

Giovanio Vieira da Silva

**Monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) no  
controle da pressão arterial de pacientes em hemodiálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Décio Mion Jr.

São Paulo

2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Giovanio Vieira da

Monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) no controle da pressão arterial de pacientes em hemodiálise / Giovanio Vieira da Silva. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Nefrologia.

Orientador: Décio Mion Jr.

Descritores: 1.Determinação da pressão arterial/métodos 2.Monitorização ambulatorial da pressão arterial 3.Diálise renal 4.Hipertensão/terapia

USP/FM/SBD-268/08

## Dedicatória

Aos meus pais, pelos sacrifícios e expectativas depositadas e responsáveis por todas as qualidades positivas da minha pessoa.

A Maria Fernanda (minha afilhada), exemplo de que a esperança e a vida se renovam.

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Décio Mion, que me deu um novo significado para a palavra “Professor”, dado o brilhantismo da sua carreira acadêmica, pela confiança depositada e pela orientação fornecida em todas as etapas da minha pós-graduação.

A Silvana de Barros, pela ajuda na coleta de dados junto aos pacientes, inclusive aos Sábados, por ter dito paciência comigo nos períodos mais críticos e por ter suportado a minha ausência.

Aos colegas de pós-graduação, “Doutora Josiane”, “Mestre Bruna”, “Mestre Rosana”, pelo aprendizado durante os períodos de elaboração da tese.

A Dra. Kátia Coelho Ortega, sempre disposta a colaborar quando solicitada (e não foram poucas vezes).

Ao Dr. Henry Abensur, que se prontificou a realizar a “herculana” tarefa de fazer tantos exames de ecocardiograma.

As secretárias Maria Eliza e Aline que sempre tiveram boa vontade em me ajudar quando era necessário.

Ao corpo de enfermagem da Nephron Assistência Nefrológica, por terem me auxiliado na condução deste trabalho (“Olha Doutor, mais um aparelho”), sem nunca ter pedido nada em troca.

Ao corpo clínico da Nephron Assistência Nefrológica, que prontamente se envolveram na rotina do trabalho, em especial ao Dr. Francisco Carlos F. de Castro, que autorizou o transcorrer da pesquisa dentro da unidade.

Aos voluntários que participaram desta pesquisa, que saíram de suas rotinas de vida, muitas vezes nada fáceis, para colaborar com a realização do projeto.

## Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors*  
(Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journal Indexed in Index Medicus*

# Sumário

## Resumo

## Summary

|   |    |
|---|----|
| 1. Introdução.....  | 1  |
| 1.1 Hipertensão Arterial e Hemodiálise.....                     | 3  |
| 1.2 Medida da Pressão Arterial em Pacientes em Hemodiálise..... | 6  |
| 2. Objetivos.....   | 10 |
| 3. Métodos.....   | 12 |
| 3.1 Desenho do Estudo.....                                      | 13 |
| 3.2 Critérios de Inclusão .....                                 | 13 |
| 3.3 Critérios de Exclusão .....                                 | 14 |
| 3.4 Protocolo Geral do Estudo. ....                             | 14 |
| 3.5 Medidas da Pressão Arterial .....                           | 16 |
| 3.5.1 Medida da Pressão Arterial na Unidade de Diálise .....    | 16 |
| 3.5.2 MAPA .....  | 17 |
| 3.5.3 MRPA.....   | 18 |
| 3.6 Ecocardiograma Transtorácico .....                          | 19 |
| 3.7 Randomização .....  | 20 |
| 3.8 Terapia Anti-Hipertensiva.....                              | 21 |
| 3.8.1 Ajuste do Peso Seco .....                                 | 21 |
| 3.8.2 Medicamentos Anti-Hipertensivos .....                     | 22 |
| 3.9 Cálculo do Tamanho da Amostra.....                          | 24 |
| 3.10 Análise Estatística.....                                   | 25 |
| 3.11 Aspectos Éticos.....                                       | 26 |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 4.  | Resultados.....  | 27 |
| 4.1 | Característica da Amostra.....   | 28 |
| 4.2 | Desfechos: Pressão Arterial e Índice de Massa Ventricular<br>Esquerdo..... | 34 |
| 4.3 | Adesão a Terapia Medicamentosa e Efeitos Adversos.....                     | 40 |
| 5.  | Discussão.....   | 43 |
| 5.1 | Resultados MRPA.....   | 46 |
| 5.2 | Resultados MAPA.....   | 48 |
| 5.3 | Resultados Ecocardiograma.....   | 50 |
| 5.4 | Adesão a Terapia e Efeitos Adversos.....                                   | 55 |
| 5.5 | Limitações do Estudo.....  | 56 |
| 6.  | Conclusões.....  | 59 |
| 7.  | Referências.....   | 61 |



## Resumo

Silva GV. *Monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) no controle da pressão arterial de pacientes em hemodiálise* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 69p.

**INTRODUÇÃO:** Não se sabe se o ajuste da terapia anti-hipertensiva baseado na Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) pode melhorar o controle da pressão arterial em pacientes em hemodiálise. **OBJETIVOS:** Comparar a redução da pressão arterial (PA) e do índice de massa ventricular esquerda (IMVE) obtido com o uso da MRPA em relação às medidas da PA pré-diálise em pacientes em hemodiálise. **MÉTODOS:** Pacientes hipertensos em hemodiálise foram randomizados para ter a terapia anti-hipertensiva ajustada em dois grupos: controle, baseado na PA pré-diálise, e intervenção, baseada na MRPA. Antes e após 06 meses de acompanhamento, os pacientes realizaram Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) por 24 horas, MRPA durante uma semana e ecocardiograma transtorácico. **RESULTADOS:** 34 e 31 pacientes completaram o estudo no grupo intervenção e controle, respectivamente. As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no período interdialítico pela MAPA foram significativamente menores no grupo intervenção em relação ao grupo controle no final do estudo (média 24 horas:  $135 \pm 13$ mmHg /  $76 \pm 7$ mmHg versus  $147 \pm 15$ mmHg /  $79 \pm 8$ mmHg, respectivamente -  $p < 0,05$ ). Na análise da MRPA, o grupo intervenção apresentou redução significativa somente para a PAS em comparação ao grupo controle (média semanal:  $144 \pm 21$ mmHg versus  $154 \pm 22$  mmHg, respectivamente -  $p < 0,05$ ). Não houve diferenças entre os grupos intervenção e controle em relação ao IMVE ao final do estudo ( $108 \pm 35$  g/m<sup>2</sup> versus  $110 \pm 33$  g/m<sup>2</sup>, respectivamente -  $p > 0,05$ ). **CONCLUSÕES:** O uso sistemático da MRPA no ajuste da terapia anti-hipertensiva em pacientes em hemodiálise propiciou maior controle da PA no período interdialítico em comparação às medidas da PA pré-diálise. A MRPA pode ser usada como um instrumento adjuvante útil no controle da pressão arterial em pacientes em hemodiálise.

**Descritores:** 1.Determinação da pressão arterial/métodos 2.Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial 3.Diálise renal 4.Hipertensão/terapia.

## Summary

Silva GV. *Home blood pressure monitoring (HBPM) in the blood pressure control in hemodialysis patients* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 69p.

**INTRODUCTION:** It is not known whether the adjustment of the antihypertensive therapy based on Home Blood Pressure Monitoring (HBPM) can improve blood pressure (BP) control in hemodialysis patients. **OBJECTIVES:** To compare the reduction in BP and in the left ventricular mass index (LVMI) obtained with the use of HBPM in relation to that achieved with predialysis BP measurements in hemodialysis patients. **METHODS:** Hypertensive patients on hemodialysis were randomized to have the antihypertensive therapy adjusted according two groups: control, based on the predialysis BP measurements, and intervention, based on HBPM. Before and after 06 months of follow-up, patients were submitted to Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) for 24 hours, HBPM during one week and transthoracic echocardiogram. **RESULTS:** 34 and 31 patients completed the study in the intervention and control groups, respectively. The systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure in the interdialytic period by ABPM were significantly lower in the intervention group compared with the control group at the end of the study (mean 24-hours BP:  $135 \pm 13$  mm Hg /  $76 \pm 7$  mmHg versus  $147 \pm 15$  mm Hg /  $79 \pm 8$  mmHg, respectively -  $p < 0.05$ ). When the interdialytic BP was analysed by HBPM, the intervention group showed significant reduction only for the PAS in comparison with control group (mean weekly BP:  $144 \pm 21$  mm Hg versus  $154 \pm 22$  mm Hg, respectively -  $p < 0.05$ ). There were no differences between intervention and control groups in relation to LVMI at the end of the study ( $108 \pm 36$  g/m<sup>2</sup> versus  $110 \pm 33$  g/m<sup>2</sup>, respectively -  $p > 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** The systematic use of HBPM in the adjustment of antihypertensive therapy in patients on hemodialysis has led to better control of BP during interdialytic period compared to that achieved with the predialysis BP measurements. The HBPM can be used as a useful adjunct instrument to control blood pressure in hemodialysis patients.

descriptors: 1.Blood pressure determination/methods 2.Blood Pressure Monitoring Ambulatory 3.Renal dialysis 4.Hypertension/therapy

# **1. Introdução**

A despeito do grande incremento de conhecimentos clínicos e tecnológicos na área de terapia renal substitutiva (hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal) a mortalidade de pacientes em fase terminal de insuficiência renal crônica (Doença Renal Crônica Estágio 5 – Filtração Glomerular < 15 ml/min) ainda permanece assustadoramente elevada nos dias de hoje.<sup>1,2</sup>

Em estatísticas norte-americanas, a taxa de mortalidade de pacientes em hemodiálise é de 20% no primeiro ano de tratamento e chega a alarmantes 70% após 05 anos.<sup>3</sup> No Brasil, dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia mostraram mortalidade anual para pacientes em diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal) de cerca 13% ao ano em 2005, demonstrando assim a magnitude do problema também em nosso meio.<sup>4</sup>

Dentre as causas de morte desta população, as doenças cardiovasculares são responsáveis por mais de 50% dos óbitos em pacientes em hemodiálise, seja na Europa ou nos Estados Unidos.<sup>3,5</sup> Estudos observacionais mostram que a probabilidade de um paciente com Doença Renal Crônica (DRC) Estágio 5 com 30 anos de idade sofrer um evento cardiovascular é igual ao de um indivíduo de 80 anos da população geral.<sup>6</sup>

Os motivos para esta verdadeira epidemia de doença cardiovascular que atinge os pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) tornaram-se alvo de incessantes estudos nos últimos anos. Está bem estabelecida a maior prevalência dos fatores de risco tradicionais de doença cardiovascular

em pacientes com IRC. As duas principais causas de DRC Estágio 5 são a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus, também conhecidos marcadores de risco cardiovascular.<sup>7</sup>

Soma-se a isso o crescente reconhecimento de condições outras próprias da DRC Estágio 5 ou induzidas pelo seu tratamento que também poderiam estar na gênese do problema, tais como, só para citar alguns exemplos, alterações no metabolismo de cálcio e fósforo, estado inflamatório crônico da uremia, sobrecarga de volume do espaço extracelular e o aumento do estresse oxidativo verificado nestes pacientes.<sup>6</sup>

Embora a importância relativa de cada um destes fatores de risco não seja plenamente conhecida em pacientes em diálise, um dos fatores que certamente está ligado ao expressivo número de pacientes com doença renal crônica que vem a falecer de doença cardiovascular é a hipertensão arterial.<sup>8</sup>

## **1.1 Hipertensão Arterial e Hemodiálise**

A hipertensão arterial é praticamente onipresente em pacientes em hemodiálise. Menos de 20% dos pacientes em tratamento com hemodiálise intermitente (três vezes por semana) são normotensos sem medicações e dentre os hipertensos, em concordância com dados de hipertensos não complicados com doença renal crônica, apenas 30% estão adequadamente controlados.<sup>9</sup>

Além disto, uma série de estudos apontam uma relação direta e linear entre a elevação da pressão arterial medida imediatamente antes da diálise (PA Pré-Diálise) e a ocorrência de lesão de órgão-alvo como a hipertrofia ventricular esquerda<sup>10</sup>, eventos cardiovasculares como doença isquêmica do coração e insuficiência cardíaca<sup>11</sup> e mortalidade cardiovascular e total.<sup>12, 13</sup>

No entanto, apesar destas evidências, nos últimos anos uma série de estudos observacionais vêm colocando em dúvida a relação diretamente proporcional entre pressão arterial e mortalidade cardiovascular nos pacientes em hemodiálise. Apesar de não ser intuitivo, tais trabalhos sugerem a presença de uma epidemiologia reversa da pressão arterial em pacientes em hemodiálise, ou seja, ao contrário da população geral, valores mais altos de pressão arterial, dentro de determinados limites, seriam protetores em relação à ocorrência de óbitos de origem cardiovascular em comparação aos valores considerados “normais”.<sup>14, 15, 16</sup>

Logicamente, tais trabalhos levantaram muitas dúvidas acerca da real inter-relação entre pressão arterial e risco cardiovascular na população de pacientes em hemodiálise, colocando também algumas incertezas acerca de como interpretar a variável pressão arterial nesta população de pacientes.

Embora ainda se careça de um ou mais estudos prospectivos de qualidade, ou mesmo meta-análises sobre o assunto, com número de pacientes e tempo de observação suficientemente grande para se chegar a uma conclusão definitiva sobre a questão, os estudos que mostraram o fenômeno da epidemiologia reversa são passíveis de uma série de críticas, tais como:<sup>17</sup>

- ausência de controle estatístico de variáveis que porventura explicassem independentemente o motivo destas observações, como por exemplo, presença de co-morbidades cardiovasculares associadas e estado nutricional do paciente;
- medida imprecisa da pressão arterial nestas coortes, algo que geralmente ocorre na rotina de medida da pressão arterial em serviços de hemodiálise;
- análise conjunta de pacientes novos e antigos em diálise – estudos com pacientes novos em diálise mostram relação direta entre pressão arterial e morbidade e mortalidade cardiovascular;
- falta de análise de morbidade e mortalidade cardiovascular em separado do evento mortalidade geral, este último em geral a variável medida nestes estudos e que não necessariamente está associado de forma direta com a pressão arterial.

Portanto, somando-se o conhecimento advindo da população geral em relação ao risco cardiovascular determinado pela hipertensão arterial, a evidência em alguns estudos da presença desta relação também em pacientes em hemodiálise e a fraqueza dos estudos que apontam uma epidemiologia reversa da hipertensão arterial nesta população, diretrizes clínicas para o tratamento da hipertensão arterial em pacientes em hemodiálise recomendam fortemente o controle da pressão arterial como forma efetiva em reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular destes pacientes, apesar destas recomendações serem baseadas preponderantemente em “opinião de especialistas”.<sup>7,18</sup>

## 1.2 Medida da Pressão Arterial em Pacientes em Hemodiálise

Um desafio único que existe diante de um paciente em hemodiálise é como e em que momento deve ser medida a pressão arterial. As respostas a tais perguntas implicam em um diagnóstico mais preciso de hipertensão, bem como define os instrumentos a serem utilizados na escolha da terapia anti-hipertensiva no longo prazo.

Tradicionalmente e principalmente por razões de ordem prática, a pressão arterial medida antes da sessão de diálise tem sido utilizada tanto para o diagnóstico, como para o controle do tratamento da hipertensão arterial em pacientes em hemodiálise, sendo os valores obtidos por estas medidas, segundo recomendações de algumas diretrizes clínicas, aqueles que devem nortear o tratamento anti-hipertensivo neste grupo de pacientes.<sup>7,18</sup>

No entanto, a conhecida variabilidade da pressão arterial nas 24 horas, em especial em pacientes em hemodiálise, que sabidamente apresentam uma expressiva variação do volume do espaço extracelular entre as sessões de diálise, com conseqüentes repercussões nos valores da pressão arterial no período inter-dialítico, tem colocado em dúvida a utilidade clínica deste tipo de medida.<sup>19</sup>

Diversos estudos mostraram que a PA Pré-Diálise pode superestimar, em média, 16 mmHg da pressão arterial sistólica e 10 mmHg da pressão arterial diastólica do período interdialítico quando esta é avaliada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).<sup>20,21</sup>



As médias de pressão arterial advindas da MAPA também apresentam uma maior correlação com o índice de massa de ventrículo esquerdo, um conhecido marcador de lesão de órgão-alvo da hipertensão arterial, do que a PA Pré-Diálise.<sup>22</sup>

Embora os estudos prognósticos com a MAPA ainda sejam escassos em pacientes em hemodiálise, aqueles já realizados demonstraram que ao menos uma variável obtida pela MAPA, seja a média de pressão arterial no período interdialítico ou o descenso percentual da pressão arterial durante o sono, associou-se de forma mais precisa que a PA Pré-Diálise com desfechos cardiovasculares significativos tais como morte cardiovascular, doença coronariana e acidente vascular cerebral.<sup>23,24,25</sup>

Somando-se todas estas evidências, ou seja, a capacidade de determinar a pressão arterial no período interdialítico, a melhor correlação com lesões de órgão-alvo da hipertensão arterial e indícios de uma maior capacidade em prognosticar eventos cardiovasculares maiores, a MAPA parece ser um método de medida melhor que a PA Pré-Diálise em avaliar a pressão arterial em pacientes em hemodiálise.

No entanto, a utilização de forma rotineira e periódica da MAPA em pacientes em hemodiálise seria certamente um transtorno. Sem contar os custos que tal conduta geraria, a necessidade da repetição de várias monitorizações ao longo do tempo para atestar a eficácia da terapia anti-hipertensiva em curso, seria com certeza, uma das limitações para a utilização do método.<sup>26</sup>

Diante disto, a monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) mostra-se uma opção interessante para a medida da pressão arterial em pacientes em hemodiálise. Em indivíduos da população geral, a MRPA tem as mesmas vantagens que a MAPA no que diz respeito ao diagnóstico de hipertensão arterial, sendo ambas superiores a pressão arterial medida no consultório.<sup>27,28</sup>

Em relação a MAPA, as vantagens da MRPA são maior aceitabilidade por parte dos pacientes quando da necessidade de repetição do procedimento, além de custos significativamente mais baixos.<sup>29</sup>

Na população de pacientes em hemodiálise, apesar do menor peso de evidências, a MRPA demonstrou a mesma capacidade em identificar pacientes com hipertrofia ventricular esquerda do que a MAPA, sem falar que se correlaciona melhor com a pressão arterial do período inter-dialítico determinada pela MAPA que a PA Pré-Diálise.<sup>30,31</sup>

Quanto a estudos prospectivos, também existem evidências que a pressão arterial medida em casa apresenta maior capacidade em prognosticar eventos cardiovasculares que a pressão PA Pré-Diálise, de forma semelhante às medidas obtidas pela MAPA.<sup>32</sup>

Portanto, de forma resumida, os fatos acima expostos nos levam ao seguinte encadeamento de idéias:

- 1- A mortalidade cardiovascular é extremamente elevada em pacientes em hemodiálise;
- 2- Uma das causas da alta prevalência de eventos cardiovasculares em pacientes em hemodiálise é a elevada prevalência de hipertensão arterial nesta população associado ao baixo controle da condição;

- 3- A maneira como é feito o diagnóstico de hipertensão arterial em pacientes em hemodiálise e o seu conseqüente seguimento, baseados ambos na medida da pressão arterial pré-diálise, por uma série de motivos, não é o ideal;
- 4- As medidas da pressão arterial pela MAPA e pela MRPA são representativas do comportamento da pressão arterial no período inter-dialítico e se correlacionam melhor com o índice de massa do ventrículo esquerdo, um consagrado marcador de lesão de órgão-alvo da hipertensão arterial, do que a PA Pré-Diálise;
- 5- Apesar de escassas, existem evidências que medidas da pressão arterial oriundas da MAPA e da MRPA teriam uma maior capacidade em prognosticar eventos cardiovasculares em pacientes em hemodiálise do que a PA Pré-Diálise;
- 6- Por questões inerentes à própria característica do método, a MRPA, como forma de monitorar a eficácia da terapia anti-hipertensiva, é mais factível de ser repetida ao longo do tempo do que a MAPA.

Por fim surge o questionamento: a utilização de medidas da pressão arterial proveniente da MRPA seria superior as medidas da PA Pré-Diálise na otimização do controle da pressão arterial e na prevenção ou reversão de lesão em órgão-alvo da hipertensão arterial em pacientes em hemodiálise? A resposta a estas questões são os objetivos principais deste estudo.

## **2. Objetivos**

- 2.1 – Comparar o controle da pressão arterial obtido com o uso sistemático da monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) em pacientes em hemodiálise em relação ao controle obtido pela medida de pressão arterial pré-diálise (PA Pré-Diálise).
  
- 2.2 – Avaliar a repercussão do controle da pressão arterial obtido pela MRPA no índice de massa do ventrículo esquerdo em pacientes em hemodiálise em comparação ao obtido pela PA Pré-Diálise.

## **3. Métodos**

### 3.1 Desenho do Estudo

Ensaio clínico randomizado e aberto.

### 3.2 Critérios de Inclusão

- Idade  $\geq$  18 anos.
- Ambos os sexos.
- Pacientes com DRC Estágio 5 de qualquer etiologia em programa de hemodiálise crônica 03 vezes por semana há pelo menos 03 meses.
- Portadores de hipertensão arterial, definida como a média da PA Pré-Diálise de 09 sessões consecutivas  $\geq$ 140 mmHg para a pressão arterial sistólica e/ou  $\geq$  90 mmHg para a pressão arterial diastólica e/ou estar em uso de medicação anti-hipertensiva.
- Hemoglobina  $\geq$  11g/dl e  $\leq$ 14 g/dl.
- Kt/V calculado pela fórmula de Daugirdas “single-poll” (spKt/V)  $\geq$  1,2.
- Albumina Sérica  $\geq$  3,5 g/dl.
- Concordar em participar do estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3.3 Critérios de Exclusão

- Déficit visual ou cognitivo.
- Presença de arritmias cardíacas que dificultem a medida da pressão arterial pelo método oscilométrico (Ex: fibrilação atrial).
- Presença de disfunção cardíaca importante, definido como a presença de Fração de Ejeção menor que 30 % ao ecocardiograma transtorácico.
- Presença de hepatopatia crônica com insuficiência hepática.
- Mulheres grávidas.
- Presença de disautonomia com repercussão sobre o sistema cardiovascular, definido como a presença de freqüentes episódios de hipotensão intra-dialítica (um ou mais episódios por semana).
- Perspectiva de transplante renal dentro de 06 meses.

### 3.4 Protocolo Geral do Estudo.

Os pacientes passíveis de serem incluídos no estudo foram identificados através de abordagem direta, análise de informações do prontuário (resultados de exames laboratoriais e uso de medicações) e levantamento das médias de PA Pré-Diálise obtida na unidade de diálise de forma habitual conforme a rotina do serviço. O local de seleção dos



---

pacientes foi uma unidade satélite de diálise localizada no município de São Paulo/SP – Brasil. A inclusão de pacientes começou em Setembro de 2006 e a coleta de dados foi completada em Novembro de 2007.

Uma vez identificados os pacientes e os mesmos terem aceitado participar do estudo com a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, todos realizaram MAPA de 24 horas no período interdialítico, MRPA durante 01 semana e ecocardiograma transtorácico.

Após a realização destes exames, os pacientes foram alocados em 02 grupos de maneira aleatória: um Grupo Controle que teve a terapia anti-hipertensiva ajustada de maneira habitual, baseado nas medidas de PA Pré-Diálise, e um Grupo Intervenção, cuja terapia anti-hipertensiva foi ajustada de acordo com a MRPA, realizada durante uma semana de cada mês, durante os 06 meses de duração do estudo.

Após 06 meses da randomização, todos os pacientes do Grupo Controle e Intervenção repetiram a MAPA, MRPA e o ecocardiograma transtorácico.

Uma esquematização geral do protocolo de estudo pode ser visualizada no fluxograma exposto na Figura 01. A seguir cada procedimento e etapa realizados serão explicados de maneira detalhada.

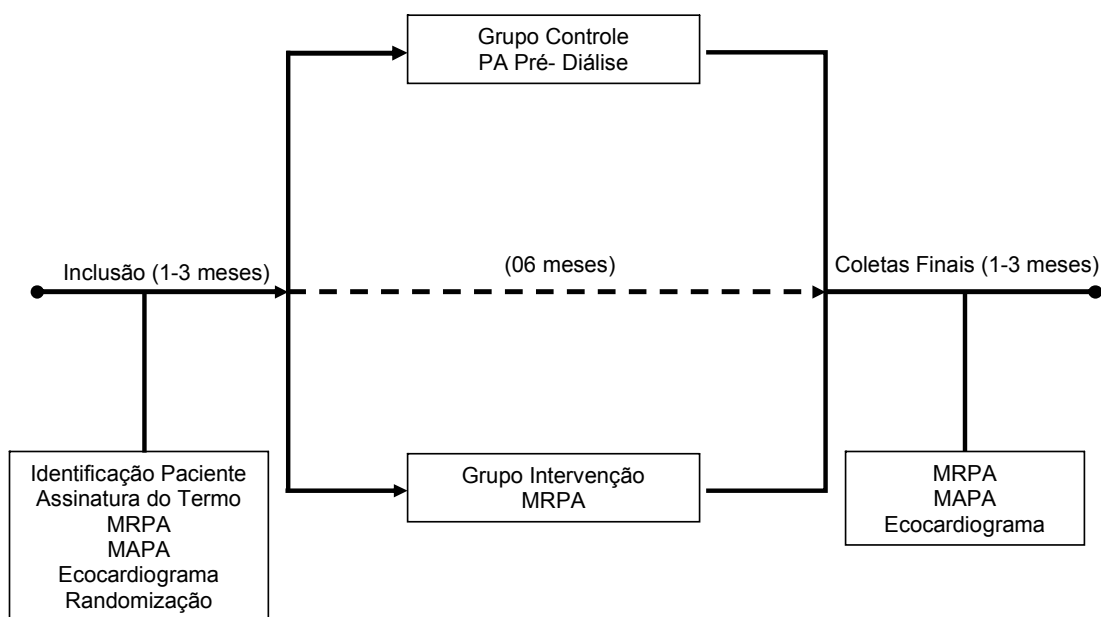


Figura 01 – Esquematização geral do protocolo de estudo.

## 3.5 Medidas da Pressão Arterial

### 3.5.1 Medida da Pressão Arterial na Unidade de Diálise

As medidas da pressão arterial antes de cada sessão de diálise (PA Pré-Diálise) foram realizadas conforme a rotina do serviço, pelo corpo de enfermagem da unidade, sem nenhuma recomendação técnica específica sobre a medida da pressão arterial.

Para efeito de análise e comparação entre os grupos, considerou-se as médias pré-diálises das pressões arteriais sistólicas e diastólicas de 09 sessões de hemodiálises consecutivas no mês da randomização do paciente e após 6 meses, no último mês do protocolo.

### 3.5.2 MAPA

O aparelho utilizado para a realização da MAPA foi o Spacelabs 90207 (SpaceLabs Medical, Inc - EUA), validado previamente de acordo com protocolo da British Hypertension Society.<sup>33</sup>

Após a medida da circunferência do braço do paciente, um manguito de tamanho adequado à circunferência medida foi instalado no membro sem acesso vascular para a hemodiálise. Em pacientes sem acesso vascular nos membros superiores, o braço escolhido foi o não dominante.

A MAPA foi instalada imediatamente após o término da segunda sessão de hemodiálise da semana, sendo o aparelho retirado para análise após aproximadamente 24 horas. A pressão arterial foi medida a cada 20 minutos durante as 24 horas de duração do exame, sendo os períodos de vigília e sono determinados de acordo com o diário de anotações do paciente.

Foram aceitos somente exames com um mínimo de 16 medidas da vigília e 08 no sono e com pelo menos 22 horas de registro.<sup>34</sup> Caso estes critérios não fossem atingidos, o exame era repetido ou o paciente excluído do estudo.

Para efeito de análise foram consideradas as seguintes variáveis advindas da MAPA: horas de monitorização, número de medidas, valores das médias de pressões arteriais sistólica e diastólica nos diferentes períodos do dia (24 horas, vigília e sono) e diferenças vigília-sono entre as pressões arteriais sistólicas e diastólicas.

Em relação à variável vigília-sono, considerou-se apenas a variação percentual entre as médias de pressões arteriais sistólicas e diastólicas, calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{média da pressão da vigília} - \text{média da pressão do sono}}{\text{média da pressão da vigília}} \times 100$$

Os pacientes foram considerados como tendo descenso presente da pressão arterial durante o sono, quando a redução da média da pressão arterial durante o sono se mostrou percentualmente maior ou igual a 10% em relação à média da pressão arterial no período de vigília.

### 3.5.3 MRPA

A medida da pressão arterial em casa foi realizada durante 01 semana, com o uso de um aparelho automático oscilométrico modelo Omron HEM 705-CP (Omron Healthcare, Inc. – Japão), validado de acordo com o protocolo internacional.<sup>35</sup> O paciente foi treinado por um médico e/ou um técnico de enfermagem no manuseio do aparelho e instruído a medir a pressão arterial em dois momentos do dia, antes do desjejum e jantar, realizando 03 medidas em cada ocasião de forma consecutiva. O manguito utilizado para a medida também era apropriado à circunferência do braço medida previamente.

Os resultados das medidas da pressão arterial eram impressos por uma impressora acoplada ao equipamento e a média aritmética das medidas representava a média semanal da pressão arterial do paciente, sendo que todas as medidas foram analisadas, não se excluindo, portanto, as medidas

do primeiro dia de monitorização. Os registros aceitos para interpretação tiveram no mínimo 12 valores de pressão arterial durante a semana.<sup>34</sup>

Para efeito de análise foram consideradas as seguintes variáveis advindas da MRPA: número de medidas semanais e valores das médias de pressões arteriais sistólica e diastólica registrados durante a semana.

### 3.6 Ecocardiograma Transtorácico

Todas as medidas de parâmetros ecocardiográficos foram padronizadas de acordo com aquelas preconizadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.<sup>36</sup> O ecocardiograma transtorácico em modo M foi realizado por um único observador, após o paciente já ter realizado ao menos 02 sessões de hemodiálise na semana, com o aparelho Hewlett-Packard Sonos 1000 (Hewlett-Packard – EUA).

A massa de ventrículo esquerdo foi calculada de acordo com a fórmula previamente validada por Devereux et al,<sup>37</sup> sendo corrigida pela superfície corpórea (Fórmula de Du Bois)<sup>38</sup> para o cálculo do índice de massa do ventrículo esquerdo:

- Massa de Ventrículo Esquerdo (gramas) =  $0.832 [(IVSTd + LVIDd + PWTd)^3 - (LVIDd)^3] + 0.60$ , onde IVSTd = espessura do septo interventricular; LVIDd = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; PWTd = espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; todas as medidas ecocardiográficas em centímetros.

- Área de Superfície Corpórea ( $m^2$ ):  $0,007184 \times \text{Altura}^{0,725} \times \text{Peso}^{0,425}$ , altura em centímetros e peso em quilogramas.
- Índice de Massa de Ventrículo Esquerdo ( $g/m^2$ ): Massa de Ventrículo Esquerdo (gramas) / Área de Superfície Corpórea ( $m^2$ ).

Os pacientes foram classificados como apresentado hipertrofia ventricular esquerda (HVE) quando apresentavam um índice de massa de ventrículo esquerdo  $\geq 96 \text{ g}/m^2$  para mulheres e  $116 \text{ g}/m^2$  para homens<sup>39</sup>.

### 3.7 Randomização

Após a realização da MAPA, MRPA e Ecocardiograma, foi realizada a randomização dos pacientes com o auxílio de uma tabela de números aleatórios:

*Grupo Controle:* pacientes em que as modificações da terapia anti-hipertensiva foram realizadas durante consulta mensal com os médicos nefrologistas da unidade de diálise, baseado nas médias da PA Pré-Diálise, por um período de 06 meses. O alvo-terapêutico deste grupo foi PA Pré-Diálise  $< 140/90 \text{ mm Hg}$ .

*Grupo Intervenção:* pacientes em que as modificações necessárias da terapia anti-hipertensiva foram baseadas nas medidas obtidas com a MRPA, realizada uma vez por mês durante os 06 meses do estudo, seguindo o mesmo protocolo de medidas do período de inclusão no estudo, ou seja, a pressão arterial foi medida em dois momentos do dia, antes do desjejum e

jantar, 03 vezes consecutivamente. Neste grupo de pacientes, as modificações da terapia anti-hipertensiva estavam sob responsabilidade de um único médico nefrologista. O alvo-terapêutico foi de média semanal das medidas de pressão arterial da MRPA  $\leq 135/85$  mm Hg.

### **3.8 Terapia Anti-Hipertensiva**

Para alcançar os alvos-terapêuticos propostos em cada grupo de pacientes, as estratégias terapêuticas disponíveis foram o ajuste do peso seco do paciente e modificações do esquema de medicamentos anti-hipertensivos.

Outras estratégias disponíveis para o manuseio da hipertensão arterial em pacientes em hemodiálise como a aumento do tempo e/ou frequência das sessões de hemodiálise ou modificações na concentração de sódio no banho de diálise não foram implementadas durante o tempo de duração do estudo.

#### **3.8.1 Ajuste do Peso Seco**

O peso seco do paciente era definido clinicamente como aquele peso que o paciente não tinha sinais e sintomas de hipervolemia antes da sessão de diálise (edema periférico e/ou congestão pulmonar) e não apresentava sinais de hipovolemia ao final da hemodiálise (câimbras, hipotensão).<sup>40</sup>

### 3.8.2 Medicamentos Anti-Hipertensivos

Quando o ajuste do peso seco não foi suficiente para atingir os alvos terapêuticos propostos, medicamentos anti-hipertensivos foram iniciados ou ajustados. A escolha inicial, a seqüência de introdução e as dose mínimas e máximas utilizadas dos medicamentos neste protocolo seguiram a ordenação proposta pelas seguintes etapas de tratamento:

- Etapa 1: Ajuste do Peso Seco
- Etapa 2: Adição de Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA): Captopril – 50 a 150mg.
- Etapa 3: Adição de Bloqueador de Canal de Cálcio do Tipo Dihidropiridínicos (BCC): Nifedipina – 40 a 60mg.
- Etapa 4: Adição de Betabloqueador (BB): : Propranolol – 80 a 240mg.
- Etapa 5: Adição de Inibidores Adrenérgicos de Ação Central: Alfametildopa – 500 a 1500mg
- Etapa 6: Adição de Vasodilatadores de Ação Direta: Minoxidil – 5 a 10mg.

Em pacientes com co-morbidades, as medicações anti-hipertensivas eram introduzidas na etapa inicial de acordo com algumas indicações preferenciais de determinadas classes de drogas conforme segue:

- Insuficiência Coronariana: BB
- Insuficiência Cardíaca: IECA
- Insuficiência Vasculare Periférica: BCC



Em pacientes com hipertensão arterial estágio 2 ou 3 pela PA Pré-Diálise ou pela média semanal da MRPA, ou seja, PAS  $\geq$  160 mm Hg e/ou PAD  $\geq$  100 mm Hg, o tratamento anti-hipertensivo poderia ser iniciado diretamente na Etapa 3, ou seja, já com a associação de medicamentos (IECA + BCC). Os medicamentos eram iniciados em suas doses mínimas propostas neste protocolo e titulados até a sua dose máxima ou aparecimento de efeitos adversos antes da passagem para a próxima etapa de tratamento.

Caso o paciente incluído no estudo já estivesse em uso de medicações anti-hipertensivas diferentes das listadas para este estudo, as mesmas eram mantidas inicialmente, sendo modificadas paulatinamente sempre que necessário, com o objetivo de atingir os alvos-terapêuticos propostos.

Os medicamentos utilizados no protocolo de pesquisa foram fornecidos para todos os pacientes incluídos no estudo, seja no grupo controle ou intervenção, com o objetivo de garantir aos voluntários o acesso às medicações anti-hipertensivas de forma igualitária. Os medicamentos foram fornecidos sob forma de medicamentos genéricos ou similares, sendo que a adesão a terapia anti-hipertensiva prescrita foi avaliada pelo percentual de comprimidos efetivamente consumidos em relação aos prescritos através da contagem de comprimidos.

Os medicamentos anti-hipertensivos utilizadas neste protocolo foram escolhidas por alcançarem uma eficácia terapêutica adequada com duas a três tomadas ao dia e também por serem, com exceção do minoxidil, disponíveis na rede pública de distribuição do município de São Paulo, o que permitiu a continuidade do tratamento mesmo após o término do estudo.

O aparecimento de efeitos adversos próprios de cada classe de anti-hipertensivos foram monitorados, sendo considerados apenas aqueles que motivaram a suspensão do medicamento.

Efeitos adversos da terapia anti-hipertensiva direta ou indiretamente relacionados à hemodiálise também foram considerados. Mensalmente eram levantadas as seguintes complicações: número de episódios de hipotensão intradialítica sintomática (queda de pelo menos 20 mmHg na pressão arterial sistólica associada a sintomatologia clínica e necessidade de expansão volêmica)<sup>41</sup>, número de episódios de câimbras que necessitaram intervenção medicamentosa (expansão volêmica e/ou uso de soluções hipertônica) e perda por trombose de acesso vascular para hemodiálise (fístula arterio-venosa nativa ou enxerto vascular).

### **3.9 Cálculo do Tamanho da Amostra**

Considerando-se: a) um nível de significância de 5%; b) um poder do teste de 80%; c) conhecendo-se o desvio-padrão de cada método de medida da pressão arterial a ser empregado no estudo (PA Pré-Diálise e médias de pressão arterial da MAPA e MRPA) como em torno de 15 mmHg; e d) esperando-se que a diferença entre médias de pressão arterial sistólica na MAPA de 24 horas entre os grupos controle e intervenção será da ordem de 10 mmHg ao final do estudo, chega-se ao número de 35 pacientes em cada grupo de estudo.

### 3.10 Análise Estatística

Somente foram analisados os dados dos pacientes que efetivamente completaram todo o protocolo (“per-protocol analysis”).<sup>42</sup> Este tipo de análise foi escolhida ao invés da análise “intention-to-treat” devido ao fato que 33% da amostra de pacientes inicialmente randomizados não terem completado o estudo. Uma análise “intention-to-treat” realizada neste cenário implicaria em uma diminuição significativa do efeito esperado de redução da pressão arterial no grupo intervenção.

A variáveis contínuas serão apresentadas descritivamente em média e desvio-padrão e as variáveis categóricas em número absoluto e/ou frequência relativa.

A comparação das variáveis contínuas, pareadas ou não-pareadas, quando estas assumiram uma distribuição normal, foi realizada através do teste paramétrico “t de Student”. Quando necessário, para variáveis não pareadas, foi usado a “Correção de Welch”.

Variáveis contínuas que não apresentavam distribuição normal foram analisadas por testes não paramétricos de acordo com o tipo de pareamento: “Pontos de Wilcoxon” para variáveis pareadas e “Mann-Whitney” para variáveis não pareadas.

Para comparação de variáveis categóricas foi utilizada o teste chi-quadrado ( $\chi^2$ ). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

### **3.11 Aspectos Éticos**

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Protocolo de Pesquisa Número: 532/02.

Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após explicação e concordância da participação no estudo.

## **4. Resultados**

## 4.1 Característica da Amostra

Cento e setenta e quatro pacientes foram avaliados para iniciarem o estudo, sendo que 77 pacientes não preenchiam todos os critérios de inclusão, apresentavam algum critério de exclusão ou não concordaram em participar do estudo. Portanto, 97 pacientes realizaram os exames iniciais do protocolo e foram randomizados: 50 pacientes para o grupo controle (PA Pré-Diálise) e 47 pacientes para o grupo intervenção (MRPA) – Figura 2.

No grupo controle, 19 pacientes não completaram o estudo pelos seguintes motivos: 10 pacientes faleceram (5 de causas cardiovasculares, 4 por complicações infecciosas e 1 por pancreatite aguda), 3 realizaram transplante renal, 3 pacientes perderam o seguimento por transferência para outro serviço de diálise, 2 recusaram-se a continuar participando do protocolo e 1 paciente por ter sido acometido de doença neurológica grave com conseqüente tetraplegia.

No grupo intervenção, 13 pacientes também não concluíram todas as etapas do protocolo: 5 pacientes faleceram (3 de causas cardiovasculares e 2 por complicações infecciosas), 5 pacientes foram transplantados, 1 paciente foi transferido para outra unidade de diálise, 1 paciente recuperou parcialmente a função renal não necessitando mais realizar sessões de hemodiálise e 1 paciente recusou-se a continuar no protocolo.

---

Portanto, o estudo foi finalizado com 31 pacientes no grupo controle e 34 pacientes no grupo intervenção – Figura 2.

O percentual de pacientes que não completaram o protocolo após a randomização entre os grupos controle e intervenção (38% versus 27,6%, respectivamente), bem como a taxa de mortalidade total (20% versus 10,6%, respectivamente) e cardiovascular (10% versus 6,3%, respectivamente), não foram diferentes do ponto de vista estatístico ( $p > 0,05$  para todas as comparações).

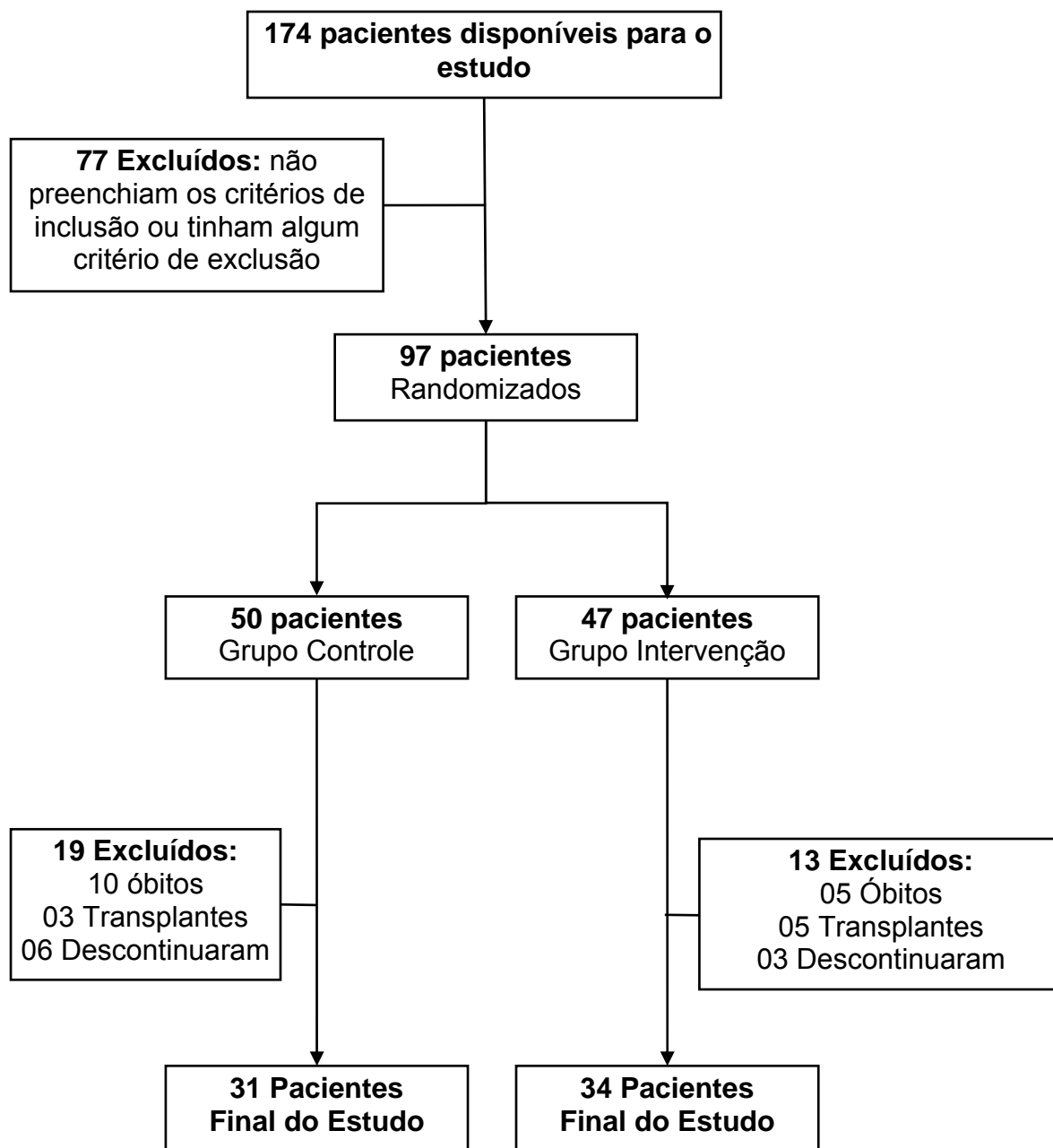


Figura 2 – Fluxo de entrada e saída de pacientes durante o estudo.

As características demográficas e clínicas dos grupos no momento de inclusão do estudo foram semelhantes e estão apresentadas na Tabela 1. Especificamente, nota-se que não houve diferenças em variáveis que



porventura pudessem influenciar nos desfechos finais do estudo (redução da pressão arterial e massa ventricular esquerda), tais como: índice de massa corpórea, ganho de peso inter-dialítico, tipo de acesso vascular para hemodiálise, número de casos de diabetes mellitus, co-morbidades associadas, número de classe e comprimidos de medicamentos anti-hipertensivos em uso, anos de estudo, renda familiar, dose semanal de eritropoetina, diurese residual e duração da sessão de diálise.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas iniciais dos pacientes do grupo controle (PA Pré-Diálise) e grupo intervenção (MRPA)

| <b>Características Demográficas e Clínicas</b> | <b>Grupo Controle<br/>n=31 (%)</b> | <b>Grupo Intervenção<br/>n=34 (%)</b> |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Idade (anos)</i>                            | 51,9 ± 13,7                        | 51,3 ± 11,6                           |
| <i>Gênero (Masculino / Feminino)</i>           | 21 (67,7) / 10 (32,3)              | 22 (64,7) / 12 (35,3)                 |
| <i>Cor da Pele</i>                             |                                    |                                       |
| <i>Branca</i>                                  | 18 (58,0)                          | 19 (55,8)                             |
| <i>Parda</i>                                   | 08 (25,8)                          | 07 (20,5)                             |
| <i>Negra</i>                                   | 04 (13,0)                          | 06 (17,6)                             |
| <i>Amarela</i>                                 | 01 (03,2)                          | 02 (06,1)                             |
| <i>Escolaridade (anos):</i>                    |                                    |                                       |
| <i>Até 8 anos</i>                              | 19 (61,2)                          | 17 (50,0)                             |
| <i>9 – 12 anos</i>                             | 08 (25,8)                          | 12 (35,3)                             |
| <i>Mais de 12 anos</i>                         | 04 (13,0)                          | 05 (14,7)                             |
| <i>Renda Familiar:</i>                         |                                    |                                       |
| <i>Até 3 salários mínimos</i>                  | 24 (77,4)                          | 20 (58,9)                             |
| <i>4 – 10 salários mínimos</i>                 | 05 (16,1)                          | 10 (29,4)                             |
| <i>Mais de 10 salários mínimos</i>             | 02 ( 6,5)                          | 04 (11,7)                             |

continua

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas iniciais dos pacientes do grupo controle (PA Pré-Diálise) e grupo intervenção (MRPA) – continuação

| <b>Características Demográficas e Clínicas</b>       | <b>Grupo Controle<br/>n = 31 (%)</b> | <b>Grupo Intervenção<br/>n = 34 (%)</b> |
|--|--------------------------------------|---|
| <i>Pressão Arterial Pré-Diálise:</i>                 |                                      |   |
| <i>Sistólica (mm Hg)</i>                             | 159 ± 21                             | 157 ± 25                                |
| <i>Diastólica (mm Hg)</i>                            | 87 ± 16                              | 89 ± 18                                 |
| <i>Índice de Massa Corpórea (kg / m<sup>2</sup>)</i> | 24,33 ± 05,54                        | 24,60 ± 05,12                           |
| <i>Ganho de Peso Inter-Dialítico (kg)</i>            | 2,83 ± 0,84                          | 2,95 ± 0,81                             |
| <i>Tempo em Diálise (meses)</i>                      | 55,06 ± 40,49                        | 60,55 ± 39,92                           |
| <i>Hemoglobina (g / dl)</i>                          | 11,5 ± 0,6                           | 11,8 ± 0,7                              |
| <i>Albumina (g / dl)</i>                             | 3,8 ± 0,4                            | 4,0 ± 0,5                               |
| <i>Kt / V</i>  | 1,36 ± 0,16                          | 1,33 ± 0,12                             |
| <i>Acesso Vascular:</i>                              |                                      |   |
| <i>Fístula Arterio-Venosa</i>                        | 28 (90,3)                            | 29 (85,3)                               |
| <i>Enxerto Vascular</i>                              | 01 (03,2)                            | 03 (08,8)                               |
| <i>Cateter Vascular</i>                              | 02 (06,5)                            | 02 (05,9)                               |
| <i>Etiologia da Doença Renal:</i>                    |                                      |   |
| <i>Nefroesclerose Hipertensiva</i>                   | 11 (35,5)                            | 15 (44,1)                               |
| <i>Glomerulonefrite</i>                              | 07 (22,5)                            | 06 (17,6)                               |
| <i>Nefropatia Diabética</i>                          | 07 (22,5)                            | 08 (23,5)                               |
| <i>Doença Renal Policística</i>                      | 02 (06,5)                            | 01 (03,0)                               |
| <i>Urológicas</i>                                    | 02 (06,5)                            | 01 (03,0)                               |
| <i>Outras</i>  | 02 (06,5)                            | 03 (08,8)                               |
| <i>Co-Morbidades Associadas:</i>                     |                                      |   |
| <i>Diabetes Mellitus</i>                             | 10 (32,2)                            | 08 (23,5)                               |
| <i>Doença Coronariana</i>                            | 07 (22,6)                            | 10 (29,4)                               |
| <i>Insuficiência Cardíaca</i>                        | 04 (13,0)                            | 05 (14,7)                               |
| <i>Doença Vascular Periférica</i>                    | 02 (06,5)                            | 03 (08,8)                               |
| <i>Doença Cerebrovascular</i>                        | 2,83 ± 0,84                          | 2,95 ± 0,81                             |

continua

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas iniciais dos pacientes do grupo controle (PA Pré-Diálise) e grupo intervenção (MRPA) – conclusão

| <b>Características Demográficas e Clínicas</b> | <b>Grupo Controle<br/>n=31(%)</b> | <b>Grupo Intervenção<br/>n=34 (%)</b> |
|--|-----------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Dose Eritropoetina (UI / Semana)</i>        | 6345 ± 1205                       | 6528 ± 1413                           |
| <i>Duração da Diálise (horas)</i>              | 3,60 ± 0,19                       | 3,62 ± 0,20                           |
| <i>Diurese Residual:</i>                       |                                   |                                       |
| > 200 ml/dia                                   | 28 (90,3)                         | 289 (85,3)                            |
| ≤ 200 ml/dia                                   | 03 (9,7)                          | 05 (14,7)                             |
| <i>Medicamentos Anti-Hipertensivos:</i>        |                                   |                                       |
| <i>Número de Classes</i>                       | 2,09 ± 0,53                       | 2,32 ± 0,63                           |
| <i>IECA</i>                                    | 18 (58,0)                         | 22 (64,7)                             |
| <i>BCC</i>                                     | 17 (54,8)                         | 19 (55,8)                             |
| <i>Betabloqueadores</i>                        | 14 (45,1)                         | 20 (58,8)                             |
| <i>Inibidores Adrenérgicos</i>                 | 04 (12,9)                         | 06 (17,6)                             |
| <i>Vasodilatadores Diretos</i>                 | 01 (03,2)                         | 01 (02,9)                             |
| <i>Outros Anti-Hipertensivos</i>               | 04 (12,9)                         | 07 (20,0)                             |
| <i>Número de Comprimidos / Dia</i>             | 4,48 ± 1,15                       | 4,64 ± 1,53                           |

p > 0,05 para todas as comparações entre o grupo controle e intervenção.

IECA: Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina; BCC: Bloqueador de Canal de Cálcio.

## 4.2 Desfechos: Pressão Arterial e Índice de Massa Ventricular Esquerdo

Os valores de pressão arterial, bem como alguns aspectos técnicos relacionados a MAPA e MRPA, no início e ao final do estudo, nos grupos controle e intervenção, estão apresentados nas Tabela 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2 – Aspectos técnicos e valores das médias de pressão arterial pela MAPA, no início e ao final do estudo, entre os grupos controle e intervenção

| <i>Variável MAPA</i>              | <i>Grupo Controle (n=31)</i> |              | <i>Grupo Intervenção (n=34)</i> |                          |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------------------|
|                                   | <i>Basal</i>                 | <i>Final</i> | <i>Basal</i>                    | <i>Final</i>             |
| <i>Horas de Registro</i>          | 23,4 ± 1,2                   | 22,9 ± 0,8   | 23,7 ± 1,0                      | 23,4 ± 0,9               |
| <i>Número de Medidas</i>          | 50 ± 07                      | 52 ± 06      | 52 ± 05                         | 51 ± 07                  |
| <i>Média PAS 24 horas (mm Hg)</i> | 145 ± 13                     | 147 ± 15     | 144 ± 14                        | 135 ± 12*. <sup>#</sup>  |
| <i>Média PAD 24 horas (mm Hg)</i> | 80 ± 6                       | 79 ± 8       | 83 ± 7                          | 76 ± 7*. <sup>#</sup>    |
| <i>Média PAS Vigília (mm Hg)</i>  | 149 ± 15                     | 150 ± 19     | 149 ± 15                        | 142 ± 14*. <sup>#</sup>  |
| <i>Média PAD Vigília (mm Hg)</i>  | 83 ± 9                       | 82 ± 11      | 85 ± 10                         | 78 ± 9*                  |
| <i>Média PAS Sono (mm Hg)</i>     | 143 ± 11                     | 145 ± 11     | 141 ± 10                        | 129 ± 9*. <sup>#</sup>   |
| <i>Média PAD Sono (mm Hg)</i>     | 80 ± 6                       | 77 ± 7       | 79 ± 7                          | 75 ± 6                   |
| <i>Descenso PAS Sono (%)</i>      | 3,5 ± 3,1                    | 3,8 ± 2,9    | 5,1 ± 3,7                       | 8,1 ± 3,4 <sup>#</sup>   |
| <i>Descenso PAS ≥ 10% (%)</i>     | 03 (09,6)                    | 05 (14,7)    | 04 (11,7)                       | 13 (38,2)*. <sup>#</sup> |
| <i>Descenso PAD Sono (%)</i>      | 3,5 ± 2,4                    | 5,0 ± 2,2    | 7,0 ± 2,8                       | 3,9 ± 2,9                |
| <i>Descenso PAD ≥ 10% (%)</i>     | 04 (12,9)                    | 02 (06,5)    | 04 (11,7)                       | 04 (11,7)                |

MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD Pressão Arterial Diastólica

\* p < 0,05 Grupo Intervenção Basal versus Final

<sup>#</sup> p < 0,05 Grupo Intervenção Final versus Grupo Controle Final

Na análise dos dados provenientes da MAPA (Tabela 2), não se observaram diferenças entre os grupos controle e intervenção em relação as médias de pressão arterial sistólica e diastólica nas 24 horas, vigília e sono no início do estudo. Após os 6 meses de acompanhamento, também não houveram diferenças estatisticamente significantes nas variáveis da MAPA entre o início e final do estudo no grupo controle.

Já no grupo intervenção, observa-se uma significativa redução dos valores de pressão arterial sistólica medidos pela MAPA nos diferentes períodos de análise (24 horas, vigília e sono) entre o início e o final da intervenção. Houve uma redução média na pressão arterial sistólica de 9 mmHg nas 24 horas, 7 mmHg na vigília e 12 mmHg no sono com o uso sistemático da MRPA. Além disto, um significativo número de pacientes passou a apresentar um descenso percentual da pressão arterial sistólica durante o sono maior ou igual a 10% (11,7% versus 38,2%,  $p < 0,05$ ).

Em relação a pressão arterial diastólica, a redução também se mostrou significativa no grupo intervenção ao final do estudo nas médias de pressão de 24 horas e no período de vigília, mas não durante o sono. Desta forma, o número de pacientes que apresentaram descenso da pressão arterial diastólica maior ou igual a 10% ao final do estudo não foi diferente do período basal.

Na análise dos dados da MRPA (Tabela 3), observa-se uma situação semelhante ao já evidenciado com a MAPA. Enquanto o grupo controle manteve inalterado os valores das médias semanais das pressões arteriais sistólica e diastólica entre o início e o final do estudo, o grupo intervenção

apresentou uma significativa redução da média semanal da pressão arterial sistólica entre o início e o final do estudo –  $154 \pm 23$  versus  $144 \pm 21$  ( $p < 0,05$ ). No entanto, não se observou a mesma redução para a pressão arterial diastólica.

Tabela 3 – Número de medidas e valores das médias semanais de pressão arterial pela MRPA, no início e ao final do estudo, entre os grupos controle e intervenção

| <i>Variável MRPA</i>            | <i>Grupo Controle (n=31)</i> |              | <i>Grupo Intervenção (n=34)</i> |                     |
|---------------------------------|------------------------------|--------------|---------------------------------|---------------------|
|                                 | <b>Basal</b>                 | <b>Final</b> | <b>Basal</b>                    | <b>Final</b>        |
| <i>Número de Medidas/Semana</i> | $25 \pm 6$                   | $24 \pm 5$   | $22 \pm 5$                      | $23 \pm 3$          |
| <i>Média PAS Semana (mmHg)</i>  | $153 \pm 20$                 | $154 \pm 22$ | $154 \pm 23$                    | $144 \pm 21^{* \#}$ |
| <i>Média PAD Semana (mmHg)</i>  | $88 \pm 12$                  | $86 \pm 12$  | $90 \pm 15$                     | $88 \pm 10$         |

MRPA: Monitorização Residencial da Pressão Arterial; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD Pressão Arterial Diastólica

\*  $p < 0,05$  Grupo Intervenção Basal versus Final

#  $p < 0,05$  Grupo Intervenção Final versus Grupo Controle Final

O comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica pela MAPA e MRPA, no início e no final do estudo e de acordo com o grupo de estudo, controle versus intervenção, pode ser visualizada graficamente nas Figura 3 e 4, respectivamente.

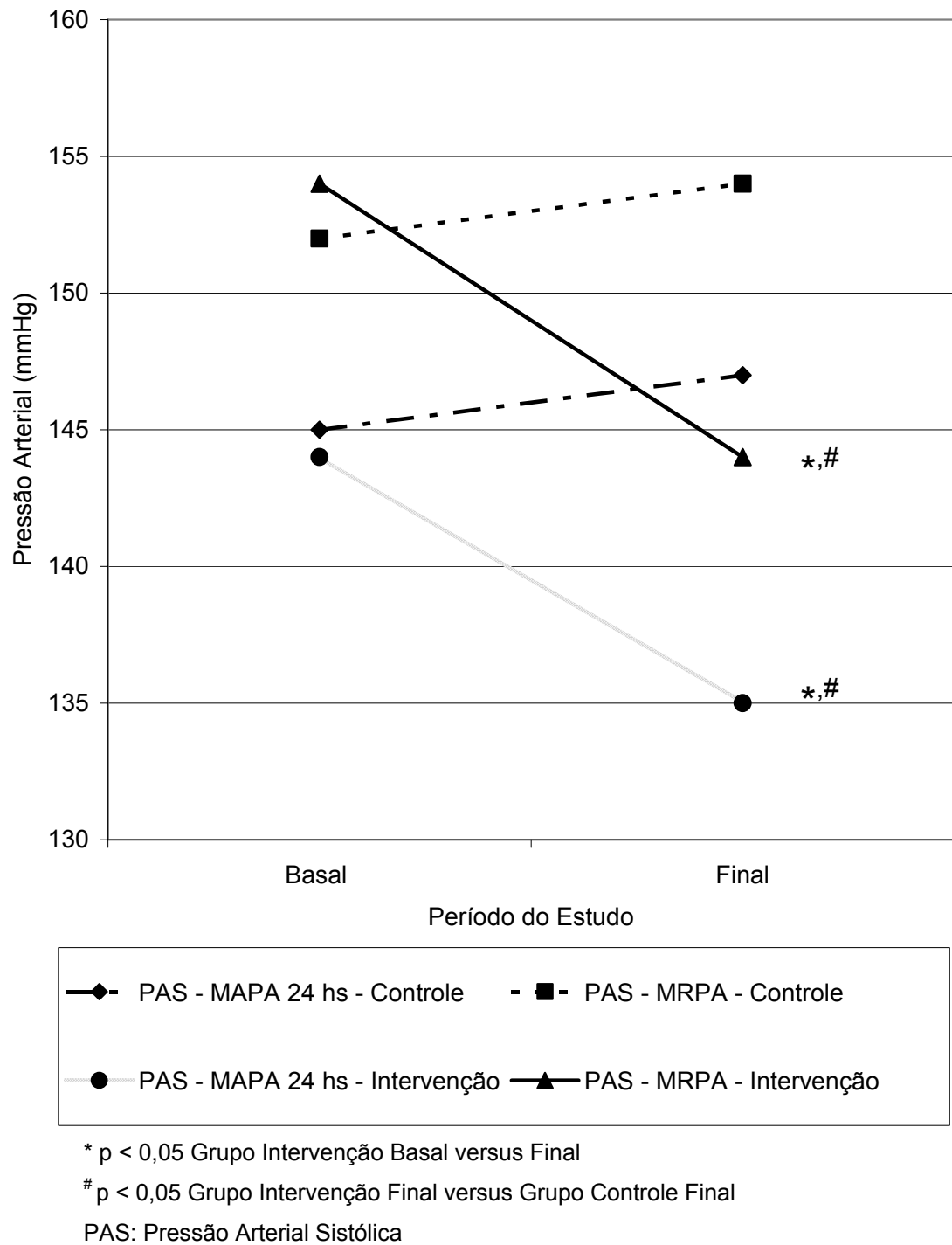
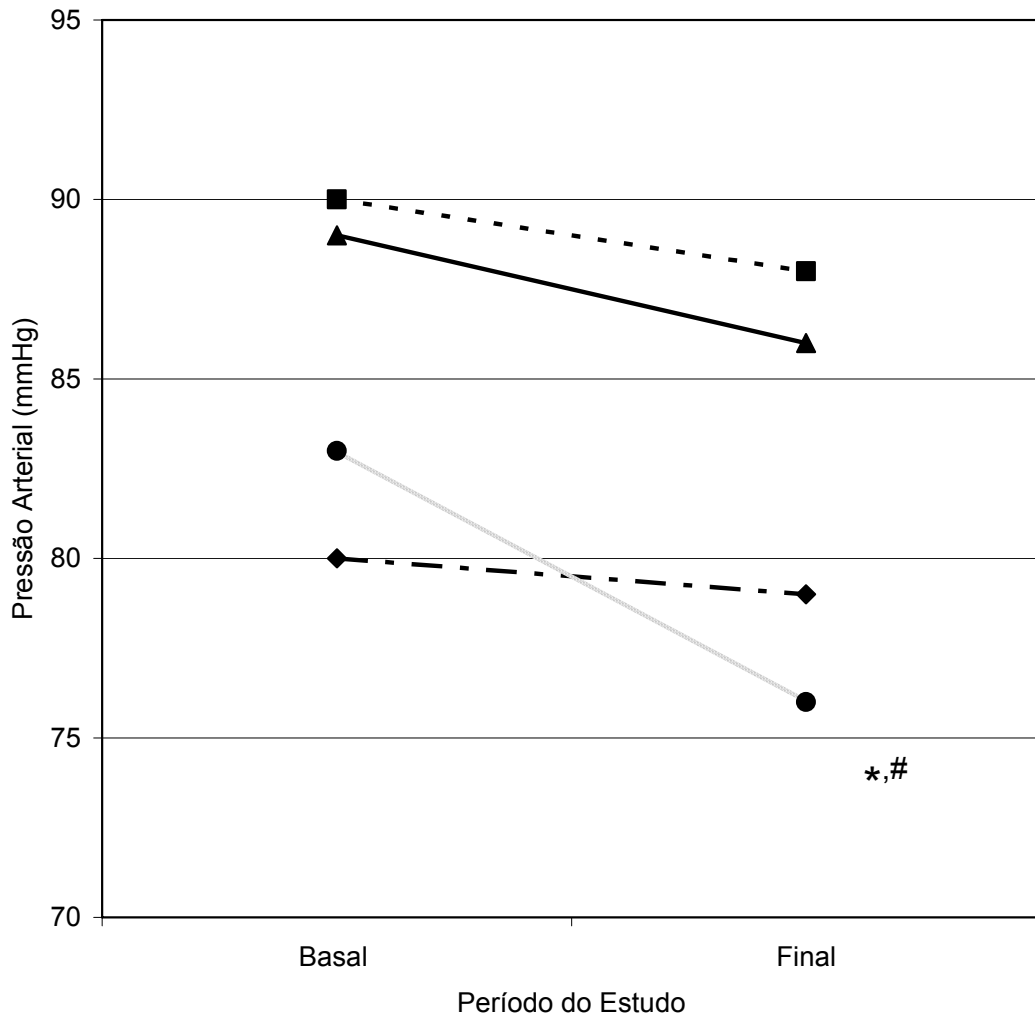


Figura 3 - Comportamento da pressão arterial sistólica pela MAPA e MRPA, no início e no final do estudo, nos grupos controle e intervenção.



\*  $p < 0,05$  Grupo Intervenção Basal versus Final

#  $p < 0,05$  Grupo Intervenção Final versus Grupo Controle Final

PAD: Pressão Arterial Diastólica

Figura 4 - Comportamento da pressão arterial diastólica pela MAPA e MRPA, no início e no final do estudo, nos grupos controle e intervenção.



A tabela 4 expõe as variáveis do ecocardiograma transtorácico medidas no transcorrer do estudo. Nenhum dos parâmetros ecocardiográficos foi alterado de forma significativa ao final do estudo em relação ao período basal, seja no grupo controle ou intervenção.

Sub-análises dos dados obtidos, como por exemplo, diferenciação por sexo ou pela presença ou não de hipertrofia ventricular esquerda no início do estudo, também não resultaram em resultados diferentes do apresentado. Formas alternativas de cálculo da massa de ventrículo esquerdo e/ou da superfície corpórea, também apresentaram resultados semelhantes.

Tabela 4 – Parâmetros do ecocardiograma transtorácico no início e ao final do estudo, entre os grupos controle e intervenção

| <b>Variável Ecocardiograma</b>           | <b>Grupo Controle (n=31)</b> |              | <b>Grupo Intervenção (n=34)</b> |              |
|--|------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
|  | <b>Basal</b>                 | <b>Final</b> | <b>Basal</b>                    | <b>Final</b> |
| <i>Átrio Esquerdo (cm)</i>               | 4,28±0,60                    | 4,28±0,36    | 4,43±0,58                       | 4,28±0,36    |
| <i>Septo Inter-Ventricular (cm)</i>      | 1,04± 0,21                   | 0,98±0,12    | 1,04±0,14                       | 0,96±0,12    |
| <i>Parede Posterior do VE (cm)</i>       | 1,03±0,18                    | 0,98±0,13    | 1,03±0,15                       | 0,96±0,12    |
| <i>Diâmetro Diastólico VE (cm)</i>       | 5,05±0,53                    | 4,98 ±0,56   | 5,13±0,69                       | 4,77±0,56    |
| <i>Massa VE (gramas)</i>                 | 201± 71                      | 184 ± 45     | 204 ± 57                        | 164 ± 45     |
| <i>Índice Massa VE (g/m<sup>2</sup>)</i> | 118 ± 42                     | 110 ± 33     | 122 ± 41                        | 108 ± 36     |
| <i>Fração de Ejeção</i>                  | 0,63±0,10                    | 0,63±0,11    | 0,62 ±0,11                      | 0,6±0,12     |
| <i>Pacientes com HVE (%)</i>             | 12 (38,7)                    | 11 (32,3)    | 17 (50,0)                       | 14 (41,1)    |

VE: Ventrículo esquerdo; HVE: Hipertrofia Ventricular Esquerda

p > 0,05 para todas as comparações entre o grupo controle e intervenção.

### 4.3 Adesão a Terapia Medicamentosa e Efeitos Adversos

A análise da adesão à terapia medicamentosa está colocada na Tabela 5. Os pacientes do grupo intervenção ao final do estudo tiveram, em média, prescritos um número maior de classe de medicamentos anti-hipertensivos, assim como um maior número de comprimidos ao dia, tanto em relação ao período basal do estudo, como em relação aos pacientes do grupo controle. A adesão à terapia anti-hipertensiva prescrita também foi significativamente maior no grupo intervenção em relação ao grupo controle, pelo menos em relação à análise feita pela contagem de comprimidos consumidos.

Tabela 5 – Análise da adesão a terapia anti-hipertensiva medicamentosa no início e ao final do estudo, entre os grupos controle e intervenção

| <i>Terapia Anti-Hipertensiva</i>                     | <i>Grupo Controle<br/>(n=31)</i> |              | <i>Grupo Intervenção<br/>(n=34)</i> |                           |
|--|----------------------------------|--------------|-------------------------------------|---------------------------|
|  | <b>Basal</b>                     | <b>Final</b> | <b>Basal</b>                        | <b>Final</b>              |
| <i>Número de classes prescritas:</i>                 | 2,09 ± 0,53                      | 2,39 ± 0,44  | 2,32 ± 0,63                         | 2,91 ± 0,50* <sup>#</sup> |
| <i>IECA</i>  | 18 (58,0)                        | 20 (64,5)    | 22 (64,7)                           | 27 (79,4)* <sup>#</sup>   |
| <i>BCC</i>   | 17 (54,8)                        | 20 (64,5)    | 19 (55,8)                           | 25 (73,5)* <sup>#</sup>   |
| <i>Betabloqueadores</i>                              | 14 (45,1)                        | 13 (41,9)    | 20 (58,8)                           | 24 (70,6) <sup>#</sup>    |
| <i>Inibidores Adrenérgicos</i>                       | 04 (12,9)                        | 02 (06,4)    | 06 (17,6)                           | 04 (11,7)                 |
| <i>Vasodilatadores Diretos</i>                       | 01 (03,2)                        | 01 (03,2)    | 01 (02,9)                           | 01 (02,9)                 |
| <i>Outros Anti-Hipertensivos</i>                     | 04 (12,9)                        | 02 (06,4)    | 07 (20,0)                           | 04 (11,7)                 |
| <i>Número de comprimidos prescritos / Dia</i>        | 4,48 ± 1,15                      | 4,56 ± 1,28  | 4,64 ± 1,53                         | 6,7 ± 1,47* <sup>#</sup>  |
| <i>Comprimidos consumidos por paciente / mês (%)</i> | -                                | 50,7 ± 12,4  | -                                   | 74,6 ± 8,2 <sup>#</sup>   |

IECA: Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina; BCC: Bloqueador de Canal de Cálcio.

\* p < 0,05 Grupo Intervenção Basal versus Final

<sup>#</sup> p < 0,05 Grupo Intervenção Final versus Grupo Controle Final

Os efeitos adversos verificados no grupo controle e intervenção estão apresentas na Tabela 6. Como se pode verificar, o número de efeitos adversos observados nos dois grupos foi semelhante, com exceção daqueles relacionados a tolerabilidade dos paciente durante as sessões de diálise, uma vez que foi verificado um maior número de câimbras no grupo intervenção.

Tabela 6 – Efeitos adversos nos grupos controle e intervenção observados durante o estudo

| <b>Efeito Adverso</b>                     | <b>Grupo Controle<br/>(n=31)</b> | <b>Grupo Intervenção<br/>(n=34)</b> |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Internações por paciente / 6 meses</i> | 0,3                              | 0,2                                 |
| <i>Causas Cardiovasculares</i>            | 14                               | 19                                  |
| <i>Causas Infeciosas</i>                  | 21                               | 17                                  |
| <i>Outras</i>                             | 21                               | 15                                  |
| <i>Relacionado aos Medicamentos:</i>      |                                  |                                     |
| <i>Tosse (%)</i>                          | 4 (12,9)                         | 3 (08,8)                            |
| <i>Cefaléia (%)</i>                       | 2 (07,0)                         | 1 (02,9)                            |
| <i>Edema (%)</i>                          | 0 (00,0)                         | 1 (02,9)                            |
| <i>Bradiarritmias (%)</i>                 | 1 (03,2)                         | 0 (00,0)                            |
| <i>Disfunção Erétil (%)</i>               | 2 (07,0)                         | 3 (08,8)                            |
| <i>Boca Seca (%)</i>                      | 1 (03,2)                         | 0 (00,0)                            |
| <i>Ralacionado a Hemodiálise:</i>         |                                  |                                     |
| <i>Trombose de Acesso (%)</i>             | 4 (12,9)                         | 3 (8,8)                             |
| <i>Hipotensão por paciente / mês</i>      | 0,6                              | 0,9                                 |
| <i>Câimbras por paciente / mês</i>        | 0,5                              | 1,5*                                |

\* p < 0,05 grupo intervenção versus controle

A tabela 7 mostra que com exceção das pressões arteriais no período interdialítico e da PA Pré-Diálise, principalmente o componente sistólico, não se observaram diferença em outras variáveis laboratoriais entre os grupos intervenção e controle ao final do estudo, demonstrando-se assim, que o controle da pressão arterial obtido não interferiu negativamente em outros parâmetros de adequação de diálise.

Tabela 7 – Variáveis clínicas e laboratoriais após 6 meses da randomização entre os grupos controle e intervenção

| <b>Variáveis Clínicas e Laboratoriais</b>      | <b>Grupo Controle<br/>(n=31)</b> | <b>Grupo Intervenção<br/>(n=34)</b> |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Pressão Arterial Sistólica / Diastólica</i> |                                  |                                     |
| <i>Pré-Diálise (mmHg)</i>                      | 154±22 / 89±14                   | 147±18* / 86±11                     |
| <i>MAPA – Média 24 horas (mmHg)</i>            | 147±15 / 79±08                   | 135±12* / 76±07*                    |
| <i>MAPA – Média Vigília (mmHg)</i>             | 150±19 / 82±11                   | 142±14* / 78±09                     |
| <i>MAPA – Média Sono (mmHg)</i>                | 145±11 / 77±07                   | 129±09* / 75±06                     |
| <i>MRPA – Média Semanal (mmHg)</i>             | 155±22 / 86±12                   | 144±21* / 88±10                     |
| <i>Hemoglobina (g/dl)</i>                      | 11,1 ± 0,4                       | 11,5 ± 0,9                          |
| <i>Albumina (g/dl)</i>                         | 3,9 ± 0,6                        | 3,9 ± 0,5                           |
| <i>Kt/V</i>                                    | 1,40 ± 0,25                      | 1,31 ± 0,19                         |

\* p < 0,05 Grupo Intervenção versus Grupo Controle

## **5. Discussão**

Pelo que nos consta, após revisão no banco de dados PubMed, este é o primeiro trabalho que avaliou o uso sistemático da MRPA como instrumento para o ajuste da terapia anti-hipertensiva em pacientes em hemodiálise. Os resultados mostraram que a realização de medidas residenciais da pressão arterial de forma padronizada e periódica foi eficiente no controle da pressão arterial em pacientes em hemodiálise, uma vez que houve uma significativa redução dos valores da pressão arterial no período interdialítico, principalmente o componente sistólico, no grupo de pacientes randomizados para a realização de MRPA.

A redução da pressão arterial é uma meta perseguida, mas nem sempre alcançada, tanto em pacientes hipertensos da população geral, como e principalmente, em pacientes em hemodiálise.<sup>43,44</sup>

Especificamente nesta população de pacientes, os motivos responsáveis pelo difícil controle da pressão arterial passam sem dúvida nenhuma pela natureza multifatorial dos mecanismos que determinam a elevação da pressão arterial nesta população: expansão do volume intravascular, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da atividade nervosa simpática, aumento na concentração de cálcio intracelular devido ao hiperparatireoidismo secundário e o aumento na produção de substância vasoconstrictoras (endotelina) associado à redução na síntese de outras com ações vasodilatadores (óxido nítrico) dependentes do endotélio vascular.<sup>45</sup>

Como o controle da expansão do volume de líquido do espaço vascular é muito difícil de ser atingido com o esquema tradicional de hemodiálise, ou seja, com sessões intermitentes 3 vezes por semana, até mesmo porque o método utilizado na prática clínica para se determinar a euvolemia, baseado no ajuste do “peso seco”, ser muito falho devido a sua grande subjetividade,<sup>46</sup> o bloqueio farmacológico de diferentes mecanismos responsáveis pelo controle da pressão arterial parece bastante lógico.

Neste trabalho, uma das razões para que o grupo randomizado para realizar MRPA ter apresentado uma maior redução da pressão arterial, foi o fato que, ao final do estudo, estes pacientes estarem usando, em média, quase 3 classes de medicamentos anti-hipertensivos diferentes ( $2,91 \pm 0,50$ ), propiciando, portanto, um efetivo bloqueio farmacológico dos mecanismos responsáveis pela elevação da pressão arterial.

Observou-se também uma redução de maior magnitude e de maneira mais uniforme, ou seja, em todas os desfechos relacionados à medida da pressão arterial no período inter-dialítico, para a pressão arterial sistólica. Uma explicação aventada para esta observação seria a seguinte: o aumento da pressão arterial sistólica é característico dos pacientes em hemodiálise, seja pela expansão do volume intravascular ou pela calcificação mais evidente da árvore arterial observado nestes pacientes.<sup>47</sup> Os pacientes incluídos neste estudo também apresentavam um predomínio de hipertensão sistólica quando do início do protocolo. Portanto, qualquer que fosse a intervenção planejada com o intuito de reduzir a pressão arterial destes pacientes, a mesma seria mais evidente no componente sistólico da pressão arterial.

## 5.1 Resultados MRPA

O uso da MRPA como ferramenta principal para guiar o ajuste da terapia anti-hipertensiva, embora promissor, é bastante discutível, mesmo em pacientes hipertensos sem co-morbidades associadas.

O estudo THOP (Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure) dividiu 400 pacientes hipertensos em dois grupos: um grupo em que o ajuste da terapia anti-hipertensiva foi baseada nas medidas de consultório e outro em que o ajuste foi guiado com base nas medidas residenciais da pressão arterial.<sup>48</sup> Ao final do estudo, o grupo MRPA teve um menor uso de medicamentos anti-hipertensivos, porém um controle menos efetivo da pressão arterial do que o grupo pressão de consultório, não havendo, entretanto, diferenças no índice de massa de ventrículo esquerdo.

Outro trabalho publicado em 2007 com objetivos semelhantes, randomizou 430 pacientes hipertensos para receber o tratamento anti-hipertensivo baseado na MRPA (n=216) ou na pressão de consultório (n=214), sendo que os resultados foram semelhantes ao estudo THOP: apesar de ao final de um ano de acompanhamento não terem sido verificadas diferenças entre os grupos em relação à lesão de órgãos-alvos (hipertrofia ventricular esquerda e microalbuminúria) e o grupo MRPA ter usado significativamente um menor número de medicamentos anti-hipertensivos, os pacientes alocados para realizarem MRPA apresentaram valores de média de pressão de 24 horas pela MAPA levemente superiores aos do grupo pressão arterial de consultório ao final do estudo.<sup>49</sup>



Tais estudos colocaram um ponto de interrogação sobre a utilidade da MRPA na prescrição da terapia anti-hipertensiva, principalmente em relação à segurança de tal conduta, uma vez que os pacientes randomizados para a realização da MRPA, apesar de terem usado menor número de anti-hipertensivos, apresentaram ao final de ambos os estudos redução menor da pressão arterial, mesmo que isto não se tenha traduzido em um pior resultado quando se analisou a proteção aos órgão-alvos.

No nosso trabalho os resultados foram discrepantes a estes dois estudos em basicamente dois aspectos: os pacientes do grupo MRPA fizeram uso de um maior número de medicamentos anti-hipertensivos ao final do estudo, tanto em classes terapêuticas como também em número de comprimidos, e também apresentaram uma maior redução da pressão arterial em comparação com o grupo controle.

Uma explicação para esta observação seria a natureza complementemente diferente das populações em estudo, ou seja, hipertensos da população geral versus hipertensos com doença renal crônica em hemodiálise. Por si só, a maior dificuldade em controlar a pressão arterial em pacientes em hemodiálise poderia explicar a necessidade de uma maior utilização de anti-hipertensivos durante o estudo.

Talvez uma outra explicação seja pela natureza um pouco diferente do delineamento destes estudos em relação ao nosso: ambos, devido ao desenho duplo cego, tiveram a meta de controle da pressão arterial baseado nos limites de referência da pressão de consultório, ou seja, pressão arterial menor que 140/90 mm Hg.

Como a pressão arterial medida em casa é habitualmente menor que a de consultório, já que em geral se aceita que o equivalente a pressão arterial de consultório de 140/90 mm Hg seja pressão de 135/85 mm Hg em casa, os pacientes que tiveram o ajuste da medicação baseado na MRPA, acabaram tendo uma alvo-terapêutico de controle da pressão arterial um pouco superior aos pacientes randomizados para a pressão de consultório, se não numericamente, já que ambos objetivavam pressão arterial menor que 140/90 mm Hg, pelo menos comparativamente, já que pressão arterial de 140/90 mm Hg medida em casa não representa uma pressão de consultório de 140/90 mm Hg.<sup>50</sup>

Tal fato poderia explicar, pelo menos em parte, o pior controle da pressão arterial no grupo randomizado para MRPA nestes estudos. Em nosso estudo não aconteceu este tipo de situação, já que o alvo-terapêutico foi diferente entre os grupos: menor ou igual a 135/85 mm Hg para o grupo MRPA e menor que 140/90 mm Hg para o grupo PA Pré-Diálise.

## 5.2 Resultados MAPA

Embora as evidências ainda não sejam tão fortes quando aquelas disponíveis para a população geral, principalmente com relação a estudos prospectivos, tudo leva a crer que as médias de pressão arterial provenientes da MAPA venham a ser o padrão ouro na avaliação da pressão arterial em pacientes em hemodiálise.<sup>51</sup>

A capacidade do método em medir intermitentemente a pressão arterial no período interdialítico, algo fundamental em uma população em que o principal determinante da variação da pressão arterial é justamente o aumento da volemia entre as sessões de diálise, provavelmente conferirão a MAPA uma importância maior do que aquela que o método já dispõe na avaliação da pressão arterial na população geral.

Portanto, o fato do grupo intervenção ter alcançado médias de pressão arterial sistólica e diastólica nas 24 horas significativamente menores ao final do estudo ( $144 \pm 13 / 83 \pm 7$  vs  $135 \pm 12 / 76 \pm 7$ ,  $p < 0,05$ ), algo não verificado no grupo controle ( $145 \pm 13 / 81 \pm 6$  vs  $147 \pm 15 / 80 \pm 8$ ,  $p > 0,05$ ), em que as decisões sobre a terapia anti-hipertensiva medicamentosa foram baseadas na PA Pré-Diálise, demonstra de forma clara que a MRPA mostrou-se uma ferramenta adjuvante útil na redução das médias de pressão arterial no período interdialítico de pacientes em hemodiálise. O benefício que tal redução da pressão arterial possa vir a ter na diminuição de eventos cardiovasculares não pode ser determinado neste estudo.

Um outro achado adicional interessante verificado no grupo intervenção foi o aumento do número de pacientes que passaram a apresentar um descenso percentual da pressão arterial durante o sono maior ou igual a 10%.

A atenuação ou ausência de descenso da pressão arterial no período de sono, definido como uma redução percentual da média da pressão arterial durante o sono menor que 10% em relação à média de pressão do período de vigília, é uma característica quase que onipresente em pacientes em hemodiálise, sendo verificado em cerca de 90% destes pacientes.<sup>52</sup>

Mais que um simples marcador da presença de doença renal, a ausência de descenso da pressão arterial durante o sono também tem implicações prognósticas em pacientes em hemodiálise. Estudo observacional realizado com 80 pacientes em hemodiálise no Japão apontou a ausência do descenso da pressão arterial durante o sono como um fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular.<sup>53</sup> Embora este seja um estudo observacional pequeno e isolado, o fato que com a utilização da MRPA uma parcela significativa maior dos pacientes passou a apresentar descenso da pressão arterial durante o sono, 11,7% no início do estudo versus 38,2% ao final, é bastante positivo.

O mecanismo responsável pela mudança no comportamento da pressão arterial durante o sono não pode ser determinado com base apenas neste estudo. O maior número de classes e comprimidos de medicamentos anti-hipertensivos prescritos no grupo intervenção, bem como uma maior adesão ao tratamento neste grupo, podem ter influenciado em grande parte o aparecimento deste resultado.

### **5.3 Resultados Ecocardiograma**

A despeito da redução observada na pressão arterial no período interdialítico e na mudança no comportamento da pressão arterial durante o sono, não se verificou benefício no que diz respeito à reversão de lesão de órgão-alvo no grupo intervenção. O índice de massa de ventrículo esquerdo,

marcador de lesão de órgão-alvo avaliado neste estudo, não se alterou após os 06 meses do estudo.

A presença de hipertrofia ventricular esquerda é elevada em pacientes em hemodiálise, variando, segundo as séries, entre 40 e 70% dos pacientes.<sup>54</sup> Assim como indivíduos hipertensos não complicados com doença renal, a hipertrofia ventricular esquerda também é um marcador de risco cardiovascular elevado, sendo a sua reversão, um objetivo importante do tratamento anti-hipertensivo.<sup>55</sup>

No entanto, a reversão da hipertrofia ventricular esquerda tem se mostrado meta difícil de ser atingida em pacientes em hemodiálise. Diversos fatores dificultam de sobremaneira esta tarefa, sendo a hipertensão arterial apenas um deles.<sup>56</sup>

Alguns, infelizmente, não são modificáveis ou de difícil modificação como por exemplo, o tempo do paciente em tratamento dialítico ou o tipo de acesso vascular usado para hemodiálise, sendo que fístulas arterio-venosas ou enxertos vasculares de alto débito podem significativamente aumentar o trabalho do músculo cardíaco.<sup>57</sup> Dentre aqueles passíveis de intervenção terapêutica podemos citar, além da própria hipertensão arterial, a presença de anemia, o hiperparatireoidismo secundário, o excesso de ganho de peso inter-dialítico e próprio de ambiente urêmico.<sup>58</sup>

Embora em nosso estudo estas variáveis não tenham contribuído diretamente para a explicar a ausência de redução no índice de massa de ventrículo esquerdo esperado com o controle da pressão arterial obtido no grupo intervenção, já que estavam distribuídas igualmente entre os grupos e

algumas delas adequadamente controladas de acordo com diretrizes clínicas (Hemoglobina  $\geq$  11,0 e spKt/V  $\geq$  1,20), outras podem ter influenciado indiretamente nos resultados.

O elevado tempo de hemodiálise, em média quase 05 anos entre os pacientes incluídos no estudo, e o grande número de pacientes com o diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva como doença renal de base, cerca de 40% da amostra, indicando a presença de hipertensão arterial não adequadamente controlada por longos períodos, tendem a dificultar qualquer intervenção, por mais efetiva que a mesma venha a ser, em reduzir a hipertrofia ventricular esquerda.

Este estudo não é o único que, apesar de uma intervenção efetiva em reduzir a pressão arterial, falhou em mostrar benefícios na redução da massa ventricular esquerda. Ensaio clínico entre ramipril e placebo em 46 pacientes em hemodiálise, não mostrou alterações em nenhum dos parâmetros ecocardiográficos avaliados após 12 meses da intervenção, mesmo com o conhecimento que o ramipril, um inibidor da enzima de conversão de angiotensina, tem efeitos benéficos sobre o remodelamento do músculo cardíaco de forma independente ao controle da pressão arterial.<sup>59</sup>

Até o momento, as intervenções que têm se mostradas mais efetivas em reduzir o índice de massa do ventrículo esquerdo em pacientes em hemodiálise são aquelas que intensificam de forma importante a dose de diálise ofertada aos pacientes. Estudos observacionais demonstraram que estratégias de tratamento como hemodiálise diária noturna, foram capazes

de reduzir de forma significativa à pressão arterial e o índice de massa do ventrículo esquerdo ao longo do tempo.<sup>60</sup>

Recente ensaio clínico publicado entre hemodiálise diária noturna (seis vezes por semana, 6 a 8 horas por sessão) e hemodiálise convencional (três vezes por semana, 4 horas por sessões) com duração de 6 meses e que avaliou a massa ventricular através de ressonância nuclear magnética, conseguiu verificar benefícios no controle da pressão arterial pré-diálise e na redução do índice de massa de ventrículo esquerdo no grupo de pacientes randomizado para hemodiálise diária noturna.<sup>61</sup> Devido ao reduzido tempo de acompanhamento (6 meses) e ao pequeno número de pacientes incluídos (pouco mais de 20 pacientes em cada braço do estudo), o impacto destas mudanças não pôde ser avaliado quanto à melhora do prognóstico cardiovascular dos pacientes.

Logicamente algumas limitações metodológicas no desenho do nosso protocolo podem explicar o resultado negativo encontrado no que se refere à não alteração do índice de massa de ventrículo esquerdo ao final do estudo, principalmente no grupo intervenção que apresentou uma significativa redução nos valores de pressão arterial no período inter-dialítico. O limitado tempo de acompanhamento (06 meses) pode não ter sido suficiente para que um controle da pressão arterial mais adequado se traduzisse em melhora no remodelamento cardíaco.

O pequeno número de pacientes incluídos no estudo também pode ter influenciado, principalmente pelo fato que a metodologia utilizada para medir a massa ventricular esquerda foi o ecocardiograma, que apesar de ser um

método bem estabelecido para avaliar parâmetros morfológicos e funcionais do coração, tem algumas limitações, como o de ser observador dependente, embora esta desvantagem tenha sido contornada em parte pela realização do exame pelo mesmo operador, e depender de algumas características morfológicas do tórax do paciente para se conseguir uma adequada visualização das estruturas cardíacas.<sup>62</sup> Estas limitações fazem com que a variabilidade das medidas obtidas sejam consideráveis, o que matematicamente se traduzem por um desvio-padrão grande, ocasionado a necessidade de se obter uma maior número de observações, no caso pacientes, para que possa estabelecer com segurança estatística, diferenças entre os grupos.

Um outro aspecto que talvez tenha influenciado na ausência de redução da massa ventricular esquerda tenha sido o fato que, apesar da expressiva redução observada nos valores de pressão arterial no período interdialítico no grupo que fez uso rotineiro da MRPA, os valores de pressão arterial verificados ao final do estudo ainda se encontravam relativamente elevados, 135/83 mmHg de média de pressão arterial nas 24 horas pela MAPA e 144/86 mmHg de média semanal pela MRPA. Para a população geral, considera-se normal uma média de pressão arterial nas 24 horas menor ou igual a 130/80 mmHg e a média de medidas em casa inferior ou igual a 135/85 mmHg.<sup>26</sup>

Embora ainda se careça de parâmetros baseados em eventos cardiovasculares para estes mesmos valores de MAPA e MRPA em pacientes em hemodiálise, uma pequena série apontou um menor risco de



mortalidade geral e cardiovascular para pacientes com uma média de pressão arterial sistólica nas 24 horas entre 115 e 125 mmHg e/ou entre 125 e 145 mmHg para as médias das medidas realizadas em casa.<sup>32</sup>

#### **5.4 Adesão a Terapia e Efeitos Adversos**

Diversos trabalhos utilizando a MRPA na população de hipertensos de uma maneira geral têm mostrado que a realização de medidas da pressão arterial em casa pode ser muito útil na melhora da adesão à terapia anti-hipertensiva, com conseqüente melhora dos índices de controle da pressão arterial.<sup>63</sup>

Neste trabalho, um dos fatores que certamente foi responsável pela maior redução da pressão arterial nos pacientes que realizaram sistematicamente a MRPA foi a maior adesão à terapia medicamentosa prescrita, uma vez que foi nitidamente maior o consumo de comprimidos prescritos no grupo intervenção em comparação ao grupo controle.

Aventa-se uma série de motivos para uma maior adesão à terapia anti-hipertensiva com o uso da MRPA, como por exemplo, um melhor entendimento por parte do paciente sobre as elevações da pressão arterial durante o dia, bem como sua resposta ao tratamento.<sup>64</sup>

O sucesso no tratamento de várias doenças crônicas como hipertensão arterial, obesidade e diabetes, têm íntima relação com o fato do paciente estar ou não ativamente envolvido no seu próprio cuidado.<sup>65</sup>

O auto-monitoramento da sua doença, como no caso de medir a pressão arterial em casa, pode ser considerado com um dos fatores que certamente influenciaram no desfecho positivo no que diz respeito ao controle da pressão arterial no período inter-dialítico dos pacientes incluídos neste estudo.

A estabilidade hemodinâmica durante as sessões de diálise provavelmente também influenciou os resultados do estudo por não comprometer a adesão à terapia anti-hipertensiva medicamentosa prescrita. Apesar do grupo intervenção ter apresentado um maior número de episódios de câimbras durante as sessões de diálise, o número de hipotensões intra-dialíticas foi semelhante entre os grupos, apesar do grupo intervenção ter feito uso de um número significativamente maior de medicamentos anti-hipertensivos.

## **5.5 Limitações do Estudo**

Algumas limitações já foram apontadas no transcorrer desta discussão como, por exemplo, a pequena amostra de pacientes que chegou ao final do estudo, bem como o curto tempo de seguimento (6 meses), principalmente no que se refere à análise dos dados ecocardiográficos.

Quanto ao desenho do estudo, o fato do mesmo ser do tipo aberto, ou seja, tanto os pacientes como os pesquisadores envolvidos terem conhecimento do tipo de intervenção que cada paciente estava sendo submetido durante o transcorrer do estudo, também podem ter influenciado nos resultados.

Alguns autores colocam que a falta de “cegamento”, pode superestimar em até 20% os resultados do grupo em que se está testando a nova terapia, no caso deste trabalho, a MRPA, uma vez que estudos abertos não são capazes de avaliar o efeito placebo ou evitar os vieses de observação e intervenção do pesquisador.<sup>66</sup>

Entretanto, algumas vezes a adoção de um desenho de estudo do tipo aberto em ensaios clínicos é quase que obrigatório. Neste estudo tal desenho foi escolhido principalmente pelos seguintes aspectos: como já discutido previamente, o alvo-terapêutico de pressão arterial entre os grupos foi diferente, o que praticamente impossibilitaria o “cegamento” dos pesquisadores. Além do mais, em um ambiente de diálise, onde os sujeitos de pesquisa se encontram pelo menos três vezes por semana e interagem entre si, ainda mais durante seis meses, seria quase que impossível os próprios pacientes manterem sigilo sobre estarem ou não fazendo a MRPA.

Outro aspecto que pode ser considerado uma limitação do nosso trabalho foi o tipo de análise a que o mesmo foi submetido: “per-protocol analysis” versus “intention-to-treat”.

Na análise do tipo “intention-to-treat” a comparação dos pacientes entre os grupos de estudo é feita baseada na randomização realizada no início do estudo, independentemente do sujeito pesquisado ter completado ou não de forma satisfatória todo o protocolo.<sup>67</sup> A exclusão da análise só ocorre por motivos muito bem justificados, como por exemplo, a alocação de um paciente que não respeite os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

Este tipo de análise é a mais recomendada em ensaios clínicos por diversos motivos: preserva a distribuição balanceada entre os grupos de fatores com capacidade de alterar o resultado da pesquisa conseguida com o processo de randomização, não permite vieses na estimação do efeito do tratamento e admite não adesão e outros desvios menores do protocolo original do estudo entre os participantes, mimetizando assim a prática clínica diária.

A grande limitação da análise “intention-to-treat” é justamente a estimativa conservadora do efeito da intervenção em estudo, algo que pode ser muito amplificado em situações com número pequeno de pacientes incluídos e/ou abandono percentualmente grande do protocolo. Como ambas as situações acontecerão no presente estudo, justifica-se assim a análise “per-protocol” realizada, ou seja, só foram analisados os pacientes que efetivamente completaram todo o estudo.

Todas estas limitações apenas exemplificam a falta de evidências mais robustas no que se refere ao controle da pressão arterial em pacientes em hemodiálise. Parece claro que o alvo terapêutico seja o controle da pressão arterial no período inter-dialítico, mas quais os valores de pressão arterial devem ser perseguidos, assim como quais são as melhores estratégias para alcançar os objetivos propostos ainda são extremamente discutíveis.

Apesar das limitações deste estudo, seus resultados apontam a MRPA como instrumento adjuvante útil no controle da pressão arterial em pacientes em hemodiálise.

## **6. Conclusões**

- 
- 6.1 – O uso sistemático da Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) no ajuste da terapia anti-hipertensiva em pacientes em hemodiálise propiciou maior controle da pressão arterial no período interdialítico do que o obtido com as medidas de pressão arterial pré-diálise (PA Pré-Diálise).
- 6.2 – Apesar da redução observada na pressão arterial com o uso da MRPA, não se verificou diferenças no índice de massa de ventrículo esquerdo entre os grupos MRPA e PA Pré-Diálise ao final do estudo.
- 6.3 – A MRPA pode ser usada como um instrumento adjuvante útil no controle da pressão arterial em pacientes em hemodiálise.

## **7. Referências**

- 
- 1 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341:1725-30.
  - 2 Romão Jr, JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol*. 2004;26(Suppl 1):1-3.
  - 3 Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. USRDS 2005 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3 Suppl 1):1-286.
  - 4 Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo SBN 2006 [online]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/Censo/2006/censoSBN2006.ppt>.
  - 5 Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:108-20.
  - 6 Samak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003;42:1050-65.
  - 7 K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.



- 
- 8 Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Predictors of cardiovascular death in ESRD. *Semin Nephrol.* 2005;25:358-62.
  - 9 Agarwal R, Nissenson AR, Batlle D, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med.* 2003;115:291-7.
  - 10 Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996;49:1379-85.
  - 11 Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 2002;61:717-26.
  - 12 Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol.* 1998;11:239-45
  - 13 De Lima JJ, Vieira ML, Abensur H, Krieger EM. Baseline blood pressure and other variables influencing survival on haemodialysis of patients without overt cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:793-7.
  - 14 Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54:561-9.
  - 15 Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific sessions. *Hypertension.* 2005;45:811-7.
  - 16 Lynn KL . Hypertension and survival in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2004;17:270-4.

- 
- 17 Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients - past lessons and future opportunities. *Kidney Int.* 2005;67:1-13.
  - 18 European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section VII. Vascular disease and risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl 7):88-109.
  - 19 Agarwal R, Lewis RR. Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60:1982-9.
  - 20 Peixoto AJ, Santos SF, Mendes RB, et al. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:983-90.
  - 21 Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre- and postdialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:389-98.
  - 22 Agarwal R, Andersen MJ. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension.* 2005;46:514-20.
  - 23 Amar J, Vernier I, Rossignol E et al. Nocturnal blood pressure and 24-h pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;57:2485–91.
  - 24 Liu M, Takahashi H, Morita Y et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18: 563–9.
  - 25 Tripepi G, Fagugli RM, Dattolo P et al. Prognostic value of 24-h ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005; 68:1294–1302.

- 
- 26 Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111:697-716.
  - 27 Padwal RS, Hemmelgarn BR, McAlister FA, et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 1- blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol*. 2007;23: 529-38.
  - 28 Myers MG, Godwin M. Automated measurement of blood pressure in routine clinical practice. *J Clin Hypertens*. 2007;9:267-70.
  - 29 Manning G, Donnelly R. Use of home blood-pressure monitoring in the detection, treatment and surveillance of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:573-8.
  - 30 Agarwal R, Andersen MJ, Bishu K, Saha C. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69:900-6.
  - 31 Agarwal R, Brim NJ, Mahenthiran J, Andersen MJ, Saha C. Out-of-hemodialysis-unit blood pressure is a superior determinant of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 2006;47:62-8.
  - 32 Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1228-34.
  - 33 O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society Protocol. *J Hypertens*. 1991;9 (suppl 5):S25-S33.

- 
- 34 Alessi A, Brandão AA, Pierin A, et al. IV Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for homeblood pressure monitoring. IV ABPM/II HBPM. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(Suppl 2):1-18.
  - 35 El Assaad MA, Topouchian JA, Asmar RG. Evaluation of two devices for self-measurement of blood pressure according to the international protocol: the Omron M5-I and the Omron 705-IT. *Blood Press Monit.* 2003; 8:127-33.
  - 36 Sociedade Brasileira de Cardiologia. Normatização dos Equipamentos e Técnicas de Exame para Realização de Exames Ecocardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 2004;82(Suppl II): S1-10.
  - 37 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57: 450 – 458.
  - 38 Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition.* 1989; 5:303-11.
  - 39 Hercil A, Grady BA, Roman MJ, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of different ethnicity: the strong heart study. *J Am Soc Echocardio.* 2001;14: 601–11.
  - 40 Charra B, Laurent G, Chazot C, Calemard E, Terrat JC, Vanel T, et al. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(Suppl 2):16-9.
  - 41 Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 (Suppl 2):22-44.

- 
- 42 Heritier SR, Gebiski VJ, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trial analysis: the intention-to-treat principle. *Med J Aust.* 2003;179:438-40.
  - 43 Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension.* 2007;49:69-75.
  - 44 Bishu K, Gricz KM, Chewaka S, Agarwal R. Appropriateness of antihypertensive drug therapy in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:820-4.
  - 45 Zucchelli P, Santoro A, Zuccala, A. Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Nephrol.* 1988;8:163.
  - 46 Wystrychowski G, Levin NW. Dry weight: sine qua non of adequate dialysis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14:10-6.
  - 47 D'Amico M, Locatelli F. Hypertension in dialysis: pathophysiology and treatment. *J Nephrol.* 2002;15:438-45.
  - 48 Den Hond E, Staessen JA, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on home or office blood pressure--the THOP trial. *Blood Press Monit.* 2004;9:311-4.
  - 49 Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, et al; Home Versus Office Measurement. Reduction of Unnecessary Treatment Study Investigators. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2007;50:1019-25.
  - 50 Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, de Leeuw PW. Home blood pressure measurement: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:743-51.

- 
- 51 Sankaranarayanan N, Santos SF, Peixoto AJ. Blood pressure measurement in dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2004;11:134-42.
- 52 Thompson AM, Pickering TG. The role of ambulatory blood pressure monitoring in chronic and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2006;70:1000-7.
- 53 Liu M, Takahashi H, Morita Y et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 8: 563–9.
- 54 Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1606-1.
- 55 Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005;293:1737-45.
- 56 Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F. Cardiac consequences of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2004;17:299-303.
- 57 MacRae JM. Vascular access and cardiac disease: is there a relationship? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:577-82.
- 58 Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP, Gaudry C, Marchais SJ, London GM. Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int. (Suppl 200);*76:S140-7.
- 59 Yu WC, Lin YP, Lin IF, Chuang SY, Chen CH. Effect of ramipril on left ventricular mass in normotensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:478-84.

- 
- 60 Chan CT, Floras JS, Miller JA, Richardson RM, Pierratos A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int.* 2002;61: 2235-9.
- 61 Culeton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:1291-9.
- 62 Mark PB, Patel RK, Jardine AG. Are we overestimating left ventricular abnormalities in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1815-9.
- 63 Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2004;329:493-9.
- 64 Herpin D, Pickering T, Stergiou G, de Leeuw P, Germano G. Consensus Conference on Self-blood pressure measurement. Clinical applications and diagnosis. *Blood Press Monit.* 2000;5(2):131-5.
- 65 Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. Call to Action on Use and Reimbursement for Home Blood Pressure Monitoring [online]. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/onlinefirst.shtml>.
- 66 Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Sacks HS, Lau J. The relationship between study design, results, and reporting of randomized clinical trials of HIV infection. *Controlled Clin Trials.* 1997;18:431-444.
- 67 Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ.* 2001;165:1339-41.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)



[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)