), em que a pressão arterial média não aumentou, durante a hemodiálise**

Características	Grupo B		Grupo A		Valor-p
	Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
Sexo					
<i>Masculino</i>	45,4%	-	80%	-	
<i>Feminino</i>	54,6%	-	20%	-	0,183
Idade (anos)	43	4,9	39	3,7	0,503
Área da superfície corporal (m <sup>2</sup> )	1,6	0,04	1,5	0,06	0,305
Altura (cm)	1,6	0,03	1,6	0,03	0,568
Peso, pré-hemodiálise (Kg)	58	2,4	55	2,0	0,349
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ), pré-hemodiálise	21,8	0,73	21,3	0,72	0,610
Tempo de hemodiálise (meses)	71	11	72	14	0,931

#### 4.1.2 Valores basais das variáveis dos pacientes dos grupos A e B

Os resultados dos valores basais das variáveis estudadas nos grupos A e B são mostrados na tabela 2. Reunimos nessa tabela informações das variáveis hemodinâmicas, laboratoriais, as relativas ao sistema nervoso autônomo e as referentes aos hormônios vasoativos. Esses resultados basais já constam, como veremos mais adiante nos gráficos que descrevem a comparação dos dois grupos durante a hemodiálise, através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório.

**Tabela 2- Valores basais: hemodinâmicos, laboratoriais, da variabilidade da frequência cardíaca, substâncias vasoativas hormonais, dos pacientes dos grupos A e B**

Variável	Grupo A (N=10)		Grupo B (N=11)	
	Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão
PAM (mmHg)	108	10	114	19
PAS (mmHg)	141	17	153	24
PAD (mmHg)	88	9,3	91	19
FC (B/min.)	87	21	88	15
VDFVE (ml)	140	46	135	45
VSFVE (ml)	68	22	67	27
FE (%)	48	18	51	8
DC (ml)	5074	1238	5813	2073
RVS (unid. Wood)	21	4,5	21	8,1
Albumina (g/dl)	4,1	0,40	4,0	0,44
Hematócrito (%)	32,8	7,9	32,3	5,8
ET-1 (pg/dl)	10,8	2,3	11,1	1,5
Nitritos (pg/dl)	86,3	18,9	84,6	17,9
Adrenalina (pg/dl)	208	202	153	230
Noradrenalina (pg/dl)	337	243	488	508
Dopamina (pg/dl)	76	16	71	22
BNP (pg/dl)	1643	2690	1720	1933
Cálcio Iônico (mEq/L)	1,23	0,09	1,26	0,06
Cálcio total (mEq/L)	8,93	0,63	9,23	1,14
Sódio (mEq/L)	135	2,1	134	3,2
Potássio (mEq/L)	4,65	0,74	5,33	1,06
AF (Hz)	0,330	0,147	0,365	0,121
BF (Hz)	0,519	0,218	0,570	0,156
BF/AF (Hz)	2,15	1,32	1,60	1,32
SDNN (ms)	0,028	0,013	0,025	0,011
SADNN (ms)	0,014	0,017	0,011	0,010
rMSSD (ms)	0,010	0,007	0,010	0,005

## **4.2 Análise comparativa dos pacientes do grupo A e do grupo B, durante a hemodiálise**

### **4.2.1 Avaliação da pressão arterial média dos pacientes do grupo A e B, pré e pós hemodiálise**

#### **4.2.1.1 Variação das médias em valores absolutos da PAM, pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**

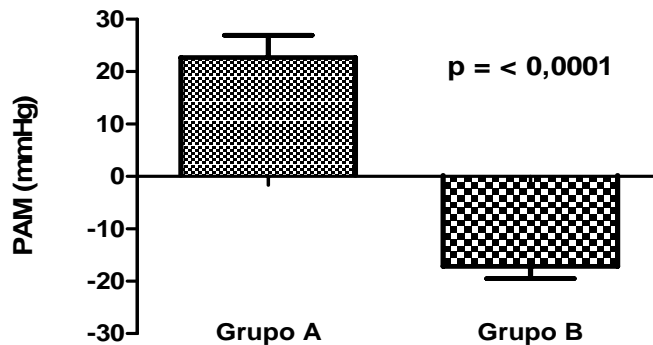
Levando-se em consideração as diferenças dos valores absolutos das medidas da PAM, registradas pré e pós HD, observou-se que os pacientes do grupo A apresentaram elevação das médias da PAM, de +3.3 a +43.6 mmHg, enquanto os pacientes do grupo B tiveram redução das médias da PAM, com variação de -3.3 a -28,7 mmHg (Anexo C).

#### **4.2.1.2 Variação das médias em valores relativos da PAM, pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**

Quando se analisaram as diferenças dos valores das medidas relativas (percentuais) da PAM, registradas pré e pós HD, observou-se que os pacientes do grupo A tiveram elevação das médias da PAM de +3.0 a + 42.7 mm Hg, enquanto os pacientes do grupo B apresentaram redução das médias da PAM, com variação de - 3.1 a - 23,2 mm Hg (Anexo C).

#### **4.2.1.3 Comparação das médias da PAM dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise**

Quando se compararam, pré e pós HD, as médias dos valores das medidas da PAM nos dois grupos estudados, verificou--se que o grupo A teve aumento da média da PAM, de +21 mmHg. Já o grupo B teve redução da média da PAM, de -15mmHg. O teste paramétrico, T de Student,  $p < 0.0001$ , evidenciou significância estatística entre os grupos analisados, o que permitiu afirmar que eram completamente diferentes quanto ao comportamento da PAM, pré e pós HD (Tabela 3; Gráfico 1; Anexo D).



**Gráfico 1- Diferença da Pressão Arterial Média (PAM) pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.**

#### 4.2.2 Variação das médias da pressão arterial sistólica (PAS) dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise

##### 4.2.2.1 Variação em valores absolutos das médias da PAS, nos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise

Quando foram analisadas as diferenças dos valores absolutos das medidas da PAS, registradas pré e pós HD, verificou-se que, nos pacientes do grupo A, da mesma forma como aconteceu com a PAM, houve elevação das médias da PAS, que variaram de +17.3 a +59.3 mmHg. No grupo B, pelo contrário, houve redução dos valores correspondentes às médias da PAS que, variaram de -3,0 a -33.0 mm Hg (Anexo E)

##### 4.2.2.2 Variação em valores relativos da PAS, dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise

Quando se analisaram as diferenças, dos valores relativos (percentuais) das medidas das médias da PAS, pré e pós HD, dos grupos estudados, observou-se

elevação das médias da PAS que variaram de +13.2 a + 49.5 mm Hg nos pacientes do grupo A, enquanto nos pacientes do grupo B, verificou-se redução das médias da PAS, que variaram de -2.1 a -18.4 mmHg (Anexo E).

#### 4.2.2.3 Comparação das médias da PAS dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise

A comparação dos valores das medidas correspondentes às médias da PAS entre os pacientes dos dois grupos analisados, nos momentos pré e pós HD, mostrou, no grupo A, elevação da PAS, de +23.5 mm Hg e, no grupo B, redução da média para valores de -11.3 mmHg. Esses resultados, quando submetidos à análise do teste paramétrico T Student ( $p < 0.0001$ ), evidenciaram diferenças significativas nos pacientes dos grupos pesquisados, caracterizando também, como ocorreu com a PAM, comportamentos diferentes da PAS (Tabela 3; Gráfico 1; Anexo F).

### **4.3 Variação das médias da pressão arterial diastólica (PAD) dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise**

#### 4.3.1 Variação em valores absolutos da PAD dos pacientes dos grupos A e B pré e pós hemodiálise

Nos pacientes do grupo A, as diferenças dos valores absolutos das medidas da PAD (médias), pré e pós HD, mostraram elevações que variaram de +0.33 a +28,6 mmHg. No grupo B, constatou-se redução das diferenças dos valores absolutos das médias da PAD, pré e pós HD, com variação de -4.33 a -26.6 mmHg (Anexo G).

#### 4.3.2 Variação em valores relativos da PAD dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise

A análise dos valores das medidas das médias da PAD, no que se refere às diferenças ocorridas em valores relativos, pré e pós HD, permitiu constatar que, nos pacientes do grupo A, houve aumento dos valores das médias da PAD, que variaram de +0.34 a +36.7 mmHg, enquanto nos pacientes do grupo B, houve diminuição dos valores das médias da PAD, que variaram de -3.6 a -34.3 mmHg (Anexo G).

#### 4.3.3 Comparação das médias da PAD, nos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise

Os valores das diferenças das medidas da PAD (médias) avaliados pré e pós HD, mostraram que nos pacientes do grupo A, houve aumento da PAD, atingindo média de +15.8 mm Hg. Nos pacientes do grupo B, os valores das diferenças das medidas da PAD (médias), aferidas pré e pós HD, mostraram redução da média da PAD para -16mmHg. O teste paramétrico T de Student evidenciou significância estatística. ( $p < 0.0001$ ) (Tabela 3; Gráfico1; Anexo H).



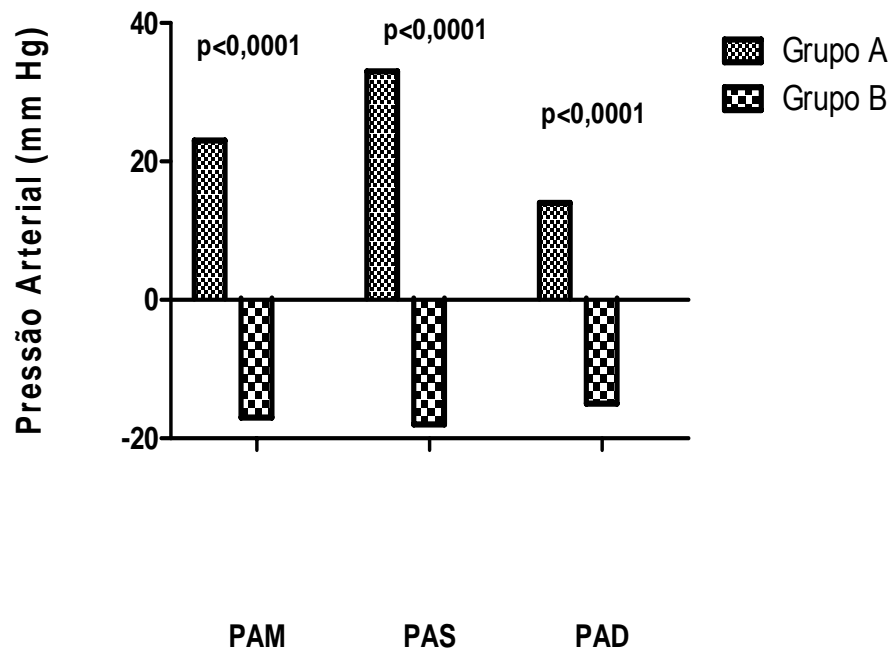
**Tabela 3- Variação da Pressão Arterial Média (PAM), da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), dos pacientes do Grupo A (N=10) e Grupo B (N=11), durante a hemodiálise**

<b>Diferença da pressão arterial entre depois e antes da hemodiálise (mmHg)</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-Padrão</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>Valor-p<sup>£</sup></b>
<b>Diferença absoluta<sup>¥</sup> da PAM</b>				
Pacientes do Grupo B	-17	2,3	-22 - -12	< 0,0001
Pacientes do Grupo A	23	4,3	13 - 32	
<b>Diferença absoluta<sup>¥</sup> da PAS:</b>				
Pacientes do Grupo B	-18	2,8	-24 - -12	< 0,0001
Pacientes do Grupo A	33	4,8	22 - 44	
<b>Diferença absoluta<sup>¥</sup> da PAD:</b>				
Pacientes do Grupo B	-15	2,6	-21 - -10	< 0,0001
Pacientes do Grupo A	14	2,4	8 - 19	
<b>Diferença relativa<sup>§</sup> da PAM:</b>				
Pacientes do Grupo B	-15	1,9	-19 - -11	< 0,0001
Pacientes do Grupo A	21	3,9	12 - 30	
<b>Diferença relativa<sup>§</sup> da PAS:</b>				
Pacientes do Grupo B	-11	1,6	-15 - -8	< 0,0001
Pacientes do Grupo A	24	3,6	16 - 32	
<b>Diferença relativa<sup>§</sup> da PAD:</b>				
Pacientes do Grupo B	-17	2,6	-23 - -11	< 0,0001
Pacientes do Grupo A	16	3,1	9 - 23	

<sup>¥</sup>Diferença absoluta = (Pressão arterial depois – pressão arterial antes)

<sup>§</sup>Diferença relativa = (Pressão arterial depois – pressão arterial antes) x 100/Pressão arterial antes)

<sup>£</sup>Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon (Mann-Whitney)



**Gráfico 2- Variação da PAM, da PAS e da PAD de pacientes do Grupo A e do Grupo B, pré e pós hemodiálise**

#### **4.4 Avaliação da variação do volume de ultrafiltração, dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise**

##### **4.4.1 Avaliação em valores absolutos da variação do volume de ultrafiltração dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise**

Levando-se em consideração valores absolutos, a comparação das médias resultantes da diminuição do peso, pré e pós HD, entre os pacientes do grupo A = 1,20 Kg e a média de diminuição de peso dos pacientes do grupo B = 2,57 Kg, permitiu verificar que a redução de peso (volume de ultrafiltração), foi maior no grupo B ( $p= 0.005$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4- Redução do Peso, em valores absolutos, entre pacientes do grupo A e do grupo B, pré e pós hemodiálise**

<b>Grupo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio- Padrão</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>Valor-p</b>
B	2,57	0,34	1,82 - 3,34	
A	1,20	0,28	0,57 - 1,82	0,005

4.4.2 Avaliação em valores relativos da variação do volume de ultrafiltração dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise

Em valores relativos, a comparação das médias resultantes da redução de peso, pré e pós HD, entre os pacientes do grupo A e os do grupo B, confirmou os achados encontrados em termos absolutos, ou seja, uma maior remoção de volume plasmático, pela ultrafiltração, nos pacientes do grupo B. O grupo A apresentou média de redução de 2,18%. O grupo B mostrou média de redução de 4,42% (p= 0.007) (Tabela 5).

**Tabela 5- Redução de peso relativa (%), entre pacientes do grupo A e do grupo B, pré e pós hemodiálise**

<b>Grupo</b>	<b>Média</b>	<b>Erro-Padrão</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>Valor-p<sup>‡</sup></b>
B	4,42±	0,57	3,15 - 5,70	
A	2,18±	0,48	1,09 – 3,27	0,007

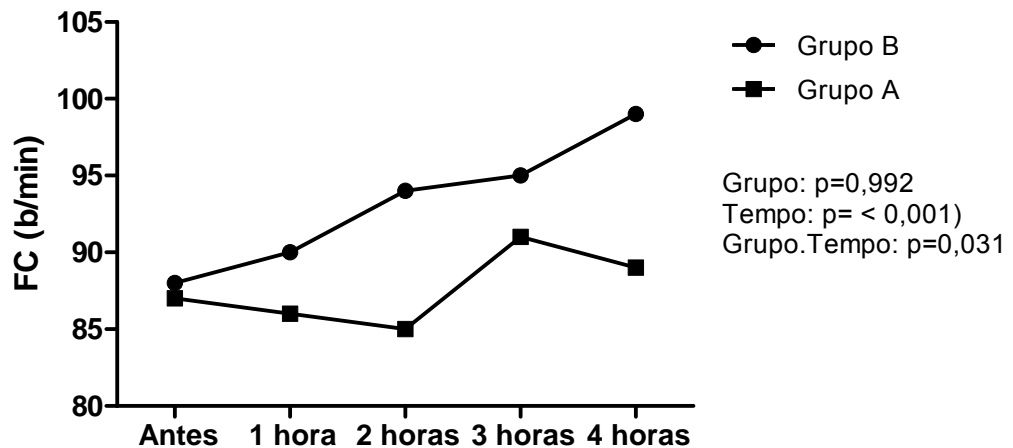
<sup>‡</sup>Teste t Student

#### **4.5 Evolução das médias da frequência cardíaca, dos pacientes dos grupos A e B, durante a Hemodiálise**

Concomitantemente às medidas da PA, avaliou-se, durante todo o transcurso da HD, a frequência cardíaca (FC) de cada paciente. A evolução da frequência cardíaca nos pacientes que se submeteram ao estudo, ao longo das quatro horas de HD, mostrou que, no grupo A, a média da FC, antes de se dar início à HD, era de  $87 \pm 21$ , batimentos por minuto (b/m). Posteriormente, variaram para  $86 \pm 18$  b/m,  $85 \pm 20$  b/m,  $91 \pm 21$  b/m,  $89 \pm 19$  b/m na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> hora, respectivamente. Já no grupo B, a média da FC, pré-diálise, foi de  $88 \pm 15$  b/m. Posteriormente, foi-se modificando para  $90 \pm 17$  b/m,  $94 \pm 18$  b/m,  $95 \pm 14$  b/m,  $99 \pm 16$  b/m, durante a 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> horas, respectivamente. (Tabela 6). A comparação da FC dos pacientes dos grupos A e B, através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório, evidenciou que a evolução desta variável durante a hemodiálise foi significativamente diferente nos grupos estudados, tendo havido um aumento maior da FC, no grupo B (Grupo:  $p=0,992$ ; Tempo:  $p<0,001$ ; Grupo.Tempo:  $p=0,031$ ) (Gráfico 3).

**8Tabela 6- Evolução da Frequência Cardíaca, batimentos por minuto (b/min) de pacientes do Grupo A e do Grupo B, durante a hemodiálise**

<b>Tempo ao Longo da Hemodiálise</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-Padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Pacientes do Grupo B</b>				
Antes de Iniciar	88	15	62	110
1 hora depois de iniciar	90	17	65	116
2 horas depois	94	18	72	117
3 horas depois	95	14	74	121
4 horas depois	99	16	76	130
<b>Pacientes do Grupo A</b>				
Antes de Iniciar	87	21	63	128
1 hora depois de iniciar	86	18	64	126
2 horas depois	85	20	65	131
3 horas depois	91	21	66	138
4 horas depois	89	19	69	134



**Gráfico 3- Evolução da Frequência Cardíaca (média), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

#### **4.6 Avaliação das variáveis dos ecocardiogramas dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

Outros parâmetros hemodinâmicos desta pesquisa foram investigados através da realização de ecocardiogramas (ECG) seriados, realizados de hora em hora, antes, durante e após a HD: volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE), volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE), fração de ejeção sistólica do ventrículo esquerdo (FE), débito cardíaco (DC) e resistência vascular sistêmica (RVS).

##### **4.6.1 Evolução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (média), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

A evolução do VDFVE, (média), ao longo da HD, nos pacientes em estudo mostrou que: nos pacientes do grupo A, o volume inicial foi de  $140 \pm 46$  ml, antes da HD e, a seguir, as variações volumétricas foram de  $140 \pm 48$  ml,  $122 \pm 20$  ml,  $129 \pm 35$  ml,  $127 \pm 25$  ml, nas 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> horas, respectivamente; nos pacientes do grupo B, o volume inicial foi de  $135 \pm 45$  ml antes da HD e, em seqüência, as variações volumétricas foram de  $127 \pm 48$  ml,  $123 \pm 36$  ml,  $119 \pm 50$  ml,  $129 \pm 46$  ml, nas 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> horas, respectivamente (Tabela 7).

A evolução do VDFVE dos dois grupos comparada através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório mostrou: quanto à variável Grupo ( $p=0,562$ ); quanto à variável Tempo ( $p=0,298$ ); quanto à variável Grupo.Tempo ( $p=0,551$ ). (Gráfico 4). Portanto, os grupos, em relação à evolução do VDFVE durante a HD, não eram significativamente diferentes.

**Tabela 7- Evolução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (ml) de pacientes do grupo A e do grupo B, durante a hemodiálise**

Tempo ao longo da Hemodiálise	Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo
<b>Pacientes do Grupo B</b>				
Antes de Iniciar	135	45	56	220
1 hora depois de iniciar	127	48	51	212
2 horas depois	123	36	53	168
3 horas depois	119	50	41	198
4 horas depois	129	46	45	184
<b>Pacientes do Grupo A</b>				
Antes de Iniciar	140	46	87	211
1 hora depois de iniciar	140	48	86	235
2 horas depois	122	20	79	147
3 horas depois	129	35	77	181
4 horas depois	127	25	88	183



**Gráfico 4- Evolução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (média), nos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

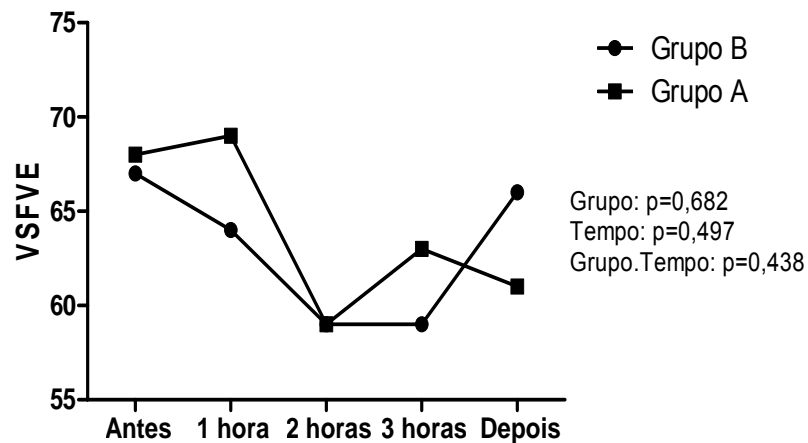
#### 4.6.2 Evolução do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE) dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise

A evolução do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (média), dos pacientes do grupo A, pré e pós HD, mostrou volume inicial de  $68 \pm 22$  ml, e variação de volume para  $69 \pm 32$  ml,  $59 \pm 20$  ml,  $63 \pm 22$  ml, e  $61 \pm 21$  ml, na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e, após a 4<sup>a</sup> hora, respectivamente. No grupo B, a evolução do VSFVE mostrou volume inicial de  $67 \pm 27$  ml, e em sequência volumes de  $64 \pm 34$  ml,  $59 \pm 23$  ml,  $59 \pm 30$  ml,  $66 \pm 29$  ml, na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e, 4<sup>a</sup> hora, respectivamente. (Tabela 8). A evolução do VSFVE nos dois grupos foi comparada através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório e evidenciou que os pacientes dos grupos A e B não são significativamente diferentes quanto à variável Grupo,  $p= 0,682$  ; quanto à variável Tempo,  $p= 0,497$ ; quanto à variável Grupo.Tempo,  $p= 0,438$  (Gráfico 5).

**Tabela 8- Evolução do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (média) dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.**

<b>Tempo ao Longo da Hemodiálise</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Pacientes que a PAM não subiu:				
- Antes de Iniciar	67	27	24	126
- 1 hora depois de iniciar	64	34	21	141
- 2 horas depois	59	23	23	113
- 3 horas depois	59	30	19	129
- 4 horas depois	66	29	25	119
Pacientes que a PAM subiu:				
- Antes de Iniciar	68	22	37	103
- 1 hora depois de iniciar	69	32	36	122
- 2 horas depois	59	20	35	98
- 3 horas depois	63	22	39	104
- 4 horas depois	61	21	36	112





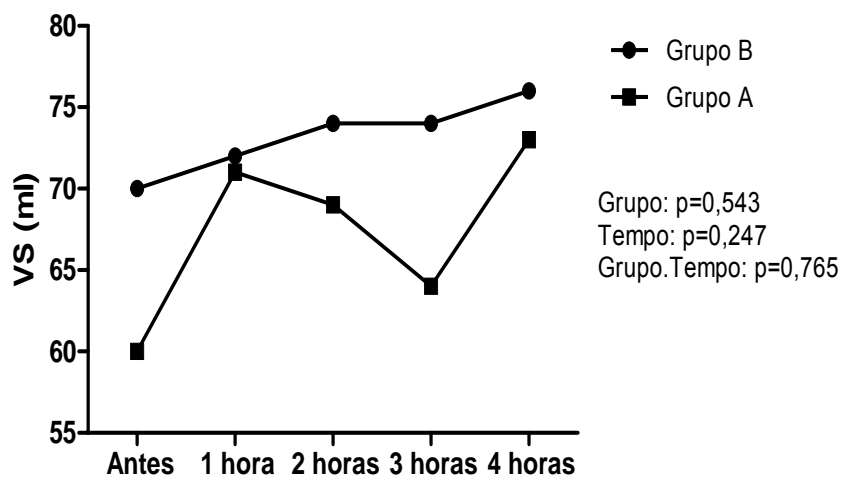
**Gráfico 5- Evolução do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (média), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

#### 4.6.3 Evolução do volume sistólico (média) dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise

A evolução do volume sistólico (VS) dos pacientes do grupo A, pré e pós hemodiálise, apresentou volume inicial de  $60 \pm 13$  ml. Posteriormente, em sequência, houve variação de volume para  $71 \pm 19$  ml,  $69 \pm 14$  ml,  $64 \pm 19$  ml,  $73 \pm 20$  ml, na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e, após a 4<sup>a</sup> hora, respectivamente. A evolução do volume sistólico dos pacientes do grupo B mostrou valor inicial de  $70 \pm 25$  ml e de  $72 \pm 36$  ml,  $74 \pm 33$  ml,  $74 \pm 48$  ml,  $76 \pm 35$  ml, na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e, 4<sup>a</sup> hora, respectivamente. (Tabela 9). A evolução do VS nos dois grupos foi comparada através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório e evidenciou que os pacientes dos grupos A e B não são significativamente diferentes: variável Grupo,  $p= 0,543$ ; variável Tempo,  $p= 0,247$ ; variável Grupo.Tempo,  $p= 0,765$  (Gráfico 6).

**Tabela 9- Evolução do Volume Sistólico (ml) de pacientes do grupo A e do grupo B, durante a hemodiálise.**

Tempo ao longo da Hemodiálise	Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo
<b>Pacientes do Grupo B</b>				
- Antes de Iniciar	70	25	43	119
- 1 hora depois de iniciar	72	36	42	161
- 2 horas depois	74	33	31	151
- 3 horas depois	74	48	33	202
- 4 horas depois	76	35	29	155
<b>Pacientes do Grupo A</b>				
- Antes de Iniciar	60	13	39	84
- 1 hora depois de iniciar	71	19	50	104
- 2 horas depois	69	14	35	88
- 3 horas depois	64	19	40	94
- 4 horas depois	73	20	50	108



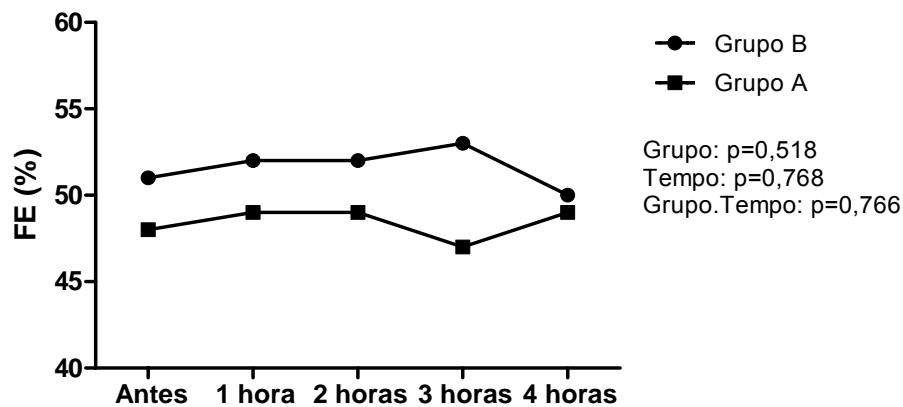
**Gráfico 6- Evolução do volume sistólico (média) durante a hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.**

#### 4.6.4 Evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise

A evolução da fração de ejeção sistólica (média) dos pacientes do grupo A, durante a hemodiálise, apresentou volume inicial de  $48 \pm 18$  %. Posteriormente, em sequência, houve variação de volume para  $49 \pm 18$  %,  $49 \pm 18$  %,  $47 \pm 18$  %,  $49 \pm 18$  %, na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e, após a 4<sup>a</sup> hora, respectivamente. A evolução da FE dos pacientes do grupo B mostrou valor inicial de  $51 \pm 8$  % e de  $52 \pm 11$  %,  $52 \pm 10$  %,  $53 \pm 10$  %, na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e, 4<sup>a</sup> hora, respectivamente. (Tabela 10) A evolução da FE nos dois grupos foi comparada através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório e evidenciou que os pacientes dos grupos A e B não são significativamente diferentes: variável Grupo,  $p = 0,518$ ; variável Tempo,  $p = 0,768$ ; variável Grupo.Tempo,  $p = 0,768$  (Gráfico 7).

**Tabela 10- Evolução da fração de ejeção sistólica (ml) de pacientes do Grupo A e do Grupo B, durante a hemodiálise**

<b>Tempo ao longo da Hemodiálise</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-Padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Pacientes do Grupo B</b>				
Antes de iniciar	51	8	43	65
1 hora depois de iniciar	52	11	34	77
2 horas depois	52	10	32	65
3 horas depois	53	10	31	66
4 horas depois	50	14	19	64
<b>Pacientes do Grupo A</b>				
Antes de Iniciar	48	18	0,39	62
1 hora depois de iniciar	49	18	0,30	62
2 horas depois	49	18	0,31	65
3 horas depois	47	18	0,50	62
4 horas depois	49	18	0,39	68



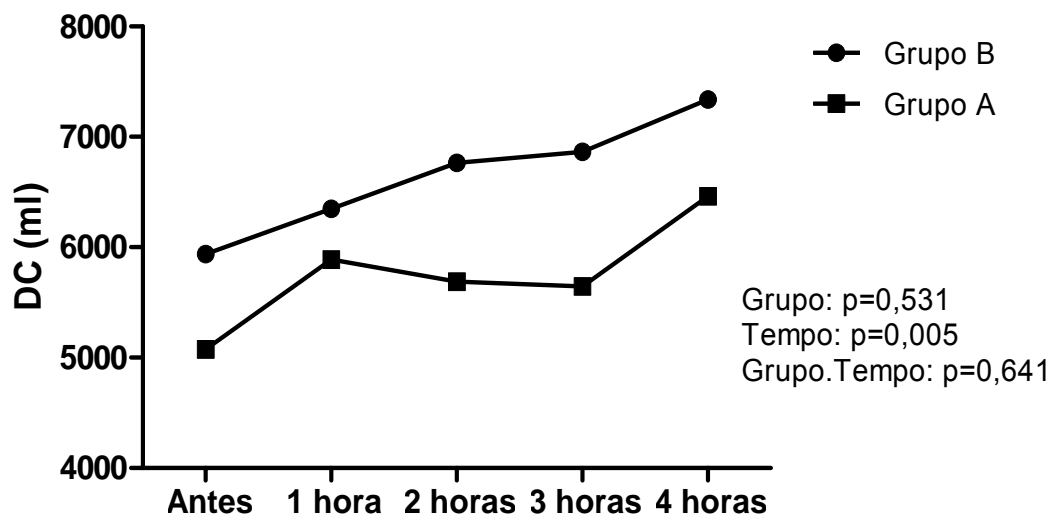
**Gráfico 7- Evolução da fração de ejeção sistólica (média), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.**

#### 4.6.5 Evolução do débito cardíaco (DC), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise

A evolução do débito cardíaco (média) dos pacientes do grupo A, durante a hemodiálise, apresentou volume inicial de  $5.074 \pm 1.238$  ml ou  $5,0 \pm 1,2$  litros (L). Posteriormente, em sequência, houve variação de volume para  $5,887 \pm 1.722$  ml ou,  $5,8 \pm 1,7$  L,  $5.688 \pm 896$  ml ou  $5,6 \pm 0,8$  L,  $5.646 \pm 1.442$  ml ou,  $5,6 \pm 1,4$  L e  $6.463 \pm 1.956$  ml ou,  $6,4 \pm 1,9$  L, na 1ª, 2ª, 3ª e, após a 4ª hora, respectivamente. A evolução do débito cardíaco dos pacientes do grupo B mostrou valor inicial de  $5.937 \pm 2.141$  ml ou,  $5,9 \pm 2,1$  litros e de  $6.349 \pm 2.948$  ml ou,  $6,3 \pm 2,9$  L,  $6.766 \pm 2.988$  ml ou,  $6,7 \pm 2,9$  L,  $6.865 \pm 4.029$  ml ou,  $6,8 \pm 4,0$  L,  $7.339 \pm 1.956$  ml ou,  $7,3 \pm 3,2$  L, na 1ª, 2ª, 3ª e, 4ª hora, respectivamente (Tabela 11). A evolução do débito cardíaco entre os dois grupos foi comparada através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório e evidenciou que os pacientes dos grupos A e B não são significativamente diferentes. Variável Grupo,  $p= 0,531$ ; variável Tempo,  $p= 0,005$ ; variável Grupo.Tempo  $p= 0,64$ ; (Gráfico 8).

**Tabela 11- Evolução do Débito Cardíaco (ml) de pacientes do Grupo A, e do Grupo B, durante a hemodiálise**

Tempo ao longo da Hemodiálise	Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo
<b>Pacientes do Grupo B</b>				
- Antes de Iniciar	5937	2141	3469	8904
- 1 hora depois de iniciar	6349	2948	3839	12074
- 2 horas depois	6766	2988	3103	11604
- 3 horas depois	6865	4029	3107	16572
- 4 horas depois	7339	3284	2831	14109
<b>Pacientes do Grupo A</b>				
- Antes de iniciar	5074	1238	3827	8043
- 1 hora depois de iniciar	5887	1722	3512	8674
- 2 horas depois	5688	896	4531	7093
- 3 horas depois	5646	1442	3108	7251
- 4 horas depois	6463	1956	4048	9038



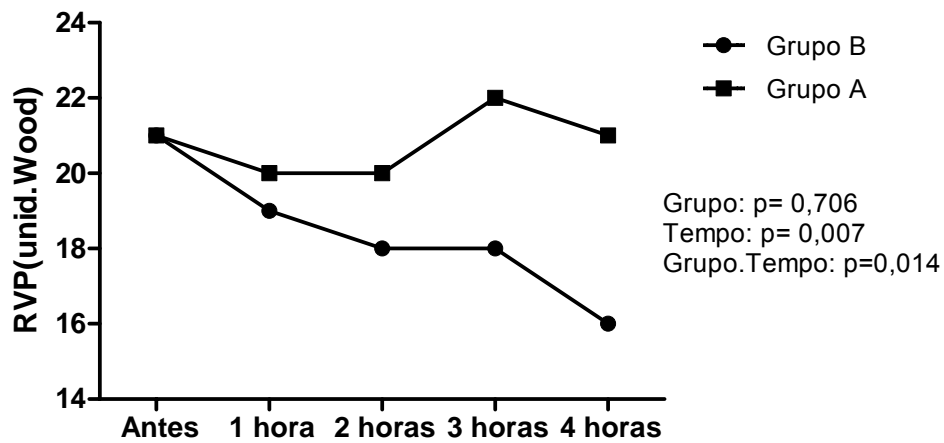
**Gráfico 8- Evolução do débito cardíaco (média) nos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise.**

#### 4.6.6 Evolução da resistência vascular sistêmica (média) dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise

A evolução da resistência vascular sistêmica (média) dos pacientes do grupo A, durante a hemodiálise, apresentou inicialmente valor de  $21 \pm 4,5$  unidades Wood. Posteriormente, em sequencia houve variação de  $20 \pm 6,1$ ;  $20 \pm 3,3$ ;  $22 \pm 8,7$ ;  $21 \pm 8,0$  unidades Wood, na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e, após a 4<sup>a</sup> hora, respectivamente. A evolução da resistência vascular sistêmica (média) dos pacientes do grupo B, mostrou valor inicial de  $21 \pm 7,9$  unidades Wood e de  $19 \pm 7,3$ ;  $18 \pm 6,8$ ;  $18 \pm 7,9$ ;  $16 \pm 8,1$ , unidades Wood, na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e, 4<sup>a</sup> hora, respectivamente. (Tabela 12). A evolução da resistência vascular sistêmica (média) nos dois grupos foi comparada através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório e evidenciou que os pacientes dos grupos A e B são significativamente diferentes, ou seja, aumentou no grupo A e diminuiu no grupo B, conforme o demonstram a variável Grupo,  $p = 0,706$ , a variável Tempo,  $p = 0,007$  e a variável Grupo.Tempo,  $p = 0,014$  (Gráfico 9).

**Tabela 12- Evolução da Resistência Vascular Sistêmica (média) (unidades Wood) de pacientes do Grupo A e do Grupo B, durante a hemodiálise**

<b>Tempo ao longo da Hemodiálise</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-Padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Pacientes do Grupo B</b>				
- Antes de Iniciar	21	7,9	9,4	33,2
- 1 hora depois de iniciar	19	7,3	7,6	32,5
- 2 horas depois	18	6,8	7,5	28,0
- 3 horas depois	18	7,9	5,8	31,1
- 4 horas depois	16	8,1	5,9	29,7
<b>Pacientes do Grupo A</b>				
- Antes de iniciar	21	4,5	12	27
- 1 hora depois de iniciar	20	6,1	11	30
- 2 horas depois	20	3,3	16	35
- 3 horas depois	22	8,7	14	41
- 4 horas depois	21	8,0	12	33



**Gráfico 9- Evolução da resistência vascular sistêmica, dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

A tabela 13 mostra a relação entre a elevação da pressão arterial média de pacientes do grupo A e do grupo B com variáveis independentes, durante a hemodiálise.

**Tabela 13- Relação entre elevação da pressão arterial média de pacientes do Grupo A e do Grupo B e variáveis independentes, durante a hemodiálise**

<b>Variáveis Independentes</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Desvio-Padrão</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Termos da Regressão</b>				
<b>Débito Cardíaco:</b>				
Grupo	-664	1060	-2742 - 1414	0,531
Tempo	332	119	99 - 566	0,005
Grupo.Tempo	-79	169	-409 - 253	0,641
<b>Resistência Vasc. Periférica:</b>				
Grupo	-1,15	3,05	-7,14 - 4,83	0,706
Tempo	-1,04	0,39	-1,80 - 0,28	0,007
Grupo.Tempo	1,35	0,55	0,27 - 2,42	0,014
<b>TVI:</b>				
Grupo	-3,01	4,19	-11,23 - 5,20	0,472
Tempo	-0,13	0,26	-0,64 - 0,37	0,603
Grupo.Tempo	0,29	0,36	-0,43 - 0,99	0,432
<b>Volume Sistólico:</b>				
Grupo	-7,48	12,29	-31,57 - 16,61	0,543
Tempo	1,48	1,28	-1,03 - 3,99	0,247
Grupo.Tempo	0,54	1,81	-3,01 - 4,09	0,765
<b>Frequência Cardíaca:</b>				
Grupo	-0,07	7,48	-14,73 - 14,58	0,992
Tempo	2,76	0,59	1,59 - 3,94	<0,00
Grupo.Tempo	-1,87	0,87	-3,57 - -0,18	1
				0,031
<b>VDFVE:</b>				
Grupo	10,18	17,55	-24,22 - 44,58	0,562
Tempo	-2,02	1,94	-5,83 - 1,79	0,298
Grupo.Tempo	-1,68	2,82	-7,20 - 3,84	0,551
<b>VSFVE:</b>				
Grupo	4,60	11,21	-17,37 - 26,57	0,682
Tempo	-0,74	1,09	-2,89 - 1,41	70,49
Grupo.Tempo	-1,23	1,59	-4,35 - 1,88	7
				0,438
<b>FE:</b>				
Grupo	-4,12	6,38	-16,61 - 8,37	0,518
Tempo	-0,19	0,65	-1,47 - 1,08	0,768
Grupo.Tempo	0,27	0,92	-1,53 - 2,08	0,766



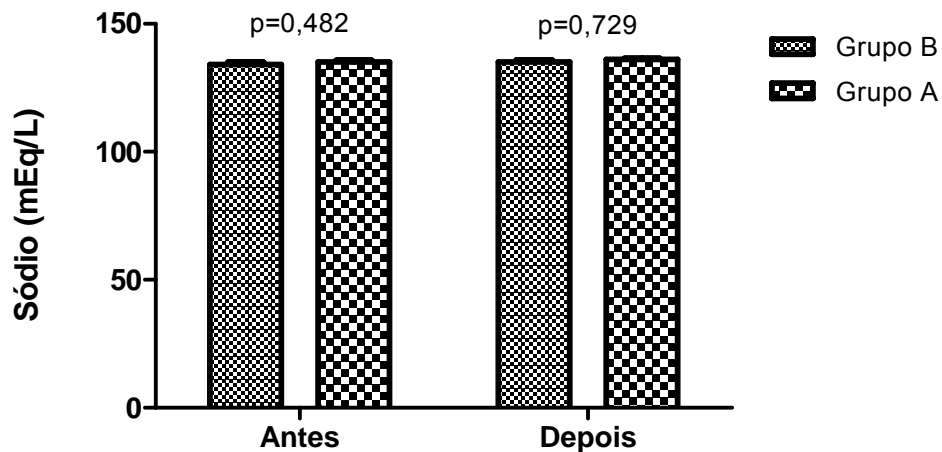
#### **4.7 Avaliação dos exames laboratoriais (média) dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise**

A investigação laboratorial desta pesquisa constou de exames bioquímicos, hormonais e hematológicos. Entre os eletrólitos, foram realizadas dosagens de potássio, sódio, cálcio iônico, cálcio total, cloro, bicarbonato plasmático. Da mesma forma, pré e pós hemodiálise, foram dosados hematócrito, hemoglobina e, albumina, uréia, creatinina séricas. Também no plasma, pré e pós hemodiálise, foram dosados peptídios hormonais: endotelina1 (E1), nitritos, noradrenalina (NA), adrenalina (ADR), dopamina (DOPA), peptídeo natriurético atrial (BNP).

##### 4.7.1 Valores laboratoriais dos eletrólitos

###### 4.7.1.1 Sódio

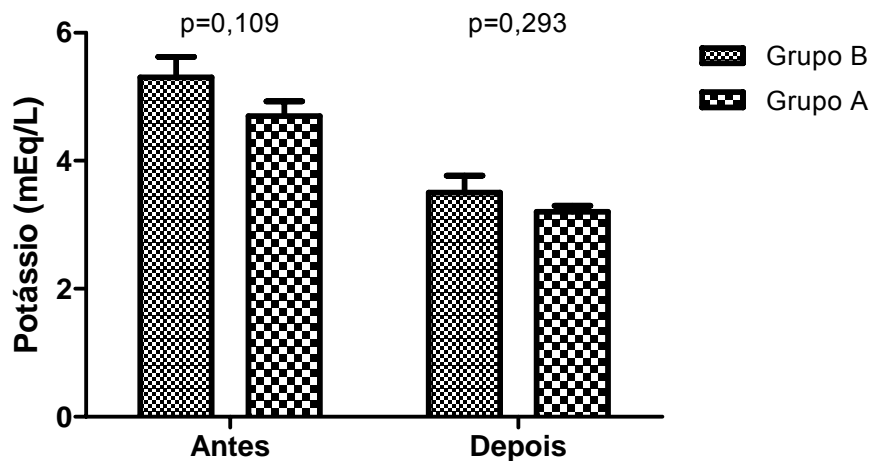
Nos pacientes do grupo A, o valor da concentração sérica do sódio pré-hemodiálise foi de  $135 \pm 0,65$  mEq/L. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica do sódio pré-hemodiálise foi de  $134 \pm 0,96$  mEq/L. ( $p= 0,747$ ). Nos pacientes do grupo A, a concentração sérica do sódio pós-hemodiálise foi de  $136 \pm 0,42$  mEq/L. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica do sódio pós-hemodiálise foi de  $135 \pm 0,86$  mEq/L. ( $p=0,675$ ). Não houve diferenças com significância estatística nos grupos pesquisados, no início e final da HD (Tabela 14); (Gráfico 10).



**Gráfico 10- Concentração de Sódio (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**

#### 4.7.1.2 Potássio

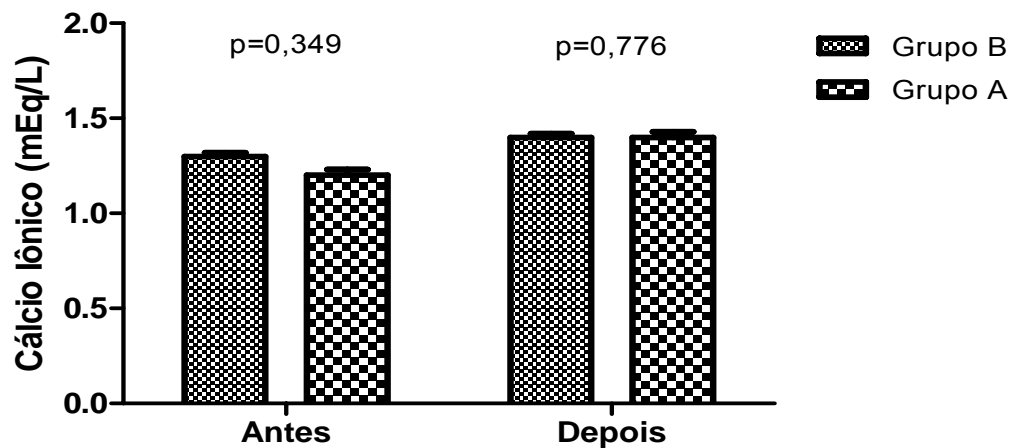
Nos pacientes do grupo A, o valor da concentração sérica do potássio pré-hemodiálise foi de  $4,65 \pm 0,23$  mEq/L. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica do potássio pré-hemodiálise foi de  $5,33 \pm 0,32$  mEq/L ( $p= 0,072$ ). Nos pacientes do grupo A, a concentração sérica do potássio pós-hemodiálise foi de  $3,18 \pm 0,9$  mEq/L. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica do potássio pós-hemodiálise foi de  $3,5 \pm 0,27$  mEq/L ( $p=0,669$ ). Não houve diferenças com significância estatística entre os grupos pesquisados, no início e final da HD (Tabela 14); (Gráfico 11).



**Gráfico 11- Concentração de Potássio (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**

#### 4.7.1.3 Cálcio iônico

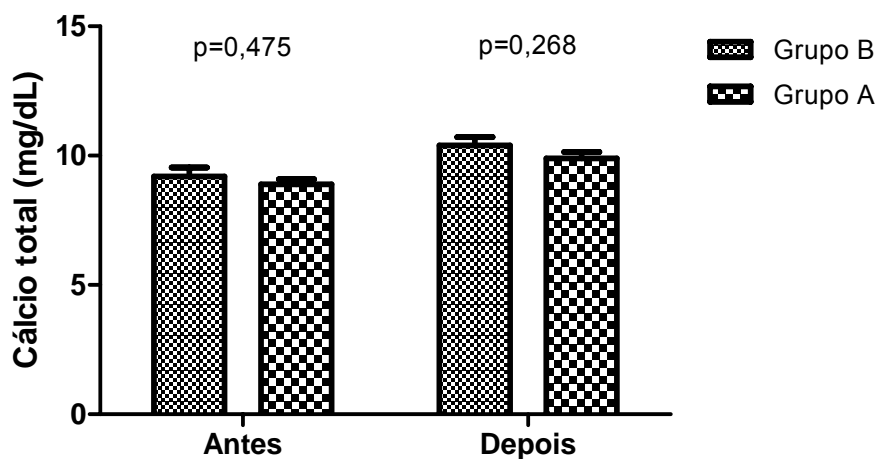
Nos pacientes do grupo A, o valor da concentração sérica do cálcio iônico pré-hemodiálise foi de  $1,23 \pm 0,03$  mEq/L. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica do cálcio iônico pré-hemodiálise foi de  $1,26 \pm 0,02$  mEq/L. ( $p= 0,831$ ). Nos pacientes do grupo A, a concentração sérica do cálcio iônico pós-hemodiálise foi de  $1,38 \pm 0,03$  mEq/L. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica do cálcio iônico pós-hemodiálise foi de  $1,39 \pm 0,02$  mEq/L ( $p= 0,77$ ). Não houve diferenças com significância estatística nos grupos pesquisados, no início e final da HD. (Tabela 14); (Gráfico 12).



**Gráfico 12- Concentração de Cálcio iônico (média) pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**

#### 4.7.1.4 Cálcio total

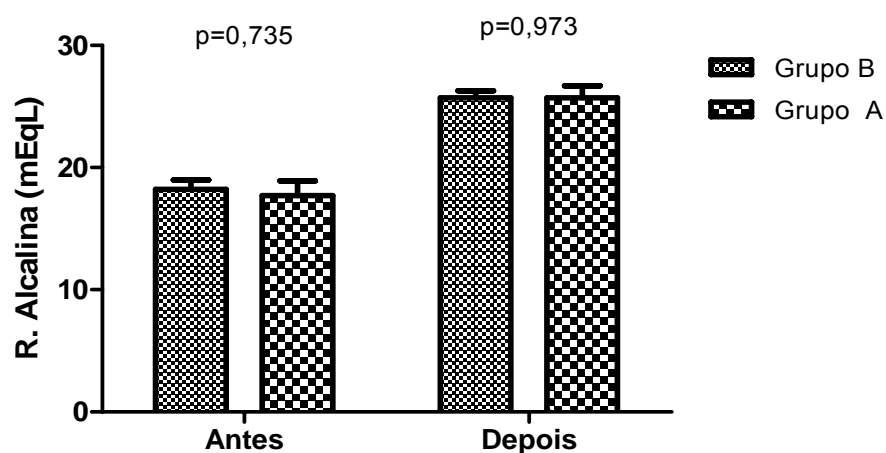
Nos pacientes do grupo A, o valor da concentração sérica do cálcio total pré-hemodiálise foi de  $8,93 \pm 0,19$  mEq/L. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica do cálcio total pré-hemodiálise foi de  $9,23 \pm 0,34$  mEq/L ( $p = 0,305$ ). Nos pacientes do grupo A, a concentração sérica do cálcio total pós-hemodiálise foi de  $9,98 \pm 0,24$  mEq/L. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica do cálcio total pós-hemodiálise foi de  $10,45 \pm 0,32$  mEq/L. ( $p= 0,180$ ). Não houve diferenças com significância estatística nos grupos pesquisados, no início e final da HD (Tabela 14); (Gráfico 13).



**Gráfico 13- Concentração de Cálcio Total (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**

#### 4.7.1.5 Reserva alcalina

Nos pacientes do grupo A, o valor da concentração sérica da reserva alcalina pré-hemodiálise foi de  $17,7 \pm 1,20$  mEq/L. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica da reserva alcalina pré-hemodiálise foi de  $18,2 \pm 0,78$  mEq/L ( $p = 0,597$ ). Nos pacientes do grupo A, a concentração sérica da reserva alcalina pós-hemodiálise foi de  $25,7 \pm 0,99$  mEq/L. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica da reserva alcalina pós-hemodiálise foi de  $25,6 \pm 0,58$  mEq/L. ( $p = 0,672$ ). Não houve diferenças com significância estatística nos grupos pesquisados, no início e final da HD (Tabela 14; Gráfico 14).



**Gráfico 14- Concentração sérica da reserva alcalina (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**

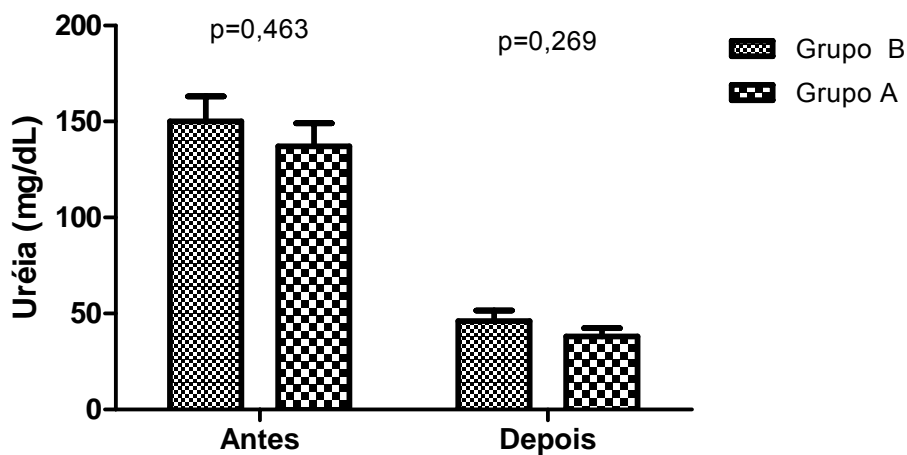
**Tabela 14- Concentração de eletrólitos (mEq/L), pré e pós hemodiálise, dos pacientes do grupo A e do grupo B.**

Eletrólitos: -Grupo de Pacientes	Antes da hemodiálise			Depois da hemodiálise		
	Média	Erro-Padrão	Valor-p	Média	Erro-Padrão	Valor-p
Sódio:						
Grupo B	134	0,96		135	0,86	
Grupo A	135	0,65	0,747	136	0,42	0,675
Potássio:						
Grupo B	5,33	0,32		3,5	0,27	
Grupo A	4,65	0,23	0,072	3,18	0,09	0,669
Cálcio Iônico:						
Grupo B	1,26	0,02		1,39	0,02	
Grupo A	1,23	0,03	0,831	1,38	0,03	0,777
Cálcio Total:						
Grupo B	9,23	0,34		10,45	0,32	
Grupo A	8,93	0,19	0,305	9,98	0,24	0,180
Reserva Alcalina:						
Grupo B	18,2	0,78		25,6	0,58	
Grupo A	17,7	1,20	0,597	25,7	0,99	0,672

#### 4.7.2 Valores laboratoriais das médias dos catabólitos nitrogenados

##### 4.7.2.1 Ureia

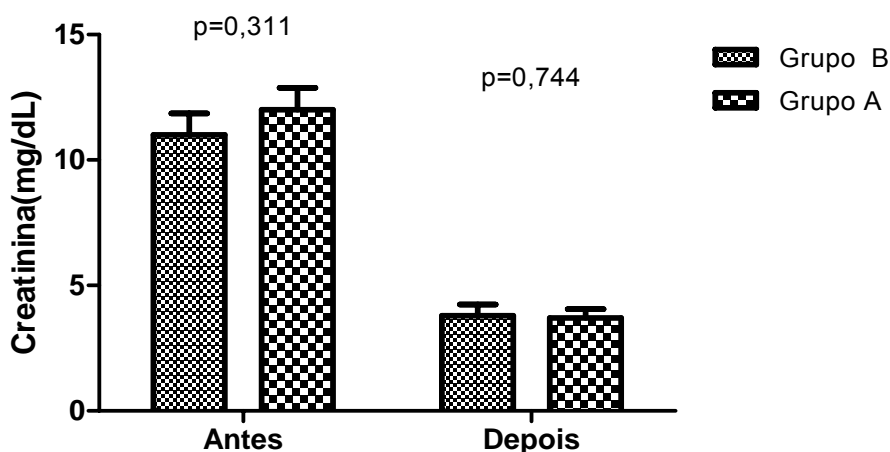
Nos pacientes do grupo A, o valor da concentração sérica da uréia pré-hemodiálise foi de  $137 \pm 12,3$  mg/dL. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica da uréia pré-hemodiálise foi de  $150 \pm 12,8$  mg/dL. ( $p = 0,359$ ). Nos pacientes do grupo A, a concentração sérica da uréia pós-hemodiálise foi de  $37,5 \pm 4,41$  mg/dL. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica da uréia pós-hemodiálise foi de  $45,7 \pm 5,61$  mg/dL. ( $p = 0,342$ ). Não houve diferenças significativas nos grupos pesquisados, no início e final da HD (Tabela 15 ; Gráfico 15).



**Gráfico 15- Concentração sérica de Ureia (média), pré e pós hemodiálise, em pacientes dos grupos A e B**

#### 4.7.2.2 Creatinina

Nos pacientes do grupo A, o valor da concentração sérica da creatinina pré-hemodiálise foi de  $11,9 \pm 0,88$  mg/dL. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica da creatinina pré-hemodiálise foi de  $10,6 \pm 0,85$  mg/dL ( $p = 0,291$ ). Nos pacientes do grupo A, a concentração sérica da creatinina pós-hemodiálise foi de  $3,7 \pm 0,35$  mg/dL. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica da creatinina pós-hemodiálise foi de  $3,8 \pm 0,44$  mg/dL ( $p = 0,751$ ). Não houve diferenças significativas nos grupos pesquisados, no início e final da HD (Tabela 15; Gráfico 16).



**Gráfico 16- Concentração sérica de Creatinina (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**



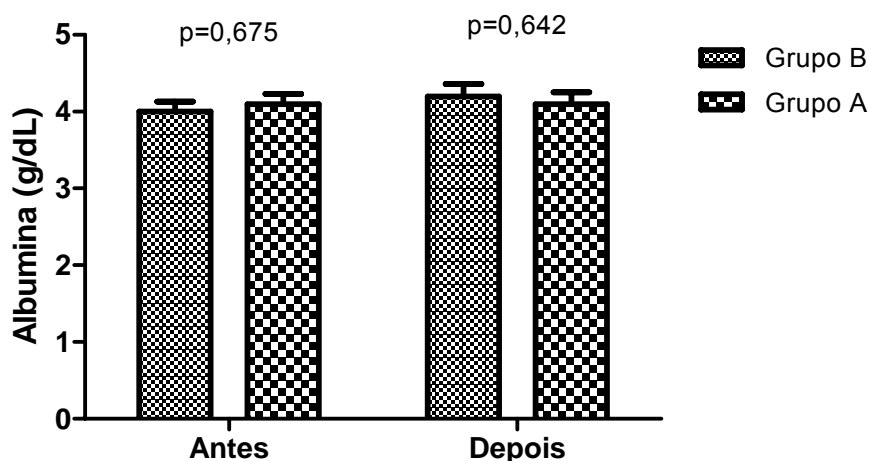
**Tabela 15- Concentração de uréia e de creatinina, pré e pós hemodiálise, nos pacientes do grupo A e do grupo B.**

Produto do catabolismo: Grupo de Pacientes	Antes da hemodiálise			Depois da hemodiálise		
	Média	Erro-padrão	Valor-p	Média	Erro-Padrão	Valor-p
Uréia:						
Grupo B	150	12,9		45,7	5,61	
Grupo A	137	12,3	0,359	37,5	4,41	0,342
Creatinina:						
Grupo B	10,6	0,85		3,8	0,44	
Grupo A	11,9	0,88	0,291	3,7	0,35	0,751

4.7.3 Valores laboratoriais (média) da albumina sérica, hemoglobina e hematócrito, dos pacientes dos grupos A e B

#### 4.7.3.1 Albumina

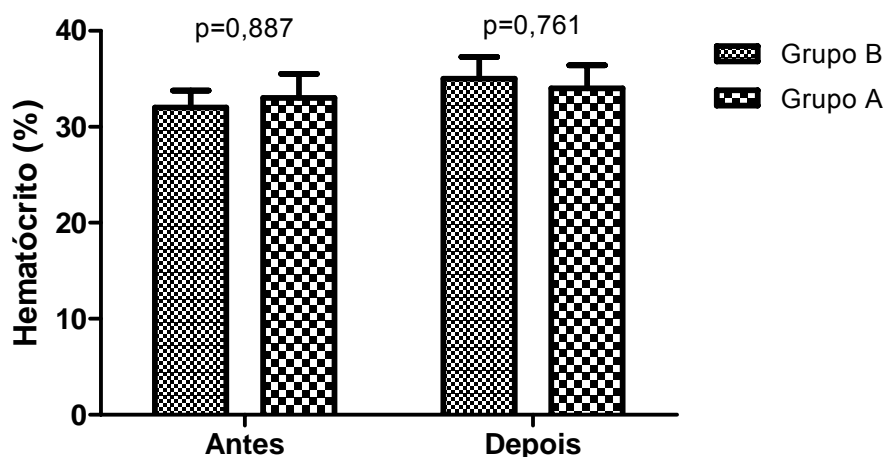
Nos pacientes do grupo A, o valor da concentração sérica da albumina pré-hemodiálise foi de  $4,06 \pm 0,13$  mg/dL. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica da albumina pré-hemodiálise foi de  $3,98 \pm 0,13$  mg/dL. ( $p = 0,751$ ). Nos pacientes do grupo A, a concentração sérica da albumina pós-hemodiálise foi de  $4,14 \pm 0,15$  mg/dL. Nos pacientes do grupo B, a concentração sérica da albumina pós-hemodiálise foi de  $4,25 \pm 0,16$  mg/dL ( $p = 0,750$ ). Não houve diferenças significativas nos grupos pesquisados, no início e final da HD (Tabela 16; Gráfico 17).



**Gráfico 17- Concentração plasmática de albumina (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.**

#### 4.7.3.2 Hematócrito

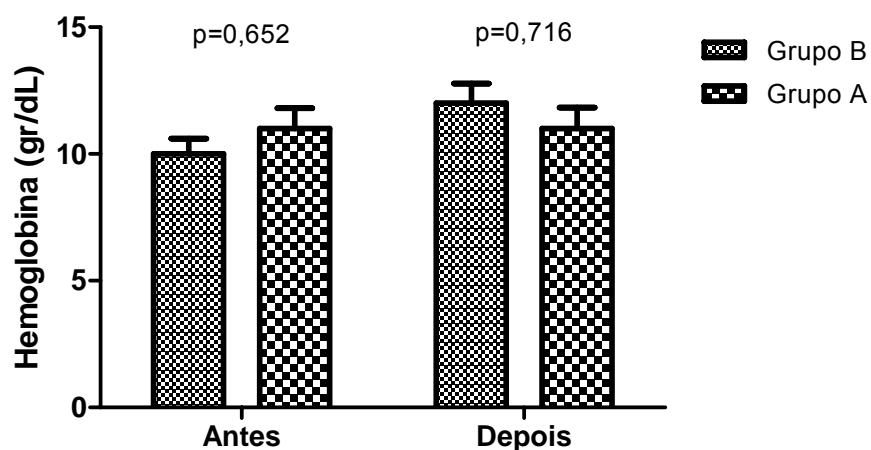
Nos pacientes do grupo A, o valor da concentração do hematócrito pré-hemodiálise foi de  $32,8 \pm 2,49$  %. Nos pacientes do grupo B, a concentração do hematócrito pré-hemodiálise foi de  $32,3 \pm 1,76$  % ( $p = 0,698$ ). Nos pacientes do grupo A, a concentração do hematócrito pós-hemodiálise foi de  $33,7 \pm 2,43$  %. Nos pacientes do grupo B, a concentração do hematócrito pós-hemodiálise foi de  $34,7 \pm 2,28$  % ( $p = 0,944$ ). Não houve diferenças significativas nos grupos pesquisados, no início e final da HD (Tabela 16, Gráfico 18).



**Gráfico 18- Concentração do Hematócrito (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.**

#### 4.7.3.3 Hemoglobina

Nos pacientes do grupo A, o valor da concentração da hemoglobina pré-hemodiálise foi de  $10,7 \pm 0,81$  g/dL. Nos pacientes do grupo B, a concentração da hemoglobina pré-hemodiálise foi de  $10,5 \pm 0,62$  g/dL ( $p = 0,698$ ). Nos pacientes do grupo A, a concentração da hemoglobina, pós-hemodiálise, foi de  $11,1 \pm 0,83$  g/dL. Nos pacientes do grupo B, a concentração da hemoglobina, pós-hemodiálise, foi de  $11,5 \pm 0,78$  g/dL. ( $p = 0,972$ ). Não houve diferenças significativas nos grupos pesquisados, no início e final da HD (Tabela 16 ; Gráfico 19).



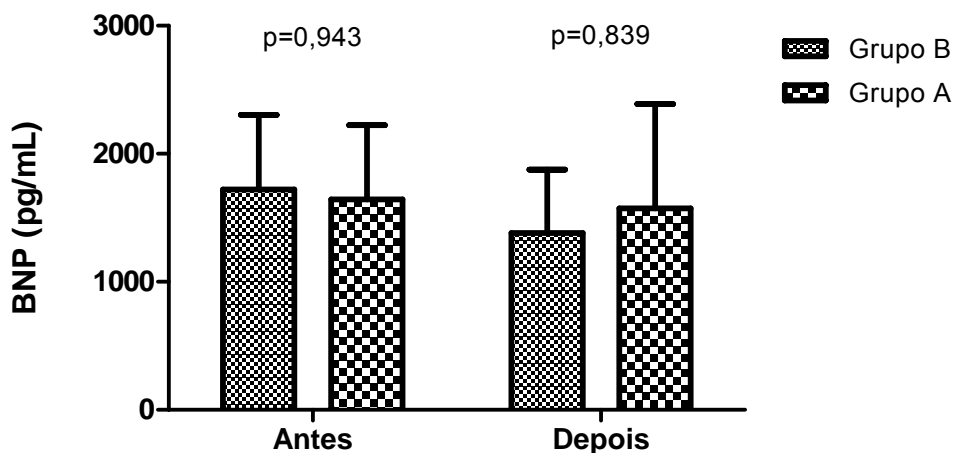
**Gráfico 19- Concentração da Hemoglobina (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B.**

**Tabela 16- Concentração de hematócrito, hemoglobina e níveis plasmáticos de albumina, pré e pós hemodiálise, nos pacientes do grupo A e grupo B.**

Substancias: Grupo de Pacientes	Antes da hemodiálise			Depois da hemodiálise		
	Média	Erro-padrão	Valor-p	Média	Erro-Padrão	Valor-p
Albumina:						
Grupo B	3,98	0,13		4,25	0,16	
Grupo A	4,06	0,13	0,751	4,14	0,15	0,750
Hematócrito:						
Grupo B	32,3	1,76		34,7	2,28	
Grupo A	32,8	2,49	0,698	33,7	2,43	0,944
Hemoglobina:						
Grupo B	10,5	0,62		11,5	0,78	
Grupo A	10,7	0,81	0,698	11,1	0,83	0,972

#### 4.7.4 Avaliação laboratorial das concentrações plasmáticas (média), do Peptídio Natriurético Atrial, pré e pós hemodiálise

Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas do peptídio natriurético atrial (BNP), pré hemodiálise, alcançou valores de  $1.643 \pm 851$  pg/mL, enquanto nos doentes do grupo B, os valores foram de  $1.720$  pg/ml  $\pm 583$  ( $p=0,231$ ). Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas do BNP, pós hemodiálise, atingiu valores de  $1.574 \pm 815$  pg/mL. Nos pacientes do grupo B, a média das concentrações plasmáticas do BNP, pós hemodiálise, ficou em  $1.382 \pm 495$  pg/mL, ( $p=0,573$ ). Portanto, os resultados encontrados nos dois grupos não mostraram significância estatística, tanto antes como depois da HD (Tabela 17; Gráfico 20).



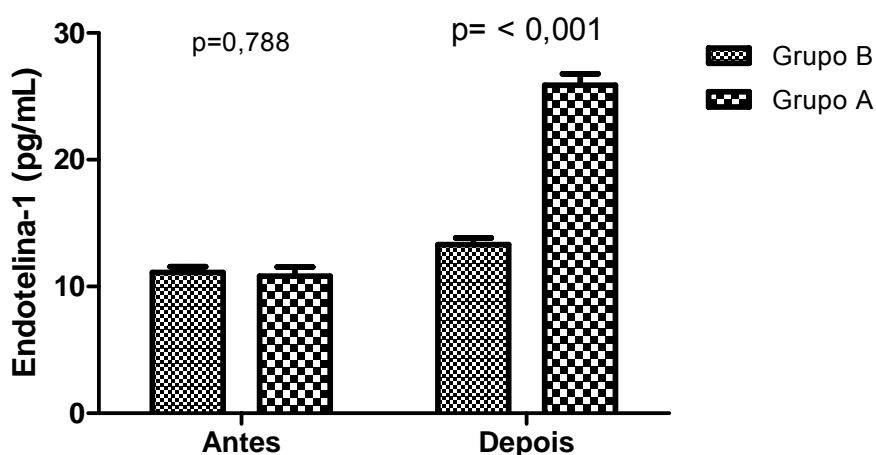
**Gráfico 20- Concentração do peptídio natriurético cerebral (média), pré e pós hemodiálise, dos pacientes dos grupos A e B.**

#### 4.7.5 Avaliação laboratorial dos hormônios vasoativos

Complementando a avaliação laboratorial desta pesquisa, que tem como objetivo estudar as alterações fisiológicas da hipertensão arterial durante a hemodiálise (HID), foram dosadas substâncias vasoativas implicadas na patogenia desse importante fator de risco.

##### 4.7.5.1 Valores das concentrações plasmáticas da Endotelina-1 (média), pré e pós hemodiálise

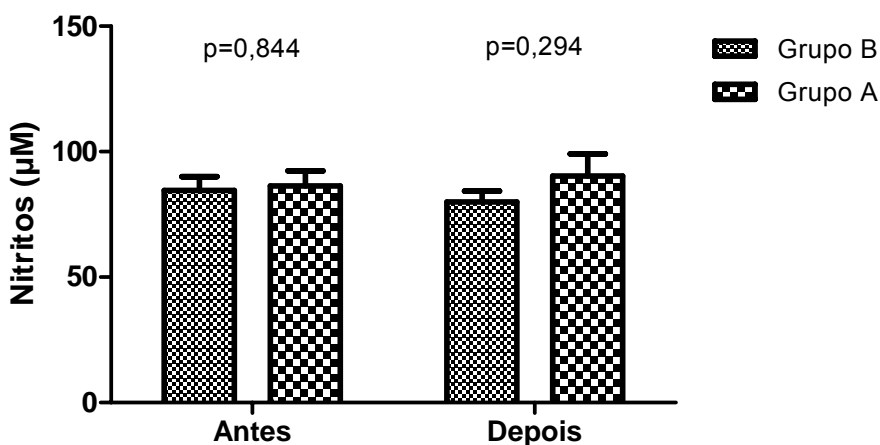
Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas de endotelina1, pré hemodiálise, foi de  $10,8 \pm 0,74$  pg/mL. Nos pacientes do grupo B, a média das concentrações plasmáticas da endotelina1, pré hemodiálise, registrou valores de  $11,1 \pm 0,46$  pg/mL, ( $p=0,916$ ). Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas, pós hemodiálise, aumentou significativamente, alcançando valores de  $25,9 \pm 0,89$  pg/mL. Já nos pacientes do grupo B, a média das concentrações plasmáticas da endotelina1, pós hemodiálise, atingiram valores de  $13,3 \pm 0,54$  pg/ml, ( $p=0,001$ ) (Tabela 17; Gráfico 21). A comparação dos resultados da endotelina-1, pré e pós hemodiálise, entre os pacientes do grupo A e do grupo B mostrou que eram significativamente diferentes.



**Gráfico 21- Concentração plasmática da Endotelina-1 (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**

#### 4.7.5.2 Valores das concentrações plasmáticas (média), dos Nitritos, antes e após a hemodiálise

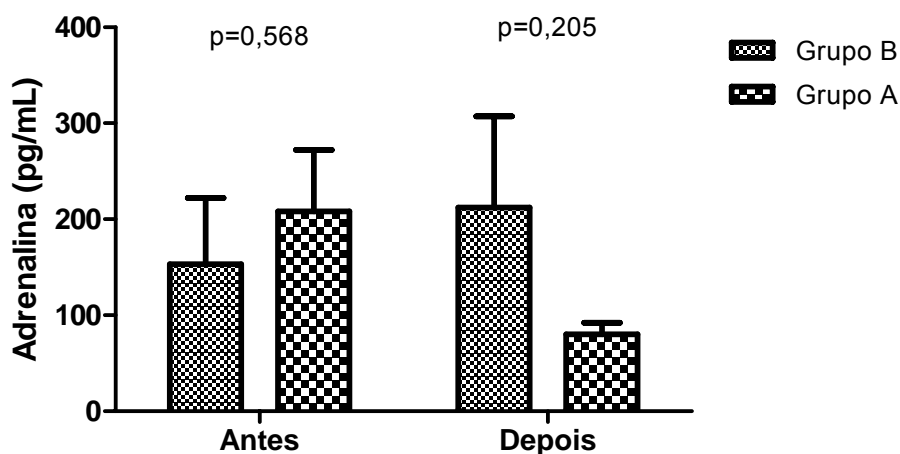
Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas de nitritos, pré hemodiálise, chegou a valores de  $86,3 \pm 6,01 \mu\text{M}$ . Nos pacientes do grupo B, a média das concentrações plasmáticas de nitritos, pré hemodiálise, atingiu valores de  $84,6 \pm 5,42 \mu\text{M}$ . ( $p=0,621$ ). Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas de nitritos, pós hemodiálise, foi de  $90,3 \pm 8,82 \mu\text{M}$ . Nos pacientes do grupo B, a média das concentrações plasmáticas de nitritos, pós hemodiálise, foi de  $79,9 \pm 4,39 \mu\text{M}$ . ( $p=0,672$ ) (Tabela 17; Gráfico 22). A comparação dos resultados dos nitritos, pré e pós hemodiálise, entre os pacientes do grupo A e do grupo B não mostrou significância estatística, isto é, os pacientes do grupo A e B não eram diferentes.



**Gráfico 22- Concentração sérica de nitritos (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**

#### 4.7.5.3 Valores das concentrações plasmáticas (média), da Adrenalina, pré e pós hemodiálise

Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas de adrenalina, pré hemodiálise, teve valores de  $208,4 \pm 63,86$  pg/mL. Nos pacientes do grupo B, a média das concentrações plasmáticas de adrenalina, pré hemodiálise, atingiu valores de  $153,3 \pm 69,28$  pg/mL. ( $p=0,622$ ). Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas de adrenalina, pós hemodiálise, foi de  $80,4 \pm 11,60$  pg/mL. Nos pacientes do grupo B, a média das concentrações plasmáticas de adrenalina, pós hemodiálise, foi de  $212,1 \pm 94,91$  pg/mL, ( $p=0,084$ ) (Tabela 17). A comparação dos resultados, pré e pós hemodiálise, dos pacientes do grupo A e do grupo B não mostrou significância estatística. Os grupos não eram diferentes. (Gráfico 23).



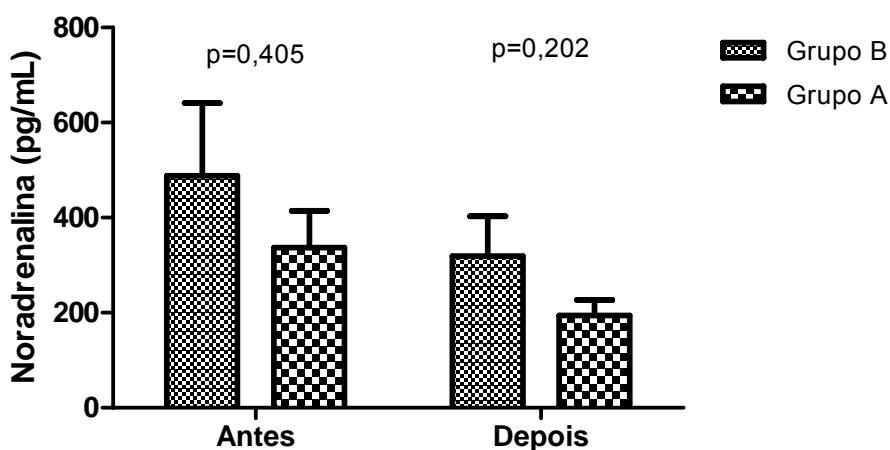
**Gráfico 23- Concentração plasmática de adrenalina (média), pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**

#### 4.7.5.4 Valores das concentrações plasmáticas (média) da Noradrenalina, pré e pós hemodiálise

Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas de noradrenalina, pré hemodiálise, teve valores de  $337,2 \pm 76,79$  pg/mL. Nos pacientes



do grupo B, a média das concentrações plasmáticas de noradrenalina, pré hemodiálise, atingiu valores de  $487,8 \pm 153,26$  pg/mL. ( $p=0,672$ ). Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas de noradrenalina, pós hemodiálise, foi de  $194,3 \pm 32,68$  pg/mL. Nos pacientes do grupo B, a média das concentrações plasmáticas de noradrenalina, pós hemodiálise, foi de  $318,5 \pm 84,35$  pg/mL, ( $p=0,481$ ) (Tabela 17). A comparação dos resultados, pré e pós hemodiálise, dos pacientes do grupo A e do grupo B não mostrou significância estatística. Os grupos não eram diferentes. (Gráfico 24)

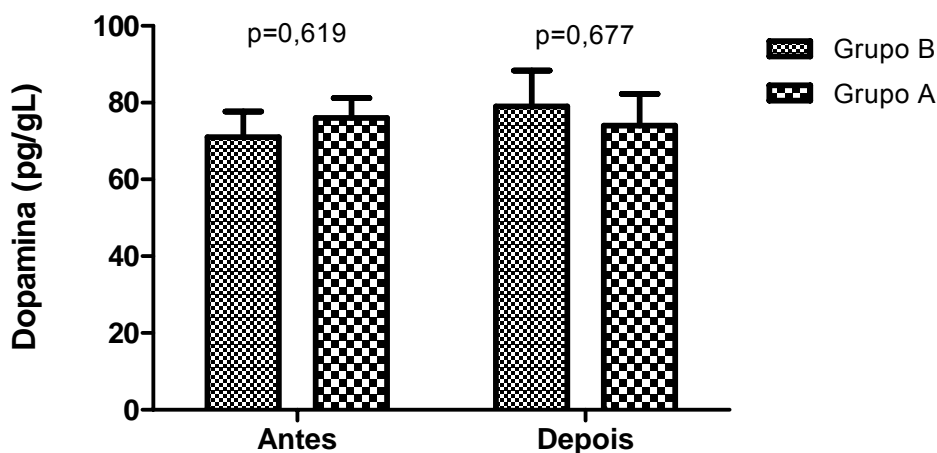


**Gráfico 24- Concentração plasmática de Noradrenalina, pré e pós hemodiálise, nos pacientes dos grupos A e B**

#### 4.7.5.5 Valores das concentrações plasmáticas (média) da Dopamina, antes e após a hemodiálise

Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas de dopamina, pré hemodiálise, teve valores de  $75,5 \pm 5,17$  pg/mL. Nos pacientes do grupo B, a média das concentrações plasmáticas de dopamina, pré hemodiálise, atingiu valores de  $71,2 \pm 6,67$  pg/mL ( $p=0,549$ ). Nos pacientes do grupo A, a média das concentrações plasmáticas de dopamina, pós hemodiálise, foi de  $74,1 \pm 8,32$  pg/mL. Nos pacientes do grupo B, a média das concentrações

plasmáticas de dopamina, pós hemodiálise, foi de  $79,5 \pm 9,41$  pg/mL, ( $p=0,672$ ) (Gráfico 25, Tabela 17). A comparação dos resultados, pré e pós hemodiálise, das concentrações plasmáticas de dopamina entre os pacientes do grupo A e do grupo B não mostrou significância estatística. Os grupos não eram diferentes.



**Gráfico 25- Média da concentração de Dopamina, antes e depois da hemodiálise, nos dois grupos**

A análise dos resultados das concentrações plasmáticas (média) de eletrólitos, peptídeos hormonais vasoativos, peptídeo natriurético cerebral, hematócrito, hemoglobina, albumina, uréia, creatinina, durante o período basal permite inferir que os dois grupos, não foram significativamente diferentes. Do mesmo modo, após o procedimento dialítico, os resultados provenientes das dosagens das concentrações séricas (média), dos hormônios vasoativos, eletrólitos, uréia, creatinina, hematócrito, hemoglobina, albumina, com exceção da endotelina1, não foram significativamente diferentes.

A comparação dos resultados das dosagens séricas da endotelina1 e do óxido nítrico (médias) dos pacientes dos grupos A e B, pré e pós hemodiálise, mostrou que a relação ON/ET-1, ficou alterada em consequência da significativa elevação, após a HD, dos níveis plasmáticos da endotelina-1 no grupo A.

**Tabela 17- Concentração de substancias vasoativas, pré e pós hemodiálise, nos pacientes do grupo A e grupo B, durante a hemodiálise**

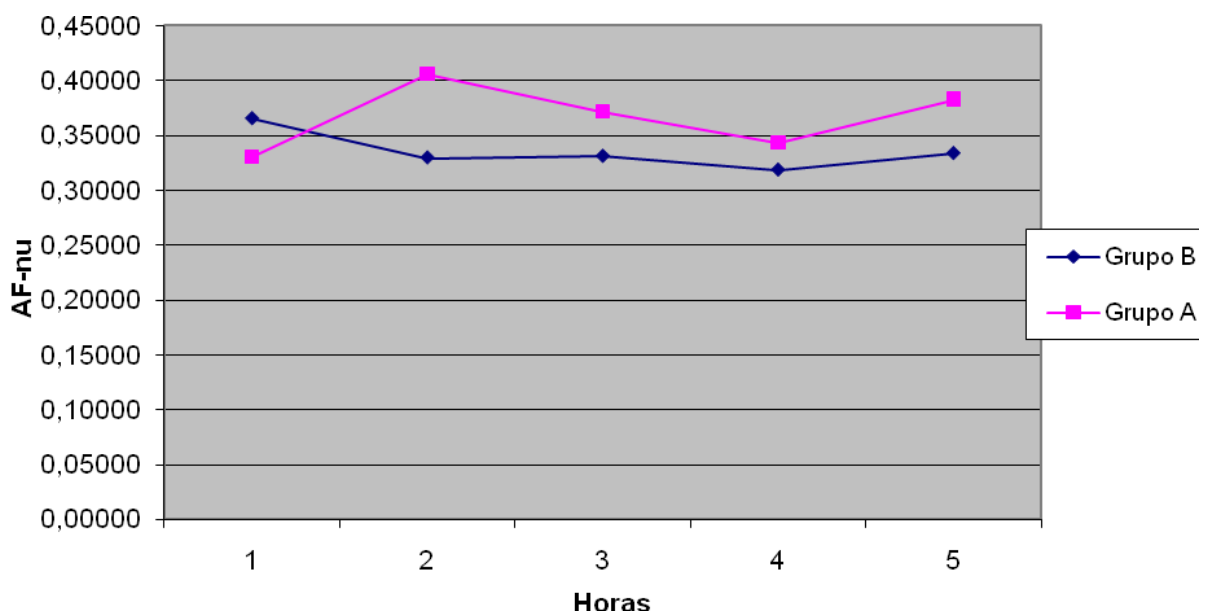
Substancia Vasoativa: -Grupo de Pacientes	Antes da hemodiálise			Depois da hemodiálise		
	Média	Erro-Padrão	Valor-p	Média	Erro-Padrão	Valor-p
BPN:						
-A PAM não subiu-	1.720	583		1382	495	
A PAM subiu	1.643	851	0,231	1574	815	0,573
Endotelina:						
-A PAM não subiu	11,1	0,46		13,3	0,54	
-A PAM subiu	10,8	0,74	0,916	25,9	0,89	0,001
Nitritos:						
-A PAM não subiu	84,6	5,42		79,9	4,39	
-A PAM subiu	86,3	6,01	0,621	90,3	8,82	0,672
Adrenalina:						
-A PAM não subiu	153,3	69,28		212,1	94,91	
-A PAM subiu	208,4	63,86	0,622	80,4	11,60	0,084
Noradrenalina:						
-A PAM não subiu	487,8	153,26		318,5	84,35	
-A PAM subiu	337,2	76,79	0,672	194,3	32,68	0,481
Dopamina:						
-A PAM não subiu	71,2	6,67		79,5	9,41	
-A PAM subiu	75,5	5,17	0,549	74,1	8,32	0,672

## 4.8 Avaliação da Atividade do Sistema Nervoso Autônomo

### 4.8.1 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes dos grupos A e B, no domínio da Frequência

#### 4.8.1.1 Avaliação da atividade do Sistema Nervoso Parassimpático

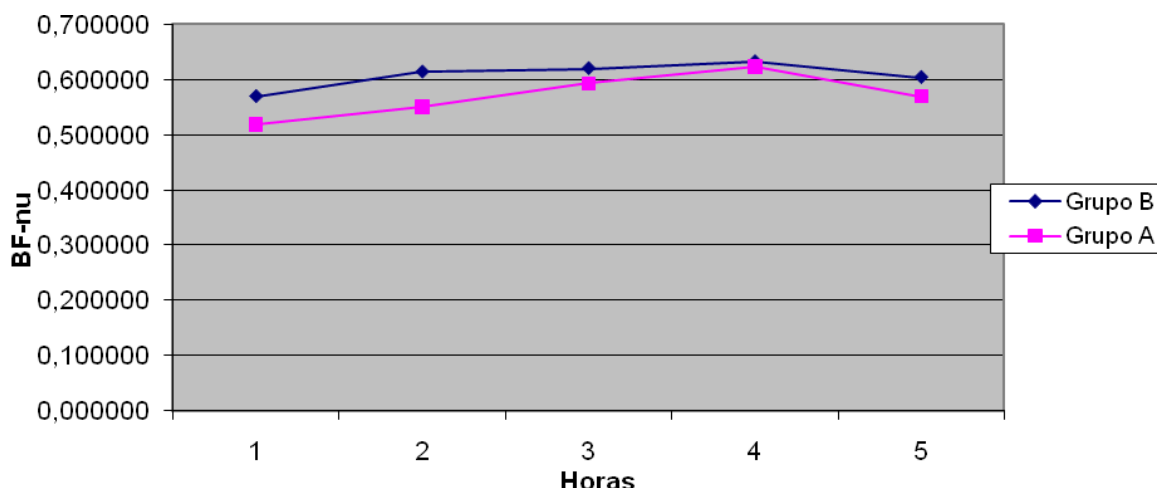
Nos pacientes do grupo A, a média das medidas de alta frequência, pré hemodiálise, mostrou valores de 0,33 Hertz (Hz). Nos pacientes do grupo B, a média das medidas de alta frequência, pré hemodiálise, foi de 0,36 Hz. Após a hemodiálise, os valores das médias das medidas de alta frequência, no grupo A, foram de 0,38 Hz. Nos pacientes do grupo B, pós hemodiálise, os valores das medidas de alta frequência foram de 0,33 Hz (Gráfico 26, Anexo K).



**Gráfico 26- Evolução da potência da banda de Alta Frequência (média), nos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

#### 4.8.1.2 Avaliação da atividade do Sistema Nervoso Simpático

Nos pacientes do grupo A, as medidas da banda de baixa frequência (BF), pré hemodiálise, evidenciaram média de 0,51 Hertz (unidades normalizadas). No grupo B, as medidas da banda de baixa frequência (média), pré hemodiálise, registraram o valor de 0,56 Hertz (Hz). Após a hemodiálise, as medidas da banda de baixa frequência (média), nos pacientes do grupo B, foram de 0,56 Hz. Após a hemodiálise, nos pacientes do grupo B, as medidas da banda de baixa frequência registraram valores de 0,56 Hz. No grupo B, as medidas da banda de baixa frequência (média), pós hemodiálise, foram de 0,60 Hz (Gráfico 27; Anexo L).



**Gráfico 27- Evolução da potência da banda de Baixa Frequência (média), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

#### 4.8.1.3 Avaliação da Razão Baixa Frequência/Alta Frequência

Nos pacientes do grupo A, a razão de baixa/alta frequência (LF/HF) (média), pré hemodiálise, registrou valores de 2,15 Hz. Após a hemodiálise, esses valores aumentaram para 2,81 Hz, tendo atingido os picos máximos na 2ª e 3ª horas, quando os registros das medidas da razão BF/AF evidenciaram valores de 3,36 Hz e, 2,97 Hz, respectivamente. Nos pacientes do grupo B, a razão BF/AF, pré hemodiálise, foi de 1,60 Hz. Após a hemodiálise, a razão LF/HF aumentou para 1,84

Hz, tendo atingido os maiores valores na 2ª e 3ª horas: 2,21 e 2,28, respectivamente. Entretanto, quando essa variável foi comparada nos dois grupos, através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório, ficou evidente que os grupos A e B, não foram significativamente diferentes. (Variável Grupo:  $p=0,445$ ; Variável Tempo:  $p=0,348$ ; Variável Grupo.Tempo:  $p=0,486$ ) (Gráfico 28; Tabela 18; Anexo M).

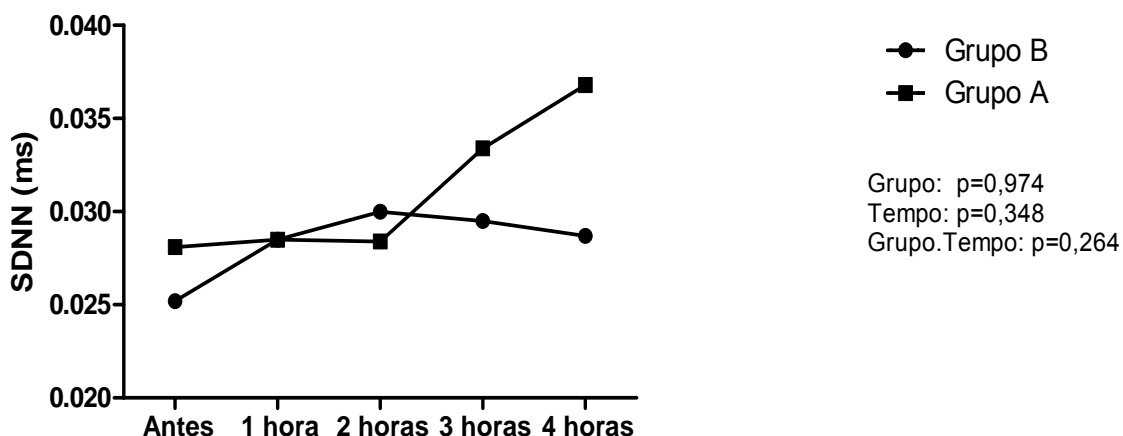


**Gráfico 28- Evolução da Razão Baixa Frequência/Alta Frequência nos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

#### 4.8.2 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do Tempo

##### 4.8.2.1 Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais (SDNN)

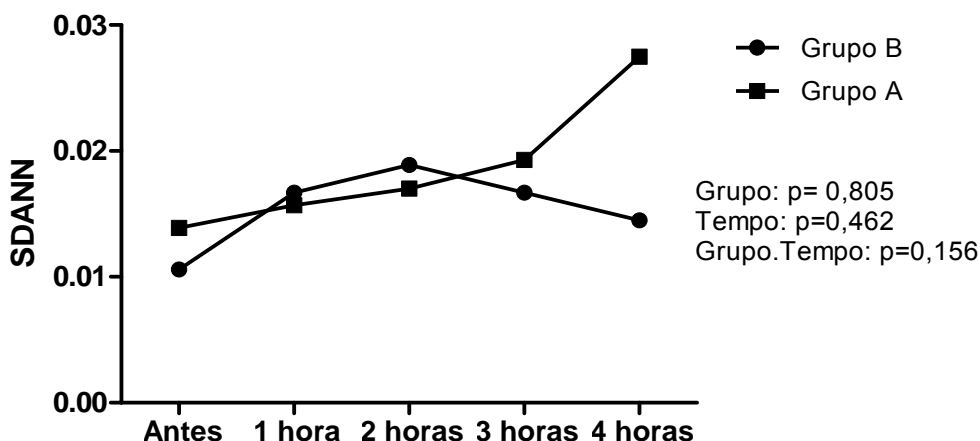
Nos pacientes do grupo A, pré hemodiálise, o desvio-padrão da média dos intervalos RR normais (SDNN), registrou 0,02 milissegundos (ms). Nos pacientes do grupo B, pré hemodiálise, o SDNN, foi de 0,02 ms. Após a hemodiálise, os pacientes do grupo A, apresentaram valores de 0,03 ms. Após a hemodiálise, o SDNN registrou valores de 0,02 ms, nos pacientes do grupo B. A evolução do SDNN, nos dois grupos, durante a hemodiálise, foi comparada através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório que mostrou que os grupos não eram significativamente diferentes (Variável Grupo:  $p=0,974$ ; Variável Tempo:  $p=0,348$ ; Variável Grupo.Tempo:  $p=0,264$ ). (Gráfico 29; Tabela 18; Anexo N).



**Gráfico 29- Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais (SDNN), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

#### 4.8.2.2 Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais, a cada 5 min. (SDANN)

Nos pacientes do grupo A, o desvio-padrão da média dos intervalos RR normais a cada 5 min. (SDANN), pré hemodiálise, registrou 0,01 milissegundos (ms). Nos pacientes do grupo B, o SDANN, pré hemodiálise, foi de 0,01 ms. Após a hemodiálise, o SDANN, dos pacientes do grupo A, foi de 0,02 ms. Após a hemodiálise, o SDANN f dos pacientes do grupo B, foi de 0,01 ms. A evolução do SDANN, durante a hemodiálise, nos dois grupos, foi comparada através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório que mostrou que os grupos não eram significativamente diferentes (Variável Grupo:  $p=0,805$ ; Variável Tempo:  $p=0,462$ ; Variável Grupo.Tempo:  $p=0,156$ ). (Gráfico 30; Tabela 18; Anexo O).

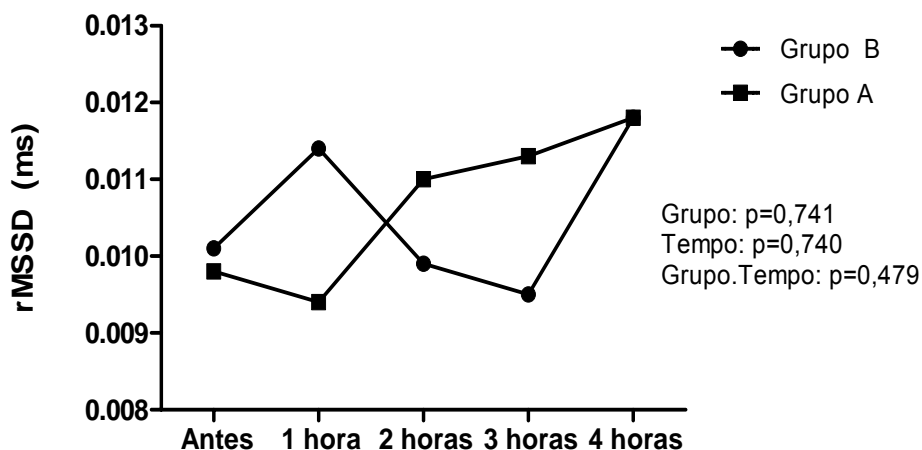


**Gráfico 30- Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

#### 4.8.2.3 Desvio-padrão entre intervalos RR normais e adjacentes (rMSSD)

Nos pacientes do grupo A, o desvio-padrão entre intervalos RR normais e adjacentes (rMSSD), pré hemodiálise, registrou valores correspondentes a 0,009 milissegundos (ms). Nos pacientes do grupo B, o rMSSD, pré hemodiálise, foi de 0,010 ms. Após a hemodiálise, esses valores atingiram 0,01 ms, nos pacientes do grupo A e de 0,011 ms, nos pacientes do grupo B. A evolução do rMSSD, durante a hemodiálise, nos dois grupos, foi comparada através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório que mostrou que os grupos não eram significativamente diferentes (Variável Grupo:  $p=0,741$ ; Variável Tempo:  $p=0,740$ ; Variável Grupo.Tempo:  $p=0,479$ ). (Gráfico 31; Tabela 18; Anexo P).

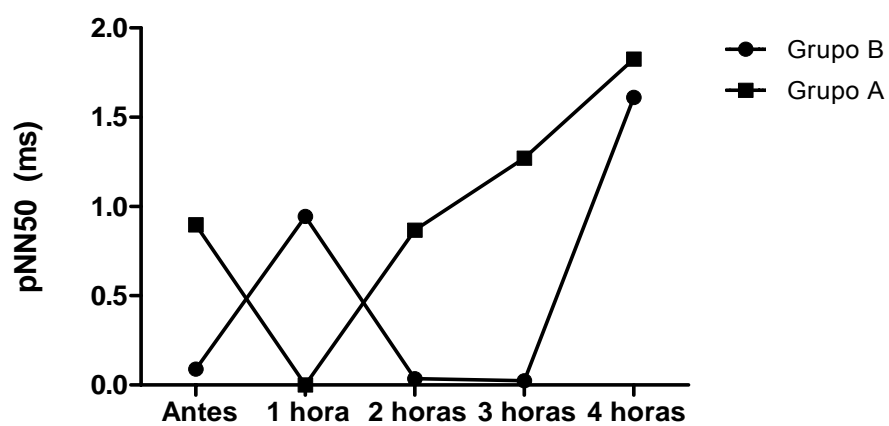




**Gráfico 31- Desvio-padrão entre intervalos RR normais e adjacentes (rMSSD), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise**

#### 4.8.9 Percentagem de intervalos adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos (pNN50)

Nos pacientes do grupo A, a percentagem de intervalos adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos (pNN50) (média), pré hemodiálise, registrou 0,89 milissegundos (ms). Nos pacientes do grupo B, os valores, pré hemodiálise, foi de 0,08 ms. Após a hemodiálise, esses valores atingiram 1,82 ms, nos pacientes do grupo A e de 1,66 ms, nos pacientes do grupo B (Gráfico 32; Anexo Q).



**Gráfico 32-** Percentagem de intervalos adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos (PNN50), dos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise

**Tabela 18- Análise espectral (VFC) no domínio da frequência, VFC no domínio do tempo, da relação entre variáveis independentes e a elevação da PA, durante a hemodiálise, entre pacientes dos grupos A e B**

<b>Variáveis Independentes -Termos da Regressão</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Desvio-Padrão</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>Valor-p</b>
<b>LF/HF:</b>				
Grupo	0,55	0,72	-0,87 – 1,97	0,445
Tempo	0,10	0,10	-0,10 – 0,29	0,348
Grupo.Tempo	0,11	0,15	-0,19 – 0,40	0,486
<b>SDNN:</b>				
Grupo	-0,0002	0,0067	-0,0133 – 0,0129	0,974
Tempo	0,0008	0,0009	-0,0009 – 0,0025	0,348
Grupo.Tempo	0,0014	0,0013	-0,0011 – 0,0039	0,264
<b>SDANN:</b>				
Grupo	-0,0013	0,0054	-0,0119 – 0,0092	0,805
Tempo	0,0008	0,0011	-0,0013 – 0,0029	0,462
Grupo.Tempo	0,0023	0,0016	-0,0009 – 0,0054	0,156
<b>rMSSD:</b>				
Grupo	-0,0008	0,0025	-0,0056 – 0,0040	0,741
Tempo	0,0001	0,0004	-0,0007 – 0,0010	0,740
Grupo.Tempo	0,0005	0,0006	-0,0008 – 0,0017	0,479

## 5 DISCUSSÃO

Os pacientes com insuficiência renal crônica terminal que se submetem a tratamento de hemodiálise têm na hipertensão arterial uma complicação bastante comum. Entre 50% a 90% dos pacientes apresentam pressão arterial superior a 140/90mmHg e, apenas uma pequena minoria mantém controle adequado da pressão arterial (CHEIG *et al.*, 1992).

A hipertensão arterial que se associa aos pacientes submetidos a tratamento de hemodiálise tem suscitado investigações por parte de pesquisadores interessados em estabelecer critérios que auxiliem e comprovem, a importância das aferições da pressão arterial antes, durante, depois da diálise e, também durante o período interdialítico.

Neste estudo, inicialmente, centramos nossa atenção na observação das medidas da pressão arterial durante o procedimento dialítico. A finalidade era monitorar através da MAPA, o comportamento e a evolução da pressão arterial nos pacientes que estavam sendo avaliados para a realização da pesquisa.

A evolução das medidas da pressão arterial sistólica, diastólica, e pressão arterial média nos pacientes do grupo A e do grupo B, efetuadas durante as quatro horas de hemodiálise, a intervalos de 15 minutos, mostram mudanças intradialíticas e também logo após a diálise, ao ser comparadas com as medidas basais.

Como já foi mencionado anteriormente, a amostra populacional para a realização do estudo é constituída por um grupo de pacientes que durante a diálise apresentam elevação da pressão arterial e que foi denominado grupo A, e outro grupo de pacientes, que apresentam redução da pressão arterial e recebeu a denominação de grupo B.

Os pacientes do grupo A apresentam elevações progressivas e sustentadas da PA, a partir da 2ª hora de hemodiálise até seu final. Uma vez

concluído o tratamento dialítico, nova avaliação ratificou a elevação da PA quando foi comparada com a medida basal. Já no grupo B (controle), os pacientes tiveram reduções da pressão arterial durante o transcurso e no final da hemodiálise, mostrando, portanto, evolução completamente distinta da que foi apresentada pelos pacientes do grupo A ( $p < 0.0001$ ).

Ainda não se chegou a um consenso para estabelecer o momento mais apropriado em que devem ser realizadas as medidas da PA na hemodiálise. Existem muitas dúvidas. Indaga-se, por exemplo, qual seria o período mais adequado para a aferição da PA: se antes, durante, após, ou entre as diálises. E, ainda, qual dessas leituras da PA seria a que melhor indicaria controle mais satisfatório da PA (AGARWAL *et al.*, 2003).

Embora a MAPA seja considerada uma ferramenta superior para o diagnóstico da hipertensão arterial sistêmica, a maioria dos centros de hemodiálise utiliza e interpreta a pressão arterial aferida antes e após a hemodiálise, como as medidas mais importantes para estabelecer o diagnóstico e tratamento desses pacientes (LAZAR *et al.*, 2004; AGARWAL *et al.*, 2008). Essas medidas, no entanto, não mostram acurácia ao serem comparadas com os registros da MAPA (AGARWAL *et al.*, 2008).

Se levarmos em consideração que a hipertensão arterial é considerada um fator de risco independente e tem sido correlacionada com a morbidade e mortalidade dos pacientes em hemodiálise, torna-se imperativo ressaltar a importância do controle rigoroso da pressão arterial na população de pacientes hipertensos em diálise (AGARWAL *et al.*, 2003).

Nas unidades de hemodiálise, a pressão arterial costuma ser avaliada a cada hora, com o objetivo de observar a estabilidade hemodinâmica dos pacientes durante o transcurso do tratamento dialítico. No entanto, não há registro de que essas avaliações sejam utilizadas para o diagnóstico de hipertensão arterial, de tal forma que a utilidade prática dessas avaliações continua controversa.

Em um pequeno número de pacientes, durante o tratamento de hemodiálise, ocorre progressivo e significativo aumento da PA (MEES *et al.*, 1996). Os mecanismos dessa hipertensão paradoxal permanecem sujeitos a muitas interpretações, porém, especula-se que ocorra devido ao aumento do volume plasmático, à liberação de renina e ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático (CIRIT *et al.*, 1995). Por outro lado, tem sido descrito que, durante o tratamento dialítico, pode ocorrer vaso-constricção reflexa inapropriada em resposta à redução do volume plasmático secundária à ultrafiltração isolada, ou seja, sem a utilização concomitante do processo físico-químico de difusão, característico da hemodiálise. Isso sugere que algumas substâncias vasoconstritoras são removidas, enquanto outras, vasodilatadoras, são produzidas durante a HD (HAND *et al.*, 1998).

Tendo sido verificada, durante as 4 horas de hemodiálise, a elevação da pressão arterial nos pacientes do grupo A, resolvemos, através de estudo observacional, pesquisar os mecanismos fisiológicos que regulam a hipertensão arterial desses pacientes durante o período intradialítico, tendo como grupo controle os pacientes do grupo B que apresentaram redução da PA durante a hemodiálise.

A análise dos dados demográficos, laboratoriais e as características individuais dos pacientes dos grupos em estudo mostram, no momento basal do estudo, que as médias de idade ( $p=0,503$ ), sexo ( $p=0,183$ ), altura ( $p=0,568$ ), peso corporal ( $p=0,349$ ), área da superfície corporal ( $p=0,305$ ), índice de massa corporal ( $p=0,610$ ) e tempo de permanência em diálise ( $p=0,931$ ) não são significativamente diferentes.

Da mesma forma, as concentrações séricas de sódio ( $p=0,747$ ), cálcio iônico ( $p=0,831$ ), potássio ( $p=0,072$ ), cálcio total ( $p=0,305$ ), uréia ( $p=0,359$ ), creatinina ( $p=0,291$ ), reserva alcalina ( $p=0,597$ ), hematócrito ( $p=0,698$ ), hemoglobina ( $p=0,698$ ), albumina ( $p=0,751$ ), endotelina-1 ( $p=0,916$ ), nitritos ( $p=0,621$ ), adrenalina ( $0,622$ ), noradrenalina ( $0,672$ ), dopamina ( $0,549$ ), peptídeo natriurético cerebral ( $p=0,231$ ), dos pacientes do grupo A e grupo B, no momento basal, não são significativamente diferentes.

Os valores basais da frequência cardíaca, volume diastólico final do ventrículo esquerdo, volume sistólico final do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, débito cardíaco, resistência vascular sistêmica não são significativamente diferentes entre os pacientes dos grupos A e B.

Os valores basais dos índices que avaliam a atividade do sistema nervoso autônomo: razão da baixa e alta frequência, desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, desvio padrão dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, média da raiz quadrada do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, não são significativamente diferentes, entre os pacientes dos grupos A e B.

Portanto, no início do estudo, as variáveis demográficas, laboratoriais, ecocardiográficas, da atividade do sistema nervoso simpático e as relacionadas às características individuais dos pacientes dos grupos A e B não são significativamente diferentes, evitando vieses na população pesquisada. Foram excluídos pacientes com hipercalcemia, hipoalbuminemia que, como sabemos, são alterações laboratoriais que podem interferir nas mudanças da PA durante a hemodiálise.

Entre as alterações fisiológicas que poderiam ter ocasionado mudanças da pressão arterial, durante as 4 horas de hemodiálise, a volemia foi a primeira a ser avaliada.

## **VOLUME PLASMÁTICO**

Vertes *et al.* (1969), numa das publicações iniciais que abordam a patogenia da HA na hemodiálise, observaram que a correção do excesso de volume plasmático pela HD (através do processo de ultrafiltração) levaria ao controle da hipertensão arterial dos pacientes em HD. Essa suposição foi reforçada pela experiência do grupo de Tassin, na França, que, durante muitos anos, vem tratando seus pacientes com hemodíalises de longa duração, de 8hs, três vezes por semana, no total de 24hs semanais (CHARRA *et al.*, 1998). Esses autores observaram que, transcorridos alguns meses de tratamento, mais de 90% dos pacientes submetidos a

esse regime de HD passaram a ter controle adequado de sua hipertensão arterial, sem necessidade do uso de drogas hipotensoras e que esses bons resultados foram atribuídos à obtenção do peso seco ideal.

No presente trabalho, os pacientes submeteram-se a sessões de 4 horas de duração, com frequência de três hemodiálises, totalizando 12 horas por semana. Esse é o esquema de tratamento dialítico que predomina no Brasil e em nossa região. Com essa modalidade de abordagem terapêutica as alterações de volume plasmático durante a hemodiálise (através do processo de ultrafiltração), foram significativamente diferentes nos pacientes estudados.

Os pacientes do grupo A, após as sessões de hemodiálise, apresentaram volume de ultrafiltração menor. Nesse grupo, a média de redução, comparando o peso, pré e pós HD, foi de  $1,2 \pm 0,28$  Kg, enquanto nos pacientes do grupo B, a média de redução de peso, pré e pós HD, foi de  $2,6 \pm 0,34$  L ( $p < 0,006$ ). Portanto, os pacientes do grupo A e os do grupo B atingiram o peso seco (que tinha sido previamente estipulado por diálises anteriores) ao final da HD, com diferentes reduções de volume plasmático.

Observa-se, no presente estudo, que os pacientes do grupo A atingiram o peso seco com menor remoção de volume e, concomitantemente, apresentaram elevação da PA durante a hemodiálise. Considerando que as mudanças da pressão arterial são influenciadas pela maior ou menor redução de volume plasmático e que o peso seco desses pacientes (por avaliação clínica) era real, podemos deduzir que a menor retirada de líquido durante a HD pode ter contribuído para as elevações da PA nos pacientes do grupo A. Já nos pacientes do grupo B, a maior remoção de líquido pode ter promovido redução da PA durante o tratamento dialítico

Quando se procura estabelecer correlação entre pressão arterial e volume plasmático nesses grupos de pacientes, surgem alguns questionamentos. Por exemplo, na hipótese de que o peso seco dos pacientes do grupo A não tenha sido verdadeiro, uma maior retirada de volume promovida pela ultrafiltração, poderia ter ocasionado, durante a HD, diminuição da pressão arterial de referidos pacientes?



Na mesma linha de raciocínio, cabe outra pergunta, porque os pacientes do grupo B, sendo também hipertensos, apresentaram redução da pressão arterial enquanto os pacientes do grupo A não se comportaram dessa maneira? Teria sido pela maior retirada de líquidos durante a hemodiálise, como aliás ocorre na grande maioria dos pacientes com hipervolemia durante a diálise? Nesta circunstância em que analisamos o volume plasmático versus a PA podemos concluir que essa alteração fisiológica foi fator relevante na redução da PA desses pacientes durante o tratamento dialítico.

Já no grupo A, o comportamento hemodinâmico desses pacientes - que registrou elevações da PAS, PAD, PAM durante e após a HD, associadas a menor remoção de volume plasmático -, confirmaria a tese que considera a volemia o fator mais importante entre os mecanismos fisiológicos que regulam as mudanças da PA durante a hemodiálise, ou seja, tendo havido menor retirada de líquidos, menor seriam as chances para redução da pressão arterial nesse grupo de pacientes.

Neste estudo, podemos afirmar que o aumento ou redução da pressão arterial nos pacientes dos grupos A e B, durante a hemodiálise, foi resultado exclusivamente das alterações da volemia?

## **DÉBITO CARDÍACO E RESISTÊNCIA VASCULAR SISTÊMICA**

É possível que existam outros mecanismos cardiovasculares envolvidos nas alterações da pressão arterial durante a hemodialise. Nessa direção, investigamos, por intermédio de ecocardiogramas seriados, vários parâmetros hemodinâmicos, entre eles, débito cardíaco e resistência vascular sistêmica, considerados hemodinamicamente componentes fisiológicos fundamentais no determinismo da pressão arterial.

Neste estudo, os pacientes do grupo B tiveram uma maior remoção de líquidos como decorrência de maior ganho interdialítico. Esses pacientes apresentaram redução progressiva da PA e, concomitantemente, aumento do débito cardíaco, durante as 4 horas de hemodiálise.

Os pacientes do grupo A tiveram menor remoção de volume e também apresentaram elevação do débito cardíaco durante as 4 horas de hemodiálise.

As avaliações dos ecocardiogramas, feitas durante as sessões de hemodiálise, de hora em hora, mostram que houve elevação do débito cardíaco nos pacientes dos grupos A e B, entre o início e o fim das 4 horas da sessão de HD. Entretanto, não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos observados. Esse comportamento hemodinâmico leva a crer que, nos pacientes do grupo A, o débito cardíaco não foi o achado fisiológico mais importante na elevação da pressão arterial, durante as 4 horas de hemodiálise, já que também houve aumento do débito cardíaco nos pacientes que tiveram diminuição da pressão arterial, ou seja, no grupo denominado B (Grupo:  $p=0,531$ ); (Tempo:  $p=0,005$ ); Grupo.Tempo:  $p=0,641$ ), (Gráfico 8).

Diante do exposto, concluímos que, o débito cardíaco foi um componente relevante, mas não suficiente, para explicar a elevação da pressão arterial dos pacientes do grupo A, durante o tratamento dialítico.

Em publicações desta década, Chan *et al.* (2002) e Nesrallah *et al.* (2003), já relatavam a existência de pacientes que, apesar do controle adequado do volume extracelular, não conseguiam a normalização da pressão arterial, concluindo que outros mecanismos fisiológicos que regulam a pressão arterial, como resistência vascular sistêmica e débito cardíaco, podem participar nas alterações da pressão arterial dos pacientes que se submetem a tratamento com hemodiálise.

Da mesma forma, Gunal *et al.* (2002), numa das publicações mais importantes sobre essa alteração cardiovascular, levantaram a hipótese de que a hipertensão intradialítica poderia ser provocada por aumento do débito cardíaco, especialmente naqueles pacientes que apresentavam grande ganho de peso interdialítico e dilatação cardíaca. Os autores desse estudo realizaram ecocardiograma em seis pacientes que não apresentavam melhora da HA através da ultrafiltração e uso concomitante de medicação antihipertensiva. Por intermédio desse exame complementar, constataram melhora do débito cardíaco que evoluiu de 3,8 para 4,8 litros e, paralelamente, mudança da PAM de 107mmHg para

118mmHg, após terem submetido esses pacientes a ultrafiltração média de 2,5 litros. Com a continuação da ultrafiltração nas diálises que se seguiram, a PAM foi reduzida para 90 mmHg. A partir desses resultados, os autores concluíram que a ultrafiltração implementada inicialmente nos pacientes com hipervolemia e cardiomiopatia provocaram melhora do volume sistólico, resultando, subseqüentemente, em aumento do débito cardíaco e da pressão arterial. Com ultrafiltrações adicionais, o débito cardíaco voltou a níveis anteriores e a PAM normalizou.

Já o grupo de Chou *et al.* (2006), pesquisando alterações fisiológicas cardiovasculares intradialíticas, através de ecocardiogramas realizados pré e pós HD, em pacientes em tratamento dialítico, não encontraram diferenças significativas quanto à evolução do débito cardíaco, entre o grupo com PA estável e o grupo que apresentou aumento da PA, durante a HD.

No nosso estudo, foi investigado outro componente fisiológico da pressão arterial, a resistência vascular sistêmica, objetivando observar sua implicação com as mudanças da pressão arterial dos pacientes dos grupos A e B, durante as 4 horas de hemodiálise

O estudo de Chou, (2006), analisou a evolução da resistência vascular sistêmica em pacientes que apresentavam elevação da pressão arterial e em pacientes com pressão arterial estável durante a hemodiálise, constatando, através de estudo comparativo entre os dois grupos, aumento significativo da resistência vascular sistêmica nos pacientes que apresentaram hipertensão arterial durante a hemodiálise.

No presente estudo, a resistência vascular sistêmica constituiu-se no componente fisiológico preponderante para explicar as elevações da PA nos pacientes do grupo A durante a hemodiálise, uma vez que, nesse grupo, o aumento progressivo da resistência vascular sistêmica (aferida de hora em hora), foi acompanhando a elevação da pressão arterial média, do início ao fim da hemodiálise.

Por outro lado, nos pacientes do grupo B, a resistência vascular sistêmica foi diminuindo paralelamente à diminuição dos valores da pressão arterial média. Isso demonstra que, diferentemente do débito cardíaco, a RVS teve uma importância significativa na elevação da pressão arterial média dos pacientes do grupo A.

Essa constatação ficou bem demonstrada quando se comparou, durante as 4 horas de hemodiálise, a evolução da RVS nos pacientes dos grupos A e B, através de modelos de regressão linear de intercepto aleatório (Grupo:  $p= 0,706$ ; Tempo:  $p= 0,007$ ; Grupo.Tempo:  $p= 0,0014$ ) (Gráfico 9, Tabela 12).

Portanto, podemos concluir que, nos pacientes do grupo A, as elevações em valores absolutos e relativos da pressão arterial não são explicadas pelo aumento do débito cardíaco e, sim, em decorrência do aumento da RVS durante e após a hemodiálise.

Existem vários mecanismos que podem causar elevação da resistência vascular sistêmica, tanto funcionalmente como estruturalmente. Do ponto de vista funcional, ocorre não somente a ativação inapropriada do SRAA, a nível sistêmico, como também a ativação, a nível local, na própria parede vascular (WEIDMANN *et al.*, 1971; KUCZERA *et al.*, 1991).

Outros fatores envolvidos na elevação da RVS são: o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, a elevação dos níveis séricos de endotelina e a diminuição da vasodilatação sistêmica pela menor síntese de óxido nítrico (CONVERSE *et al.*, 1992; WEVER *et al.*, 1999). Por outro lado, é sabido que, do ponto de vista anatômico, outro fator que provoca elevação da RVS é a remodelação vascular por alteração da relação parede arteriolar/luz do vaso (AMANN; RITZ, 1998).

Considerando, neste estudo, a relevância do aumento da resistência vascular sistêmica na elevação dos níveis pressóricos dos pacientes do grupo A, examinamos duas hipóteses para explicar esse achado: disfunção vascular endotelial e hiperatividade do SNS.

Passaremos a analisar primeiro, os achados encontrados neste estudo, relativos ao sistema nervoso simpático e parassimpático com as variações da pressão arterial, observadas nos pacientes dos grupos A e B, durante as 4 horas de hemodiálise.

## **SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO**

Há relatos na literatura médica de que as concentrações plasmáticas de noradrenalina são consideradas índices de atividade adrenérgica (McGRATH; LAKE, 1978). Embora, quando avaliadas em repouso, não seja possível correlacioná-las com a PA ou com índices diretos de função simpática; diante de estímulos como mudanças de posição, (por exemplo: levantar-se), são observadas alterações dos níveis plasmáticos de noradrenalina, de alterações na PAD e de frequência cardíaca em pacientes em diálise (McGRATH, 1978). Assim, é possível concluir que mudanças repentinas dos níveis séricos de noradrenalina podem avaliar atividade adrenérgica, durante a HD, apesar deste hormônio ser parcialmente removido durante o procedimento dialítico (KORCHIK, 1977).

Neste estudo, investigamos o valor diagnóstico das catecolaminas plasmáticas e da variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes do grupo A, ou seja, a possibilidade de o SNS ser responsável pelo aumento da RVS e da elevação da PA nesse grupo de pacientes.

As variações das concentrações plasmáticas de adrenalina, (média), dos pacientes do grupo A e do grupo B, avaliadas pré e pós HD, não mostraram influência nas mudanças da PA tanto antes como após a hemodiálise ( $p=0,622$ ;  $p=0,084$ ).

Da mesma forma, as concentrações plasmáticas da noradrenalina, dos pacientes do grupo A e do grupo B, avaliadas pré e pós HD, não exerceram influência nas variações da PA durante a diálise ( $p=0,672$  e  $p=0,481$ ).

Também foi possível comprovar que, as concentrações plasmáticas de dopamina, não se correlacionaram com as mudanças da PA dos pacientes do grupo A e do grupo B, tanto antes como após a HD ( $p=0,549$ ) e ( $p=0,672$ ).

Sumarizando as considerações sobre os hormônios vasoativos acima citados, concluímos que os hormônios adrenérgicos não tiveram importância significativa na elevação ou diminuição da PA dos pacientes estudados, descartando a possibilidade do sistema nervoso simpático ter sido a origem do aumento da resistência vascular sistêmica nos pacientes do grupo A.

Campese *et al.* (1995), demonstraram que a frequência de rotatividade da noradrenalina no núcleo cerebral (envolvido no controle da PA) de ratos, parcialmente nefrectomizados (5/6), estava aumentada. A denervação renal seletiva nesses ratos preveniu a hipertensão e o aumento do índice de rotatividade da noradrenalina no núcleo hipotalâmico. Pesquisadores como Korchik (1977) e McGrath (1978); Lake (1978) relatam ter encontrado aumento da atividade do SNS em pacientes submetidos a tratamento dialítico. Seus achados consistiram em identificar níveis plasmáticos elevados de catecolaminas, rápidas alterações das concentrações plasmáticas dessas substâncias com as mudanças de posição dos pacientes, sensibilidade aumentada à noradrenalina e aumento à resposta hipotensora, após o uso de drogas inibidoras adrenérgicas, como clonidina, debrisoquine e, ainda, bloqueio total autonômico. Entretanto, é importante reconhecer que os níveis circulantes de catecolaminas não são consistentemente associados com hipertensão.

O grupo de Grekas *et al.* (2001) não encontrou diferenças entre os níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina, avaliados pré e pós HD, em pacientes normotensos e hipertensos que se encontravam em tratamento em HD.

Converse *et al.* (1992) verificaram que a intensidade da descarga simpática proveniente da estimulação do nervo perônio não guardava correlação com as concentrações séricas de noradrenalina ou atividade da renina plasmática. Isso pode explicar os achados negativos de Grekas e colaboradores, reportados anteriormente.

Tem sido demonstrado aumento da atividade periférica do SNS em pacientes portadores de insuficiência renal crônica e hipertensão arterial associada, em aferição dessa atividade por microneurografia (YE, 1997). Em outra experiência, publicada por Koomans *et al.* (2004), foi comprovado que o aumento da atividade do SNS normalizou-se após nefrectomia.

Neste estudo, avaliamos a atividade do sistema nervoso autônomo, isto é, aferimos seus componentes antagônicos, simpático e parassimpático. Optamos pela análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência e as medidas da VFC no domínio do tempo. Dessa forma, estudamos a importância da disfunção autonômica nas variações da PA durante a HD. Visamos, enfim, aferir o predomínio ou não, do SNS nas variações da PA dos pacientes do grupo A e do grupo B.

As avaliações da atividade do sistema nervoso simpático e parassimpático em nossos pacientes mostraram resultados diferentes nos grupos analisados. Nos pacientes do grupo A, ou seja, nos que tiveram elevação da PA durante a HD, houve, concomitantemente, maior tendência à elevação da atividade do sistema nervoso simpático, quando comparados com os resultados obtidos nos pacientes do grupo B.

As medidas da análise espectral da VFC, no domínio da frequência, corroboraram essa situação. Antes da HD, a razão BF/AF registrou valores de 2.15 Hertz. No final da HD subiram para 2.81 Hertz, tendo atingido picos de 3.36 Hertz e 2.97 Hertz, na 2ª e 3ª hora, respectivamente. Nos pacientes do grupo B, os registros da razão BF/AF foram inferiores, tanto no momento basal como no final da HD, 1.60 Hertz e 1.84 Hertz, respectivamente.

A razão BF/AF, considerada o espelho do balanço simpático/vagal, ilustra essa tendência; não entanto, apesar da observação dessa tendência, verificamos que os pacientes dos grupos A e B não são significativamente diferentes, o que demonstra que não houve predomínio do aumento de atividade do SNS nos pacientes do grupo A. Diante desta constatação, concluímos que, neste estudo, não ocorreu aumento da atividade do SNS nos pacientes do grupo A, não explicando,

assim, a elevação da pressão arterial desses pacientes, durante as 4 horas de hemodiálise (Grupo:  $p=0,445$ ; Tempo:  $p=0,348$ ; Grupo.Tempo:  $p=0,486$ ) (Tabela 16; Gráfico 29, Anexo M).

Na avaliação das medidas no domínio do tempo, calculadas por métodos estatísticos e expressas em milissegundos, foram avaliados os índices: SDNN, SDANN, rMSSD e pNN50. Os índices rMSSD e pNN50, que consideram diferenças entre intervalos RR adjacentes e são indicadores de atividade do parassimpático, mostraram resultados que informam a inexistência de correlação com as mudanças da PA nos grupos A e B, durante o tratamento dialítico, Grupo:  $0,741$ ; Tempo:  $0,740$ ; Grupo.Tempo:  $0,479$  (Gráfico 32;; Anexo P; Anexo Q).

No que concerne aos índices baseados na medida dos intervalos RR, individualmente, o SDNN e o SADNN, que representam a variabilidade global e refletem a atividade do SNS e SNP, observamos que seus resultados indicam não ter havido relação com as mudanças da PA durante a hemodiálise. Não foram significativamente diferentes nos grupos em estudo (Grupo:  $p=0,974$ ; Tempo:  $0,348$ ; Grupo.Tempo:  $p=0,264$ ) (Tabela 18; Gráfico 30; gráfico 31; Anexo N; Anexo O).

Tendo sido descartada a participação do SNS na elevação da PA dos pacientes do grupo A, durante as quatro horas da sessão de HD, avaliamos em nosso experimento clínico, os resultados da pesquisa realizada com alguns peptídeos hormonais, pré e pós hemodiálise, com a intenção de buscar explicação para o aumento da resistência vascular sistêmica, fenômeno constatado nos pacientes que apresentaram elevação da PA.

## **ENDOTELINA-1 / ÓXIDO NÍTRICO**

Na década de 80 surgiram publicações médicas reconhecendo a presença de substâncias vasoconstritoras produzidas pelo endotélio vascular. Hickey *et al.* (1985) reportaram a presença de um peptídeo vasoconstritor secretado pelas células endoteliais. Três anos mais tarde, Yanagisawa *et al.* (1998) isolaram e clonaram os 21 aminoácidos do peptídeo da endotelina-1 (ET-1). Desde então, ficou evidente que não apenas uma, mas várias endotelinas eram produzidas por órgãos



e sistemas. Comprovou-se, ainda, que exerciam várias funções. Estudos posteriores mostraram que a endotelina-1 consolidou-se como a mais importante entre as que são produzidas pelas células vasculares. Secretada pelas células endoteliais, a endotelina-1 exerce ações autócrinas e parácrinas na musculatura lisa dos vasos (WAGNER *et al.*, 1992).

Em âmbito clínico, há descrições de níveis elevados de endotelinas nos pacientes com hipertensão arterial primária de intensidade moderada e severa (estágio 2 da classificação do JNC7). Já nas doenças renais crônicas e nos pacientes com hipertensão arterial secundária, as endotelinas ainda são motivo de pesquisas e controvérsias. Como sabemos, foram identificados dois tipos de receptores das endotelinas (ET). O receptor ET-A, localizado predominantemente nas células da musculatura lisa vascular, que tem a função de mediar o processo de vasoconstrição, e o receptor ET-B, preferencialmente localizado nas células endoteliais, onde promove vasodilatação via liberação de óxido nítrico (ON) e prostaciclina (GRAY; WEB, 1996). Sabe-se que as endotelinas exercem pluralidade de ações, entre elas, uma de singular efeito fisiológico, relacionada à manutenção do tônus vascular. A importância das endotelinas tem sido demonstrada em modelos animais e humanos, através da pesquisa de antagonistas seletivos dos receptores da ET (HAYNES *et al.*, 1996). O bloqueio dos receptores ET-A provoca vasodilatação, provavelmente em decorrência da geração de óxido nítrico. Em contraste, o bloqueio dos receptores ET-B determina vasoconstrição, indicando que existe equilíbrio entre as ações dos dois receptores (VERHAAR *et al.*, 1998).

Em nossa pesquisa, a dosagem dos níveis plasmáticos da endotelina-1 apresentam, pré e pós-hemodiálise, resultados completamente diferentes. No momento basal, os resultados das médias das concentrações plasmáticas da endotelina-1 evidenciaram que não houve diferenças nos grupos estudados, A e B ( $p=0,788$ ). Entretanto, após a HD, as avaliações das médias das concentrações plasmáticas da endotelina-1 mostram que havia ocorrido aumento significativo no grupo A, ao ser comparado com os pacientes do grupo B, que apresentaram redução da PA.

A comparação dos resultados dos níveis plasmáticos da endotelina-1 entre os dois grupos, após a HD, alcançou significância estatística ( $p < 0,0001$ ), corroborando, em nosso estudo, a importância desse peptídeo hormonal na elevação da resistência vascular sistêmica e, por consequência, na elevação da PA dos pacientes do grupo A.

Por outro lado, o endotélio vascular libera outros fatores vasoativos, entre eles, o óxido nítrico, provocando vasodilatação e inibição da proliferação das células musculares lisas dos vasos (PALMER *et al.*, 1987). Modelos experimentais têm demonstrado que a deficiência de óxido nítrico causa hipertensão arterial (BAYLIS; WALLANCE, 1996). O óxido nítrico é um antagonista natural das catecolaminas e sua inibição resulta em ativação do sistema nervoso simpático. A enzima sintase de óxido nítrico está presente em áreas específicas do cérebro que têm como função o controle neurogênico da PA.

Tem sido observado que pacientes no último estágio de insuficiência renal crônica apresentam deficiência de óxido nítrico por inibição da dimetil arginina assimétrica (DMAA), o que, provavelmente desencadearia a hipertensão arterial nesses pacientes (SCHMIDT *et al.*, 1999).

Kielstein *et al.* (1999) fazem referências à presença de níveis séricos da DMAA, de seis a dez vezes mais elevados em pacientes submetidos a tratamento hemodialítico. Embora se tenha comprovado a redução desses níveis séricos, em HD de 5 horas de duração, em percentual em torno de 65%, foi verificado que, no período interdialítico, ocorreram novas elevações.

Raj *et al.* (2002) conduziram estudo clínico avaliando a correlação do óxido nítrico e a endotelina-1 com as mudanças da PAM durante a HD. Os resultados revelaram que os valores plasmáticos de nitritos dos três grupos de pacientes em análise: os que apresentaram elevações da PA durante o período dialítico, os que tiveram PA estável e os que apresentaram hipotensão, apenas este último, apresentou correlação com as mudanças da PA durante a HD. Essa importante publicação confirma as propriedades vasodilatadoras do óxido nítrico nesse grupo de pacientes.

No presente estudo, os resultados das médias das concentrações plasmáticas de nitritos nos pacientes do grupo A e nos do grupo B, antes da HD, não foram significativamente diferentes, o que é confirmado pelos valores de 86,3  $\mu\text{M}$  e 84,6  $\mu\text{M}$ , respectivamente do grupo a e do grupo B ( $p=0,844$ ).

Após a HD, da mesma forma como ocorreu no momento pré diálise, os resultados das concentrações plasmáticas nos pacientes do grupo A e B, que apresentaram valores de 90  $\mu\text{M}$  e 79,9  $\mu\text{M}$ , respectivamente, não foram significativamente diferentes ( $p=0,294$ ).

Não tendo ocorrido variações de significância estatística entre os dois grupos analisados, antes e após o tratamento dialítico, conclui-se que os efeitos vasodilatadores dos nitritos não exerceram influência nas mudanças da pressão arterial, dos grupos A e B, durante as 4 horas de hemodiálise.

Outro hormônio pesquisado em nosso experimento clínico foi o peptídeo natriurético cerebral. A descoberta dos peptídios natriuréticos atriais levou rapidamente à realização de pesquisas em várias áreas da medicina, especialmente na área básica e clínica, com o objetivo precípuo de identificar seus principais sistemas de receptores. Dessa forma, foram descobertos e clonados três peptídios natriuréticos e três receptores, que possibilitaram avanços no que se refere ao entendimento do controle da pressão arterial, da hipertensão arterial e das doenças cardiovasculares. Embora tenha havido progressos consideráveis nesse campo, os mecanismos que sinalizam a transdução transmembrana dos peptídios natriuréticos e de seus respectivos receptores ainda não estão esclarecidos. Atualmente, os peptídios natriuréticos são considerados marcadores sorológicos de situações clínicas como hipervolemia, insuficiência cardíaca (WEI *et al.*, 1993)

No estudo que desenvolvemos, avaliamos o valor diagnóstico desse hormônio durante as 4 horas da sessão de hemodiálise, observando o comportamento do BNP frente às mudanças (elevação e diminuição) da PA. Dosamos um dos três peptídios natriuréticos mais conhecidos da literatura médica: o peptídeo natriurético atrial cerebral (BNP). Cabe ressaltar que, nos pacientes do grupo A e do B, as médias das concentrações plasmáticas do BNP (volume em

mililitros) no momento basal não foram significativamente diferentes ( $p=0,943$ ). Após a HD, os valores diminuíram nos dois grupos citados, entretanto não atingiram significância estatística: ( $p=0,839$ ). Diante desses resultados, podemos concluir que o BNP não teve correlação com as alterações de volume e com as variações da PA, durante a HD, tanto no grupo A como no grupo B. Entretanto, escasseiam na literatura médica estudos clínicos que pesquisem o potencial terapêutico do BNP e sua utilidade no tratamento da hipertensão arterial durante a hemodiálise

Para concluir, comparamos nossa pesquisa com ensaio já citado (CHOU, *et al.*, 2006), único artigo que encontramos na literatura médica que aborda, através de estudo clínico, alterações fisiológicas da hipertensão arterial intradialítica (HID).

No estudo de Chou, a seleção dos pacientes foi feita retrospectivamente, a partir de dados da PA, fornecidos por prontuários, que informaram as médias das pressões arteriais intradialíticas das 12 últimas sessões de hemodálises de cada paciente.

No nosso estudo, como já referimos, foi realizado experimento específico para avaliação da PA, em sessão de HD, monitorada, para cada paciente da amostra inicial de 38 pacientes, com aferição da PA a cada 15 minutos, durante as 4 horas de HD, pela MAPA, no total de 16 registros.

A avaliação do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica pelos pesquisadores Chou *et al.* (2006) foi realizada por intermédio de dois ecocardiogramas feitos antes e após hemodiálise. Nossa equipe, com a mesma finalidade realizou ecocardiogramas de hora em hora, durante as quatro horas de HD, no total de cinco em cada paciente por sessão de HD. Desta maneira, conseguimos monitorar mais acuradamente esses dois parâmetros hemodinâmicos, DC e RVS, não apenas nos momentos pré e pós HD, mas, também de hora em hora, durante a HD.

No estudo chinês, acima citado, descreve-se que os níveis basais do DC e da RVS não foram significativamente diferentes nos grupos estudados, entretanto, no final da hemodiálise, enquanto o débito cardíaco não atingiu significância

estatística nos dois grupos, a elevação da RVS foi muito maior no grupo que apresentou aumento da PA durante o transcurso da HD. O aumento da RVS foi interpretado como resultado da maior produção de endotelina-1 e não como decorrente da maior estimulação da atividade do sistema nervoso simpático.

Não há referências, na publicação desse estudo, quanto à análise das medidas da VFC no domínio do tempo. Apenas é mencionado que foi feita avaliação da VFC no domínio da frequência, através da razão BF/AF. Os pesquisadores concluem afirmando que a elevação da RVS e da PA deveu-se ao efeito vasoconstritor da endotelina-1.

Em nossa pesquisa, ficou comprovado que a evolução do débito cardíaco, durante a HD, em ambos grupos A e B, não foi significativamente diferente. Grupo,  $p=0,531$ ; Tempo,  $p=0,005$ ; Grupo.Tempo,  $p=0,645$ .

A verificação dos resultados da resistência vascular sistêmica nos grupos que estudamos mostrou evolução diferente. No momento basal, não houve diferenças significativas. Entretanto, após a hemodiálise, a RVS aumentou significativamente nos pacientes do grupo A ao ser comparada com a evolução da RVS dos pacientes do grupo B. Esse resultado reproduz os achados de Chou. Quanto aos achados da endotelina-1, os resultados do grupo chinês se equivalem aos de nosso grupo que também encontrou elevação dos níveis plasmáticos da endotelina-1 após a hemodiálise, nos pacientes do grupo A.

Em nosso experimento clínico, atribuímos a elevação da RVS dos pacientes do grupo A à maior produção de endotelina-1, conseqüência de disfunção endotelial que foi evidenciada pelos elevados níveis plasmáticos desse hormônio secretado pelas células endoteliais.

O estudo de Chou *et al.* (2006) relata um achado interessante. O grupo de pacientes que apresentou elevação da PA durante as quatro horas de HD teve menor redução do volume plasmático (ultrafiltração), fenômeno também ocorrido com nossos pacientes do grupo A, que, como já foi comentado anteriormente nesta discussão, apresentaram elevação da PA durante o tratamento dialítico. Convém

lembrar que em nossa experiência clínica, os pacientes do grupo B, que tiveram maior retirada de volume durante a HD, apresentaram redução da pressão arterial.

Em conclusão, o presente estudo sugere que as principais mudanças fisiológicas dos pacientes que tiveram elevação da pressão arterial durante a hemodiálise, grupo A, foi caracterizada por aumento da resistência vascular sistêmica em decorrência de maior secreção de endotelina-1, resultante de injúria vascular.

Ressaltamos que conceito, diagnóstico, prognóstico e tratamento da hipertensão intradialítica são temas que continuam suscitando dúvidas e controvérsias. Serão necessários, ainda, maiores esclarecimentos sobre sua patogenia reconhecidamente multifatorial.

O prosseguimento de novas pesquisas nas áreas de ciências básicas, consolidadas através de ensaios clínicos, deverá permitir, no futuro, melhor compreensão dos mecanismos que regulam a hipertensão intradialítica. Em consequência, com a evolução dos conhecimentos da fisiopatologia da hipertensão intradialítica, será possível oferecer tratamento mais adequado aos pacientes renais crônicos em tratamento dialítico e, assim, reduzir a elevada mortalidade por complicações cardiovasculares.

O presente estudo é o primeiro, em âmbito nacional e o segundo, em âmbito mundial, que investiga as alterações fisiológicas, cardiovasculares e neuro-humorais da complexa fisiopatogenia da hipertensão arterial durante a hemodiálise. Esperamos ter contribuído, através desta pesquisa, com novos conhecimentos nesta área e acreditamos que, ao inaugurar uma nova área de estudos, incentivaremos outros grupos de pesquisadores a prosseguirem na investigação desse relevante tema da hipertensão arterial associada à diálise.

## 6 CONCLUSÕES

1 Os pacientes do grupo A apresentaram menor ultrafiltração, menor redução de volume plasmático e elevação da pressão arterial. Os pacientes do grupo B tiveram maior ultrafiltração, maior redução de volume plasmático e redução da pressão arterial.

2 A evolução do débito cardíaco, durante a hemodiálise, nos pacientes do grupo A e B, não foi significativamente diferente. Portanto, o débito cardíaco não foi fator preponderante na elevação da pressão arterial dos pacientes do grupo A.

3 A evolução da resistência vascular sistêmica nos pacientes do grupo A e B, foi diferente. Após a hemodiálise, aumentou significativamente nos pacientes do grupo A, ao serem comparados com os pacientes do grupo B. Assim, este estudo sugere que a resistência vascular sistêmica foi o componente fisiológico responsável pelo aumento da pressão arterial dos pacientes do grupo A.

4 A atividade do sistema nervoso simpático, durante a hemodiálise não foi significativamente diferente nos grupos estudados. Portanto, a elevação da pressão arterial dos pacientes do grupo A não se deveu à maior atividade do sistema nervoso simpático

5 A evolução da endotelina-1, durante a hemodiálise, nos pacientes do grupo A e B, foi diferente. Após a hemodiálise, os níveis séricos de endotelina-1, dos pacientes do grupo A aumentaram significativamente ao ser comparados com os níveis séricos dos pacientes do grupo B, sugerindo que a elevação da pressão arterial dos pacientes do grupo A seja resultado de disfunção endotelial.

6 Em conclusão, este estudo comprova que as principais alterações fisiológicas relacionadas ao aumento da pressão arterial nos pacientes do grupo A foram provocadas pela elevação da resistência vascular sistêmica em consequência de disfunção endotelial.

## REFERÊNCIAS

AGARWAL, R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients: past lessons and future opportunities. **Kidney Int.**, v. 67, p.1-13, 2005

AGARWAL, R.; NISSENSON, A. R.; BATLLE, D. ; COYNE, D. W. Prevalence, treatment and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in United States. **Am. J. Med.**, v. 115, p. 291-297, 2003.

AGARWAL, R. Exploring the paradoxical relationship of hypertension with mortality in chronic hemodialysis. **Hemodial. Int.**, v. 8, p.207-213, 2004

AGARWAL, R. Assessment of blood pressure in hemodialysis patients. **Semin. Dial.**, v.15, p. 299-304, 2002.

AGARWAL. R.; METIKUTE, T.; TEGEGNE, G. G.; LIGHT, R. P.; BUNAYE, Z.; BEKELE, D. M.; KELLY, K. Diagnosing hypertension by intradialytic blood pressure recordings. **Clin. J. Soc. Nephrol.**, v. 3, p. 1364-1372, 2008.

AJJART, I. ; KOTCHEN, T. A. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension in the United States, 1988-2000. **JAMA**, v. 290, p.199-206, 2003.

AMANN, K.; RITZ, E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uremia-only analogy or shared pathomecanism? **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 13, Suppl. 7, p. 6-11, 1998.

ANDERSTAM, B.; KATZARSKI, K.; BERGSTROM, J. Serum levels of NG-dimetil-arginina, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patient. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 8, p. 1437-1442, 1997.

ANDRADE, L. G. M.; GABRIEL, D. P.; MARTIN, L. C.; CRUZ, A. P.; BALBI, A. L.; CARAMORI, J. T.; BARRETTI, P. Sobrevida em hemodiálise no Hospital das Clinicas de Botucatu-Unesp: Comparação entre a primeira e a segunda metade da década de 90. **J. Bras. Nefrol.**, v. 27, p. 1-7, 2005.

BAYLIS, C.; WALLANCE, P. Nitric oxide and BP, Effects of NO deficiency. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 5, p. 80-88, 1996.



BREWSTER, U. C.; SETARO, J. F.; PERAZELLA, M. A. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. **Am. J. Med. Sci.**, v. 326, p. 15-24, 2003.

BRUCH, C.; FISCHER, C.; SINDERMANN, J., *et al.* Comparison of the prognostic usefulness on N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure with versus without chronic kidney disease. **Am. J. Cardiol.**, v. 102, p. 469-474, 2008.

CALARESU, R. S.; CIRIELLO, J. Renal afferent nerves affects discharge rate of medulary and hypothalamic single units in the cat. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 3, p. 311-320, 1981.

CAMPESE, V. M.; KOGOSOV, E.; KOSS, M. Renal afferent denervation prevents the progress of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 26, p. 861-865, 1995.

CAMPESE, V. M.; TANACESCU, A. Hypertension in dialysis patients. In : HENRICH, W. M. (Ed.). **Principles and practice of dialysis**. Philadelphia: Lippincot Williams, Wilkins, 2004. p. 227-256.

CANZIANI, M. E. F. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, n. 3, p. 20-21, 2004.

CARDILLO, C.; KILCOYNE, C. N.; WACLAWIW, M. L.; COINE, C. M.; CANNON, R. O.; PANZA, J. A. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. **Hypertension**, v. 33, p. 753-758, 2002.

CARLINI, N.; OBIALO, C. I.; ROTHESTEIN, M. Intravenous erythropoietin (rHuEPO) administration increases plasma endothelin and blood pressure in hemodialysis patients. **Am. J. Hypertens.**, v. 6, p. 103-107, 1993.

CHAN, C. T.; FLORES, J. A.; MILLER, J. A. *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. **Kidney Int.**, v. 61, p. 2235-2239, 2002.

CHARRA, B.; CALEMARD, M.; LAURENT, G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long- term survival on dialysis. **Am. J. Nephrol.**, v. 16, p. 35-44, 1996.

CHARRA, B.; CALEMARD, E.; CUCHE, M.; LAURENT, G. Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis. **Nephron**, v. 33, p. 96-99, 1983.

CHARRA, B.; CALEMARD, E.; RUFFET, M.; CHAZOT, C.; TERRAT, J.; VANEL, T.; Survival is an index of adequacy of dialysis. **Kidney Int.**, v. 41, p.1286-1291, 1992.

CHAZOT, C.; CHARRA, B.; LAURENT, G.; DIDIER, C.; VOVAN, C.; TERRAT, J. C.; CALEMARD, E.; VANEL, T.; RUFFET, T. Interdialysis blood pressure control by long hemodialysis sessions. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 10, p. 831-837, 1995.

CHAZOT, C.; JEAN, G. Intradialytic Hypertension: It is Time to act. **Nephron Clin. Pract.**, v.115, p. 181-188, 2010.

CHEIG, J. S.; MILITE, C.; SULLIVAN, J. F.; RUBIN, A. L.; STENZEL, K. H. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 45, 453-459, 1992.

CHEN, H. H.; BURNETT Jr, J. C. The natriuretic peptides in heart failure. **Proc. Assoc. Am. Phys.**, v. 111 p. 406-416, 1999.

CHEN, J.; GUN, A.; SARNAK, J. M. Management of intradialytic hypertension: the ongoing challenge. **Semin. Dial.**, v. 19, p. 141-145, 2006.

CHOU, J. K. *et al.* Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialysis hypertension. **Kidney Int.**, v. 69, n. 10, p. 1833-1838, 2006.

CIRIT, M.; AKCICEK, F.; TERZIOGLU, E. Paradoxical rise in blood pressure in dialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 10, p. 1417-1419, 1994.

CONVERSE, J. R.; JACOBSEN, T. N.; TOTO, R. D *et al.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. **N. Engl. J. Med.**, v. 327. p. 1912-1918, 1995.

CORR, P. B.; YAMADA, K. A.; WITKOWSKI, F. X. Mechanism controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: FOZART, H. A.; HABER, E.; JENNINGS, R. B.; KATZ, A. N.; MORGAN, H. E. (Ed.). **The Heart and Cardiovascular System**. New York: Raven Press, 1986. p. 1343-1403.

DE FILIPPI, C.; VAN KIMMENADE, R. R.; PINTO, Y. M. Amino terminal pro-B type natriuretic peptide testing in renal disease. **Am. J. Cardiol.**, v. 101, p. 82-88, 2008.

DE LIMA, J. J. G.; FONSECA, J. A.; GODOY, A. D. Dialysis, time and death : comparison of two consecutive decades among patients treated at the same Brazilian dialysis center. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 32, p. 289-295, 1999.

DE NICOLA, L.; MINUTOLO, R.; BELLIZI, B.; ZOCALI, C.; CIANCIARUSO, B.; ANDREUCI, V. E.; FUIANO, G.; CONTE, G. Achievement of target blood pressure levels in chronic kidney disease: a salty question? **Am. J. Kidney Dis.**, v. 43, n. 5, p.782-795, 2004.

DRAIBE, S.; CENDOROGLO, M. Epidemiologia da insuficiência renal crônica (IRC) no Brasil. **Int. Braz. Urol.**, v. 29, p. 3-6, 2004.

DREY, N.; RODERICK, P.; MULLEE, M.; ROGERSON, M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 42, p. 677, 2003.

FABER, J. E. ; BRODY, M. J. Afferent renal nerve-dependent hypertension following acute renal artery stenosis in the conscious rats. **Circ. Res.**, v. 57, p. 676-688, 1985.

FELLNER, S. Intradialytic hypertension II. **Semin. Dial.**, v.6, p. 371-373, 1993.

FELLNER, S. K.; LANG, R. M.; NEUMANN, A.; SPENCER, K. T.; BUSHINSKI, D. A.; BOROW, K. M. Physiological mechanism for calcium induced changes in systemic arterial pressure in stable dialysis patients. **Hypertension**, v. 13, p. 213-218, 1989.

FOLEY, R. N.; AGARWAL, R. Hypertension is harmful to dialysis patients and should be controlled. **Semin. Dial.**, v. 20, p. 518-522, 2007.

FOLEY, R. N.; MURRAY, A. M.; LI, S *et al.* Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.16, p. 489, 2005.

FOLEY, R. N.; PARFREY, P. S.; SARNAK, M. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 32, Suppl.1, p. 112-115, 1998.

GRAY, D. J.; WEBB, D. J. The endothelin system and is potential as therapeutic target in cardiovascular disease. **Pharmacol. Ther.**, v. 72, p. 109-148, 1996.

GREKAS, D.; KALEBROSOGLOU, I.; KARAMOUZIS, M.; GEROUPOULOU, E.; KABOURIS, H.; TOURKANTONIS, A: Effect of sympathetic and plasma renin activity on hemodialysis hypertension. **Clin. Nephrol.**, v. 55, p. 115-120, 2001.

GUNAL, A. I.; KARACA, I.; CELIKER, H.; ILKAY, E.; DUMAN, S. Paradoxical rise in blood pressure during ultrafiltration is caused by increased cardiac output. **J. Nephrol.**, v. 15, p. 42-47, 2002.

HAND, N.F.; HAYNES, W. G.; WEBB, D. J. Hemodialysis and L-arginine but not D-arginine correct renal failure associated endothelial dysfunction. **Kidney Int.**, v. 53, p. 1068-1077, 1998.

HAYNES, W. J.; FERRO, C. J.; O'KANE, K. P. *et al.* Systemic endothelin receptor blockade decrease peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. **Circulation**, v. 93, p. 1860-1870, 1998.

HENRICH, W. L.; HUNT, J. M.; NIXON, J. V. Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. **N. Engl. J. Med.**, v. 310, p. 19-23, 1984.

HICKEY, K. A.; RUBANIEY, J.; PAUL, R. J.; HIGHSMITH, R. F. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. **Am. J. Physiol.**, v. 248, p. 550-556, 1985.

HOANG, D.; MACARTHUR, H.; GARDNER, A.; WESTFALL, T. C. Endothelin-induced modulation of neuropeptide Y and norepinephrine release from the rat mesenteric bad. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 283, p. 1523-1530, 2002.

INNES, A.; CHARRA, B.; BURDEN, R. B.; MORGAN, A. G.; LAURENT, G. The effect of long slow hemodialysis on patient survival. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 14, p. 919-922, 1999.

INRIG, J.K.; ODDONE, S.C.; HASSELBLAD, V.; GILLESPIE, B.; PATEL, U.D.; REDDAN, D.; TOTO, R .; HIMMELFARB, J.F.; STIVELMAN,J.; LINDSTAY, R. J .; WINC ESTER **Kidney Int.**, v. 71, n. 5, p. 454-461, 2007.

JOLES, J. A.; KOOMANS, H. A. Causes and consequences of increased sympathetic activity renal disease. **Hypertension**, v. 43, p. 699-706, 2004.

KALANTAR-ZADEH, K.; KILPATRICK, R. D.; McALLISTER, C. J.; GREENLAND, S.; KOPPLE, J. D. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific session. **Hypertension**, v. 45, p. 811-817, 2005.

KATHOLI, R. E. Renal nerves and hypertension : an update. **Fed. Proc.**, v. 44, p. 2846-2850, 1985.

KIELSTEIN, J. T.; BÖGERR, H.; BODE-BÖGER, S. M.; SCHÄFER, J.; BARBEY, M.; KOCH, K. M.; FRÖHLICH, J. C. Assymetrical dimethyl arginina plasma concentration differ in patients with end-stage renal disease. Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 10, p. 594-600, 1999.

KORCHIK, W. P.; DEMASTER, E. G.; BROWN, D. E. Plasma norepinephrine and hemodialysis(abstr). **Am. Soc. Nephrol.**, v. 32 A, 1977.

KOOMANS, H. A.; BLANKESTIJN, P. J.; JOLLES, J. A. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake up call. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.15, p. 524-537, 2004.

KRAUTZIG, S.; JANSSEN,U.; KOCH,K.M.; GRANOLLERAS,C.; SHALDON,S.; Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance hemodialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.13, p. 552-553, 1998

KUCZERA, M.; HILGERS, K. F.; LISSON, C.; *et al.* Local angiotensin formation in hindlimbs of uremic hypertensive and renovascular hypertensive rats. **J. Hypertens.**, v. 9, p. 41-48, 1991.

LACSON Jr, E.; LAZARUS, J. M. The association between blood pressure and mortality in ESRD: not different from the general population? **Semin. Dial.**, v. 20, p. 510-517, 2007.

LAKE, C. R.; ZIEGLER, M. G. Effects of acute volume alterations on norepinephrine and dopamine-hydroxylase in normotensive and hypertensive subjects. **Circulation**, v. 57, p. 774, 1978.

LAZAR, A. E.; SMITH, M. C.; RAHMAN, M. Blood pressure measurement in hemodialysis patients. **Semin. Dial.**, v.15, p. 250-254, 2004.

LAZARUS, J. M.; HAMPERS, C.; MERRILL, J. P. Hypertension in renal chronic failure. Treatment with hemodialysis and nephrectomy. **Arch. Intern. Med.**, v. 133, p. 1059-1066, 1974.

LEVY, M. N.; SCHWARTZ, P. J. (Ed.). **Vagal control of the Heart**: experimental basis and clinical implications. Armonk: Future, 1994.

LEYPOLDT, J. K.; CHENG, A. K. Evaluating volume status in hemodialysis patients. **Adv. Renal Repl. Ther.**, v. 5, p. 64-74, 1998.

LEYPOLDT, J. K.; CHEUN, A. K.; DELMEZ, J. A.; GAZMAN, J. J.; LEVIN, N. W.; LEWIS, J. A.; LEWIS, J. L.; ROCCO, M. W. Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. **Kidney Int.**, v. 61, p. 266-275, 2002.

LI, Z.; LACSON Jr, E.; LOWRIE, E. J.; OFSTHUN, N. J.; KUHLMANN, M. K.; LAZARUS, J. M.; LEVIN, N. W. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 48, p. 606-615, 2006.

LINS, R. L.; ELSEVIERS, M.; ROGIERS, P.; WANHOIYWEGHEN, R. J.; RAEDET, D.; ZACHEE, P.; DAELEMANS, R. A. Importance of volume factors in dialysis related hypertension. **Clin. Nephrol.**, v. 24, p. 29-33, 1999.

LOWN, B.; VERRIER, R. L. Neural activity and ventricular fibrillation. **N. Engl. J. Med.**, v. 294, p. 1165-1170, 1976.

MAILLOUX, L. U.; HALEY, W. E. Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes and future directions. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 32, p. 705-719, 1998.

MEES DOUHORT, E. J. Rise in blood pressure during hemodialysis-ultrafiltration: A "paradoxical" phenomenon? **Int. J. Artif. Organs.**, v. 19, p. 569-570, 1996.

McGRATH, B. P.; LEDINHAM, J. G. G.; BENEDICT, C. R. Catecholamines in peripheral venous plasma in patients on chronic hemodialysis. **Clin. Sci. Mol. Med.**, v. 55, p. 89, 1978.

McGREGOR, D. O. ; BUTIMORE, A. L.; LYNN, K. L.; YANDLE, T.; NICHOLLS, M. G. Effects of long and short hemodialysis in endothelial function: A short-term study. **Kidney Int.**, v. 63, p. 709-715, 1990.

MENDES, R. B.; SANTOS, S. F.; DORIGO, D. ; MANSOOR, G. A.; CROWLEY, S. T.; WHITE, W. B.; PEIXOTO, A. J. The use of peridialysis blood pressure and intradialytic blood pressure changes in the prediction of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients. **Blood Press. Monit.**, v. 8, p. 243-248, 2003.

MUNTNER, P.; HE, J.; HAMM, L.; LORIA, C.; WHELTON, P. K. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.13, p.745, 2002.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Kdoqi Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive agents in Chronic Kidney Diseases. Disponível no site: [www.kidney.org/PROFESSIONALS/kdoq/guidelines\\_cvd/guide12.htm](http://www.kidney.org/PROFESSIONALS/kdoq/guidelines_cvd/guide12.htm)

NESRALLAH, G.; SURI, R.; MOIST, L.; KORTAS, C.; LINDSAY, R. M. Volume control and blood pressure management in patients undergoing quotidian hemodialysis. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 42, Suppl., p. 13-17, 2003.

NONNAST-DANIEL, B.; SCHAFFER, J.; FREI, U. Hemodynamics hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. **Contrib. Nephrol.**, v. 76, p. 283-289, 1989.

ORTIZ, M. C.; MANRIQUEZ, M. C.; ROMERO, J. C.; JUNCOS, L. A. Antioxidants block angiotensin II- induced increase in blood pressure and endothelin. **Hypertension**, v. 38, p. 655-659, 2001.

OZKAHYA, M.; TOZ, H.; OZERKAN, F.; DUMAN, S.; BASCI, A.; MEES, E. J. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. **J. Nephrol.**, v. 15, p. 655-660, 2002.

PALMER, R. M.; FERRIGE, A. G.; MONCADA, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, v. 327, p. 524-526, 1987.

RAHMAN, M. ; DIXIT, A.; DONLEY, V.; GUPTA, S.; HANSLIK, T.; LACSON, E.; OGUNDIPE, A.; WEIGEL, K.; SMITH, M. C. Factors associated with inadequate blood pressure control associated in hipertensive dialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 115, p. 291, 2003.

RAJ, S. C. D.; VINCENT, B.; SIMSOMP, K.; SATO, E.; JONES, L. K.; WELBOURNE, M. L.; LEVY, M.; SHA, V.; BLANDON, P.; ZAGER, P. ; ROBBINS, A. R. Hemodynamic changes during hemodialysis ; Role of nitric oxide an endothelin. **Kidney Int.**, v. 61, n. 2, p. 697-704, 2002.

RASSI Jr, A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. **Diagnósticos em Cardiologia**, v. 20, 2003. Disponível em:< <http://www.cardios.com.br/Jornais/jornal-20/metodos%20diagnosticos.htm>>. Acesso em: 19 jul. 2010.

ROSTAND, S. G.; RUTSKY, E. A. Cardiac disease in dialysis patients. In: NISSENSON, A.; GENTILE, D. (Ed.). **Clinical dialysis**. Stanford: Appleton Lange, 1995. p. 652-698.

SAITO, Y.; NAKAO, K.; MUKOYAMA, M.; IMURA, H. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. **N. Engl. J. Med.**, v. 322, p. 205, 1990.

SANTOS, S. F.; MENDES, R. B.; SANTOS, C. A.; DORIGO, D.; PEIXOTO, A. J. Profile of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients. **Am. J. Nephrol.**, v. 23, p. 96-105, 2003.

SCHMIDT, R. J.; DOMICO, J.; SAMSELL, L. S.; YOKOTA, S.; TRACY, T. S.; SORKIN, M. I.; ENGELS, K.; BAYLIS, C. Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 4, p. 228-234, 1999.

SCHWARTS, P. J.; PRIORI, S. G. Sympathetic Nervous System and cardiac arrhythmias. In : ZIPES, D. P.; JALIFE, J. (Ed.). **Cardiac electrophysiology: from cell to bedside**. Philadelphia, W.B.: Saunders, 1990. p. 330-343.

SCRIBNER, B. H.; BURI, R.; CANER, J. E.; HEGSTROM, R.; BURNELL, J. M. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: A preliminary report. **Trans. Am. Soc. Artif. Org.**, v. 6, p. 114, 1960.

SHLIPAK, M. G.; STEHMAN-BREEN, C.; VITTINGHOFF, E.; LIN, F. Creatinine levels and cardiovascular events in women with heart disease: do small changes matter? **Am. J. Kidney Dis.**, v. 43, p. 37, 2004.

SHULTZ, P. J. A emerging role for endothelin in renal disease. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 119, p. 448-449, 1992.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Censo SBN**. 2006.

SUZUKI, N.; MATSUMOTO, H.; MIYAUCHI, T.; GOTO, K.; MASAKI, T.; TSUDA, M.; FUJINO, M. Endothelin-3 concentrations in human plasma: the increased concentrations in patients undergoing hemodialysis. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 169, p. 809-815, 1990.

THAMBYRAJAH, J. C.; LANDRAY, M. J.; McGLYNN, F. J.; JONES, H. J.; WHEELER, D. C.; TOWNEND, J. N. Abnormalities endothelium function in patients with pre dialysis renal failure. **Heart**, v. 83, p. 205-209, 2000.

THE UNITED RENAL DATA SYSTEM. Causes of death. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 34, p. 87-94, 1999.

TOZ, H.; OZKAHYA, M.; OZERKAN, F.; ASCI, G.; OK, E. Improvement in uremic cardiomyopathy by persistent ultrafiltration. **Hemodial. Int.**, v. 11, p. 46-50, 2007.



VAN DER SANDE, F. M.; CHERIECK, E. C.; VAN KUIJK, W. M.; LEUNISSEN, K. M. Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac compromised patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 32, p. 125-131, 1981.

VERHAAR, M. C.; STRACHAN, F. E.; NEWBY, D. E. et al. Endothelin-A receptor antagonist -mediate vasodilation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade. **Circulation**, v. 97, p. 752-756, 1998.

VERTES, V.; CANGIANO, J. L.; BERMAN, L. B.; GOULD, A. Hypertension in end-stage renal disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 280, p. 978-971, 1969.

WAGNER, O. F.; CRIST, J.; WOJTA, J.; VIERHAPPER, H.; PARZER, S.; NOWOTNY, P. J.; SCHNEIDER, B.; WALDHÄUSL, W.; BINDER, B. R. Polar secretion of endothelina -1 by cultured endothelial cells. **J. Biol. Chem.**, v. 267, p. 16,066-16,068, 1992.

WALLANCE, P.; LEONE, A.; CALVER, A.; COLLIER, J.; MONCADA, S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. **Lancet**, v. 339, p. 572-575, 1992.

WEI, C. M.; HEUBLEIN, D. M.; PERRELLA, M. A.; LERMAN, A.; RODEHEFFER, R. J.; MCGREGOR, C. G.; EDWARDS, W. D.; SCHAFF, H. V.; BURNETT Jr, J. C. Natriuretic peptide system in human heart failure. **Circulation**, v. 88, p. 1004-1009, 1993

WEHLE B.; ASABA H.; CASTENFORS J.; FÜRST, P.; GUNNARSSON, B.; SHALDON, S.; BERGSTRÖM, J. Hemodynamic changes during sequential ultrafiltration and dialysis. **Kidney Int.**, v.15, p. 411-418, 1979

WEIDMAN, P.; MAXWEL, M. H.; LUPU, A. N.; LEVIN, A. J.; MASSRY, S. G. Plasma renin activity and blood pressure in terminal renal failure. **N. Engl. J. Med.**, v. 285, p. 757-762, 1971.

YANAGISAWA, M.; KURIHARA H.; KIMURA, S. ; TOMOBE, Y.; KOBAYASHI, M.; MITSUI, Y.; YAZAKI, Y.; GOTO, K.; MASAKI, T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. **Nature**, v. 332, p. 411-415, 1988.

YE, S.; OZGUR, B.; CAMPESE, V. M. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus and hypertension in rats with chronic renal failure. **Kidney Int.**, v. 51, p. 722-727, 1997.

ZUCHELLI, P.; SANTORO, P.; ZUCALLA, A. Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. **Semin. Nephrol.**, v. 8, p. 163, 1998.

**ANEXOS**

ANEXO A  
**TERMO DE CONSENTIMENTO**



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: .....

GÊNERO: ( ) M ( ) F

DATA DE NASCIMENTO: ..... / ..... / .....

ENDEREÇO: ..... Nº .....

APTO..... BAIRRO: .....

CEP: ..... TELEFONES (DDD): .....

.....

CIDADE ..... ESTADO.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc):

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: .....

GÊNERO: ( ) M ( ) F

DATA DE NASCIMENTO: ...../..... / .....

ENDEREÇO: .....

.....Nº .....APTO.....CEP:.....

BAIRRO: .....

CIDADE .....ESTADO:.....

TELEFONES (DDD): .....

## II- DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: “**ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES, NEUROENDÓCRINAS E SUAS CORRELAÇÕES COM AS VARIAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL, DURANTE A HEMODIÁLISE, EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**”

PESQUISADOR: Prof. Oswaldo Augusto Gutiérrez Adrianzén.

CARGO/FUNÇÃO: Prof. Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFC. Disciplina de Nefrologia

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Medicina, nº 688-Ceará

UNIDADE DA INSTITUIÇÃO: Laboratório de Investigação Clínica Eduardo Moacyr Krieger, Serviço de Cardiologia; Serviço de Nefrologia, Unidade de Hemodiálise do HUWC da UFC do Ceará; Unidade de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da UFC do Ceará

AValiação DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ( X )            RISCO MÍNIMO ( )            RISCO MÉDIO ( )

RISCO BAIXO ( )            RISCO MAIOR ( )

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

DURAÇÃO DA PESQUISA: aproximadamente 3 anos.

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**TITULO:        ALTERAÇÕES        FISIOLÓGICAS,        CARDIOVASCULARES,        NEUROENDÓCRINAS E SUAS CORRELAÇÕES COM A HIPERTENSÃO ARTERIAL INTRADIALÍTICA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA.**

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Neste mesmo documento, encontra-se uma explicação, em linguagem simples e resumida daquilo que se pretende descobrir com a sua colaboração, e o que acontecerá caso você decida tomar parte neste projeto.

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ou “pressão alta”, é uma doença que quando não é tratada eficientemente provoca complicações no cérebro (derrame cerebral), nos olhos (cegueira), no coração (enfarte) e, nos rins leva à insuficiência renal crônica terminal (perda progressiva e irreversível do funcionamento dos rins), necessitando de hemodiálise. Quando a HAS persiste sem um controle satisfatório durante o tratamento da hemodiálise, provoca um aumento das complicações cardiovasculares acima mencionadas.

Convém salientar que os pacientes com hipertensão arterial em diálise apresentam várias características comuns, como por exemplo, permanecer às vezes, com a pressão arterial elevada apesar da remoção do excesso de sal e líquidos (ganhos nos intervalos entre as diálises) e mesmo quando fazem uso de medicamentos para baixar os níveis de pressão arterial durante as quatro horas de hemodiálise.

Freqüentemente, esses pacientes estão acima do peso seco, principalmente, no intervalo que transcorre entre uma diálise e outra. Apresentam uréia, creatinina, elevadas quando fazem exame de sangue. Essas características clínicas e laboratoriais quando estão juntas no mesmo paciente podem levar a uma piora dos problemas existentes no coração, podendo desencadear sintomas como “falta de ar” (mal funcionamento do coração ) e “dor no peito” provocada por isquemia cardíaca (irrigação deficiente de sangue no coração). Também no cérebro podemos vir a ter o

surgimento de "derrame cerebral". Nos olhos, o paciente pode passar a "enxergar mal" por diminuição da visão, decorrente de lesões provocadas em ambas as retinas pela hipertensão arterial não controlada.

É importante que todos estes fatores sejam controlados para evitar as complicações acima relatadas.

Para que possamos entender melhor os mecanismos da hipertensão arterial durante a hemodiálise, precisamos realizar durante o procedimento dialítico, exames complementares que nos auxiliarão a esclarecer as causas desse fenômeno. Pretendemos, fazer o registro a cada 15 minutos da pressão arterial, avaliar a frequência cardíaca, registrar os batimentos cardíacos por intermédio do holter para estudar a variabilidade da frequência cardíaca, realizar ecocardiogramas de hora em hora, coleta de sangue antes e após a hemodiálise para analisar o comportamento de substâncias vasoativas, eletrólitos. Através desses exames serão avaliados débito cardíaco, resistência vascular sistêmica, atividade do sistema nervoso autônomo (sistema nervoso simpático/ sistema nervoso parassimpático), disfunção endotelial, sem causar desconforto ao paciente.

O objetivo do estudo, portanto, é verificar se os registros dessas variáveis, durante a hemodiálise, permitem esclarecer alguns mecanismos ainda não compreendidos da hipertensão durante a hemodiálise e, assim sendo, possamos tratar de uma forma mais adequada e eficiente sua hipertensão arterial, e com isto, claro, melhorar a sua qualidade de vida. Para isto precisamos de sua autorização para fazer a pesquisa com você, sendo que não haverá desconforto adicional ou prejuízo para a sua saúde, nem perda do segredo dos resultados encontrados nos seus exames nem qualquer gasto financeiro adicional.

Sua participação é importante, porém você não deve fazer isto contra a sua vontade. Informamos de que você não receberá nenhuma forma de pagamento por participar do estudo, participando por livre consentimento. Se, ao completar a leitura desta página, você tiver dúvidas estarei à disposição para esclarecimentos. No caso de você decidir não tomar parte neste projeto, tenha certeza de que seu atendimento ou tratamento nesta instituição não será, de forma alguma, afetado por sua decisão.

Se, durante a pesquisa, você tiver qualquer dúvida poderá entrar em contato com o pesquisador Oswaldo Augusto Gutiérrez Adrianzén, no telefone (85) 99825151.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFC, aprovou este termo de consentimento e você pode apresentar recursos ou reclamações em relação ao presente estudo, contatando a Secretaria do Comitê de Ética diretamente pelo telefone (085) 3366.8338

POR FAVOR, MARQUE COM UM X A RESPOSTA APROPRIADA:

1. Você está preenchendo este termo de consentimento em seu próprio ou de outra pessoa?

( ) Em meu próprio nome

( ) Em nome de outra pessoa

2. Se a sua resposta à pergunta anterior foi “em nome de outro”, por favor, escreva no espaço abaixo o nome da pessoa por quem você está respondendo.

.....

3. Você leu com atenção todas as informações contidas neste documento?

( ) Sim

( ) Não

4. Foi dada a você a oportunidade suficiente para fazer perguntas e pedir esclarecimentos?

( ) Sim

( ) Não

5. Você recebeu respostas satisfatórias a todas as suas perguntas?

( ) Sim

( ) Não

6. Qual o nome da pessoa que lhe deu os esclarecimentos relativos a este estudo?

Sr(a). .....

7. Você está ciente de que terá liberdade de desistir de participar deste estudo no momento que desejar, sem que isto venha interferir no seu atendimento nesta Instituição?

- ( ) Sim
- ( ) Não

8. Você concorda em participar deste estudo?

- ( ) Sim
- ( ) Não

8. Você está ciente de que não receberá bônus financeiro para participar da pesquisa?

- ( ) Sim
- ( ) Não

Assinatura do paciente:

.....

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome legível:

RG:

CPF:

Assinatura de quem obteve o consentimento:

.....

Nome legível:.....

RG e CPF:...../.....

Assinatura de Testemunha:.....

Nome legível: .....

RG e CPF...../.....

Assinatura de Testemunha:.....

Nome legível:.....

RG e CPF...../.....

Em caso de dúvida contatar o Comitê de Ética em Pesquisa (085) 3366 8338 ou o Pesquisador Responsável: Oswaldo Augusto Gutiérrez Adrianzén, (085) 9982.5151.





<b>FOLHA 02 - CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS</b>		
<b>Nome:</b>	<b>Nº Prontuário:</b>	
<b>CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS</b>		
	<b>Pré HD</b>	<b>Pós HD</b>
PTH		
BNP	5065.92	5159.54
Endotelina-1		
Adrenalina (pg/mL)	56	91
Noradrenalina (pg/mL)	67	39
Dopamina (pg/mL)	59	69
Na	133	133
K	4,4	3,5
Ca iônico	1,22	1,39
Ca total	8,7	
Cl	95,5	94
NaHCO <sub>3</sub>		
Sat O <sub>2</sub>	97	97
Albumina sérica	4,2	4,2
Hemoglobina	11,6	11,9
Hematócrito	34,6	35,4
NO sérico (nitritos e nitratos)		
Uréia	114	35
Creatinina	10,5	4,2
Fósforo		
Magnésio		
Reserva alcalina	24	29

<b>FOLHA 03 – CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE</b>	
<b>Nome:</b>	<b>Nº prontuário:</b>
<b>CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE</b>	
Idade:	41
Gênero:	M
História de hipertensão:	Sim (Mãe, família)
Área superficial corporal:	1,5
Tempo de tratamento hemodialítico:	11
Doença renal primária:	Pielonefrite Cronic
Peso pré:	51,2
Peso pós:	50
Ultrafiltração:	1,2
Altura:	1,61
IMC (peso pré):	19,75
IMC (peso pós):	19,29



<b>FOLHA 5 – ECOCARDIOGRAMA</b>					
<b>Nome:</b>			<b>Nº prontuário:</b>		
<b>ECOCARDIOGRAMA</b>					
	<b>B1</b>	<b>E1</b>	<b>E2</b>	<b>E3</b>	<b>E4</b>
Apical 4C: Doppler					
TVI VSVE(cm)	17,7	22,8	23	25	22,3
Vol.Sist(ml)= Área x TVI	57,35	75,47	74,06	94	50,18
DC(ml/min)	4.129,2	3.783	4.812,0	7,238	4.164,9
RVP	23,41	28,19	22,65	16,35	30,81
ECO 2D Bi—plano					
VDFVE(ml)	97,80	94,00	114,00	106,00	111,00
VSFVE(ml)	37,3	35,9	39,4	52,9	35,6
FE (Simpson)	61,9	61,8	65,4	50,1	67,9
FC(bat/min)	72	65	65	77	83
PA (mmHg)	132/79	144/88	139/94	155/100	173/106
PAS	132	144	139	155	173
PAD	79	88	94	100	106
PAM	99,66	106,66	109,00	118,33	128,33

Volume sist/diast final do VE =  $7 \times D^3 / 2,4 + D$ , D= diâmetro sist/diast.

Volume sistólico =  $0,785 \times (\text{ITV da VSVE}) \times (\text{Área da VSVE})$

Volume AE =  $(4\pi/3) \times (\text{LAE}/2) \times (\text{D1 AE}/2) \times (\text{D2 AE}/2)$

<b>FOLHA 05 – AVALIAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL</b>					
<b>Nome:</b>			<b>Nº prontuário:</b>		
<b>AVALIAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL E FREQUENCIA CARDÍACA</b>					
<b>Hora da aferição</b>	<b>PAS</b>	<b>PAD</b>	<b>PAM</b>	<b>FC</b>	<b>SatO<sub>2</sub></b>
Baseline - B01 - Horário: 06:40	129	84	102,00	82	97
Baseline - B02 - Horário: 06:45	114	73	92,00	78	97
Baseline - B03 - Horário: 06:50	116	77	96,00	78	97
Experimento - E01 - Horário: 07:05	132	79	99,00	72	96
Experimento - E02 - Horário: 07:20	130	78	98,00	66	96
Experimento - E03 - Horário: 07:35	136	84	103,00	66	97
Experimento - E04 - Horário: 07:50	121	82	97,00	63	97
Experimento - E05 - Horário: 08:05	144	88	106,00	65	96
Experimento - E06 - Horário: 08:20	143	89	113,00	65	96
Experimento - E07 - Horário: 08:35	129	91	101,00	65	96
Experimento - E08 - Horário: 08:50	136	91	111,00	63	96
Experimento - E09 - Horário: 09:05	139	94	113,00	65	96
Experimento - E10 - Horário: 09:20	145	94	115,00	68	96
Experimento - E11 - Horário: 09:35	147	94	119,00	69	97
Experimento - E12 - Horário: 09:50	182	101	130,00	77	97
Experimento - E13 - Horário: 10:05	155	100	120,00	72	97
Experimento - E14 - Horário: 10:20	159	102	130,00	75	96
Experimento - E15 - Horário: 10:35	160	99	125,00	75	96
Experimento - E16 - Horário: 10:50	160	102	126,00	80	97
Experimento - E17 - Horário: 11:05	173	106	136,00	80	96
Após HD - 11:20	174	107	132	80	97
Após HD - 11:35	175	112	142	82	96
Após HD - 11:40	188	101	140	82	97

## ANEXO C

## PRESSAO\_ARTERIAL ANTES/DEPOIS

## 1) PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA

```

. use "C:\FILES\OSWALDOG\pam_pamf.dta", clear
. generate PAM_ANT=(ttt1+ ttt2+ ttt3)/3
. generate PAM_DEP=(ttt21+ ttt22 + ttt23)/3
. generate PAM_DIF_A=( PAM_DEP - PAM_ANT)
. generate PAM_DIF_R=( ( PAM_DEP - PAM_ANT)*100 )/ PAM
. sort PAM_DIF_R
. list pac PAM_ANT PAM_DEP PAM_DIF_A PAM_DIF_R

```

	pac	PAM_ANT	PAM_DEP	PAM_DIF_A	PAM_DIF_R
1.	13	101.6667	78	-23.66666	-23.27869
2.	11	132	104	-28	-21.21212
3.	6	148.7778	120	-28.77777	-19.34279
4.	15	96	78.33334	-17.66666	-18.40277
5.	5	107	88.33334	-18.66666	-17.44548
6.	21	104.3333	87	-17.33334	-16.61342
7.	8	106.5556	90	-16.55556	-15.53702
8.	7	110.5556	95.66666	-14.88889	-13.46734
9.	1	96.66666	88	-8.666664	-8.965515
10.	4	146.6667	135.4444	-11.22223	-7.651519
11.	20	105.6667	102.3333	-3.333328	-3.154569
12.	10	107.6667	111	3.333336	3.095978
13.	14	117.6667	129.3333	11.66666	9.915012
14.	19	98.66666	112.6667	14	14.18919
15.	9	96.33333	110.4444	14.11111	14.64822
16.	16	106.8333	122.6667	15.83333	14.82059
17.	3	120	141.1111	21.11111	17.5926
18.	2	106.6667	135	28.33334	26.5625
19.	17	105.6667	139	33.33334	31.54574
20.	12	124.3333	168	43.66666	35.12064
21.	18	96.66666	138	41.33334	42.75863

```

. save "C:\FILES\OSWALDOG\pam_pamf.dta", replace
file C:\FILES\OSWALDOG\pam_pamf.dta saved

```

## ANEXO D

## COMPARAÇÃO DOS GRUPOS

## 1) PRESSÃO MÉDIA

file C:\FILES\OSWALDOG\pam\_pamf.dta sa

. ttest PAM\_DIF\_R, by( GRUPO)

Two-sample t test with equal variances

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
0	10	21.02491	3.936915	12.44962	12.11899	29.93083
1	11	-15.00648	1.857456	6.160484	-19.14515	-10.86781
combined	21	2.151327	4.518445	20.70612	-7.273985	11.57664
diff		36.03139	4.222491		27.19361	44.86916

diff = mean(0) - mean(1) t = 8.5332  
 Ho: diff = 0 degrees of freedom = 19

Ha: diff < 0 Ha: diff != 0 Ha: diff > 0  
 Pr(T < t) = 1.0000 Pr(|T| > |t|) = 0.0000 Pr(T > t) = 0.0000

. ranksum PAM\_DIF\_R, by( GRUPO)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

GRUPO	obs	rank sum	expected
0	10	165	110
1	11	66	121
combined	21	231	231

unadjusted variance 201.67

adjustment for ties 0.00

adjusted variance 201.67

Ho: PAM\_DI~R(GRUPO==0) = PAM\_DI~R(GRUPO==1)

z = 3.873

Prob > |z| = 0.0001

. save "C:\FILES\OSWALDOG\pam\_pamf.dta", replace  
 file C:\FILES\OSWALDOG\pam\_pamf.dta saved



## ANEXO E

## 3) PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

```

. use "C:\FILES\OS\WALDOG\pas_pasf.dta", clear

. generate PAS_ANT=(ttt1+ ttt2+ ttt3)/3

. generate PAS_DEP=(ttt21+ ttt22 + ttt23)/3

. generate PAS_DIF_A=( PAS_DEP - PAS_ANT)

. generate PAS_DIF_R=( ( (PAS_DEP - PAS_ANT)*100 )/ PAS_ANT)

. sort PAS_DIF_R

. list pac PAS_ANT PAS_DEP PAS_DIF_A PAS_DIF_R

```

	pac	PAS_ANT	PAS_DEP	PAS_DIF_A	PAS_DIF_R
1.	11	179	146	-33	-18.43575
2.	21	131	110.3333	-20.66666	-15.77608
3.	5	137.6667	117	-20.66667	-15.01211
4.	6	186.3333	160	-26.33333	-14.13238
5.	1	143.3333	124	-19.33333	-13.48837
6.	15	140.6667	122.6667	-18.00001	-12.79621
7.	4	200	175	-25	-12.5
8.	8	143.6667	130	-13.66667	-9.512764
9.	7	145	133	-12	-8.275862
10.	13	139.6667	136	-3.666672	-2.625302
11.	20	137.3333	134.3333	-3	-2.184466
12.	10	130.6667	148	17.33333	13.2653
13.	14	148	168.3333	20.33333	13.73874
14.	16	140.6667	160	19.33333	13.74407
15.	9	125.6667	147.3333	21.66666	17.24138
16.	19	126.3333	149.6667	23.33334	18.46966
17.	3	160	196.6667	36.66667	22.91667
18.	17	136.3333	172	35.66667	26.16137
19.	2	160	207	47	29.375
20.	12	166.6667	219	52.33333	31.4
21.	18	119.6667	179	59.33334	49.58218

```

. save "C:\FILES\OS\WALDOG\pas_pasf.dta", replace
file C:\FILES\OS\WALDOG\pas_pasf.dta saved

```

```

. log close

```

## ANEXO F

## 3) PRESSÃO\_SISTOLICA

```
. use "C:\FILES\OSWALDOG\pas_pasf.dta", clear
```

```
. ttest PAS_DIF_R, by( GRUPO)
```

Two-sample t test with equal variances

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
0	10	23.58944	3.565627	11.2755	15.52343	31.65545
1	11	-11.33994	1.572171	5.214302	-14.84295	-7.83692
combined	21	5.293098	4.311369	19.75717	-3.700259	14.28646
diff		34.92937	3.772132		27.03421	42.82453

```
diff = mean(0) - mean(1)
Ho: diff = 0
```

t = 9.2598  
degrees of freedom = 19

```
Ha: diff < 0
Pr(T < t) = 1.0000
```

Ha: diff != 0  
Pr(|T| > |t|) = 0.0000

Ha: diff > 0  
Pr(T > t) = 0.0000

```
. ranksum PAS_DIF_R, by( GRUPO)
```

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

GRUPO	obs	rank sum	expected
0	10	165	110
1	11	66	121
combined	21	231	231

```
unadjusted variance 201.67
```

```
adjustment for ties 0.00
```

```
adjusted variance 201.67
```

```
Ho: PAS_DI~R(GRUPO==0) = PAS_DI~R(GRUPO==1)
```

```
z = 3.873
```

```
Prob > |z| = 0.0001
```

```
. save "C:\FILES\OSWALDOG\pas_pasf.dta", replace
file C:\FILES\OSWALDOG\pas_pasf.dta saved
```

```
. log close
```

## ANEXO G

## 2) PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA

```

. use "C:\FILES\OSWALDOG\pad_padf.dta", clear
. generate PAD_ANT=(ttt1+ ttt2+ ttt3)/3
. generate PAD_DEP=(ttt21+ ttt22 + ttt23)/3
. generate PAD_DIF_A=( PAD_DEP - PAD_ANT)
. generate PAD_DIF_R=((PAD_DEP - PAD_ANT)*100 )/ PAD_ANT)
. sort PAD_DIF_R
. list pac PAD_ANT PAD_DEP PAD_DIF_A PAD_DIF_R

```

	pac	PAD_ANT	PAD_DEP	PAD_DIF_A	PAD_DIF_R
1.	13	77.66666	51	-26.66666	-34.33476
2.	6	130	100	-30	-23.07692
3.	11	95.33334	74	-21.33334	-22.37762
4.	8	88	70	-18	-20.45455
5.	5	91.66666	74	-17.66666	-19.27272
6.	7	93.33334	77	-16.33334	-17.5
7.	20	87.33334	73	-14.33334	-16.41222
8.	21	79.66666	69.66666	-10	-12.5523
9.	15	65.33334	58	-7.333336	-11.22449
10.	1	73.33334	70	-3.333336	-4.545458
11.	4	120	115.6667	-4.333336	-3.611113
12.	14	98	98.33334	.3333359	.3401386
13.	10	85.66666	92	6.333336	7.392999
14.	16	90	101.3333	11.33334	12.5926
15.	9	81.66666	92	10.33334	12.65306
16.	3	100	113.3333	13.33334	13.33334
17.	17	88	101.6667	13.66666	15.5303
18.	19	74.66666	87.33334	12.66667	16.96429
19.	12	100.3333	120	19.66666	19.60133
20.	2	80	99	19	23.75
21.	18	78	106.6667	28.66666	36.75213

```

. save "C:\FILES\OSWALDOG\pad_padf.dta", replace
file C:\FILES\OSWALDOG\pad_padf.dta saved

```

## ANEXO H

## 2) PRESSÃO\_DIASTOLICA

```
. use "C:\FILES\OSWALDOG\pad_padf.dta", clear
```

```
. save "C:\FILES\OSWALDOG\pad_padf.dta", replace
file C:\FILES\OSWALDOG\pad_padf.dta saved
```

```
. ttest PAD_DIF_R, by( GRUPO)
```

Two-sample t test with equal variances

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
0	10	15.89102	3.080314	9.740807	8.922865	22.85917
1	11	-16.85111	2.647999	8.78242	-22.75122	-10.951
combined	21	-1.259618	4.152091	19.02727	-9.920729	7.401492
diff		32.74212	4.041083		24.28404	41.20021

```
diff = mean(0) - mean(1)
Ho: diff = 0
```

t = 8.1023  
degrees of freedom = 19

Ha: diff < 0  
Pr(T < t) = 1.0000

Ha: diff != 0  
Pr(|T| > |t|) = 0.0000

Ha: diff > 0  
Pr(T > t) = 0.0000

```
. ranksum PAD_DIF_R, by( GRUPO)
```

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

GRUPO	obs	rank sum	expected
0	10	165	110
1	11	66	121
combined	21	231	231

```
unadjusted variance 201.67
adjustment for ties 0.00
```

```
adjusted variance 201.67
```

```
Ho: PAD_DI~R(GRUPO==0) = PAD_DI~R(GRUPO==1)
```

z = 3.873  
Prob > |z| = 0.0001

## ANEXO I

Data Exame – Hora	30/6/2008	07:05 hs- Basal	08:05 hs	09:05 hs	10:05 hs	11:10 hs
Nome	<b>Raimundo Carvalho Lopes</b>					
Idade (anos)	41					
Kg)	50					
Altura (m)	1,61					
Sexo	M					
FC(bat/min)		72	65	65	77	83
PA ( mmHg)		132/79	144/88	139/94	155/100	173/106
<b>ECO - Eixo Longo VE</b>						
DVSVE(cm)		2,03	2,05	2,03	2,19	1,69
A.VSVE (cm2)		3,24	3,31	3,22	3,76	2,25
D1 AE(> cm)		3,77	3,57	3,68	3,71	3,43
D1 AE(< cm)		3,1	3,39	3,41	3,31	3,92
<b>ECO - Modo M</b>						
(M):D.Ao(cm)		3,26	3,36	3,43	3,43	3,36
(M):D.AE(cm)		4,63	4,42	4,35	4,35	4,73
(M):SIVd(cm)		2,31	2,29	1,91	1,75	2,06
(M):DDVE(cm)		5,16	4,96	5,26	5,42	5,26
(M):PPd(cm)		1,78	1,75	1,6	1,53	1,37
(M):SIVs(cm)		2,61	2,36	2,36	2,29	2,29
(M):DSVE(cm)		3,44	3,43	3,58	3,66	3,58
(M)PPs(cm)		1,96	2,14	2,06	1,83	2,21
FE (Teich)%		61,6	58,2	59,5	60,1	59,5
VDFVE(ml)						
VSFVE(ml)						
<b>Apical 4C: Doppler</b>						
E mitral		96,5	98,5	105	107	112
A mitral		72,2	72,2	89,7	89,3	105
TVI VSVE(cm)		17,7	22,8	23	25	22,3
Vol.Sist(ml)= Área x TVI		57,35	75,47	74,06	94,00	50,18
DC(ml/min)		4129,2	3783	4812,0	7238	4164,9
RVP						
<b>ECO 2D Bi-plano</b>						
VDFVE(ml)		97,80	94,00	114,00	106,00	111,00
VSFVE(ml)		37,30	35,90	39,40	52,90	35,60
FE (Simpson)		61,9	61,8	65,4	50,1	67,9
<b>ÁTRIO ESQUERDO - Apical 4C</b>						
D2 AE(>)cm		6,24	5,99	5,63	6,31	6,46
D2AE(<)cm		5,72	5,36	4,84	5,31	5,33
D3 AE(>)cm		5,87	5,68	4,92	5,64	5,72
D3 AE(<) cm		4,85	4,79	3,43	4,77	4,63
Vol.AE(>)=0,523 x D1 x D2 x D3		72,22	63,53	53,31	69,05	66,29
Vol.AE(<)=0,523 x D1 x D2 x D3		44,98	45,52	29,61	43,85	50,59
<b>Apical 4C (AE)</b>						
Area AE (A1 >) / Area AE (A1<)		31,9 / 23,5	29,1 / 21,7	26,7 / 16,7	31,6 / 21,2	31,7 / 20,2
Comprimento (L1 >) e (L1<)		6,24 / 5,72	5,99 / 5,36	5,63 / 4,84	6,30 / 5,31	6,46 / 5,33
<b>Apical 2C (AE)</b>						
Area AE (A2 >) / Area AE (A2<)		31,1 / 19,5	26,3 / 19,8	33,0 / 15,0	25,0 / 15,1	18,8 / 13,8
Comprimento (L2 >) e (L2 <)		6,40 / 5,27	5,75 / 4,85	6,47 / 4,39	5,73 / 4,12	5,42 / 4,42
Vol.AE (>)ml=(0,85xA1xA2) / L		135,14	113,14	133,03	117,19	93,46
Vol.AE (<)ml=(0,85xA1xA2) / L		73,91	75,30	48,50	66,04	53,61

## ANEXO J

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA  
E NO DOMÍNIO DO TEMPO**

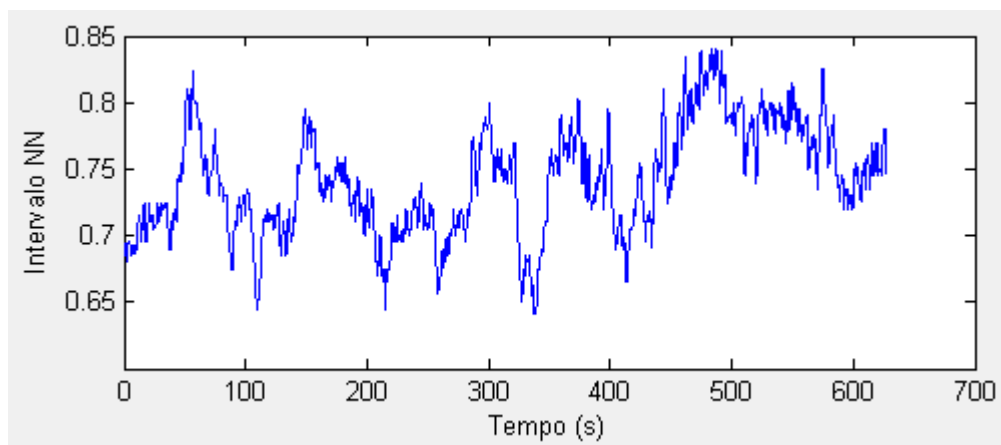
<p><b>Médicos Solicitantes:</b></p> <p>Dr. Oswaldo Gutierrez</p> <p>Dra. Maria de Jesus</p>	<p><b>Engenheiros Biomédicos:</b></p> <p>João Paulo do Vale Madeiro</p> <p>João Alexandre Lôbo Marques</p>
<p><b>Observações:</b> Forma de análise: Repouso/1h/2h/3h/4h</p>	
<p><b>Definições Técnicas:</b></p>	
<p>Análise Espectral Modelo AR(64) considerando as seguintes faixas de frequência:</p> <p>VLF: 0 – 0,04 Hz</p> <p>LF: 0,04 – 0.15 Hz</p> <p>HF: 0.15 – 0,4 Hz</p>	
<p><b>Resumo do Exame:</b></p>	
<p>Exame avaliado em 05 fases:</p> <p>FASE 1 – Repouso: 51 minutos - Intervalos Descartados: 2719</p> <p>FASE 2 – Primeiro Segmento de 1 hora - Intervalos Descartados: 1865.</p> <p>FASE 3 - Segundo Segmento de 1 hora - Intervalos Descartados: 1945.</p> <p>FASE 4 – Terceiro Segmento de 1 hora - Intervalos Descartados: 2197.</p> <p>FASE 5 – Quarto Segmento de 1 hora – Intervalos Descartados: 1052.</p>	

## RESULTADOS DETALHADOS

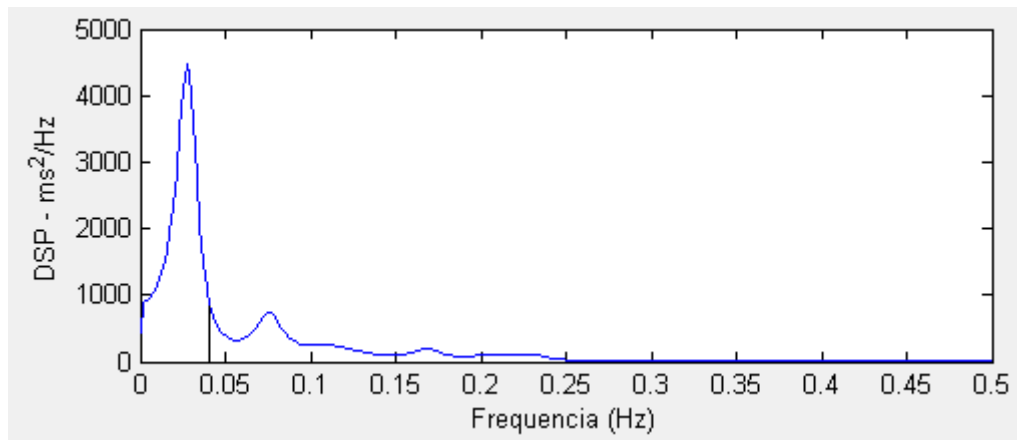
### FASE 1 – Repouso (51 minutos)

Intervalos Descartados: 2719

#### Intervalos NN



## Análise Espectral



### Tabela de Componentes de Freqüência

Banda de Frequencia	Pico (Hz)	Potencia (ms <sup>2</sup> )	Potencia (%)	Potencia (nu)
VLF	0.027344	86.3676	63.905	
LF	0.076172	36.3226	26.8758	0.73443
HF	0.16797	12.4597	9.2192	0.25193
LF/HF			2.9152	



## Análise Estatística Temporal

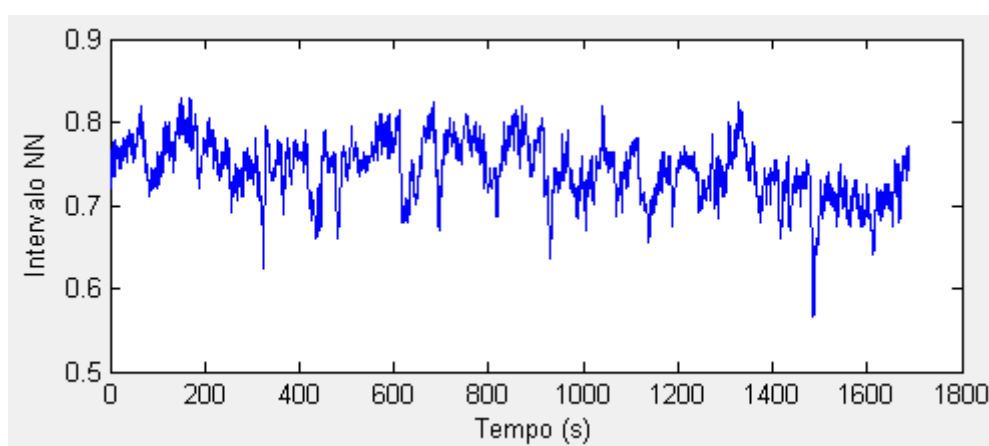
Variavel	Unidade	Valor
Media NN	(s)	0.73912
SDNN	(s)	0.040728

SDANN	(s)	0.024397
RMSSD	(s)	0.011625
SDNN index	(s)	0.037485
SDSD	(s)	0.011632
NN50	contagem	0
pNN50	(%)	0
Batimentos	contagem	848

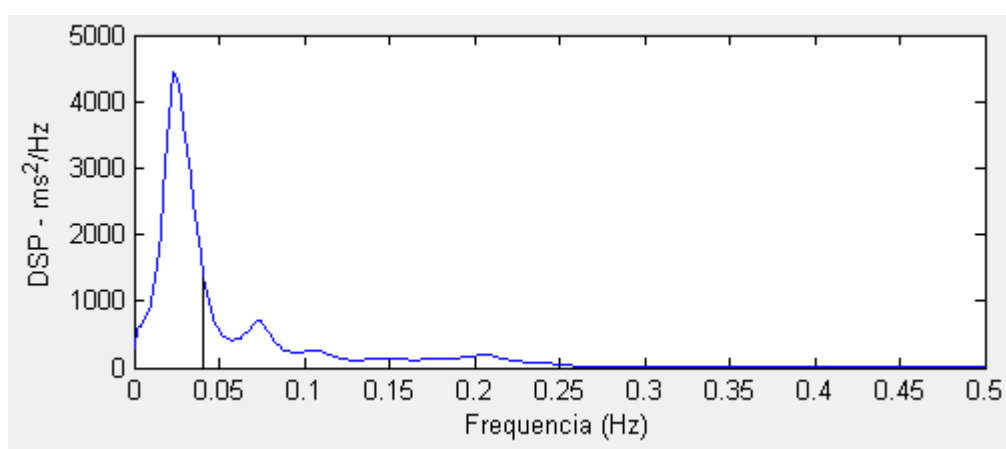
## FASE 2 – Primeiro Segmento de 1 hora

Intervalos descartados: 1865.

### Intervalos NN



### Análise Espectral



### Tabela de Componentes de Freqüência

Banda de Freqüencia	Pico (Hz)	Potencia (ms <sup>2</sup> )	Potencia (%)	Potencia (nu)
VLF	0.023438	93.3009	63.309	
LF	0.072266	39.2909	26.6607	0.71904
HF	0.20703	14.7821	10.0303	0.27052
LF/HF			2.658	

### Análise Estatística Temporal

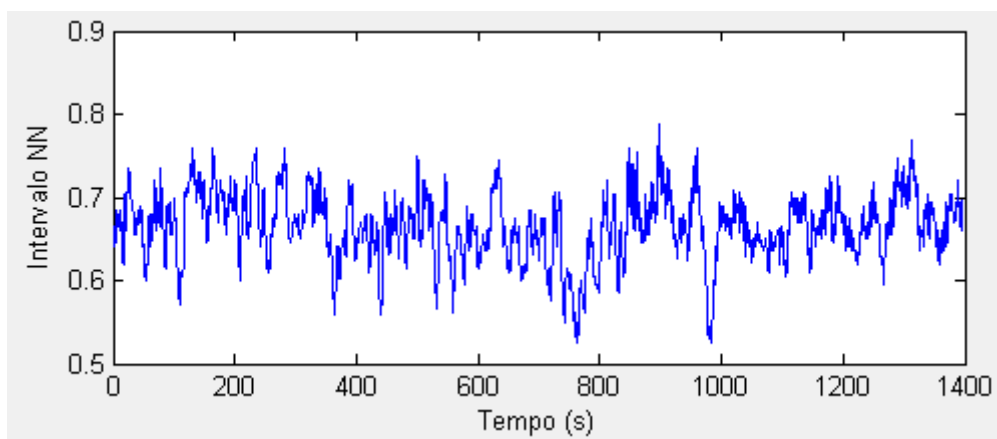
Variavel	Unidade	Valor
Media NN	(s)	0.74099
SDNN	(s)	0.036254

SDANN	(s)	0.015859
RMSSD	(s)	0.0120032
SDNN index	(s)	0.032042
SDSD	(s)	0.012006
NN50	contagem	0
pNN50	(%)	0
Batimentos	contagem	2275

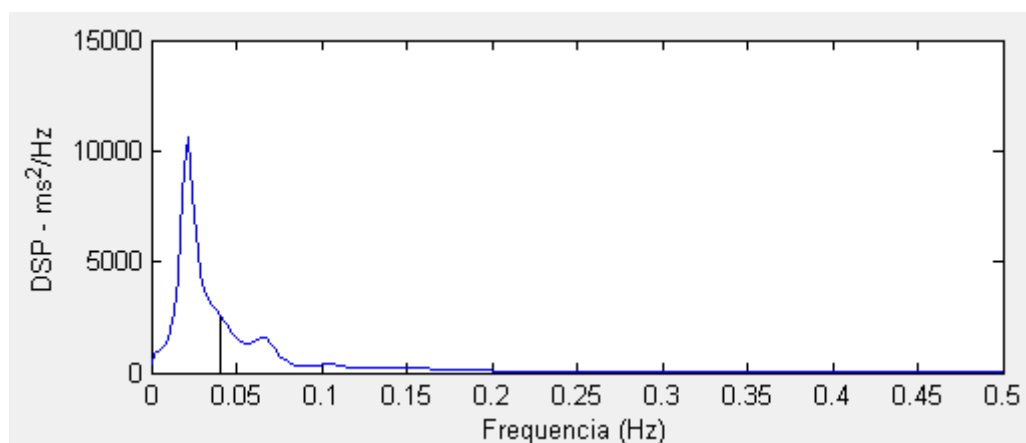
### FASE 3 – Segundo Segmento de 1 hora

Intervalos Descartados: 1945

#### Intervalos NN



#### Análise Espectral



### Tabela de Componentes de Frequência

Banda de Frequencia	Pico (Hz)	Potencia (ms <sup>2</sup> )	Potencia (%)	Potencia (nu)
VLf	0.021484	163.0397	64.6263	
Lf	0.066406	77.1278	30.5722	0.85631
Hf	0.1543	12.1134	4.8016	0.13449
Lf/Hf			6.3671	

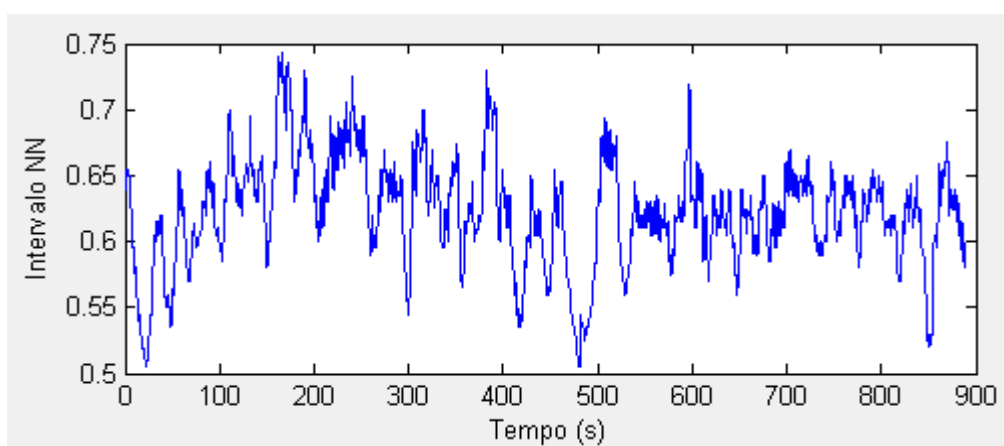
### Análise Estatística Temporal

Variavel	Unidade	Valor
Media NN	(s)	0.66243
SDNN	(s)	0.041287
SDANN	(s)	0.014072
RMSSD	(s)	0.0129683
SDNN index	(s)	0.040401
SDSD	(s)	0.012971
NN50	contagem	0
pNN50	(%)	0
Batimentos	contagem	2107

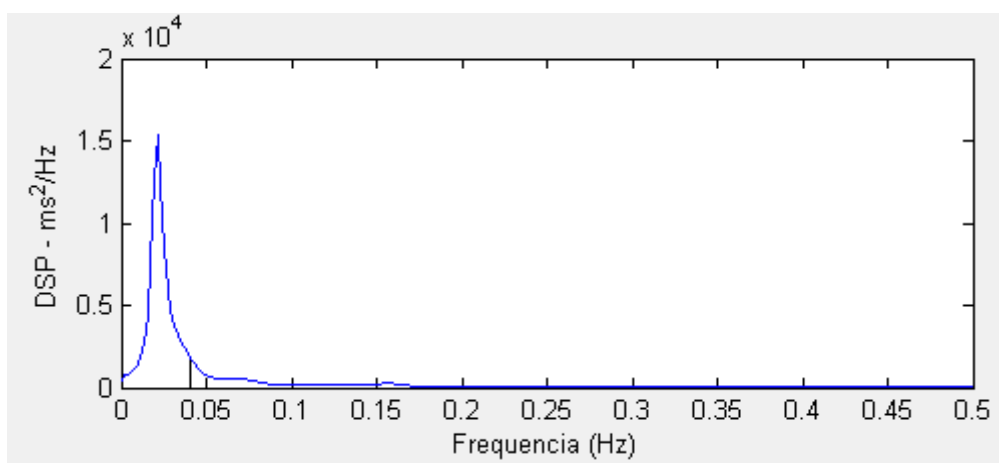
## FASE 4 – Terceiro Segmento de 1 hora

Intervalos Descartados: 2197

### Intervalos NN



### Análise Espectral



### Tabela de Componentes de Freqüência

Banda de Freqüencia	Pico (Hz)	Potencia (ms <sup>2</sup> )	Potencia (%)	Potencia (nu)
VLF	0.021484	187.9972	79.2306	
LF	0.068359	39.9702	16.8453	0.80339
HF	0.15625	9.3111	3.9241	0.18715
LF/HF			4.2928	

### Análise Estatística Temporal

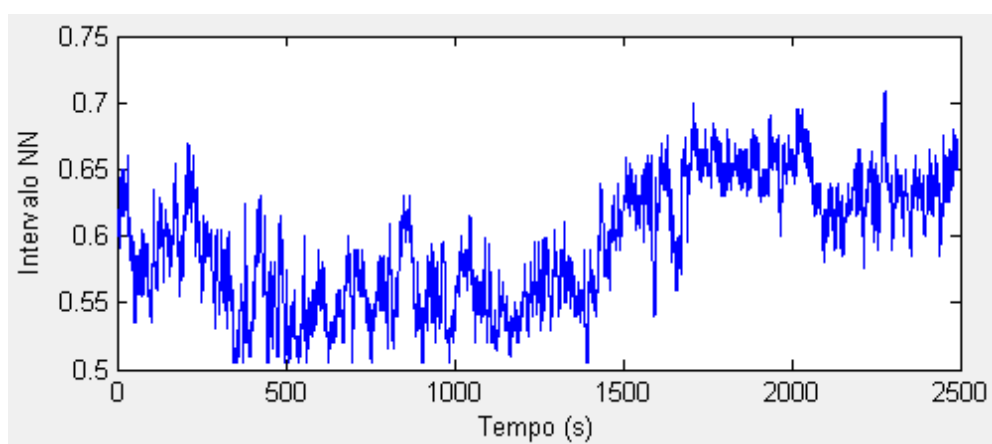
Variavel	Unidade	Valor
Media NN	(s)	0.61969
SDNN	(s)	0.041484

SDANN	(s)	0.011667
RMSSD	(s)	0.0105381
SDNN index	(s)	0.046202
SDSD	(s)	0.010542
NN50	contagem	0
pNN50	(%)	0
Batimentos	contagem	1432

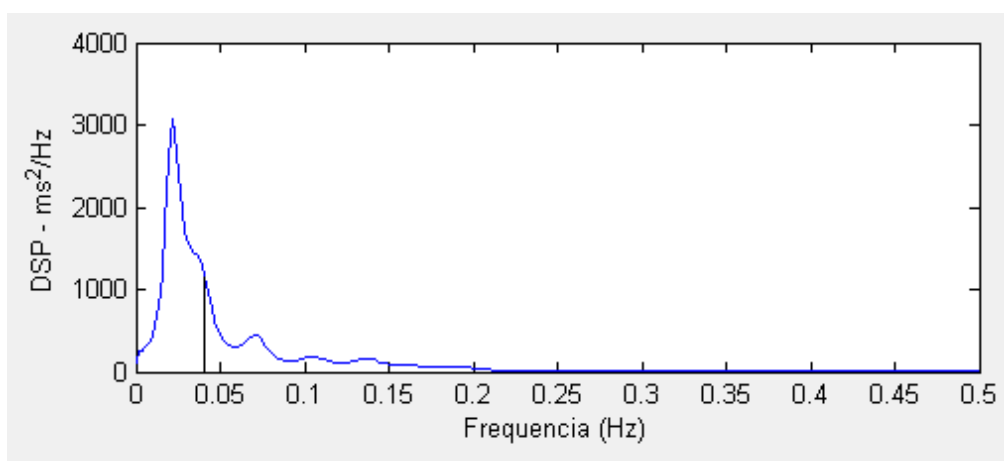
## FASE 4 – Quarto Segmento de 1 hora

Intervalos Descartados: 1052

### Intervalos NN



### Análise Espectral





### Tabela de Componentes de Freqüência

Banda de Freqüencia	Pico (Hz)	Potencia (ms <sup>2</sup> )	Potencia (%)	Potencia (nu)
VLF	0.021484	54.3525	61.0731	
LF	0.070313	28.5726	32.1055	0.81048
HF	0.18945	6.0708	6.8214	0.1722
LF/HF			4.7066	

### Análise Estatística Temporal

Variavel	Unidade	Valor
Media NN	(s)	0.59082
SDNN	(s)	0.04634

SDANN	(s)	0.041367
RMSSD	(s)	0.00946273
SDNN index	(s)	0.025222
SDSD	(s)	0.0094639
NN50	contagem	0
pNN50	(%)	0
Batimentos	contagem	4215

## ANEXO K

**Média da banda de Alta Frequencia (Hz), dos grupos A e B, pré e pós HD**

<b>AF</b>	Hertz (nu)				
<b>Paciente nº</b>	<b>Repouso</b>	<b>1a. Hora</b>	<b>2a. Hora</b>	<b>3a. Hora</b>	<b>4a. Hora</b>
1	0,29211	0,30223	0,31361	0,26610	0,30453
2	0,47065	0,34427	0,24537	0,22242	0,28107
3	0,33871	0,28025	0,36814	0,45828	0,36851
4	0,54316	0,31778	0,43668	0,28101	0,30862
5	0,17237	0,16140	0,16229	0,18352	0,17208
6	0,49566	0,48129	0,56353	0,53948	0,56779
7	0,34216	0,25397	0,25004	0,20356	0,26660
8	0,47303	0,55285	0,65478	0,70546	0,68302
9	0,18626	0,15956	0,07933	0,19663	0,13225
10	0,35526	0,40622	0,37526	0,23832	0,39917
11	0,35041	0,36461	0,19171	0,20695	0,18518
<b>Médias</b>	0,36543	0,32949	0,33098	0,31834	0,33353
<b>Paciente nº</b>	<b>Repouso</b>	<b>1a. Hora</b>	<b>2a. Hora</b>	<b>3a. Hora</b>	<b>4a. Hora</b>
1	0,31065	0,31544	0,26538	0,13243	0,24117
2	0,46694	0,39242	0,47824	0,43304	0,49285
3	0,18512	0,21087	0,24445	0,23477	0,32429
4	0,08022	0,57582	0,45411	0,31333	0,44367
5	0,48608	0,55094	0,46649	0,50681	0,45560
6	0,27421	0,41462	0,40277	0,25462	0,28009
7	0,49199	0,57434	0,60359	0,62853	0,70649
8	0,25042	0,27907	0,11046	0,19034	0,17525
9	0,42715	0,33310	0,31513	0,39404	0,32157
10	#####	--	--	0,37591	0,25128
<b>Médias</b>	0,33031	0,40518	0,37118	0,34310	0,38233

## ANEXO L

## Evolução das médias da banda de baixa frequência (BF) – Hz - (potência), dos grupos A e B, pré e pós HD

<b>BF</b>	<b>Hertz(nu)</b>				
<b>Paciente nº</b>	<b>Repouso</b>	<b>1a. Hora</b>	<b>2a. Hora</b>	<b>3a. Hora</b>	<b>4a. Hora</b>
1	0,656220	0,661010	0,632540	0,687970	0,639430
2	0,498810	0,636300	0,740260	0,759200	0,691170
3	0,547300	0,671330	0,537140	0,436310	0,538930
4	0,381470	0,608260	0,493600	0,642990	0,596950
5	0,809830	0,825240	0,822340	0,801070	0,804320
6	0,376080	0,410500	0,339050	0,368200	0,296240
7	0,633010	0,729240	0,733510	0,781910	0,707700
8	0,363870	0,322070	0,254930	0,195700	0,205710
9	0,796160	0,831060	0,916190	0,797150	0,863290
10	0,625080	0,492210	0,581310	0,745560	0,514690
11	0,579370	0,572430	0,778050	0,750750	0,791800
<b>Médias</b>	0,569745	0,614514	0,620811	0,633346	0,604566
<b>Paciente nº</b>	<b>Repouso</b>	<b>1a. Hora</b>	<b>2a. Hora</b>	<b>3a. Hora</b>	<b>4a. Hora</b>
1	0,642850	0,640720	0,713620	0,860240	0,744310
2	0,450480	0,541020	0,457530	0,524270	0,407050
3	0,799180	0,779440	0,745840	0,757630	0,665270
4	0,084562	0,371410	0,489730	0,648850	0,446240
5	0,438110	0,402080	0,482820	0,438820	0,489500
6	0,670590	0,565430	0,581280	0,727990	0,705370
7	0,409720	0,376520	0,366150	0,333680	0,266120
8	0,735980	0,710230	0,882750	0,796450	0,807750
9	0,437620	0,567140	0,614410	0,519860	0,596210
10	0,884230	--	--	0,615530	0,742720
<b>Médias</b>	0,518788	0,550443	0,592681	0,623088	0,569758

## ANEXO M

**Evolução das médias da relação das bandas de baixa/alta frequência (BF/AF),  
potência (Hz), dos grupos A e B, pré e pós HD**

LF/HF	POTÊNCIA (MS2)				
Paciente nº	Repouso	1a. Hora	2a. Hora	3a. Hora	4a. Hora
1	2,2465188	2,1870906	2,0169885	2,5853825	2,0996902
2	0,7022801	1,9140795	1,1303673	2,2882046	1,93429
3	4,6981689	5,113034	5,0672287	4,3649634	4,673973
4	0,7587707	0,8529262	0,6016463	0,6825213	0,5217463
5	1,8500409	2,8713524	2,9336105	3,8411529	2,6545042
6	0,7692238	0,5825689	0,3893344	0,2774019	0,3011833
7	1,7595022	1,2116958	1,5490816	3,1284802	1,2894001
8	0,1054144	0,6450013	1,078444	2,0707929	1,0058278
9	0,8328047	0,655563	0,6066251	0,5308932	0,376683
10	2,9390177	2,544997	7,9918522	4,1843443	4,6090432
11	0,9647511	1,3786756	0,956709	1,2106499	0,8258931
<b>Médias</b>	1,6024085	1,8142713	2,2110807	2,2877079	1,8447486
Paciente nº	Repouso	1a. Hora	2a. Hora	3a. Hora	4a. Hora
1	1,0598291	1,8482472	3,0168924	3,413323	2,4590856
2	1,6158697	2,3954331	1,4590964	0,9520564	1,4624791
3	4,2743927	5,2084594	11,549098	4,0540854	6,5275586
4	2,0693669	2,0312078	2,6890775	6,4955755	3,0861726
5	4,3170993	3,6963401	3,0511574	3,2271234	2,0514588
6	1,6533573	1,5699624	4,0585364	3,627762	4,2759369
7	0,9013436	0,7298191	1,0350037	0,8658578	1,0744146
8	2,4455601	1,3637373	1,4432157	2,8591407	2,5183636
9	1,0245	1,7026	1,9497	1,3193	1,8541
10	8,170900	--	--	1,637400	2,955700
<b>Médias</b>	2,1512576	2,2828674	3,3613086	2,9793582	2,8121744

## ANEXO N

## Média do SDNN (ms), dos pacientes do grupo A e B, pré e pós HD

<b>SDNN</b>						
<b>ID</b>	<b>Exame</b>	<b>Repouso</b>	<b>1a. Hora</b>	<b>2a. Hora</b>	<b>3a. Hora</b>	<b>4a. Hora</b>
1	1QK-00017	0,032083	0,042636	0,058305	0,043166	0,031306
2	1QK-00021	0,046743	0,056878	0,044212	0,031570	0,040382
3	1QK-00022	0,024684	0,013084	0,026624	0,015544	0,008979
4	1QK-00027	0,023182	0,011393	0,013828	0,013201	0,012584
5	1QK-00030	0,030907	0,034957	0,033183	0,039445	0,024435
6	1QK-00032	0,011333	0,011003	0,010847	0,015765	0,013635
7	1QK-00035	0,029154	0,034860	0,034042	0,047737	0,038463
8	1QK-00037	0,006784	0,009931	0,008234	0,009898	0,009098
9	1QK-00042	0,025178	0,048608	0,056967	0,049017	0,059147
10	1QK-00044	0,027970	0,028463	0,015978	0,030009	0,046547
11	1QK-00059	0,018879	0,021178	0,027916	0,029655	0,030872
	<b>Médias:</b>	0,025172	0,028454	0,030012	0,029546	0,028677
<b>ID</b>	<b>Exame</b>	<b>Repouso</b>	<b>1a. Hora</b>	<b>2a. Hora</b>	<b>3a. Hora</b>	<b>4a. Hora</b>
1	1QK-00047	0,040690	0,035077	0,029609	0,036494	0,043640
2	1QK-00050	0,009772	0,017993	0,012308	0,013209	0,026411
3	1QK-00053	0,024102	0,057349	0,072428	0,067368	0,088936
4	1QK-00055	0,043647	0,024060	0,016140	0,012051	0,037477
5	1QK-00063	0,036856	0,029993	0,014259	0,043944	0,022689
6	1QK-00066	0,030614	0,028844	0,033970	0,049564	0,032412
7	1QK-00074	0,015242	0,015447	0,016778	0,017417	0,018719
8	1QK-00077	0,039949	0,035966	0,045262	0,047833	0,045755
9	1QK-00039	0,011792	0,011473	0,014511	0,012648	0,015575
10	1QK-00057	0,017730	--	--	0,052721	0,053913
	<b>Médias:</b>	0,028074	0,028467	0,028363	0,033392	0,036846

## ANEXO O

## Média do SADNN (ms), dos pacientes dos grupo A e B, pré e pós HD

<b>SDANN</b>					
<b>Paciente nº</b>	<b>Repouso</b>	<b>1a. Hora</b>	<b>2a. Hora</b>	<b>3a. Hora</b>	<b>4a. Hora</b>
1	0,014917	0,035177	0,037132	0,014835	0,012743
2	0,031169	0,042261	0,032258	0,014705	0,011635
3	0,015303	0,005289	0,019998	0,011809	0,005239
4	0,021133	0,003588	0,007180	0,009674	0,007702
5	0,014347	0,014735	0,011800	0,012786	0,012605
6	0,004014	0,005358	0,004458	0,006896	0,009954
7	0,011194	0,014126	0,012033	0,034091	0,010025
8	0,002554	0,006866	0,004345	0,006402	0,005721
9	0,000000	0,038305	0,056967	0,049017	0,059147
10	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
11	0,001584	0,017655	0,021631	0,023667	0,024610
<b>Médias</b>	0,010130	0,014818	0,017067	0,016905	0,014664
<b>Paciente nº</b>	<b>Repouso</b>	<b>1a. Hora</b>	<b>2a. Hora</b>	<b>3a. Hora</b>	<b>4a. Hora</b>
1	0,000000	0,000000	0,021224	0,023862	0,023305
2	0,000000	0,016244	0,008645	0,007106	0,026818
3	0,000000	0,034806	0,046391	0,022508	0,058603
4	0,041685	0,018336	0,010414	0,000000	0,034826
5	0,035497	0,025838	0,007372	0,039804	0,020361
6	0,027022	0,019316	0,022024	0,044099	0,018112
7	0,011129	0,009045	0,009467	0,012807	0,012799
8	0,000000	0,013318	0,017498	0,018142	0,041760
9	0,009976	0,004627	0,010090	0,005118	0,010479
10	0,000000	--	--	0,000000	0,000000
<b>Médias</b>	0,013923	0,015726	0,017014	0,019272	0,027451

## ANEXO P

## MÉDIA do rMSSD (ms), dos pacientes do grupo A e B, pré e pós HD

Rmssd					
Paciente nº	Repouso	1a. Hora	2a. Hora	3a. Hora	4a. Hora
1	0,010726	0,014428	0,018053	0,017625	0,018114
2	0,018992	0,013887	0,011809	0,011000	0,008817
3	0,005283	0,006739	0,005239	0,005147	0,005000
4	0,004658	0,005094	0,005322	0,005066	0,005091
5	0,011360	0,013030	0,010904	0,010743	0,006899
6	0,007878	0,008779	0,009074	0,008594	0,007836
7	0,013592	0,013565	0,010826	0,011614	0,017983
8	0,004113	0,004535	0,004880	0,005143	0,005419
9	0,010149	0,010993	0,015340	0,013383	0,014629
10	0,016836	0,028130	0,010872	0,008857	0,032555
11	0,008056	0,006571	0,006761	0,007189	0,007835
<b>Médias</b>	0,010149	0,011432	0,009916	0,009487	0,011834
Paciente nº	Repouso	1a. Hora	2a. Hora	3a. Hora	4a. Hora
1	0,008950	0,009934	0,009743	0,009104	0,011258
2	0,010184	0,006903	0,005552	0,006166	0,005565
3	0,007678	0,011336	0,026881	0,030442	0,036521
4	0,027927	0,012414	0,007222	0,006487	0,007809
5	0,006765	0,009255	0,008287	0,009460	0,007316
6	0,005559	0,009862	0,013579	0,013163	0,013178
7	0,005317	0,007176	0,009099	0,008542	0,009794
8	0,011422	0,012310	0,013001	0,013428	0,009432
9	0,004184	0,005221	0,006019	0,004977	0,005263
10	0,008204	--	--	0,023589	0,024838
<b>Médias</b>	0,009776	0,009379	0,011042	0,011308	0,011793

## ANEXO Q

## MÉDIAS do pNN50 (ms), dos grupos A e B, pré e pós HD

<b>pNN50</b>					
<b>Paciente nº</b>	<b>Repouso</b>	<b>1a. Hora</b>	<b>2a. Hora</b>	<b>3a. Hora</b>	<b>4a. Hora</b>
1	0,00000	0,00000	0,39277	0,25050	0,69802
2	0,97847	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
3	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
4	0,00000	0,00000	0,00000	0,01996	0,02210
5	0,00000	0,03077	0,00000	0,00000	0,00000
6	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
7	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,35757
8	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
9	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
10	0,00000	10,36270	0,00000	0,00000	16,64030
11	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
<b>Médias</b>	<b>0,08895</b>	<b>0,94486</b>	<b>0,03571</b>	<b>0,02459</b>	<b>1,61073</b>
<b>Paciente nº</b>	<b>Repouso</b>	<b>1a. Hora</b>	<b>2a. Hora</b>	<b>3a. Hora</b>	<b>4a. Hora</b>
<b>1</b>	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
<b>2</b>	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
<b>3</b>	0,00000	0,00000	7,80810	11,03330	16,42860
<b>4</b>	8,07050	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
<b>5</b>	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
<b>6</b>	0,00000	0,00000	0,00000	0,37037	0,00000
<b>7</b>	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
<b>8</b>	0,00000	0,00000	0,00000	0,03519	0,00000
<b>9</b>	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
<b>10</b>	0,00000	--	--	4,590200	6,122400
<b>Médias</b>	<b>0,89672</b>	<b>0,00000</b>	<b>0,86757</b>	<b>1,27098</b>	<b>1,82540</b>