

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**CARLOS ALBERTO DE OLIVEIRA**

**Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes portadores de doença renal crônica em tratamento conservador.**

**Juiz de Fora**

**2010**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

**CARLOS ALBERTO DE OLIVEIRA**

**Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes portadores de doença renal crônica em tratamento conservador.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

**Orientador: Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula**

**Coorientador: Prof. Dr. Hélio Lima de Brito Júnior**

**Juiz de Fora**

**2010**

Oliveira, Carlos Alberto de.

Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes portadores de doença renal crônica em tratamento conservador / Carlos Alberto de Oliveira. – 2010.  
85 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Saúde)–Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2010.

1. Frequência cardíaca. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Doenças cardiovasculares. I. Título.

CDU 616.12-008.31

**CARLOS ALBERTO DE OLIVEIRA**

**Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes portadores de doença renal crônica em tratamento conservador.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

Aprovado em 30 de julho de 2010.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Marcus Vinicius Bolívar Malachias  
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

## DEDICATÓRIA

*Á Rosele, mãe e esposa exemplar, expressão máxima do amor, por dedicar toda a sua vida à minha vida.*

*Aos meus filhos Felipe, Rafael e Daniel, razão de ser de minha existência, pelo apoio, amizade e carinho.*

*As minhas noras, Bárbara, Mônica e Daniela, pelo respeito e admiração.*

*A meu pai Geraldo e meu sogro Joaquim, pelos exemplos de honestidade e trabalho.*

*À minha mãe Naná (in memorian) e minha sogra Lia (in memorian), saudades.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Ao Professor Dr. Rogério Baumgratz de Paula, pela competência, pelo profissionalismo e pela elegância na orientação desse trabalho.*

*Ao Professor Dr. Hélio Lima de Brito Junior, pelos ensinamentos de eletrofisiologia.*

*Ao Professor Dr. Marcus Gomes Bastos, idealizador desse projeto, pelas sugestões e pelo exemplo como pesquisador nato.*

*A todos os professores do programa de pós-graduação em Saúde da UFJF que contribuíram para minha formação, em especial às Doutoradas Helady Sanders Pinheiro e Mônica Barros Costa, pela participação na redação final do artigo científico.*

*Ao professor Dr. Antonio Fernando Beraldo, pela competência na orientação e elaboração dos dados estatísticos.*

*À todos os funcionários e médicos da clínica ERGO e seu administrador Marcelo, que participaram voluntariamente na realização dos exames de holter, ecocardiograma e teste da inclinação.*

*À Doutora Ana Cláudia Venâncio pelas orientações na interpretação dos exames.*

*A meu irmão Murilo, minha cunhada Beth e meu sobrinho Rodrigo, pelo interesse e ajuda na redação desse trabalho.*

*A professora Darcília Nagen pela gentileza, atenção e orientação ao pós-graduando.*

*Aos acadêmicos de medicina Aline, Felipe, Thais e Tiago, pela revisão dos prontuários e coleta dos dados.*

*A todos os pacientes e voluntários que participaram desse projeto, o nosso respeito, agradecimento e a esperança de ter contribuído para melhoria na qualidade de vida.*

*À Fundação IMEPEN e seus funcionários, que permitiu o acesso aos prontuários dos pacientes.*

## RESUMO

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em indivíduos com doença renal crônica (DRC). Esses achados se devem à presença de múltiplos fatores de risco para aterosclerose como o diabetes mellitus, a dislipidemia, a hipertensão arterial e a hipertrofia ventricular esquerda, bem como de fatores não tradicionais como mediadores inflamatórios, anemia e calcificação vascular. Além desses, a disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA) tem sido associada à maior prevalência de arritmias cardíacas e de morte súbita nessa população. Objetivo: no presente estudo, avaliou-se a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) através da análise espectral pelo sistema *holter*, em repouso e sob estresse postural passivo em pacientes renais crônicos sob tratamento conservador. Casuística e métodos: foram avaliados 32 pacientes renais crônicos em tratamento conservador nos estágios 3, 4 e 5 (grupo DRC) e 14 voluntários saudáveis (grupo CON). Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação cardiológica, com realização de eletrocardiograma e de ecodopplercardiograma, seguidos da análise da VFC. Para tanto, foi feito o registro contínuo da frequência cardíaca através do sistema *holter*, durante dois períodos de 20 minutos, em decúbito dorsal (período pré-inclinado) e em estresse postural passivo a 70° (estresse ortostático). A VFC foi obtida através da análise espectral das variáveis de baixa frequência normalizada (LFnu), de alta frequência normalizada (HFnu), indicativas da modulação simpática e parassimpática, respectivamente, além da razão LFnu/HFnu, indicativa do balanço simpático-vagal. Análise estatística: as variáveis foram testadas usando-se o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, que mostrou condição de não-normalidade dos dados obtidos pela análise espectral. Desse modo, as hipóteses de igualdade dos valores foram analisadas pelos testes não-paramétricos de Mann-Whitney, Wilcoxon e Kruskal-Wallis. Para variáveis normais utilizou-se o teste T Student e ANOVA. Para avaliar a correlação entre a filtração glomerular estimada e a razão LFnu/HFnu em pacientes com DRC, usou-se o coeficiente de correlação linear de Spearman. Os resultados foram expressos em média (X) ± desvio-padrão (DP). Um valor de *p* menor ou igual a 0,05 foi considerado significativo. Resultados: no período pré-inclinado não foram observadas diferenças significativas das variáveis analisadas entre os grupos DRC e CON. No entanto, após a inclinação, a variável LFnu foi menor (73±13,0 versus 84,5±8, *p*<0,05), a variável HFnu foi maior

( $26,5 \pm 13,0$  versus  $15,4 \pm 8,1$ ,  $p < 0,05$ ), enquanto a razão LFnu/HFnu foi significativamente menor ( $3,3 \pm 1,3$  versus  $7,9 \pm 5,6$ ,  $p < 0,05$ ) no grupo DRC comparado ao grupo CON. A comparação entre os pacientes com DRC nos estágios 3,4 e 5, no período pré-inclinado não mostrou diferenças significativas das variáveis LFnu, HFnu e razão LFnu/HFnu. Entretanto, durante o período inclinado, os pacientes do estágio 5 apresentaram LFnu menor, HFnu maior e razão LFnu/HFnu menor que pacientes no estágio 3 ( $66,9 \pm 12,9$  versus  $78,5 \pm 5,2$ ;  $33,1 \pm 13,0$  versus  $21,5 \pm 5,2$ ; e  $2,4 \pm 1,2$  versus  $3,9 \pm 1,2$ ; respectivamente) ( $p < 0,05$ ). Conclusão: Pacientes com DRC em tratamento conservador apresentam disautonomia cardíaca que piora com a redução do ritmo de filtração glomerular.

**Palavras-chave:** Variabilidade da frequência cardíaca. Doença renal crônica. Disfunção autonômica cardíaca.

## SUMMARY

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in subjects with chronic kidney disease (CKD). These findings are related to the presence of multiple risk factors for atherosclerosis such as diabetes, dislipidemia, hypertension, and left ventricular hypertrophy, as well as to non traditional risk factors like inflammatory mediators, anemia, and vascular calcification. Furthermore, autonomic nervous system dysfunction has been associated to higher prevalence of cardiac arrhythmias and sudden death in this population. Objectives: In the present study, the heart rate variability (HRV) was evaluated through the spectral analysis using a *holter* monitoring, both in the supine position and upon passive postural stress in patients with CKD on conservative treatment. Patients and Methods: We evaluated 32 patients with CKD on conservative treatment stages 3, 4 and 5 (CRD group) and 14 healthy volunteers (CON group). All subjects underwent cardiological evaluation including electrocardiogram, and doppler echocardiogram, followed by the analysis of HRV. Heart rate variability was performed by continuous recording of heart rate by *holter* monitoring system during two periods of 20 minutes in supine position and passive postural tilt of 70° (orthostatic stress). HRV was obtained by spectral analysis of the variables normalized low frequency (LFnu), normalized high frequency (HFnu), indicative of sympathetic and parasympathetic modulation, respectively, as well as the LFnu/HFnu ratio, indicative of sympathovagal balance. Variables were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test, which showed the condition of non-normality of the data obtained by spectral analysis. Thus, the hypotheses of equality of the values were analyzed with the Mann-Whitney, Wilcoxon, and Kruskal-Wallis non-parametric tests. For normal variables we used unpaired Student's T test and ANOVA. To assess the correlation between the eGFR and the LFnu/HFnu ratio in patients with CKD, we used Spearman linear correlation coefficient. Results were expressed as the mean ( $\bar{X}$ )  $\pm$  standard deviation (SD). A  $p$  value less than or equal to 0.05 was considered statistically significant. Results: During the pre-inclined period no significant differences among variables in the groups CKD and CON were observed. However, during the inclined period, the variable LFnu was lower ( $73 \pm 13.0$  versus  $84.5 \pm 8$ ,  $p < 0.05$ ), the variable HFnu was higher ( $26.5 \pm 13.0$  versus  $15.4 \pm 8.1$ ,  $p < 0.05$ ), while the LFnu/HFnu ratio was lower ( $3.3 \pm 1.3$  versus  $7.9 \pm 5.6$ ,  $p < 0.05$ ) in the CKD group compared to the CON group. The comparison between

patients with CKD in stages 3, 4 and 5, in the pre-inclined period did not show significant differences in the variables LFnu, HFnu and LFnu/HFnu ratio. However, during the inclined period, stage 5 patients showed lower LFnu, higher HFnu and LFnu/HFnu ratio lower than in stage 3 patients ( $66.9 \pm 12.9$  versus  $78.5 \pm 5.2$ ,  $33.1 \pm 13.0$  versus  $21.5 \pm 5.2$  and  $2.4 \pm 1.2$  versus  $3.9 \pm 1.2$ , respectively) ( $p < 0.005$ ). Conclusion: Patients with CKD present depressed cardiac autonomic modulation that worsens with decreasing glomerular filtration rate.

**Keywords:** Cardiac rate variability. Chronic kidney disease. Cardiac autonomic dysfunction.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADMA	Dimetilarginina assimétrica
AVE	Acidente vascular encefálico
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes mellitus
dp	Desvio-padrão
DRC	Doença renal crônica
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma bidimensional com doppler
FC	Frequência cardíaca
FG	Filtração glomerular
g/m <sup>2</sup>	Gramas por metro quadrado
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	High-density-lipoprotein
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
HF	<i>High-frequency</i> (alta frequência)
Hz	<i>Hertz</i>
IL-6	Interleucina 6
LDL	Low-density-lipoprotein
LF	<i>Low - frequency</i> (baixa frequência)
MHz	Mega hertz
msec <sup>2</sup>	Milisegundos ao quadrado
nu	Unidade normalizada
PCR	Proteína C reativa

PTH	Parathormonio
$p$	Nível de significância
RFG	Ritmo de filtração glomerular
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNPS	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
SPSS	Statistical package for the social sciences
SRRA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicérides
TRS	Terapia renal substitutiva
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral- $\alpha$
ULF	<i>Ultra - low frequency</i> (ultra baixa freqüência)
VLF	<i>Very - low frequency</i> (muito baixa freqüência)
$\pm$	Mais ou menos
X	Média
°	Graus

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1</b>	<b>Justificativa/Caracterização do Problema.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>Definição e classificação da doença renal crônica.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>Fatores de risco cardiovascular na doença renal crônica.....</b>	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Sistema Nervoso Autônomo e regulação cardiovascular.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4</b>	<b>Sistema Nervoso Autônomo na doença renal crônica.....</b>	<b>19</b>
<b>2.5</b>	<b>Métodos para avaliação da função autonômica cardíaca.....</b>	<b>21</b>
<b>2.5.1</b>	<b>Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca.....</b>	<b>22</b>
<b>2.5.2</b>	<b>Teste da Inclinação Postural Passiva.....</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>HIPÓTESE.....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>29</b>
<b>4.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
<b>5.1</b>	<b>Características gerais.....</b>	<b>30</b>
<b>5.2</b>	<b>Procedimentos.....</b>	<b>31</b>
<b>5.2.1</b>	<b>Avaliação Cardiovascular.....</b>	<b>31</b>
<b>5.2.2</b>	<b>Avaliação Laboratorial.....</b>	<b>31</b>
<b>5.2.3</b>	<b>Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca.....</b>	<b>32</b>
<b>6</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>35</b>
<b>8</b>	<b>COMENTÁRIOS FINAIS.....</b>	<b>37</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>39</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>40</b>
	<b>APÊNDICE.....</b>	<b>48</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Justificativa/Caracterização do Problema

A doença renal crônica (DRC) consiste na lesão estrutural e na perda progressiva e irreversível da função dos rins, sendo caracterizada pela incapacidade de manutenção da homeostase e pela necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) constituindo importante problema médico e de saúde pública (RIELLA, 2003).

No Brasil, a prevalência de pacientes em programa crônico de diálise triplicou nos últimos quatorze anos. De 24.000 pacientes em programa dialítico em 1994, atingimos 87.044 em 2008 (SESSO *et al.*, 2008). Os gastos com o programa de diálise e transplante renal situam-se ao redor de 1,4 bilhão de reais ao ano, o que representa 10% do orçamento do Ministério da Saúde (ROMÃO Jr, 2004).

Entre as principais causas de DRC citam-se o diabetes mellitus (DM), a hipertensão arterial sistêmica (HAS), as glomerulonefrites crônicas, a doença renal policística do adulto e a uropatia obstrutiva (RIELLA, 2003). No Brasil, as estatísticas variam de acordo com os diferentes centros, sendo que o DM e a HAS estão entre as principais causas de DRC (SESSO *et al.*, 2008). O mesmo tem sido observado nos países do primeiro mundo, nos quais o DM leva à DRC em 40% dos casos e à HAS em 20% dos casos. Sendo assim, 60% dos pacientes renais crônicos têm como causa da falência renal doenças que aumentam o risco cardiovascular mesmo antes destes pacientes iniciarem a TRS. Além disso, independente da causa, 80% dos pacientes com DRC, apresentam HAS ao início da TRS (FOLEY *et al.*, 1998).

Em concordância, Sarnak e Levey (1999) mostraram que as doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de morbi-mortalidade nesta população, podendo atingir cifras superiores a 50% nos pacientes em hemodiálise.

Dentre as DCV que acometem pacientes renais crônicos, citam-se a insuficiência cardíaca, a doença arterial coronariana (DAC), o acidente vascular encefálico (AVE) e a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) (GUERIN *et al.*, 2006). Estes dados têm sido observados também no nosso meio: em estudo realizado com 133 pacientes sob tratamento conservador, constatou-se que mais de 80% destes apresentavam dois ou mais fatores de risco cardiovascular, de acordo

com os critérios de Framingham (CARMO, 2003). Foi observado ainda, neste mesmo estudo, que a maioria dos pacientes não recebia medicações cardioprotetoras como aspirina, betabloqueadores e estatinas.

Além dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, destacam-se os chamados fatores de risco não-tradicionais, ou seja, aqueles relacionados à própria doença renal. Entre estes, citam-se a anemia, a sobrecarga hidrossalina, a hiperhomocisteinemia, a disfunção endotelial, a elevação do ácido úrico, a acidose, a hiperfosfatemia e a resistência insulínica (GOWDAK *et al.*, 2005).

Nos últimos anos, a ocorrência de eventos cardiovasculares tem sido atribuída também à disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA). No entanto, poucos estudos têm avaliado este aspecto, em especial em renais crônicos sob tratamento conservador.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Definição e classificação da doença renal crônica

O diagnóstico da DRC baseou-se na proposta do Kidney Disease Outcomes Quality Initiative-KDOQI da National Kidney Foundation-NKF, ou seja, ocorrência de alterações morfofuncionais do rim (NKF/KDOQI, 2002). Por definição, é portador de DRC todo indivíduo que apresente: 1. Filtração glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 2. FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e pelo menos um marcador de lesão do parênquima renal (e.g. proteinúria) e 3. Cronicidade das alterações, ou seja, que elas estejam presentes por um período ≥ 3 meses. A FG foi estimada a partir da creatinina sérica, utilizando a fórmula simplificada do estudo Modification Diet In Renal Diseases (MDRD) (LEVEY *et al.*, 1999).

#### QUADRO1 Estadiamento da DRC

<b>Estágio</b>	<b>Descrição</b>	<b>RFG (mL/min/m<sup>2</sup>)</b>
<b>1</b>	<b>Lesão renal com RFG normal ou aumentado</b>	<b>&gt; 90</b>
<b>2</b>	<b>Lesão renal com leve diminuição do RFG</b>	<b>60-89</b>
<b>3</b>	<b>Lesão renal com moderada diminuição do RGF</b>	<b>30-59</b>
<b>4</b>	<b>Lesão renal com acentuada diminuição do RFG</b>	<b>15-29</b>
<b>5</b>	<b>Lesão renal funcional ou em terapia renal substitutiva</b>	<b>&lt; 15</b>

RFG: ritmo de filtração glomerular  
FONTE: NKF/KDOQI, 2002

## 2.2 Fatores de risco cardiovascular na doença renal crônica

A prevalência de eventos cardiovasculares na DRC é elevada. Foley *et al.* (1998) mostraram que a mortalidade por doença cardiovascular estratificada para a idade é dez vezes maior nos renais crônicos quando comparada à população em geral. Estes achados se devem à ocorrência de múltiplos fatores de risco tradicionais para aterosclerose como o DM, a dislipidemia e a HAS nos pacientes com DRC (SILVA *et al.*, 2007). Entretanto, somente os fatores de risco tradicionais não justificam a maior prevalência e o pior prognóstico das DCV associadas à DRC. Assim sendo, fatores de risco não tradicionais, como a anemia, a inflamação, a calcificação vascular e a hiper-homocisteinemia, têm sido imputados para explicar a precocidade e a aceleração da aterosclerose na DRC (VARMA *et al.*, 2005). Adicionalmente, esses pacientes apresentam alterações hormonais como hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS), alterações que se associam ao aumento da pós-carga, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), a maior consumo de oxigênio pelo miocárdio e à disfunção do endotélio, condições relacionadas ao agravamento do risco cardiovascular (SILVA *et al.*, 2007).

Dentre os fatores de risco tradicionais prevalecem a aterosclerose e, conseqüentemente a DAC, com incidência de três a 20 vezes maior que na população em geral (FOLEY *et al.*, 1998), acometendo aproximadamente 50% dos pacientes com DRC, com mortalidade anual de até 9% (US Renal Data System-USRDS, 1999). Em uma população de pacientes idosos portadores de DRC constatou-se a presença de DAC e de isquemia silenciosa em 58% dos pacientes ao passo que no grupo controle, também composto de idosos e com função renal normal, a prevalência foi igual a 38%. Neste estudo, a presença de sinais de isquemia silenciosa detectada pelo *holter* 24 horas foi de 27% nos pacientes renais crônicos e de 11% no grupo controle. Após 48 meses de acompanhamento, a incidência de novos eventos coronarianos foi de 70% no grupo portador de DRC e de 24 % nos idosos com função renal normal (ARONOW *et al.*, 2000). A maior gravidade da doença coronariana em pacientes com DRC se traduz em maior mortalidade por eventos cardiovasculares e em má resposta terapêutica após infarto

do miocárdio, bem como após procedimentos percutâneos ou de revascularização miocárdica (VARMA *et al.*, 2005; Van STRATEN *et al.*, 2009).

A HAS, presente em cerca de 80% dos pacientes renais crônicos e o DM, cuja incidência é quatro vezes maior que na população em geral, constituem fatores de risco maiores (VARMA *et al.*, 2005). Pacientes portadores de DM e de DRC são considerados de altíssimo risco para o desenvolvimento de eventos isquêmicos, apresentando risco relativo de morte prematura até cem vezes superior ao observado na população não diabética (FOLEY, 2002).

Outro fator de risco relevante para DAC é a dislipidemia (KLAFKE *et al.*, 2005). O perfil lipídico na DRC é tipicamente aterogênico, com predomínio de elevação dos triglicérides (TG), redução acentuada do colesterol HDL e níveis normais ou mesmo baixos de colesterol LDL, porém com predomínio de partículas densas que são aterogênicas. Essas alterações devem ser tratadas precocemente, pois a intervenção em fases avançadas da DRC não tem sido associada à redução de eventos cardiovasculares (SORAIA *et al.*, 2005; FELLSTROM *et al.*, 2009).

Entre os fatores de risco não tradicionais, ou emergentes, destaca-se a HVE. Em estudo realizado no *New York Medical College*, constatou-se presença de HVE em 64% dos pacientes com DRC (DAS *et al.*, 2006). Um estudo canadense, que incluiu 433 pacientes em TRS, mostrou que 74% tinham HVE, sendo que, destes, 44% apresentavam hipertrofia concêntrica; 30% hipertrofia com dilatação ventricular esquerda e 15% disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (FOLEY *et al.*, 1995).

Estudos epidemiológicos apontam a HVE como a alteração cardíaca mais frequente na DRC, com prevalência superior a 75% em pacientes sob tratamento conservador, sendo quase universal na TRS (FOLEY *et al.*, 1995; MIDDLETON *et al.*, 2001).

Também são considerados como fatores de risco cardiovasculares emergentes a homocisteína, a proteína C reativa (PCR), a dimetilarginina assimétrica (ADMA) e a apnéia do sono (DAS *et al.*, 2006).

Dos fatores trombogênicos, a homocisteína encontra-se elevada na DRC. Este marcador promove aumento do estresse oxidativo, redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), proliferação de células musculares lisas e agregação plaquetária, fatores que favorecem a trombogênese (JAMISON *et al.*, 2007).

Atualmente, são considerados fatores de risco cardiovasculares relacionados a uremia, a anemia, a hiperfosfatemia e o hiperparatireoidismo.

A anemia encontrada na DRC deve-se em grande parte, à redução da produção renal de eritropoietina e a anormalidades na homeostase do fluido extracelular (PHILIP, 2009). A presença de anemia promove impacto negativo na qualidade de vida, bem como na sobrevivência (ZOCCALI *et al.*, 2003). Tamura *et al.* (1998), associaram a anemia como fator independente de redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) encontrada em pacientes em hemodiálise. Além disso, a anemia grave correlaciona-se com maior incidência de HVE, considerado como fator independente de risco cardiovascular (CANNELLA *et al.*, 1991).

Diversos estudos têm demonstrado que a inflamação crônica é altamente prevalente tanto na pré-diálise como na hemodiálise e na diálise peritoneal. O processo inflamatório insidioso reflete a geração de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), entre outras, todas comprovadamente elevadas na uremia e que guardam relação com a elevação da PCR na prática clínica (RONCO *et al.*, 2005; YAO *et al.*, 2004).

Uma vez estabelecida, a inflamação exerce papel central na disfunção endotelial e na indução de aterosclerose (ENDEMANN; SCHIFFRIN, 2004).

A doença mineral óssea constitui importante fator de risco para mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC. A hiperfosfatemia e a elevação do duplo-produto cálcio-fósforo estão associadas ao aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes em diálise (EL-ABBADI; GIACHELLI, 2005). Nesta população ocorre processo de calcificação vascular, que acomete não apenas a íntima vascular, mas também a camada média das artérias, configurando um verdadeiro processo de “ossificação” (EDDINGTON *et al.*, 2009). A calcificação das placas ateromatosas na íntima coronariana pode contribuir para sua ruptura, correlacionando-se com infarto do miocárdio e com morte súbita (LONDON *et al.*, 2005).

O aumento da rigidez arterial correlaciona-se à hipertensão sistólica, hipertrofia miocárdica, acidente vascular encefálico e, conseqüentemente, ao aumento da morbimortalidade. O enrijecimento da aorta, secundário à calcificação da média, predispõe à diminuição da sensibilidade do barorreflexo e à disautonomia, com conseqüente aumento na incidência de arritmias cardíacas e de morte súbita (SIGRIST *et al.*, 2006).

Além desses fatores, a disfunção do SNA parece contribuir de modo decisivo para a morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC. Por se tratar de tema relativo ao presente estudo, estes aspectos serão abordados em separado.

### **2.3 Sistema Nervoso Autônomo e regulação cardiovascular**

O SNA é de fundamental importância na regulação do sistema cardiovascular, participando do controle da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) minuto a minuto, por meio da interação entre o cronotropismo, o inotropismo e a resistência vascular periférica (LEFKOVITZ *et al.*, 1990). Esta regulação ocorre por meio de estímulos de receptores localizados nos seios carotídeos e no arco aórtico, sensíveis à distensão exercida pela PA na parede desses vasos (IRIGOYEN *et al.*, 2001). Além desses, as alterações da volemia e da pressão de perfusão são capazes de estimular receptores cardiopulmonares, que também participam da regulação das alterações hemodinâmicas. Estímulos originados nesses territórios são enviados por meio dos nervos glossofaríngeo e vago ao centro vasomotor, estrutura localizada no tronco cerebral, que processa as informações recebidas de modo a gerar respostas inibitórias ou excitatórias do SNA, respectivamente em situações de hipertensão ou de hipotensão arterial.

O principal mediador químico do SNS é a norepinefrina, enquanto a acetilcolina é o principal neurotransmissor do sistema nervoso parassimpático (SNPS). O efeito do estímulo do SNPS sobre o nó sinusal inicia-se rapidamente, modulando a FC dentro de um ou dois batimentos, enquanto a resposta do nó sinusal ao SNS é bem mais lenta, e o seu efeito só é apreciável em períodos longos de estimulação (GOLDSTEIN *et al.*, 2002).

Ambas as vias, simpática e parassimpática, são compostas por dois tipos de neurônios: pré-ganglionares, os quais se originam no sistema nervoso central (SNC) e são mielinizados, e os pós-ganglionares os quais terminam no órgão efetor e são geralmente desmielinizados (GUYTON; HALL, 1996). As fibras parassimpáticas pré-ganglionares são longas com fibras pós-ganglionares curtas, enquanto as fibras simpáticas pré-ganglionares e pós-ganglionares são curtas (BARRON; CHOKROVERTY, 1993).

Fisiologicamente, o organismo responde de modo diverso aos estímulos simpático e parassimpático. O primeiro, causa efeitos excitatórios como sudorese, taquicardia e aumento da PA. Por outro lado, a estimulação parassimpática causa bradicardia e pequeno ou nenhum efeito nos vasos sanguíneos (GUYTON; HALL, 1996).

A regulação neural da função circulatória é realizada através da interrelação entre os estímulos simpáticos e parassimpáticos. Em condições normais, a ativação de um estímulo é acompanhada pela inibição do outro. O balanço simpático-vagal é modulado pela interação de três fatores: integração neural central, mecanismos reflexos inibitórios periféricos e mecanismos reflexos excitatórios periféricos (MALLIANI *et al.*, 1991).

#### **2.4 Sistema Nervoso Autônomo na doença renal crônica:**

Na população de pacientes com DRC tem sido descrita hiperreatividade do SNS caracterizada por aumento da atividade simpática aferente, alteração esta que pode ser detectada através de testes de avaliação autonômica tais como o teste de inalação do nitrito de amilo, o teste da resposta pressórica ao frio (LILLEY *et al.*, 1976), a manobra de Valsalva, o *handgrip*, entre outros. Em geral estes testes detectam não só aumento da atividade simpática aferente (CASTRO *et al.*, 1992), mas também comprometimento da via parassimpática (CAMPESE *et al.*, 1981).

A origem da estimulação simpática parece estar relacionada à isquemia renal secundária à agressão tecidual na DRC (KOTANKO, 2006). Por outro lado, alguns autores propõem a existência de ativação do SRAA, levando a aumento dos níveis plasmáticos de angiotensina II, que interage com o SNS em diferentes níveis, resultando em hiperatividade simpática (REID, 1992). Fatores adicionais como a anemia e a acidose, também parecem contribuir para a hiperatividade do SNS neste grupo de pacientes por meio da estimulação dos quimiorreceptores carotídeos (COLE *et al.*, 2002). Nos últimos anos, a apnéia obstrutiva do sono, altamente prevalente na DRC, tem sido considerada um fator importante de sensibilização dos

quimiorreceptores carotídeos, levando a hiperatividade simpática sustentada e hipertensão arterial (KOTANKO, 2006; SCHLAICH *et al.*, 2009).

Fraser e Arieff (1997) sugerem anormalidades na neurotransmissão secundárias a alterações no nível de paratormônio em pacientes urêmicos. Níveis elevados deste hormônio promovem aumento da concentração de cálcio intracelular, hipertrofia dos cardiomiócitos e das células musculares lisas (ROSTAND; DRUEKE, 1999), levando a fibrose miocárdica, HVE, calcificação cardíaca e calcificação vascular (STRÓZECKI *et al.*, 2001). Como consequência, ocorre deterioração da atividade autonômica, comprometendo tanto o SNS quanto o SNPS (POLAK *et al.*, 2004), que leva a redução da sensibilidade barorreflexa, fator que contribui para ocorrência de hipotensão intra-dialítica, sabidamente associada à elevação da mortalidade em pacientes em hemodiálise (CHESTERTON *et al.*, 2005).

As alterações do SNA na DRC estão presentes mesmo antes de se iniciar o tratamento dialítico e se manifestam principalmente por disfunção do SNPS, enquanto a disfunção do SNS se manifesta pela má resposta dos receptores periféricos à ação da norepinefrina, cujos níveis plasmáticos se encontram elevados na DRC (ZUCHELLI *et al.*, 1985).

Alguns mecanismos são aventados como justificativa para a resistência às ações da norepinefrina. Níveis elevados de norepinefrina promoveriam ocupação dos alfarreceptores da musculatura lisa vascular periférica, com diminuição da resposta vasoconstritora; *down-regulation* do número de receptores alfa-adrenérgicos secundária ao aumento da concentração plasmática de norepinefrina e redução da neurotransmissão secundária à neuropatia urêmica. Além desses, o hiperparatireoidismo secundário da DRC promove aumento da produção tecidual de prostaciclina e alteração da resposta efetora final à noradrenalina (CAMPESE *et al.*, 1981).

Vários fatores parecem contribuir para a elevação dos níveis plasmáticos de norepinefrina na DRC. Diminuição do clearance renal da norepinefrina, níveis plasmáticos elevados de ADMA, enzima que inibe a óxido nítrico sintetase e que atua como antagonista natural das catecolaminas, aumento dos níveis circulantes de angiotensina II e a redução da secreção renal de renalase, enzima que cataboliza as catecolaminas (ATUK *et al.*, 1976).

Conclui-se, portanto, que a população de pacientes com DRC apresenta graus variados de disfunção do SNA, que dependem de fatores relacionados a

patologia de base, ao grau de disfunção renal, à presença de anemia, de acidose e de doença mineral óssea, entre outros.

A repercussão clínica dessas alterações se manifesta sob a forma de anormalidades hemodinâmicas complexas associadas a episódios de hipotensão intradialítica e a eventos cardiovasculares fatais e não fatais (CHESTERTON; McINTYRE, 2005; JASSAL *et al.*, 1997; SAVICA *et al.*, 2001; EWING *et al.*, 1991).

Com base no exposto, parece relevante a avaliação do SNA nesta população, com vistas ao melhor entendimento desse aspecto da fisiologia cardiovascular, comprovadamente alterada na DRC (HATHAWAY *et al.*, 1998).

## **2.5 Métodos para avaliação da função autonômica cardíaca:**

Embora pouco realizada na prática médica diária, a avaliação clínica da função autonômica cardíaca tem importante significado prognóstico ao possibilitar a detecção precoce de disfunção autonômica, podendo também ter implicações terapêuticas contribuindo na indicação de medicações com efeitos sobre o SNA.

A quantificação da disautonomia é de difícil realização, devido à dupla inervação do SNA e aos numerosos arcos reflexos envolvidos e da dispersão anatômica das fibras nervosas autonômicas (GREENE *et al.*, 1997). Vários fatores como sexo, idade, fatores ambientais e tabagismo parecem ter efeito na função autonômica, devendo ser considerados quando os achados dos estudos forem interpretados.

A avaliação da função autonômica tem sido feita por métodos que avaliam o comportamento da FC. A resposta cronotrópica momentânea a testes autonômicos cardiovasculares, pode ser utilizada para detectar disfunção autonômica em diversos grupos de pacientes, inclusive em renais crônicos (JUNQUEIRA, 1990). Entre os testes mais utilizados, citam-se o teste da arritmia sinusal respiratória, que avalia as alterações da FC induzidas pela taquipnéia (CASTRO *et al.*, 1992); a avaliação da sensibilidade barorreflexa por meio da manobra de Valsalva e do “*handgrip*” (CASTRO *et al.*, 1992) e o teste de exercício de quatro segundos (ARAUJO *et al.*, 1992).

No entanto, a assimilação e execução de alguns desses testes, comprometem a realização rotineira dos mesmos em pacientes renais crônicos.

Nas últimas décadas, o teste da inclinação postural passiva e a análise da VFC pelo sistema *holter* emergiram como medidas simples e não invasivas para a avaliação dos impulsos autonômicos, representando um dos mais promissores marcadores quantitativos para avaliação do SNA. Devido à sua relevância, esses testes serão descritos a seguir:

### **2.5.1 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca:**

A VFC resulta da expressão elétrica da desigualdade entre as velocidades de transmissão do SNS e do SNPS sobre o nó sinusal (RIBEIRO *et al.*, 1992). Esse fenômeno é utilizado para avaliação da função autonômica cardíaca e para identificação de pacientes de risco para eventos cardiovasculares (CHESTERTON; McINTYRE, 2005). O estudo da VCF tem facilitado o entendimento da participação do SNA em diferentes situações fisiológicas e patológicas do sistema cardiovascular, demonstrando a integração entre a modulação simpática e parassimpática (MALIK; CAMM, 1993).

A VFC diminui fisiologicamente com o processo de envelhecimento, bem como em condições patológicas, como no DM, na insuficiência cardíaca, após infarto do miocárdio e também na DRC (TASK FORCE OF EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY, 1996; STEINBERG *et al.*, 1998; FUKUTA *et al.*, 2003; LOPES *et al.*, 2007).

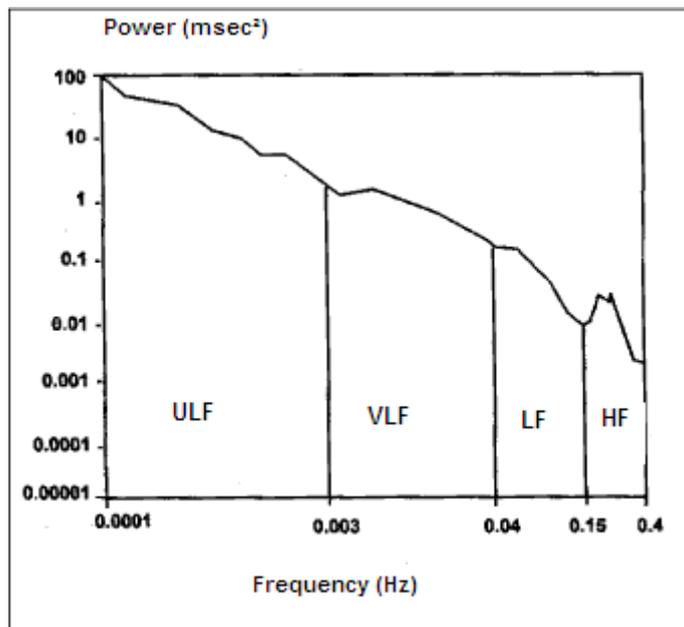
A avaliação da VFC consiste na análise computadorizada da variabilidade espontânea de uma série de intervalos RR do eletrocardiograma (ECG) no domínio do tempo (análise temporal) e no domínio da frequência (análise espectral), de forma combinada ou exclusiva.

Os métodos no domínio da frequência devem ser utilizados em curtos registros de aproximadamente 5 minutos, sendo os métodos no domínio do tempo preferíveis para registros mais longos.

A análise da VFC no domínio do tempo fornece informações sobre a dispersão da duração dos intervalos RR do ECG normal em torno da média. Entre os vários índices matemáticos propostos para mensuração da VFC no domínio do tempo, os mais comumente utilizados são os estatísticos, que são calculados com base nas medidas diretas dos intervalos RR, ou índices baseados na diferença entre os intervalos RR adjacentes.

A análise da VFC no domínio da frequência, também conhecida como força espectral da frequência cardíaca, pode ser realizada por métodos paramétricos (modelo de autorregressão) e por métodos não-paramétricos (transformada rápida de Fourier). Ambos apresentam resultados similares e permitem identificar e separar os diferentes componentes da frequência (diferentes ondas) da série temporal (TASK FORCE OF EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). Em outras palavras, a análise espectral decompõe a VFC em seus componentes causadores, apresentando-os segundo suas diversas bandas de resposta de frequência, expressas em hertz (Hz). As frequências utilizadas são separadas em quatro bandas distintas: ultra baixa frequência (ULF) menor que 0,0033 Hz, muito baixa frequência (VLF) 0,0033 a 0,04 Hz, baixa frequência (LF) 0,04 a 0,15 Hz e alta frequência (HF) 0,15 a 0,4 Hz. (MOSS; STERN, 1996) (Figura 01). A banda de alta frequência é, quase que exclusivamente, modulada pela atividade parassimpática e influenciada pela respiração. A banda de baixa frequência é modulada principalmente pela atividade simpática com pequena contribuição da atividade parassimpática (MALIK; CAMM, 1993). A razão LF/HF é considerada indicadora do balanço simpático-vagal (TASK FORCE OF EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

**GRÁFICO 1** Representação esquemática da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca



Power: potência; msec<sup>2</sup>: milisegundos; ULF: ultra baixa; frequência; VLF: muito baixa frequência; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; frequency: frequência; Hz: hertz

FONTE: Eur Heart J, Vol. 17, March 1996.

Na população de renais crônicos, a avaliação da VFC foi utilizada pela primeira vez por Akselrod *et al.* (1987), que demonstraram presença de disautonomia em pacientes em TRS bem como em tratamento conservador. Estes achados foram posteriormente confirmados por outros autores (Di LEO *et al.*, 2005; VITA *et al.*, 1999). Em um desses estudos Hathaway *et al.* (HATHAWAY *et al.*, 1998) avaliaram a função autonômica de 278 pacientes portadores de DRC, por meio da manobra de Valsalva e pela VFC obtida no *holter* de 24 horas, quando comparados a um grupo de indivíduos saudáveis, sendo observada importante redução da VFC, em especial em diabéticos e em pacientes em diálise peritoneal. A redução da VFC parece constituir marcador de morbidade e de mortalidade cardíaca em renais crônicos (HAYANO *et al.*, 1999; CASHION *et al.*, 2005; MAKIKALLIO, 2004). Em estudo de Fukuta *et al.* (2003) no qual foram avaliados de modo prospectivo 120 pacientes em hemodiálise por um período médio de 26 meses, a redução da VFC foi

preditora independente de morte cardíaca. Estes dados foram posteriormente confirmados por Cashion *et al.* (1998) após o acompanhamento de 53 pacientes por dois anos. Portanto, parece clara a associação entre redução da VFC e morte súbita cardíaca.

### **2.5.2 Teste da Inclinação Postural Passiva**

O teste de inclinação é um método provocativo, utilizado para avaliação diagnóstica de síncope e para determinados tipos de disautonomia. O estresse postural induzido pela inclinação passiva do paciente, do decúbito dorsal horizontal para a posição ortostática, promove alterações da PA e da FC, cuja análise permite avaliar a integridade do SNA. Baseia-se na observação de que a mudança rápida do decúbito horizontal para a posição inclinada gera represamento de 300 a 800 ml de sangue na circulação venosa dos membros inferiores e na região esplâncnica, diminuindo-se o retorno venoso para o coração (HACHUL, 2000; KAPOOR, 1997). Como consequência, o enchimento ventricular é prejudicado, reduzindo-se o volume sistólico, o débito cardíaco e a PA. Os barorreceptores aórticos, carotídeos e cardiopulmonares, que respondem a estímulos de estiramento e deformidade vascular através de terminações nervosas aferentes, são menos ativados, resultando em desinibição do núcleo trato solitário e do centro vasomotor no tronco cerebral, com estimulação do SNS e diminuição da atividade do SNPS. Em decorrência, ocorre vasoconstrição periférica, taquicardia e aumento da força de contração miocárdica, cujo resultado é um discreto aumento da PA média e diastólica e pouca ou nenhuma alteração da PA sistólica (HACHUL, 2000).

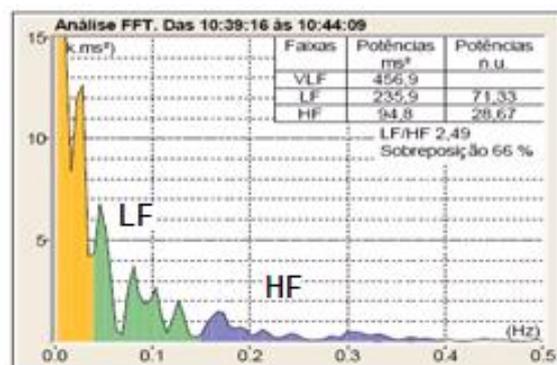
Esse teste consiste na avaliação das respostas pressóricas e da FC, esta avaliada pelo índice  $RR_{max}/RR_{min}$ , que considera o maior intervalo R-R do ECG durante 30 segundos e o menor intervalo R-R durante 15 segundos no momento da inclinação máxima (WIELING *et al.*, 1982). Para quantificação da resposta da PA, comparam-se as medidas registradas pelo método auscultatório ao final do repouso em posição supina e após um ou mais dois minutos em posição ortostática (PFEIFER *et al.*, 1982).

Normalmente após a inclinação ocorre taquicardia máxima em torno do 10º segundo, seguida de bradicardia relativa em torno do 20º segundo, para novamente

apresentar taquicardia gradual em torno do 60º segundo (WIELING *et al.*, 1983). A PA apresenta elevação súbita após o ortostatismo, seguida de discreta diminuição em torno do 10º segundo e por uma nova elevação sustentada, secundária ao estímulo dos baroreceptores (WIELING *et al.*, 1985). Conforme exemplificado abaixo nas Figuras 2 e 3, estas alterações se manifestam por aumento da LF e diminuição da HF na posição inclinada.

## REPOUSO

**GRÁFICO 2** Representação gráfica da atividade simpática e parassimpática, em Repouso



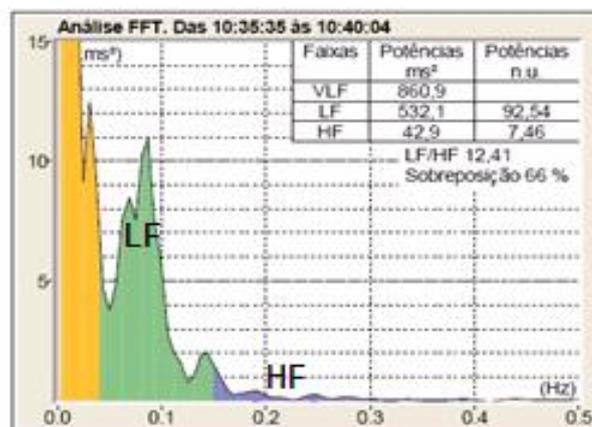
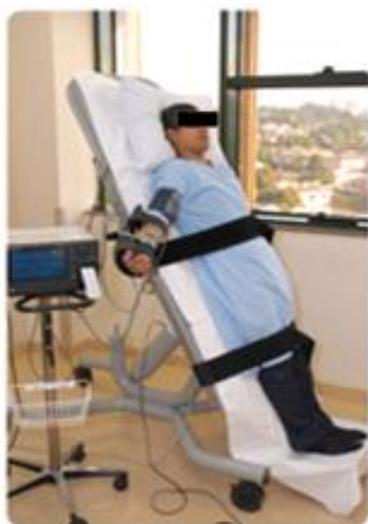
LF = low frequency; HF = high frequency

FFT=fast Fourier transform

FONTE: OLIVEIRA, 2010

## INCLINADO

**GRÁFICO 3** Representação gráfica da atividade simpática e parassimpática após inclinação



LF = low frequency; HF = high frequency

FFT= fast Fourier transform

FONTE: OLIVEIRA, 2010

No entanto, poucos autores têm avaliado pacientes renais crônicos em estágios que antecedem a TRS. No presente estudo foi avaliada a modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes renais crônicos em tratamento conservador.

### **3 HIPÓTESE**

Pacientes renais crônicos sob tratamento conservador, sem evidências clínicas de disautonomia, podem apresentar disfunção do sistema nervoso autônomo.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes renais crônicos em tratamento conservador.

### **4.2 Objetivos específicos**

Analisar a atividade dos componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo de pacientes renais crônicos comparados a voluntários saudáveis.

Comparar a atividade dos componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo nos estágios 3, 4 e 5 da doença renal crônica.

## 5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 5.1 Características gerais

Trata-se de um estudo seccional, controlado, no qual foi avaliada a função do SNA de pacientes renais crônicos em tratamento conservador por meio da análise espectral da VFC em repouso e durante teste de inclinação postural passiva (estresse postural).

Foram incluídos 32 portadores de DRC, estágios 3, 4 e 5 de acordo com a classificação proposta pelo Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - KDOQI da National Kidney Foundation - NKF (NFK/KDOKI, 2002) com média de idade de  $56,0 \pm 12,6$  anos, sendo 18 homens e 14 mulheres. Os pacientes com DRC encontravam-se em acompanhamento no ambulatório de nefrologia do Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), por um período mínimo de 6 meses antes de sua inclusão no estudo.

Pacientes com cardiopatias graves, neoplasias, diabetes mellitus, colagenoses, síndromes desmielinizantes ou doenças infecciosas, bem como aqueles com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e com antecedente de acidente vascular encefálico, foram excluídos do estudo.

O grupo controle foi constituído de 14 indivíduos com média de idade  $54,8 \pm 10,9$  anos, sendo 7 homens e 7 mulheres, com função renal normal, não diabéticos, normotensos e sem cardiopatias.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da UFJF com o parecer de número 073/2007 e todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), antes da inclusão no protocolo.

## 5.2 Procedimentos

### 5.2.1 Avaliação Cardiovascular:

Todos os pacientes foram submetidos a anamnese e exame clínico completo, além da realização do ECG de repouso e do ecocardiograma bidimensional com doppler e mapeamento de fluxo a cores (ECO).

O ECG convencional de 12 derivações foi realizado em eletrocardiógrafo (modelo Apex 1000, marca TEB, Brasil) e analisado de acordo com critérios diagnósticos eletrocardiográficos clássicos. Para a detecção de HVE, utilizou-se o critério de Cornell (CASALLE, 1997)

Para a realização do ECO foi utilizado um aparelho de ultrassonografia da marca Philips EnVisor C (Philips Medical Systems-Ultrasound – Andover - MA - USA). As medidas e os índices da função do ventrículo esquerdo foram obtidos em repouso através do modo M e bidimensional, com a utilização de um transdutor linear de 3,5 MHz, colocado no terceiro ou quarto espaço intercostais esquerdos. O diagnóstico de HVE foi realizado com base no índice de massa ventricular esquerda, cujos valores considerados normais foram até 115 g/m<sup>2</sup> para homens e até 95 g/m<sup>2</sup> para mulheres (DEVEREUX *et al.*, 1986). Os dados foram interpretados conforme critérios preconizados pela *American Society of Echocardiograph* (LANG *et al.*, 2005).

### 5.2.2 Avaliação Laboratorial:

Os resultados dos seguintes exames foram obtidos através da análise dos prontuários dos pacientes: creatinina, uréia, potássio, cálcio, fósforo, produto cálcio x fósforo, hemoglobina, ácido úrico, hormônio da paratireóide (PTH) colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicérides, glicemia, filtração glomerular estimada, além de elementos anormais e sedimentoscopia em amostra de urina. O diagnóstico da DRC baseou-se na proposta do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative / National Kidney Foundation* (NKF/KDOQI, 2002), ou seja, ocorrência de alterações morfofuncionais do rim. Por definição, é portador de DRC todo indivíduo que

apresente: 1. Filtração glomerular (FG)  $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ; 2.  $\text{FG} >60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  e pelo menos um marcador de lesão do parênquima renal (e.g. proteinúria) e 3. Cronicidade das alterações, ou seja, que as mesmas estejam presentes por um período  $\geq 3$  meses. A FG foi estimada a partir da creatinina sérica, utilizando a fórmula simplificada do estudo *Modification Diet in Renal Diseases* (MDRD) (LEVEY *et al.*, 1999).

### 5.2.3 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

A VFC foi obtida durante período de repouso em decúbito dorsal e durante estresse postural passivo. Todos os sujeitos foram orientados a não fumar e não ingerir cafeína nas 12 horas que antecederam o teste e a comparecer em jejum de 6 horas para a realização do exame. Medicamentos com ação sobre o sistema cardiovascular foram suspensas por período mínimo de cinco meias-vidas da droga antes do estudo. A avaliação foi realizada em ambiente calmo e com pouca luminosidade, no período matutino, em mesa especial de inclinação, com plataforma para apoio dos pés, cintos de segurança e sistemas de retorno à posição supina do tipo manual. Os sujeitos foram submetidos ao registro contínuo da FC através de sistema *holter* (modelo Cardio-Light - Cardio Sistemas - Brasil) durante dois períodos de 20 minutos, em decúbito dorsal (período pré-inclinado) e em inclinação postural passiva a  $70^\circ$  (período inclinado) (DI LEO *et al.*, 2005).

Para a avaliação da análise espectral da VFC, utilizou-se a transformada rápida de Fourier (BRIGHAM, 1998), obtida por meio de um software específico de *holter* (Analisador Cardio Smart Institucional C550), o qual permite que os sinais periódicos (média de 500 intervalos R-R sequenciais) sejam desdobrados em suas diversas bandas de respostas de frequência em hertz (Hz): ultra baixa frequência ou ULF ( $<0,0033$  Hz), muito baixa frequência ou VLF (0,0033 a 0,04 Hz), baixa frequência ou LF (0,04 a 0,15 Hz) e alta frequência ou HF (0,15 a 0,4 Hz). Os componentes LF e HF foram utilizados como marcadores da atividade simpática e vagal, respectivamente. A razão LF/HF foi utilizada para análise do balanço simpático-vagal. Com o objetivo de minimizar os efeitos das alterações das bandas

de frequências ultra baixa e muito baixa na interpretação dos dados, foi feita a normalização (nu) dos mesmos, a partir da divisão da potência de um dado componente (LF ou HF) pelo espectro de potência total, subtraída do componente de muito baixa frequência e multiplicada por 100 (MONTANO *et al.*, 1994). Desta forma, as variáveis utilizadas para análise da VFC foram: LFnu, HFnu e a razão LFnu/HFnu.

A interpretação dos dados seguiu as diretrizes previamente publicadas (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). Para efeito de análise espectral da VFC, utilizou-se a maior potência total expressa em msec<sup>2</sup>, obtida após 10 minutos em decúbito dorsal e nos primeiros 5 minutos após a inclinação da mesa (DI LEO *et al.*, 2005; TEM HARKEL *et al.*, 1990).

## 6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística utilizou o software SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, USA).

A verificação da normalidade dos valores das variáveis de estudo foi realizada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, que evidenciou condição de não-normalidade dos dados obtidos pela análise espectral. Desse modo, as hipóteses de igualdade dos valores foram analisadas por meio dos testes não-paramétricos Mann-Whitney, Wilcoxon e Kruskal-Wallis. Para variáveis normais utilizou-se o teste T Student e ANOVA. Além disso, correlacionou-se a filtração glomerular estimada e a razão LFnu/HFnu nos pacientes portadores de DRC, utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman. Os resultados foram expressos em média ( $\bar{X}$ )  $\pm$  desvio-padrão (DP), tendo sido considerado como significativo um valor de  $p$  menor ou igual a 0,05.

## 7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão serão apresentados sob a forma de artigo científico submetido ao periódico “Clinical Journal of the American Society of Nephrology” e intitulado “Reduced Heart Rate Variability in Patients with Chronic Kidney Disease on Conservative Treatment: Diagnosis by Spectral Analysis Upon Postural Stress”. Neste artigo encontram-se os principais resultados obtidos no presente estudo, bem como sua discussão que podem ser vistos nas páginas 52 – 66 (apêndice).

No apêndice encontram-se também resumos de apresentações do presente estudo em congressos nacionais e internacionais, do resumo expandido publicado no Heart Rhythm, 2009; v. 6, n. 55, p.1367 e os dados demográficos, laboratoriais e da análise espectral.

Além disso, parte desses dados serviram de base para redação do capítulo de livro, JENNER in, Atualidades em Nefrologia, 11ª edição, a ser lançado durante o XXVI Congresso Brasileiro de Nefrologia, a se realizar em setembro de 2010 em Vitória, ES.

### - POSTERS:

“Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo em Pacientes Renais Crônicos em Tratamento Conservador”, apresentado no XXIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2008, Curitiba, PR.

“Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo em Pacientes Renais Crônicos Através do Estresse Postural Passivo e Análise Espectral”, apresentado no 25º Congresso Brasileiro de Arritmias Cardíacas, 2008, Salvador, BA.

“Decreased Heart Rate Variability in Patients with Chronic Renal Failure on Conservative Treatment”, apresentado na Renal Week, 2008, Philadelphia, PA, EUA.

“Disfunção autonômica cardíaca em pacientes com Doença Renal crônica em tratamento conservador: diagnóstico realizado pela análise da variabilidade da frequência cardíaca através do *holter* espectral após estresse postural passivo”, apresentado no VIII Congresso Mineiro de Nefrologia, 2009, Ouro Preto, MG.

“Decreased Heart Rate Variability in Patients with Chronic Renal Failure on Conservative Treatment”, apresentado no Congresso Mundial De Nefrologia, 2009, Milão, Itália.

“Depressed Cardiac Autonomic Modulation in Patients with Chronic Kidney Disease on Conservative Treatment: Diagnosis Elicited by Spectral Analysis of Heart Rate Variability Upon Head-Up Tilt Test”, apresentado no Heart Rhythm 2009: 30th Annual Scientific Sessions of the Heart Rhythm Society, Boston, MA - USA.

**- APRESENTAÇÃO ORAL:**

*“Depressed Cardiac Autonomic Modulation in Patients with Chronic Kidney Disease on Conservative Treatment: Diagnosis Elicited by Spectral Analysis of Heart Rate Variability Upon Head-Up Tilt Test”*, apresentado no XVII Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão and XVII Scientific Sessions of the Inter-American Society of Hypertension, 2009, Belo Horizonte, MG.

**- CAPÍTULO DE LIVRO:**

“Atualidades em Nefrologia “11ª edição – JENNER in - Sociedade Brasileira de Nefrologia, a ser publicado no XXVI Congresso Brasileiro de Nefrologia, setembro de 2010 em Vitória – Espírito Santo.

**- RESUMO EXPANDIDO:**

“Depressed Cardiac Autonomic Modulation in Patients with Chronic Kidney Disease on Conservative Treatment: Diagnosis Elicited by Spectral Analysis of Heart Rate Variability Upon Head-Up Tilt Test”, publicado no Heart Rhythm, 2009; vol. 6, issue 55, p. 1367.

## 8 COMENTÁRIOS FINAIS

No presente estudo, avaliamos a modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes portadores de DRC em tratamento conservador.

Os dados obtidos mostraram que pacientes renais crônicos em tratamento conservador, sem evidências clínicas de disfunção autonômica, apresentaram depressão da modulação autonômica do SNA, detectada somente após serem submetidos ao estresse postural passivo (teste de inclinação). Esta alteração foi diretamente proporcional à redução do ritmo de filtração glomerular.

As doenças cardiovasculares representam as maiores causas de morbimortalidade na DRC, sendo de origem multifatorial. Hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e outros são considerados fatores de risco tradicionais para eventos cardiovasculares. No entanto, esses fatores não são suficientes para explicar o alto índice de DCV nesse grupo de pacientes. Atualmente, são considerados como novos fatores de risco a anemia, a hiperhomocisteinemia, os níveis aumentados de PCR e a disfunção autonômica cardíaca.

Na literatura existem vários métodos descritos para investigação diagnóstica de disautonomia. Entre eles, citam-se o *handgrip*, a manobra de valsalva e o teste da resposta pressórica ao frio. Entretanto, esses testes são de difícil realização em pacientes renais crônicos. Recentemente, a análise da variabilidade da frequência cardíaca, fenômeno que descreve as oscilações no intervalo entre batimentos cardíacos (intervalos R-R), assim como oscilações entre frequências cardíacas instantâneas consecutivas, é considerada de fácil realização, de baixo custo e reproduzível. No presente estudo, a avaliação da VFC foi realizada através da análise espectral pelo sistema *holter*, em repouso e após estresse ortostático (teste de inclinação).

Os resultados obtidos mostraram que pacientes com DRC apresentavam atividade do sistema nervoso autônomo em repouso semelhante ao grupo controle. No entanto, após serem submetidos ao estresse postural passivo, o grupo renal crônico apresentou menor ativação do sistema nervoso simpático e do sistema nervoso parassimpático, além de menor balanço simpático-vagal, dados compatíveis com disfunção autonômica cardíaca.

Quando foram comparados os subgrupos de pacientes dos estágios 3, 4 e 5 da DRC, observou-se que pacientes no estágio 5 apresentavam menor modulação autonômica cardíaca, manifesta por menor VFC que os pacientes do estágio 3. Este achado é indicativo de relação entre piora da função renal e presença de disautonomia.

Observamos ainda, correlação inversa entre o estágio da DRC com menor razão LFnu/HFnu.

A principal limitação do presente estudo refere-se ao reduzido número de pacientes incluídos, que dificulta a extrapolação dos resultados obtidos para a população geral de pacientes renais crônicos.

Em resumo, os dados obtidos mostraram disfunção autonômica em pacientes portadores de DRC sob tratamento conservador, sem queixas clínicas compatíveis com disfunção do SNA. Essas alterações foram detectadas através da análise espectral da VFC somente após a indução de estresse postural ortostático, achado que aponta para a necessidade de investigação mais detalhada dessa população.

## **9 CONCLUSÕES**

- Pacientes com DRC em tratamento conservador, sem evidências clínicas de disautonomia, apresentaram diminuição das atividades simpática, parassimpática e do balanço autonômico.

- Estas alterações ocorreram apenas após indução de estresse postural passivo, e foram mais evidentes no estágio 5 da DRC.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, C.G.; NÓBREGA, A.C.;CASTRO, C.L. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. **Clin. Auton. Res.**, Oxford, v. 2, p. 35-40, 1992.

ARONOW, W. S. *et al.* Prevalence of coronary artery disease, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 86, p. 1142-1143, 2000.

ATUK, N.O. *et al.* Red blood cell catechol-o-methyl transferase, plasma catecholamines and rennin in renal failure. **Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.**, Washington, v. 22, p.195-200, 1976.

AXELROD, S. *et al.* Spectral analysis of fluctuations in heart rate: An objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. **Nephron.**, Switzerland, v. 45, p. 202-206, 1987.

BARRON, K. D.; CHOKROVERTY, S. Anatomy of the autonomic nervous system:brain and brainsten. In: LOW, P. A. (Ed.). **Clinical autonomic disorders.** Boston: Little,Brown;1993. p. 3-15.

BRIGHAM, E. O. **The fast fourier transform and its applications.** Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall; 1988.

CAMPESE, V. M. *et al.* Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. **Kidney Int.**, New York, v. 20, p. 246-253, 1981.

CANNELLA, G. *et al.* Reversal of left ventricular hypertrophy following recombinant human erythropoietin treatment of anaemic dialysed uraemic patients. **Nephrol. Dialysis Transp.**, Oxford, v. 6, p. 31-37, 1991.

CARMO, W.B. *et al.* Cardioproteção em renais crônicos na pré-diálise. In: XIV Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão, Curitiba, **Hipertensão**, v.9, p. 41, 2006.

CASALLE, P.N. *et al.* Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. **Circulation.**, v. 75, n. 3, p. 565-572,1987.

CASHION, A. *et al.* Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 32, n. 2, p. 221-229, ago. 1998.

CASHION, A. K. *et al.* Heart rate variability and mortality in patients with end stage renal disease. **Nephrol. Nurs. J.**, Ashland City, v. 32, n. 2, p.173-184, mar./apr. 2005.

CASTRO, C.L.B.; NÓBREGA, A.C.L.; ARAÚJO, C.S. Testes autonômicos cardiovasculares. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 59, n. 1, p. 75-85, 1992.

CHESTERTON, L. J. *et al.* Baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 20, p. 1140-1147, 2005.

CHESTERTON, L. J.; MCINTYRE, C.W. The assessment of baroreflex sensitivity in patients with chronic kidney disease: implications from vasomotor instability. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, Philadelphia, v. 14, p. 586-591, 2005.

COLE, C. R.; LAUER, M. S.; BIGGER, J. T. Clinical assessment of the autonomic nervous system. In: TOPOL, E. J. (Ed.). **Textbook of cardiovascular medicine**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.1615-1632, 2002.

DAS M. *et al.* Increased Prevalence of Coronary Artery Disease, Silent Myocardial Ischemia, Complex Ventricular Arrhythmias, Atrial Fibrillation, Left Ventricular Hypertrophy, Mitral Annular Calcium, and Aortic Valve Calcium in Patients With Chronic Renal Insufficiency. **Cardiol. Rev.**, Hagerstown, v. 14, n. 1, p. 14-17, jan./feb. 2006.

DEVEREUX, R. B. *et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 57, p. 450-458, 1986.

Di LEO, R. *et al.* Autonomic function in elderly uremics studied by spectral analysis of heart rate. **Kidney Int.**, New York, v. 67, p. 1521-1525, 2005.

EDDINGTON, H. *et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease: a clinical review. **J. Renal. Care.**, Paris, v. 35, p. 45-50, 2009.

EL-ABBADI, M.; GIACHELLI, C.M. Atherosclerosis, calcium phosphate deposition and cardiovascular disease in uremia: current concepts at the bench. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens**, Philadelphia, v. 14, p. 519-524, 2005.

ENDEMANN, D.; SCHIFFRIN, E.L. Endothelial dysfunction. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore; v.15, p. 1983-1992, 2004.

EWING, D. J. *et al.* Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. **Diabetologia**, Berlim, n. 34, p.182-185, 1991.

FELLSTROM, B.C.; JARDINE, A.G.; SCHMIEDER, R.E.; et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. **N. Engl. J. Med.**, Boston; 360: 1394-1407, 2009.

FOLEY, R. N.; PARFREY, O. S.; SARNAK, M. J. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 9, Suppl: S16-S23, 1998.

FOLEY, R. N. *et al.* Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. **Kidney Int.**, New York, v. 47, n. 1, p.186-192, 1995.

FOLEY, R. Cardiac disease in diabetic patients with renal disease. **Acta Diabetologica**, Berlin, v. 39, suppl. 1, p.S9-S14, apr. 2002.

FRASER, C. L.; ARIEFF, A. I. Nervous system manifestations of renal failure. In: Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. **Diseases of the kidney**, 6. ed. Boston: Little, Brown, p. 2625-2646, 1997.

FUKUTA, H. *et al.* Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 18, p. 318-325, 2003.

GOLDSTEIN, D. S. *et al.* Dysautonomias: Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v.137, p.753-763, 2002.

GOWDAK, L. H. *et al.* Cardiovascular disease and risk factors in candidates for renal transplantation. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 84, p. 156-160, 2005.

GREENE, D. A. *et al.* Diabetic neuropathy. In: PORTE, D. Jr.; SHERWIN, R. S. (Ed.). **ELLENBERG and RIFKIN'S diabetes mellitus: theory and practice**. 5. ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1997. p.1423.

GUÉRIN, A. P. *et al.* Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. **Curr. Opin. Nephrol. Hyperten.** Hagerstown, v. 15, p. 105-110, 2006.

GUYTON, A. C.; HALL, J.E. **Textbook of medical physiology**. 9. ed. Philadelphia: Saunders, 1996.

HACHUL, D. Hipotensão arterial e síncope: conceito, fisiopatologia e diagnóstico diferencial. In: TIMERMAN, A.; CÉSAR, L. A. M. (Ed.). **Manual de cardiologia SOCESP**. São Paulo: Atheneu, 2000. p.65-68.

HATHAWAY, D. K. *et al.* Autonomic dysregulation in patients awaiting transplantation. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, n. 32, p. 221-229, 1998.

HAYANO, J. *et al.* Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v.14, p. 1480-1488,1999.

IRIGOYEN, M. C.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; KRIEGER, E. M. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. **Rev. Bras. Hipertens.**, Ribeirão Preto, v. 8, p. 55-62, 2001.

JAMISON, R. L. *et al.* Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. **JAMA**, Chicago, v. 298, p.1163-1170, 2007.

JASSAL, S. V. *et al.* Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 30, p. 219-223, 1997.

JUNQUEIRA Jr, L.F. Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas heart disease patients based on indexes of R – R interval variation in the Valsava maneuver. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 23, n. 11, p. 1091-1102, 1990.

KAPOOR, W.N. Syncope and hypotension. In: BRAUNWALD, E. (Ed.). **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 5. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. p. 863-876.

KLAFKE, A.; MORIGUCHI, E.; BARROS, E. J. Perfil lipídico de pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento conservador, hemodiálise ou diálise peritoneal. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 116-123, 2005.

KIDNEY DISEASE OUTCOMES QUALITY INITIATIVE (K/DOQI). Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 39, n.2, suppl.1, p. S1- S246, 2002.

KOTANKO, P. Cause and consequences of sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. **Blood Purif.**, Basel, v. 24, p. 95-99, 2006

LANG, R. B. *et al.* Recommendations for Chamber Quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, St. Louis, v. 18, p.1440-1463, 2005

LEFKOVITZ, R. J.; HOFFMAN, B. B.; TAYLOR, P. Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic motor nervous system. In: GILMAN, A. G.; NIES, A. S.;

TAYLOR, P. (Ed.). **Goodman and Gilman's The Pharmacologica<sup>3</sup>**: basis of therapeutics. 8. ed. New York: Pergamon Press, 1990. p. 84-121.

LEVEY, A. S. *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 130, n. 6, p. 461-470, 1999.

LILLEY, J. J.; GOLDEN, J.; STONE, R. A. Adrenergic regulation of blood pressure in chronic renal failure. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 57, p.1190-1200, 1976.

LONDON, G. M. *et al.* Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, Philadelphia, v. 14, p. 525-531, 2005.

LOPES, F.L. *et al.* Redução da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos de meia-idade e o efeito do treinamento de força. **Rev. Bras. Fisioter.**, São Carlos, v. 11, n. 2, p.113-119, 2007.

MAKIKALLIO, A. M. *et al.* Heart rate dynamics predict poststroke mortality. **Neurology**, New York, v. 62, p.1822-1826; 2004

MALIK, M.; CAMM, A.J.; Components of heart rate variability – What they really mean and what really measure. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 72, p. 821-822, 1993

MALLIANI, A.; *et al.* Cardiovascular neuroregulation explored in the frequency domain. **Circulation**, Dallas, v.84, n.2, p.482-492,1991.

MIDDLETON, R. J.; PARFREY, P. S.; FOLEY, N. R. Left Ventricular Hypertrophy in the renal patient. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 12, p. 1079-1084, 2001.

MOSS, A. J.; STERN, S. Noninvasive Electrocardiology: Clinical aspects of Holter monitoring. Philadelphia: W.B. **Saunders**, p. 155-253, 1996.

MONTANO, N. *et al.* Power spectral analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**, Dallas, v. 90, p.1826-1831, 1994.

PFEIFER, M. A. *et al.* Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic marl. **Diabetes**, New York, v. 31, p. 339-345, 1982.

PHILIP, A. M. Treatment of anemia in chronic kidney disease – strategies based on evidence. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 361, p. 2089-2090, 2009.

POLAK, G. *et al.* Effect of parathormone on heart rate variability in hemodialysis patients. **Auton. Neurosci.**, New York, v. 115, p. 94-98, 2004

REID, I. A. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v. 262, p. E763-E778, 1992.

RIBEIRO, M. P.; BRUM, J. M.; FERRARIO, C. M. Análise espectral da frequência cardíaca. Conceitos básicos e aplicação clínica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 59, n. 2, p.141-149,1992.

RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

ROMÃO Jr., J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 26, n. 3, supl. 1, p. 1-3, ago. 2004.

RONCO, C.; BENDOLAN, A.; LEVIN, N. W. Cardiovascular disorders in Hemodialysis. **Contrib. Nephrol.**, Basel, v.149, p. 185-199, 2005.

ROSTAND, S. G.; DRUEKE, T.B. Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. **Kidney Int.**, New York, v. 56, p.383-392, 1999.

SARNAK, M. J.; LEVEY, A. S. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. **Sem. Dial.**, New York, v. 12, n. 2, p. 69-76, 1999.

SAVICA, V. *et al.* Autonomic Dysfunction In Uremia. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 38, n. 4, Suppl 1, p. S118-S121, 2001.

SCHLAICH, M. P. *et al.* Sympathetic activation in chronic renal failure. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 20, n. 5, p.933-939, 2009.

SESSO, R. *et al.* Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 233-238, 2008.

SILVA JÚNIOR, A. C. C. *et al.* Novos fatores de risco cardiovascular/ New cardiovascular risk factors. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 50-59, jan./mar. 2007.

SIGRIST, M. *et al.* Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. **Nephrol. Dial Transplant.**, Oxford, v. 21, p. 707-714, 2006.

SORAIA, R. C, *et al.* Estatinas na doença renal crônica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 85, supl 5, p. 45-49, 2005.

STEINBERG, A. A. *et al.* Effect of end-stage disease on decreased heart rate variability. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 82, n.9, p.1156-1158, 1998.

STRÓZECKI , P. *et al.* Parathormon, calcium, phosphorus and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. **Ren Fail**; v. 23, p.115-126, 2001.

TAMURA, K. *et al.* Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 31, p. 602-606, 1998.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY. Heart Rate variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. **Circulation**, Dallas, n. 93, p.1043-4065, mar. 1996.

TEN HARKEL, A.D.J. *et al.* Assessment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceding rest. **J. Appl. Physiol.**, Washington, v. 68, p. 147-153, 1990.

US RENAL DATA SYSTEM . Causes of death in ESRD. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v. 34, suppl 1, p. S87-S94, 1999.

VAN STRATEN, A.H. *et al.* Preoperative renal function as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. **J. Thorac Cardiovasc. Surg.**, Beverly, Massachusetts, v. 138, n. 4, p. 971-976, 2009.

VARMA, R. Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease. **Cardiol. Rev.**, Hagerstown, v.13, p. 98-107, 2005.

VITA, G. *et al.* Uraemic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. **Kidney Int.**, New York, v. 56, p. 232-237, 1999.

YAO, Q. *et al.* Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. **Minerva Urol. Nefrol.**, Torino, v. 5, n. 3, p. 237-248, 2004.

WIELING, W. *et al.* Reflex control of heart in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. **Diabetologia**, Germany, v. 22, p. 163-166, 1982.

WIELING, W. *et al.* Testing for autonomic neuropathy: heart rate changes after orthostatic manoeuvres and static muscle contractions. **Clin. Sci.**, Oxford, v. 64, p. 581-586, 1983.

WIELING, W. *et al.* Testing for autonomic neuropathy: initial heart rate response to active and passive changes of posture. **Clin. Physiol.**, Oxford, v. 5, suppl. 5, p. 23-27, 1985.

ZOCCALI, C.; MALLAMACI, F.; TRIPEPI, G. Tradicional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. **Kidney Int.**, New York, v. 63, suppl. 85, p. S105-S110, 2003.

ZUCCELLI, P. *et al.* Dysfunction of the Autonomic nervous system in patients with end-stage renal failure. *contr. Nephrology*, Basel, v. 45, p. 69-81. Kager, 1985.

## **APÊNDICE**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**Comitê de Ética e Pesquisa UFJF**

**1 – Identificação do Responsável pela execução da pesquisa:**

Título: Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo em pacientes portadores de Doença Renal Crônica em Tratamento Conservador

Coordenador do Projeto: Rogério Baumgratz de Paula

Participantes: Carlos Alberto de Oliveira, Thais Gomes Casali, Felipe Gomes de Oliveira, Thiago Costa Bignoto

Telefones de contato do Coordenador: (32) 3232-2091 / (32) 3217-8528 / (32) 8843-8300

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa: Rua Catulo Breviglieri s/nº (portaria dos livreiros) - CEP: 36036-110 - Juiz de Fora - MG

Informações ao participante ou responsável:

1. Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar a variação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos em pacientes portadores de insuficiência renal crônica, que não estejam sendo submetidos a diálise, o que poderá contribuir para prevenir e tratar algumas complicações como tonteira, palpitações e pressão baixa, comuns nessa fase da doença, melhorando com isso a sua qualidade de vida.

2. Antes de aceitar participar da pesquisa, leia atentamente as explicações abaixo que informam sobre o protocolo de pesquisa:

Você irá realizar 3 exames não invasivos (sem cirurgia) explicitados logo abaixo:

**Teste da inclinação:** Você permanecerá deitado por 10 minutos em uma mesa especial onde será medida a pressão arterial e os batimentos cardíacos. A seguir essa mesa será inclinada para 70 graus durante 30 minutos, onde serão medidos novamente a pressão arterial e os batimentos cardíacos.

**holter 24 horas:** os seus batimentos cardíacos serão gravados durante 24 horas contínuas através de um aparelho (gravador) colocado em sua cintura.

Cintilografia miocárdica: você receberá uma injeção intravenosa (como outra qualquer) de metaiodobenzilguanidina, substância que tem como finalidade avaliar o funcionamento de seu coração. Esta substância não é potencialmente alergênica, sendo apenas tomadas precauções para a proteção da glândula tireóide assim como tomadas as devidas providências quanto a suspensão de certos medicamentos para realização do exame. Após esse procedimento serão realizadas radiografias aos 20 minutos, 2 e 4 horas.

3. Você poderá recusar a participar da pesquisa e poderá abandonar o procedimento em qualquer momento, sem nenhuma penalização ou prejuízo. Durante a entrevista e preenchimento do protocolo, você poderá se recusar a responder a qualquer pergunta que por ventura lhe causar algum constrangimento.

4. A sua participação como voluntário não auferirá nenhum privilégio, seja ele de caráter financeiro ou de qualquer natureza, podendo se retirar do projeto em qualquer momento sem nenhum prejuízo.

5. O presente estudo implica na realização do teste TILT, cujos principais riscos são representados por tonturas, possibilidade de desmaio, vômitos e mal-estar. Caso você apresente algum desses sintomas, isto significa que você tem algum problema cardiológico, que será investigado pelo médico. Além disso, você será submetido à realização da cintilografia miocárdica, cujos riscos se devem à injeção de uma substância na veia que, como toda injeção venosa, em raras ocasiões pode levar à infecção ou sangramento no local. Estes riscos são evitados por meio de assepsia (limpeza) antes da aplicação e pela compressão da veia após a injeção. Além desses, a cintilografia utiliza iodo, substância que pode intoxicar a sua glândula tireóide. Este risco é evitado, associando-se Lugol ao iodo, para proteger sua tireóide. É importante que você saiba que estes exames são realizados de rotina em pacientes cardiológicos, sempre em ambiente hospitalar, e que haverá uma equipe médica formada por profissionais preparados à sua disposição no momento dos exames.

6. Se, por ventura, houver algum dano à sua saúde, comprovadamente relacionado à inclusão no estudo, você será ressarcido pelo pesquisador responsável e Instituição patrocinadora.

7. Serão garantidos o sigilo e privacidade, sendo reservado ao participante o direito de omissão de sua identificação ou de dados que possam comprometer-lo.

8. Na apresentação dos resultados não serão citados os nomes dos participantes.
9. Uma via deste documento ficará com você, sujeito de pesquisa, e uma segunda via ficará com o pesquisador.
10. Qualquer dúvida ou insegurança em relação aos procedimentos, entre em contato:

- Dr. Carlos Alberto de Oliveira, pesquisador responsável: (32) 3218 – 3323 / (32) 99872095

- Comitê de Ética em Pesquisa - UFJF: (32) 3229 - 3788

Confirmo ter conhecimento do conteúdo deste termo. A minha assinatura abaixo indica que concordo em participar desta pesquisa e por isso dou meu consentimento.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: Carlos Alberto de Oliveira

Assinatura: \_\_\_\_\_

REDUCED HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY  
DISEASE ON CONSERVATIVE TREATMENT: DIAGNOSIS BY SPECTRAL  
ANALYSIS UPON POSTURAL STRESS

Carlos A. de Oliveira,\* Marcus G. Bastos,\* Hélio L. B. Júnior\*, Natália Fernandes,\*  
Antônio F. Beraldo, & Rogério B. de Paula\*

\* Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia - NIEPEN and & Statistical Department - Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

**Background and objectives:** Cardiovascular diseases (CVD), particularly sudden cardiac death, are associated with mortality in chronic kidney disease (CKD). Autonomic dysfunction manifested by reduced heart rate variability (HRV) may play a role in the high cardiovascular risk among CKD patients. In this study, the HRV was used to assess cardiac autonomic function in CKD patients.

**Design, setting, participants, & measurements:** Patients with CKD stages 3, 4 and 5 not yet on dialysis (CKD group) and age-matched healthy subjects (CON group) underwent continuous HR recording system during two twenty-minute periods in the supine position (pre-inclined), followed by passive postural inclination at 70° (inclined period). Power spectral analysis of the HRV was used to assess the normalized low frequency (LFnu), indicative of sympathetic activity; normalized high frequency (HFnu), indicative of parasympathetic activity; and the LFnu/HFnu ratio, which represents sympathovagal balance.

**Results:** During the pre-inclined period, there were no significant differences in HRV between the CKD and CON groups. On the other hand, after tilting CKD patients presented lower sympathetic activity, higher parasympathetic activity, and lower sympathovagal balance than patients of the CON group. Compared to patients in stage 3 of CKD, those in stage 5, presented lower LFnu/HFnu ratio, a finding compatible with impaired sympathovagal balance in advanced stages of the disease.

**Conclusions:** Reduced HRV suggestive of cardiac autonomic dysfunction is observed early in the course of CKD and worsens as the disease progresses. The clinical significance of these findings on cardiovascular morbidity and mortality needs to be tested by further studies.

## Introduction

Cardiovascular events are the main cause of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). In this population, mortality from cardiovascular diseases (CVD) stratified by age is 10 times higher than in the general population (1). Thus, death is far more common than dialysis at all stages of CKD (2).

The pathophysiology of CVD in patients with CKD remains undetermined. The increased incidence of traditional risk factors such as hypertension, diabetes, and hyperlipidemia is recognized as an important mechanism (3) but does not fully explain the high prevalence of CVD in this population. Non-traditional risk factors seen throughout the spectrum of CKD such as oxidative stress, anemia, inflammation, left ventricular hypertrophy (LVH), and vascular calcification may be responsible for the early and accelerated atherosclerosis in CKD (4). In the last few years, a dysfunctional autonomic nervous system (ANS) has also been recognized as an important mechanism contributing to the poor outcome in CKD patients, with several studies reporting a reduction in heart rate variability (HRV) in patients with uremia (5-7). HRV may be assessed by non-invasive methods such as power

spectral analysis of the HR, a technique that has been used to evaluate the cardiac risk associated with a variety of conditions including cardiac disorders, stroke, and diabetes (8). However, there have been only a few studies of HRV using non-invasive techniques in patients with CKD under conservative treatment (9-11). In this study, we tested the hypothesis that reduced HRV, indicative of cardiac autonomic dysfunction, occurs in CKD patients not yet on dialysis.

## **Material and Methods**

### ***Patients***

We evaluated 32 individuals (18 men and 14 women) with CKD at stages 3, 4, or 5, who were not yet on dialysis. The individuals were recruited at the Interdisciplinary Nucleus for Studies, Research and Treatment in Nephrology, Federal University of Juiz de Fora. All patients were followed by a nephrologist for at least 6 months before inclusion in the study. Patients with severe cardiac disease, cancer, diabetes mellitus, collagen and demyelinating diseases, as well as those patients with left ventricular systolic dysfunction or with a history of stroke, were excluded. The control group consisted of 14 subjects with normal renal function, non-diabetic, normotensive and free from heart disease. The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, document number 073/2007, and all subjects signed an informed consent agreement before being included in the protocol.

### ***Study design***

This was a controlled sectional study in which we evaluated ANS function in patients with CKD undergoing conservative treatment, and compared the results to a control group. Power spectral analysis of the HRV at rest and during a passive orthostatic stress was performed in both groups.

### ***Cardiovascular Evaluation***

The medical evaluation was performed by a cardiologist and consisted of an interview and clinical examination. A conventional 12-lead electrocardiogram (ECG) was performed with an electrocardiograph (model Apex 1000, TEB, Brazil). To detect LVH, we used the Cornell criterion (12).

Ventricular geometry and function were analyzed using a two-dimensional Doppler echocardiograph. For this analysis, a Philips EnVisor C (Philips Medical Systems-Ultrasound, Andover, MA, USA) ultrasound machine was used. Measurements and indices of left ventricular function at rest were obtained through the two-dimensional and M modes, using a 3.5-MHz linear transducer placed on the third or fourth intercostal space. The diagnosis of LVH was based on the left ventricular mass index (LVMI), values for which were considered normal up to 115 g/m<sup>2</sup> for men and up to 95 g/m<sup>2</sup> for women (13). The data were interpreted according to criteria established by the American Society of Echocardiography (14).

### ***Laboratory Evaluation***

The results of the following tests were obtained from the patients' charts: glomerular filtration rate (eGFR) estimated from creatinine using the Modification of Diet in Renal Disease equation (15), urea, potassium, calcium, phosphorus, hemoglobin, uric acid, parathyroid hormone (PTH), total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, glucose and urinalysis. CKD diagnosis was based on the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation (KDOQI/NKF) (16): eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and/or at least one marker of renal parenchymal damage (e.g., proteinuria), present for a period of ≥3 months.

### ***Analysis of Heart Rate Variability***

The HRV was obtained during the rest period in the supine position and during orthostatic stress. All subjects were instructed to fast for 6 hours and not to smoke or drink caffeine for 12 hours prior to the test. Medications that act on the cardiovascular system were withdrawn

for at least five drug half-lives before the study. The evaluation was conducted in a calm environment with low light, in the morning, on a tilting table with seat belts and a platform for the footrest. The subjects underwent continuous HR recording using a Holter system (Cardio Light Cardiosistemas, Brazil) during two twenty-minute periods in the supine position (pre-inclined), followed by passive postural inclination at 70° (inclined period) (17).

To evaluate the spectral analysis of HRV, we used a fast Fourier transform (18,19) obtained by means of Holter-specific software (Analizador Cardio Smart 550, Cardiosistemas, Brazil) which allows periodic signals, an average of 500 sequential R-R intervals, to be divided into various bands of frequency response: ultra low frequency (ULF) (<0.0033 Hz), very low frequency (VLF) (0.0033 to 0.04 Hz), low frequency (LF) (0.04 to 0.15 Hz), and high frequency (HF) (0.15 to 0.4 Hz). The LF and HF components were used as markers of sympathetic and parasympathetic activities, respectively. The LF/HF ratio was used to analyze the sympathovagal balance. To minimize the effects of changes in ULF and VLF bands, normalization of the data was performed and the results were expressed as normalized units (nu). The normalization was done by dividing the power of a given component (LF or HF) by the total power spectrum; from this result, the VLF component was subtracted, and this number was then multiplied by 100 (20). Thus, the variables used for the HRV analysis were LFnu, HFnu, and the LFnu/HFnu ratio. The data were interpreted following previously published guidelines (19). The HRV was analyzed using the highest total power expressed in msec<sup>2</sup>. This was obtained after 10 minutes in the supine position and during the first 5 minutes after tilting the table (17, 21).

### ***Statistical Analysis***

Variables were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test, which showed the condition of non-normality of the data obtained by spectral analysis. Thus, the hypothesis of equality of the values was analyzed with the Mann-Whitney, Wilcoxon, and Kruskal-Wallis non-parametric tests. For normal variables we used unpaired Student's T test and ANOVA. To assess the correlation between CKD stages and biochemical variables with LFnu/HFnu ratio, we used Spearman's linear correlation coefficient. Results were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD). A p value less than or equal to 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA).

## **Results**

### ***Demographic and Laboratory Data***

The age distribution was similar in the CKD and CON groups, with average ages of 56.0 $\pm$ 12.6 and 54.8 $\pm$ 10.9 years, respectively. Regarding race, 25 patients in the CKD group (78%) were white, 4 (12%) black, and 3 (10%) mixed. In the CON group, 12 patients (85%) were white and 2 (15%) were black. In the CKD group, 11 patients (34%) were in stage 3 (mean eGFR equal to 40.3 $\pm$ 7.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 11 patients (34%) were in stage 4 (mean eGFR equal to 23.5 $\pm$ 4.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), and 10 patients (32%) were in stage 5 (mean eGFR equal to 12.7 $\pm$ 2.0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). In the CON group, the eGFR was 71.7 $\pm$ 4.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. The etiologies of CKD were chronic glomerulonephritis (16%), hypertensive nephropathy (25%), autosomal dominant polycystic kidney disease (16%), urolithiasis (13%), chronic pyelonephritis (5%), and in 25% of the patients the cause was not determined. Table 1 presents the laboratory data for the participants. As expected, the CKD patients had higher phosphorus, higher calcium vs. phosphorus product, and higher PTH levels compared to the CON group. The uric acid and triglycerides levels were higher, and HDL cholesterol was lower in the CKD group compared to the CON group. Blood glucose and plasma potassium levels were within normal ranges in both groups. The urinalysis was normal in the CON group.

Table 1: Baseline laboratory evaluation of the CKD and CON groups

	CKD group (n=32)	CON group (n=14)	P value
Creatinine (mg/dL)	3.1±1.3	0.9±0.3	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	26.0±12.5	97.3±28,9	<0.001
Urea (mg/dL)	75.9±34.0	30.3±7.8	<0.001
Potassium (mEq/L)	4.5±0.5	4.1±0.4	NS
Calcium (mg/dL)	9.8±1.0	8.8±0.6	<0.001
Phosphorus (mg/Dl)	4.3±1.1	3.5±0.7	<0.005
Ca x P (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	41.6±11.3	30.6±6.9	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.1±1.4	14.5±1.2	<0.006
Uric acid (mg/dL)	7.0±1.7	5.2±1.5	<0.001
PTH (pg/ml)	214.5±205.9	52.2±18.7	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	190.6±42.8	195.8±35.9	NS
HDL (mg/dL)	43.3±12.7	51.0±11.6	<0.010
LDL (mg/dL)	113.7±35.8	125.7±26.3	NS
Triglycerides (mg/dl)	170.5±74.2	101.8±26.7	<0.003
Blood glucose (mg/dL)	89.7±10.8	87.1±10.0	NS
Urinalysis	Altered	Normal	

CKD, chronic kidney disease; CON, control group; Ca x P, calcium x phosphorus product; HDL, high density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PTH, parathyroid hormone; eGFR, estimated glomerular filtration; altered, presence of hematuria and/or proteinuria; NS, not significant

### ***Cardiovascular Parameters***

The prevalence of hypertension in the CKD group was 100%, with mean systolic blood pressure (SBP) of 150.3±23.4 mmHg and mean diastolic blood pressure (DBP) of 93.6±17.0 mmHg. In the CON group, all subjects were normotensive, with a mean SBP of 121.2±8.8 mmHg, and a mean DBP of 81.8±9.2 mmHg.

Left ventricular overload in the ECG was diagnosed in nine CKD patients (28%) but was not present in the CON group. There was no significant arrhythmia in ECG at rest in any of the participants.

Left ventricular hypertrophy by echocardiography was diagnosed in 64% of the CKD

patients and in none of the control group. The mean LVMI in the CKD group was  $136.3 \pm 39.9$  g/m<sup>2</sup> in men and  $117.7 \pm 37.1$  g/m<sup>2</sup> in women.

In the CON group, these values were significantly lower:  $98.1 \pm 5.4$  g/m<sup>2</sup> in men and  $86.5 \pm 5.1$  g/m<sup>2</sup> in women.

#### **Blood Pressure and Heart Rate during the tests**

During the pre-inclined period, the mean SBP in the CON group was  $121.0 \pm 9.0$  mmHg, which reduced slightly but significantly to  $114.0 \pm 8.0$  mmHg ( $p < 0.05$ ) after the tilt. There was no significant difference between the mean DBP before and after the tilt. A significant increase in HR from  $72 \pm 15$  bpm before the tilt to  $83 \pm 14$  bpm post-tilt was observed in the CON group, ( $p < 0.05$ ). In contrast, the CKD group exhibited no changes in SBP, DBP and in HR following tilting. Thus, during the pre-inclined period, the mean SBP and DBP were  $150.0 \pm 23.0$  mmHg and  $94.0 \pm 17.0$  mmHg, respectively, decreasing slightly to  $143.0 \pm 24.0$  mmHg and to  $94.0 \pm 18.0$  mmHg after the tilt. The HR showed a non-significant elevation from  $72 \pm 13$  bpm to  $74 \pm 14$  bpm after the tilt.

#### **Assessment of Heart Rate Variability**

The variables LFnu, HFnu, and the LFnu/HFnu ratio were analyzed in the pre-inclined and inclined periods in CON and CKD groups (Table 2). In the CON group, LFnu increased from  $70.6 \pm 13.7$  before the tilt to  $84.5 \pm 8.1$  after the tilt; HFnu decreased from  $29.6 \pm 13.6$  to  $15.4 \pm 8.1$ ; and the LFnu/HFnu ratio increased significantly from  $3.5 \pm 3.1$  to  $7.9 \pm 5.6$  ( $p < 0.05$ ). In the CKD group, LFnu increased from  $63.2 \pm 17.6$  before the tilt to  $73.5 \pm 13.0$  afterwards; HFnu decreased from  $36.8 \pm 17.6$  to  $26.5 \pm 13.0$ ; and the LFnu/HFnu ratio increased significantly from  $2.3 \pm 1.5$  to  $3.3 \pm 1.3$  afterwards ( $p < 0.05$ ).

There were no significant differences in LFnu, HFnu, and LFnu/HFnu between the CON and CKD groups during the pre-inclined period. However, when these variables were compared during the inclined period (Table 2), the LFnu variable was higher in the CON group compared to the CKD group ( $84.5 \pm 8.1$  versus  $73.5 \pm 13.0$ , respectively,  $p < 0.05$ ); and the HFnu variable was lower in the CON group compared to the CKD ( $15.4 \pm 8.1$  versus  $26.5 \pm 13.0$ , respectively,  $p < 0.05$ ). When comparing individuals with different stages of CKD (3, 4, and 5) with individuals from the CON group in the pre-inclined period, there was no significant difference among the LFnu, HFnu, and LFnu/HFnu variables. However, during the inclined period in CKD patients, LFnu was significantly lower, HFnu was higher, and the HFnu/LFnu ratio was lower than in the CON group (table 2).

Table 2 - Spectral analysis of HRV of the CKD and CON groups

Variable	LFnu	HFnu	LFnu/HFnu ratio
	Pre-inclined		
CON (n=14)	$70.6 \pm 13.7$	$29.6 \pm 13.6$	$3.5 \pm 3.1$
CKD (n= 32)	$63.2 \pm 17.6$	$36.8 \pm 17.6$	$2.3 \pm 1.5$
CKD stage 3 (n=11)	$67.5 \pm 10.1$	$32.5 \pm 10.1$	$2.4 \pm 1.3$
CKD stage 4 (n=11)	$61.4 \pm 15.6$	$38.6 \pm 15.6$	$1.9 \pm 1.1$
CKD stage 5 (n=10)	$57.9 \pm 15.0$	$39.1 \pm 14.6$	$1.9 \pm 1.1$
	Inclined		
CON (n=14)	$84.5 \pm 8.1$ *	$15.4 \pm 8.1$ *	$7.9 \pm 5.6$ *
CKD (n= 32)	$73.5 \pm 13.0$	$26.5 \pm 13.0$	$3.3 \pm 1.3$
CKD stage 3 (n=11)	$78.5 \pm 5.2$	$21.5 \pm 5.2$	$3.9 \pm 1.2$
CKD stage 4 (n=11)	$73.7 \pm 11.6$	$26.5 \pm 11.6$	$3.3 \pm 1.3$
CKD stage 5 (n=10)	$66.9 \pm 12.9$ &	$33.1 \pm 13.0$ &	$2.4 \pm 1.2$ &

CKD, chronic kidney disease; CON, control group; HF, high frequency; LF, low frequency; nu, normalized unit; HRV, heart rate variability; \*  $P < 0.05$  vs. CKD Stage 3, Stage 4, and Stage 5; and &,  $P < 0.05$  vs. Stage 3.

Furthermore, during the inclined period, the LFnu/HFnu ratio was higher in the CON group compared with CKD group (Figure 1), showing lower sympathovagal balance in patients with CKD.

Figure 1: LFnu/HFnu ratio in the control (CON) and chronic kidney disease (CKD) groups

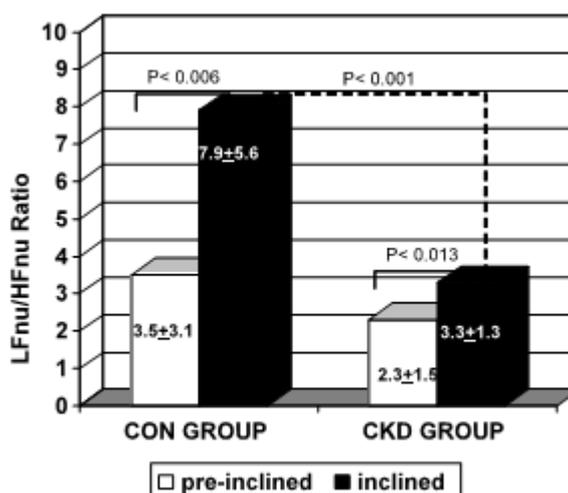


Table 3 shows the comparisons of the HRV in CKD sub-groups. As can be seen, in the pre-inclined period no significant differences were observed between the 3 sub-groups. However, in the tilted position, there was a lower LFnu, a higher HFnu, and a lower LFnu/HFnu ratio in patients in stage 5 compared to patients in stage 3. Patients with stage 4 CKD showed no significant differences to patients in stages 3 or 5.

Table 3: Spectral analysis of HRV for the CKD subgroups.

Variable	CKD stage 3 (n=11)		CKD stage 4 (n=11)		CKD stage 5 (n=10)	
	Pre-Inclined	Inclined	Pre-Inclined	Inclined	Pre-Inclined	Inclined
LFnu	67.5±10.1	78.5±5.2	61.4±15.6	73.7±11.6	57.9±15.0	66.9±12.9*
HFnu	32.5±10.1	21.5±5.2	38.6±15.6	26.5±11.6	39.1±14.6	33.1±13.0*
LFnu/HFnu	2.4±1.3	3.9±1.2	1.9±1.1	3.3±1.3	1.9±1.1	2.4±1.2*

CKD, chronic kidney disease; CON, control group; HF, high frequency; LF, low frequency; nu, normalized unit; \* p<0.05 vs. CKD stage 3 inclined.

An interesting finding in our study was an inverse correlation observed between LFnu/HFnu ratio and the stage of the CKD ( $r = -0.436$ ,  $p < 0.05$ ). This finding suggests that cardiac autonomic dysfunction occurs in CKD in its pre-dialysis stages, and deteriorates as the disease progresses.

## Discussion:

Abnormalities in regulating the ANS in patients with CKD have been considered as independent prognostic factors for cardiovascular mortality and sudden cardiac death (22). Heart rate variability is an important marker for sudden cardiac death in several clinical conditions, including coronary disease, heart failure, valvular disease, stroke, multiple sclerosis, diabetes mellitus, and chronic kidney disease (9). Accordingly, Hayano and colleagues showed in patients with coronary artery disease undergoing hemodialysis that reduced HRV was an independent prognostic factor for mortality from all causes and for sudden death (23).

In recent years, the advent of power spectral analysis of the HR has enabled the non-invasive estimation of ANS activity (7, 24). This technique provides information about autonomic modulation of the heart by quantifying waves of low and high

frequencies in electrocardiogram R-R intervals, which are representative of sympathetic and parasympathetic activity, respectively. In addition, the LF/HF ratio is a measure of the sympathovagal balance.

In this study, we describe cardiac autonomic dysfunction, assessed by power spectral analysis of the HRV under postural stress, in patients with varying levels of kidney dysfunction. We showed in CKD patients without conditions usually associated with HRV, that the sympathovagal imbalance occurs early in the course of the disease and worsens as the GFR decreases. Similarly, Hathway and colleagues showed severely compromised autonomic function in 278 patients awaiting renal transplant, including 43 patients who were not dependent on dialysis (25). Vita and cols using standard autonomic tests as well as spectral analysis of HRV, showed parasympathetic dysfunction in 40% of the patients and combined sympathetic and parasympathetic dysfunction in 13% (26).

Few studies have evaluated autonomic function in CKD patients on conservative treatment. In an elegant study, Bavanandan et al., showed that impaired baroreflex sensitivity was associated with decreased GFR and a trend towards poor prognosis after a mean follow up period of 42 months (11). In our study, we also showed an association between ANS dysfunction and CKD. Furthermore, we observed that ANS dysfunction worsens as the disease progresses as evidenced by an inverse correlation between LFnu/HFnu ratio and the stage of the CKD.

The HRV analysis (20) has been used for ANS evaluation in patients with a variety of diseases, including neurocardiogenic syncope, atrial fibrillation and diabetes (27-29). However, to the best of our knowledge, there are no reports on HRV diagnosed in CKD patients not yet on dialysis using postural stress coupled with spectral analysis. Using this simple strategy, decreased autonomic dysfunction not diagnosed by spectral analysis on supine position was documented for the first time in CKD patients on conservative treatment.

Our study did not aim to evaluate the mechanisms of ANS dysfunction in CKD. However, long-term hypertension and LVH diagnosed in most of our patients are conditions that could explain the HRV observed in the patients studied. (30-32)

ANS dysfunction may also be a result from vascular calcification due to changes in circulating calcium, phosphorus and PTH that occur early in CKD (33). PTH is a potent uraemic toxin that affects heart structure and function, the levels of which are associated with increased risk of cardiovascular events and death in CKD patients (34, 35). Elevation of PTH levels increases the concentration of intracellular calcium, causes hypertrophy of cardiomyocytes and smooth muscle cells (36), and contributes to myocardial fibrosis and cardiac and vascular calcification; any of these changes could interfere with ANS function. This is supported by the observed decrease in total spectral power of HRV in patients with secondary hyperparathyroidism (37). However, the lack of correlation between high plasma levels of PTH with decreased LFnu/HFnu ratio in our sample does not support this concept (data not showed).

In summary, reduced heart rate variability suggestive of cardiac autonomic dysfunction is observed early in the course of CKD and worsens as the disease progresses. The clinical significance of these findings on cardiovascular events needs to be tested by further studies.

### **Acknowledgments**

The authors were supported by grants from the CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa), IMEPEN Foundation and CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

### **References**

1. Foley RN, Parfrey OS, Sarnak M: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Suppl):S112–119, 1998
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296-305, 2004
3. Anderson(KM,"Odell(PM,"Wilson(PWF,(Kannel(WB:(Cardiovascular risk profiles. *Am Heart J* 121: 293-298, 1990
4. Varma R, Garrick R, McClung J, Frishman WH: Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 13(2):98-1007, 2005
5. Cloarec-Blanchard L, Girard A, Houhou S, Grünfeld JP, Elghozi JL: Spectral analysis of short-term blood pressure and heart rate variability in uremic patients. *Kidney Int* 37:S14-8, 1992
6. Herzog CA. Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. *Kidney Int* 63(Suppl 84):197-200, 2003
7. Akselrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M: Spectral analysis of fluctuations in heart rate: a objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 45:202-206, 1987
8. Rampuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M: Heart Rate Variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant* 23: 444–449, 2008
9. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG: Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 20:246-253, 1981
10. Hans F, Torbjorn L, Anders E, Wikström B: Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol* 21:45-52, 2008
11. Bavanandan S, Ajayi S, Fentum B, Paul SK, Carr SJ, Robinson TG: Cardiac baroreceptor sensitivity: A prognostic marker in predialysis chronic kidney disease patients? *Kidney Int* 67:1019-1027, 2005
12. Casalle PN, Devereux R, Alonso DR, Campo E, Kligfield P: Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 75:565-572, 1987
13. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachis I: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 57:450-8, 1986
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MSJ, Stewart WJ: Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc*

Echocardiogr 18:1440-1463, 2005

15. Levey(AS,(Bosch(JP,(Lewis(JB,(Greene(T,(Rogers(N,(Roth(D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130(6):461-70, 1999
16. National Kidney Foundation: NKF/KDOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(Suppl 1):S1-S266, 2002
17. Di Leo R, Vita G, Messina C, Savica V: Autonomic function in elderly uremics studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 67:1521-1525, 2005
18. Brigham EO. *The Fast Fourier Transform and its Applications*. Prentice-Hall, Inc Upper Saddle River, NJ, 1988.
19. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93(5):1043-65, 1996
20. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability to Assess the Changes in Sympathovagal Balance During Graded Orthostatic Tilt. *Circulation* 90:1826-1831, 1994
21. Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Van Lieshout EJ, Wieling W: Assessment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceding rest. *J Appl Physiol* 68:147-53, 1990
22. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 42:1050-1065, 2003
23. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, Sakata S, Yamada A, Ohte N, Kawahara H: Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic hemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dialysis Transplant* 14:1480-1488, 1999
24. Chan CT, Hanly P, Gabor J, Picton P, Pierratos A, Floras JS: Impact of nocturnal hemodialysis on the variability of heart rate and duration of hypoxemia during sleep. *Kidney Int* 65:661-665, 2004
25. Hathaway DK, Cashion AK, Milstead EJ, Winsett RP, Cowan PA, Wicks MN, Gaber AO: Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 32:221-229, 1998
26. Vita G, Bellinghieri G, Trusso A, Costantino G, Santoro D, Monteleone F, Messina C, Savica V: Uraemic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 56:232-237, 1999

27. Boulos M, Barron S, Nicolski E, Markiewicz W : Power spectral analysis of heart rate variability during upright tilt test: a comparison of patients with syncope and normal subjects. *Cardiology* 87(1):28-32, 1996
28. Oliveira MM, da Silva N, Timóteo AT, Feliciano J, Silva S, Xavier R, Rocha I, Silva-Carvalho L, Ferreira R: Alterations in autonomic response head-up tilt testing in paroxysmal atrial fibrillation patients: a wavelet analysis. *Rev Port Cardiol* 28(3):243-57, 2009
29. Nakagawa M, Takahashi N, Ooie T, Yufu K, Hara M, Watanabe M, Nobe S, Yonemochi H, Katsuragi I, Okeda T, Sakata T, Saikawa T: Development of a new method for assessing the cardiac baroreflex: response to downward tilting in patients with diabetes mellitus. *Heart* 86(6):643-8, 2001
30. Mancia G, Grassi G, Ferrari AU. Reflex control of the circulation in experimental and human hypertension, in *Handbook of Hypertension (Vol 17)*, eds. Zanchetti A, Mancia G. Elsevier Science: Amsterdam, Netherlands pp 168–601, 1997
31. Huikuri HV, Yitalo A, Pikkujamsa SM, Ikäheimo MJ, Airaksinen KEJ, Rantala AO, Lilia M, Kesäniemi YA: Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 77:1073-77, 1996
32. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukuda T, Okino K, Yamamoto N, Nakamura N, Yoshikawa T, Takahaschi H, Ono T: Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19(10):2532-2538, 2004
33. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL: Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 71: 31–38, 2007
34. London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, London AM, Llach F: Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 32:900–907, 1987
35. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56:383-392, 1999
36. Strózecki P, Adamowicz A, Nartowicz, Odrowaz-Sypniewska G, Włodarczyk Z, Manitius J: Parathormon, calcium, phosphorus and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Ren Fail* 23:115-126, 2001
37. Polak G, Strozecki P, Grzesk G, Manitius J, Grabczewska Z, Przyby R: Effect of parathormone on heart rate variability in hemodialysis patients. *Auton Neurosci* 115(1-2):94-8, 2004

Resumo expandido publicado no Heart Rhythm, 2009; vol. 6, issue 55:1367.

## **DEPRESSED CARDIAC AUTONOMIC MODULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON CONSERVATIVE TREATMENT: DIAGNOSIS ELICITED BY SPECTRAL ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY UPON HEAD-UP TILT TEST**

Hélio L. Brito Jr., MD, PhD, Carlos A. Oliveira, MD, Michel I. Brito, MD, Felipe G. Oliveira, Marcus G. Bastos, MD, PhD, Rogério B. Paula, MD, PhD Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

### **Introduction:**

Patients with chronic kidney disease (CKD) are considered of high risk for cardiovascular disease (CVD) which represents the major cause of death in dialysis patients. In fact, most patients with CKD will die of CVD before reaching end-stage kidney disease. Sudden cardiac death (SCD) was 7% per year in US dialysis patients in 2002. CVD prevention in this patient population should begin by determining which traditional and non-traditional CVD risk factors are responsible for that excess risk.

Several risk factors have been enrolled for the special vulnerability of dialysis patients to SCD: obstructive coronary artery disease, lower tolerance to myocardial ischemia (fibrosis and hypertrophy), acute electrolyte shifts in hemodialysis patients and derangements in autonomic function. Sympathetic overactivity has been suggested as an important mechanism in dialysis patients. However, few studies have assessed the role of cardiac autonomic function in patients with CKD not yet in dialysis (conservative treatment).

The aim of this study was to assess the cardiac autonomic modulation in CKD patients on conservative treatment compared to healthy controls (C).

**Methods:**

Twenty-five CKD patients (stages 3-5, not yet on dialysis) and 14 healthy controls (C) were evaluated (Tables I and II).

All subjects underwent continuous heart rhythm monitoring and spectral analysis of heart rate variability (HRV) in supine and 70° head-up position (tilt test, Figure 1).

A special *holter* software using fast Fourier transformation was used to assess HRV. Low-frequency (LFnu) and high-frequency (HFnu) spectral power were used to estimate the sympathetic and parasympathetic activities, respectively. LFnu/HFnu ratio was used to assess the sympathovagal balance. These variables were compared between CKD and C groups.

Patients with coronary artery disease, diabetes, stroke, neurologic disease, connective tissue disease, heart failure and in renal replacement therapy were excluded. All medications were interrupted 5 half-lives before the study.

Mann-Whitney test was used for the comparison of non-parametric measures and Wilcoxon test for the LF/HF ratio. Statistical significance was considered when  $p$  value was  $< .05$ . Statistical Package for Social Sciences, v.16, was used for the analysis.

**Results:**

The table below summarizes the results. In the supine position there were no significant differences between CKD and C groups. However upon head-up stress test significant differences were elicited: LFnu was lower, HFnu was higher and LFnu/HFnu ratio was lower in CKD patients. There was a significant increase in LFnu/HFnu ratio from supine to head-up position in both groups (Figure 2), however these changes were significantly lower in CKD patients as compared to C.

<b>Variable</b>	<b>Controls (n= 14)</b>	<b>CKD Patients (n= 25)</b>	<b>P</b>
	<b>Supine</b>		
<b>Low-frequency (nu)</b>	70.6±13.7	63.2±17.6	.331
<b>High-frequency(nu)</b>	29.6±13.6	36.8±17.6	.377
<b>LF/HF ratio</b>	3.5±3.1	2.3±1.5	.361
	<b>Head-up</b>		
<b>Low-frequency (nu)</b>	84.5±8.1	73.5±13.0	.001
<b>High-frequency(nu)</b>	15.4±8.1	26.5±13.0	.001
<b>LF/HF ratio</b>	7.9±5.6	3.3±1.3	.001

### **Conclusions:**

1- CKD patients not yet in dialysis presented significantly decreased cardiac autonomic modulation (LF/HF ratio) compared to controls which was elicited only during head-up tilt stress.

2- Differently from previous publications, sympathetic activity was lower and parasympathetic activity was higher in CKD patients compared to controls.

**Pôster apresentado no 25º Congresso Brasileiro de Arritmias Cardíacas, 2008, Salvador, BA.**

**“Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo em Pacientes Renais Crônicos Através do Estresse Postural Passivo e Análise Espectral”**

Autores:Oliveira,CA;Oliveira,FG;Coelho,AF;Casali,TG;Bignoto,TC;Júnior,HLB;De Paula,RB.

Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia – NIEPEN e Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário. Universidade Federal de Juiz de Fora.

**Objetivo:** Comparar a modulação autonômica cardíaca de pacientes renais crônicos (RC) em tratamento conservador com voluntários saudáveis (VS).

**Casuística e Métodos:** Foram avaliados 25 RC e 14 VS com médias de idade de  $56,5 \pm 12,5$  e  $54,5 \pm 10,3$  anos, respectivamente. Todos os indivíduos foram submetidos a monitorização contínua do eletrocardiograma (ECG) durante 20 minutos em decúbito dorsal (pré-inclinado) e por mais 20 minutos após estresse postural passivo a  $70^\circ$  (teste de inclinação). Utilizou-se um gravador de ECG dinâmico (Holter) para o registro contínuo do ritmo cardíaco. Avaliou-se a modulação autonômica cardíaca através da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca. Foram analisadas as variáveis LFnu (baixa frequência) e HFnu (alta frequência), indicativas da modulação simpática e parassimpática, respectivamente; assim como a razão LFnu/HFnu, indicadora do balanço simpático-vagal. Estas variáveis foram comparadas entre os dois grupos ao final dos estágios pré-inclinado e inclinado.

**Resultados:** Na tabela I encontram-se as variáveis analisadas nos dois grupos. No estágio pré-inclinado não foram observadas diferenças significativas entre os grupos RC e VS. Entretanto, após a inclinação observou-se menor LFnu (atividade simpática), maior HFnu (atividade parassimpática) e menor relação LFnu/HFnu no grupo RC quando comparado ao grupo VS.

**Conclusão:** Os pacientes renais crônicos quando submetidos ao estresse postural passivo apresentam menor ativação do sistema nervoso autônomo que o grupo controle, indicando alterações na modulação autonômica cardíaca neste grupo de pacientes.

Variável	RC	VS	P
	<b>Pré-inclinado</b>		
<b>LF nu</b>	63,2 ±17,6	70,6±13,7	0,331
<b>HF nu</b>	36,8±17,6	29,6±13,6	0,377
<b>LF nu/HF nu</b>	2,3±1,5	3,5±3,1	0,361
	<b>Inclinado</b>		
<b>LF nu</b>	73,5±13,0	84,5±8,1	0,001
<b>HF nu</b>	26,5±13,0	15,4±8,1	0,001
<b>LF nu/HF nu</b>	3,3±1,3	7,9±5,6	0,001

**Pôster apresentado no XXIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, 2008,  
Curitiba, PR.**

**“Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo em Pacientes Renais Crônicos em  
Tratamento Conservador”**

Autores: Oliveira,CA; Oliveira,FG; Coelho,AF; Casali,TG; Bignoto,TC; Júnior,HLB;  
De Paula,RB.

Universidade Federal de Juiz de Fora; Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisa  
em Nefrologia.

**Objetivo:** Comparar a modulação autonômica cardíaca de pacientes renais crônicos (RC) em tratamento conservador com voluntários saudáveis (CON).

**Casuística e Métodos:** Foram avaliados 25 RC e 14 CON com médias de idade de  $56,5 \pm 12,5$  e  $54,5 \pm 10,3$  anos, respectivamente. Todos os indivíduos foram submetidos a monitorização do ritmo cardíaco por meio de Holter durante 20 minutos em decúbito dorsal (pré-inclinado) e por mais 20 minutos após estresse postural passivo a  $70^\circ$  (teste de inclinação). A variabilidade da frequência cardíaca foi avaliada pela análise espectral usando-se a transformada rápida de Fourier. Foram analisadas as variáveis LFnu (low frequency) e HFnu (high frequency) indicativas da modulação simpática e parassimpática, respectivamente; e a razão LF/HF, indicadora do balanço simpático-vagal. Estas variáveis foram comparadas entre os 2 grupos, ao final dos estágios pré-inclinado e inclinado.

**Resultados:** Na tabela I podem ser vistas as variáveis avaliadas nos dois grupos. No estágio pré-inclinado não foram observadas diferenças significativas entre os grupos RC e o grupo CON. Entretanto, após a inclinação observou-se menor LFnu (atividade simpática), maior HFnu (atividade parassimpática) e menor relação LFnu/HFnu no grupo RC quando comparado ao grupo CON.

**Conclusão:** Pacientes renais crônicos em tratamento conservador, quando submetidos ao estresse postural passivo apresentam menor ativação do sistema nervoso autônomo que o grupo controle, indicando comprometimento modulação autonômica cardíaca.

Variável	RC	VS	P
	<b>Pré-inclinado</b>		
<b>LF nu</b>	63,2 ±17,6	70,6±13,7	0,331
<b>HF nu</b>	36,8±17,6	29,6±13,6	0,377
<b>LF nu/HF nu</b>	2,3±1,5	3,5±3,1	0,361
	<b>Inclinado</b>		
<b>LF nu</b>	73,5±13,0	84,5±8,1	0,001
<b>HF nu</b>	26,5±13,0	15,4±8,1	0,001
<b>LF nu/HF nu</b>	3,3±1,3	7,9±5,6	0,001

## Pôster apresentado no VIII Congresso Mineiro de Nefrologia, 2009. Ouro Preto-MG



### •DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR: DIAGNÓSTICO REALIZADO PELA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA ATRAVÉS DO HOLTER ESPECTRAL APÓS ESTRESS POSTURAL PASSIVO



Oliveira, CA; Oliveira,FG; Casali,TG; Bignoto,TC; Coelho,AF;  
Júnior,HLB; de Paula,RB

Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia – NIEPEN e Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário. Universidade Federal de Juiz de Fora

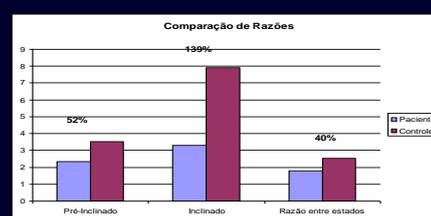
**Objetivo:** Comparar a modulação autonômica cardíaca de pacientes renais crônicos (RC) em tratamento conservador com voluntários saudáveis (VS).

**Casística e Métodos:** Foram avaliados 25 RC e 14 VS com médias de idade de  $56,5 \pm 12,5$  e  $54,5 \pm 10,3$  anos, respectivamente. Todos os indivíduos foram submetidos a monitorização contínua do eletrocardiograma (ECG) durante 20 minutos em decúbito dorsal (pré-inclinado) e por mais 20 minutos após estresse postural passivo a  $70^\circ$  (teste de inclinação). Utilizou-se um gravador de ECG dinâmico (Holter) para o registro contínuo do ritmo cardíaco. Avaliou-se a modulação autonômica cardíaca através da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca. Foram analisadas as variáveis LFnu (baixa frequência) e HFnu (alta frequência), indicativas da modulação simpática e parassimpática, respectivamente; assim como a razão LFnu/HFnu, indicadora do balanço simpático-vagal. Estas variáveis foram comparadas entre os dois grupos ao final dos estágios pré-inclinado e inclinado.

**Resultados:** Na tabela I encontram-se as variáveis analisadas nos dois grupos. No estágio pré-inclinado não foram observadas diferenças significativas entre os grupos RC e VS. Entretanto, após a inclinação observou-se menor LFnu (atividade simpática), maior HFnu (atividade parassimpática) e menor relação LFnu/HFnu no grupo RC quando comparado ao grupo VS.

**Conclusão:** Os pacientes renais crônicos quando submetidos ao estresse postural passivo apresentam menor ativação do sistema nervoso autônomo que o grupo controle, indicando alterações na modulação autonômica cardíaca neste grupo de pacientes.

Variável	RC	VS		p
		Pré-inclinado	Inclinado	
LF nu	63,2 ±17,6	70,6±13,7		0,331
HF nu	36,8±17,6	29,6±13,6		0,377
LF nu/HF nu	2,3±1,5	3,5±3,1		0,361
LF nu	73,5±13,0	84,5±8,1		0,001
HF nu	26,5±13,0	15,4±8,1		0,001
LF nu/HF nu	3,3±1,3	7,9±5,6		0,001



## [SA-PO2864] Decreased Heart Variability in Patients with Chronic Renal Failure on Conservative Treatment

**Objective:** To compare the cardiac autonomic modulation of patients with chronic kidney disease (CKD) under conservative treatment to normal subjects.

**Patients and Methods:** Twenty five CKD patients were compared to fourteen normal subjects were, respectively, 56,5 + 12,5 and 54,5 + 10,3 years old. All subjects were submitted to cardiac monitorization (Holter electrocardiogram) for 20 minutes in both supine position and after a 70° head up passive postural stress. Heart rate variability was evaluated through spectral analysis using the fast Fourier transformation. LFnu (low frequency) and HFnu (high frequency) were used respectively, to estimate the sympathetic and parasympathetic activities. The ratio of low-to high-frequency power was also calculated (LF/HF ratio). These variables were compared between the CKD and CON groups, and the end of the rest and tilt periods.

**Results:** As can be seen below, during the rest period, we did not see any statistical differences between CKD and CON groups. However after the inclination LFFu was lower, HFnu higher and LF/HF ratio was lower in CKD when compared to CON group. These data suggest lower heart rate variability in CKD group when compared to normal subjects.

Variable	Controls (n= 25)	CKD Patients (n= 25)	p
	<b>Supine position</b>	<b>Supine position</b>	
Low frequency (nu)	70.6±3.7	63.2±7.6	0.331
High frequency(nu)	29.6±3.6	36.8±7.6	0.377
LF/HF ratio	3.5±3.1	2.3±1.5	0.361
	<b>Head up*</b>	<b>Head up*</b>	
Low frequency (nu)	84.5±8.1	73.5±3.0	0.001
High frequency (nu)	15.4±8.1	26.5±3.0	0.001
LF/HF ratio	7.9±5.6	3.3±1.3	0.001

**Conclusions:** CKD patients under conservative treatment submitted to postural stress, have decreased heart rate variability, when compared to normal subjects.

### [SA-PO2864] Decreased Heart Variability in Patients with Chronic Renal Failure on Conservative Treatment

**Objective:** To compare the cardiac autonomic modulation of patients with chronic kidney disease (CKD) under conservative treatment to normal subjects.

**Patients and Methods:** Twenty five CKD patients were compared to fourteen normal subjects were, respectively, 56,5 + 12,5 and 54,5 + 10,3 years old. All subjects were submitted to cardiac monitorization (Holter electrocardiogram) for 20 minutes in both supine position and after a 70° head up passive postural stress. Heart rate variability was evaluated through spectral analysis using the fast Fourier transformation. LFnu (low frequency) and HFnu (high frequency) were used respectively, to estimate the sympathetic and parasympathetic activities. The ratio of low-to high-frequency power was also calculated (LF/HF ratio). These variables were compared between the CKD and CON groups, and the end of the rest and tilt periods.

**Results:** As can be seen below, during the rest period, we did not see any statistical differences between CKD and CON groups. However after the inclination LFFu was lower, HFnu higher and LF/HF ratio was lower in CKD when compared to CON group. These data suggest lower heart rate variability in CKD group when compared to normal subjects.

Variable	Controls (n= 25)	CKD Patients (n= 25)	p
	<b>Supine position</b>	<b>Supine position</b>	
Low frequency (nu)	70.6±3.7	63.2±7.6	0.331
High frequency(nu)	29.6±3.6	36.8±7.6	0.377
LF/HF ratio	3.5±3.1	2.3±1.5	0.361
	<b>Head up*</b>	<b>Head up*</b>	
Low frequency (nu)	84.5±8.1	73.5±3.0	0.001
High frequency (nu)	15.4±8.1	26.5±3.0	0.001
LF/HF ratio	7.9±5.6	3.3±1.3	0.001

**Conclusions:** CKD patients under conservative treatment submitted to postural stress, have decreased heart rate variability, when compared to normal subjects.

## Pôster apresentado no Heart Rhythm 2009: 30th Annual Scientific Sessions of the Heart Rhythm Society, Boston, MA - USA..

### DEPRESSED CARDIAC AUTONOMIC MODULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON CONSERVATIVE TREATMENT: DIAGNOSIS ELICITED BY SPECTRAL ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY UPON HEAD-UP TILT TEST

Hélio L. Brito Jr., MD, PhD, Carlos A. Oliveira, MD, Michel I. Brito, MD, Felipe G. Oliveira, Marcus G. Bastos, MD, PhD, Rogério B. Paula, MD, PhD

Federal University of Juiz de Fora, Brazil



#6855  
V/POST 05

#### Introduction

Patients with chronic kidney disease (CKD) are considered at high risk for cardiovascular disease (CVD) which represents the major cause of death in dialysis patients. In fact, most patients with CKD will die of CVD before reaching end-stage kidney disease. Sudden cardiac death (SCD) was 7% per year in US dialysis patients in 2002. CVD prevention in the patient population should begin by determining which traditional and non-traditional CVD risk factors are responsible for that excess risk.

Several risk factors have been enrolled for the spectral autovariability of dialysis patients to SCD: obstructive coronary artery disease, lower tolerance to myocardial ischemia (hypoxia and hypertrophy), acute electrolyte shifts and derangements in autonomic function. Sympathetic activity has been suggested as an important mechanism in dialysis patients; however few studies have assessed the role of cardiac autonomic function in patients with CKD not yet in dialysis (conservative treatment).

The aim of this study was to assess the cardiac autonomic modulation in CKD patients on conservative treatment compared to healthy controls (C).

#### Table I: CKD Patients (Stage 3-5, not yet on dialysis) (n=22)

Age (yr)	52.7±12.2	LDL-C (mg/dL)	192.6±70.0
Male (%)	100	CRP (mg/L)	10.7±6.0
SBP (mmHg)	134.9	TC (mg/dL)	210.0±70.0
DBP (mmHg)	87.0±10.0	Car-PD4 (mmHg)	14.1
SBP/DBP (mmHg)	1.55±0.2	HR (b/min)	104.1
HR (b/min)	67.0±10.0	Total (b/min)	202.6±20.0
LV (mm)	119.7±12.0	LV (mm)	112.6±10.0
CRP (mg/L)	11.0±5.0	LV (mm)	116.6±11.0
LDL-C (mg/dL)	10.7±6.0	TC (mg/dL)	170.7±15.0
Car-PD4 (mmHg)	14.1	SBP/DBP (mmHg)	1.41±0.2
HR (b/min)	104.1		
Total (b/min)	202.6±20.0		

#### Table II: CKD Patients (Stage 3-5, not yet on dialysis) (n=15)

Age (yr)	52.7±12.2	LDL-C (mg/dL)	192.6±70.0
Male (%)	100	CRP (mg/L)	10.7±6.0
SBP (mmHg)	134.9	TC (mg/dL)	210.0±70.0
DBP (mmHg)	87.0±10.0	Car-PD4 (mmHg)	14.1
SBP/DBP (mmHg)	1.55±0.2	HR (b/min)	104.1
HR (b/min)	67.0±10.0	Total (b/min)	202.6±20.0
LV (mm)	119.7±12.0	LV (mm)	112.6±10.0
CRP (mg/L)	11.0±5.0	LV (mm)	116.6±11.0
LDL-C (mg/dL)	10.7±6.0	TC (mg/dL)	170.7±15.0
Car-PD4 (mmHg)	14.1	SBP/DBP (mmHg)	1.41±0.2
HR (b/min)	104.1		
Total (b/min)	202.6±20.0		

#### Results

The table below summarizes the results. In the supine position there were no significant differences between CKD and C groups. However upon head-up there was significant differences with alcohol. CKD was lower, CKD was higher and CKD/HR ratio was lower in CKD patients. There was a significant increase in CKD/HR ratio from supine to head-up position in both groups (Figure 2), however these changes were significantly lower in CKD patients as compared to C.

Variable	CKD (n=15)	CKD Patients (n=22)	p
Supine			
HR (b/min)	70.6±10.7	62.2±7.6	.201
HR/HR (b/min)	29.6±10.6	29.6±7.6	.277
LT/HR (b/min)	2.2±1.1	2.2±1.2	.201
HEAD-UP			
HR (b/min)	84.5±9.1	73.2±10.0	.001
HR/HR (b/min)	12.4±1.1	26.2±10.0	.001
LT/HR (b/min)	7.6±2.0	2.2±1.2	.001

#### Methods

Twenty-five CKD patients (stage 3-5, not yet on dialysis) and 14 healthy controls (C) were assessed (Table I and II).

All subjects underwent continuous heart rhythm monitoring and spectral analysis of heart rate variability (HRV) in supine and 70° head-up position (Figure 1).

A special software using fast Fourier transformation was used to analyze HRV. Low-frequency (LF) and high-frequency (HF) spectra power were used to estimate the sympathetic and parasympathetic activities, respectively. LF/HF ratio was used to assess the sympathetic balance. These variables were compared between CKD and C groups.

Patients with coronary artery disease, diabetes, stroke, hypertension, congestive heart failure, heart failure and in which replacement therapy were excluded. All medications were interrupted 2 half-lives before the study.

Mann-Whitney test was used for the comparison of non-parametric maximum and minimum for the LF/HF ratio. Statistical significance was considered when p value was <0.05. SPSS v.10 was used for the analysis.




#### Conclusions

- 1- CKD patients not yet in dialysis presented significantly decreased cardiac autonomic modulation (LF/HF ratio) which was elicited during head-up tilt stress.
- 2- Significant increase in LF/HF ratio from supine to head-up position in both groups, however these changes were significantly lower in CKD patients as compared to C.

**Quadro 1 Dados demográficos do grupo DRC**

Pacientes	Prontuário	Idade	Sexo	Raça	Peso	Altura	IMC	Cintura Abdominal	Etiologia DRC	Estágio DRC	Tempo HAS (anos)	Tabagismo	HAS
LCL	1	36	M	B	83,4	1,69	29,2	96	DRPA	5	10	Não	Sim
MGM	2	57	M	N	102,8	1,68	36,0	86	Indeterminada	3	4	Não	Sim
WGC	3	80	M	N	60,0	1,67	21,5	86	Indeterminada	4	10	Não	Sim
MCR	4	56	F	B	56,0	1,49	25,2	89	HAS	4	5	Não	Sim
JGRR	5	56	F	P	74,0	1,60	28,9	97	GNC	4	18	Não	Sim
SFF	6	42	M	B	88,3	1,55	36,7	101	Nefrolitíase	3	4	Não	Sim
JAR	7	47	M	N	92,4	1,63	34,7	118	HAS	4	5	Não	Sim
RMC	8	69	M	B	93,1	1,75	30,4	114	GNC	3	10	Não	Sim
MHAF	9	68	F	P	39,8	1,48	18,1	83	GNC	5	10	Não	Sim
DAP	10	52	M	B	65,7	1,70	22,7	82	Indeterminada	3	12	Não	Sim
NDSP	11	46	M	B	143,9	1,75	46,9	130	GNC	4	27	Não	Sim
ASS	12	48	F	N	65,0	1,52	28,1	90	Pielonefrite	3	21	Não	Sim
MRL	13	65	M	B	79,9	1,69	27,9	99	DRPA	5	20	Não	Sim
GDF	14	77	F	B	62,2	1,58	24,9	91	HAS	3	24	Não	Sim
ETM	15	48	F	B	51,0	1,49	23,0	73	Nefrolitíase	3	1	Não	Sim
AO	16	58	F	B	47,0	1,55	19,6	78	DRPA	3	16	Não	Sim
TTN	17	52	M	B	85,0	1,80	26,2	104	Nefrolitíase	5	21	Não	Sim
CRS	18	44	M	P	67,0	1,69	23,5	89	HAS	3	5	Não	Sim
CFO	19	42	F	B	60,0	1,55	25,0	74	Pielonefrite	3	2	Não	Sim
JMFM	20	60	M	B	55,0	1,50	24,4	88	HAS	4	10	Não	Sim
JAC	21	77	M	B	62,0	1,64	23,1	87	Indeterminada	4	2	Não	Sim
EMRC	22	67	F	B	46,0	1,58	18,4	79	HAS	3	5	Não	Sim
MLO	23	67	F	B	73,0	1,48	33,3	106	HAS	5	17	Não	Sim
ACSR	24	42	M	B	90,0	1,77	28,7	108	GNC	4	5	Não	Sim
AECA	25	59	F	B	57,0	1,58	22,8	90	DRPA	4	8	Não	Sim
CEM	26	32	M	B	32,0	1,75	10,4	97	Indeterminada	4	6	Não	Sim
JLP	27	58	M	B	71,0	1,66	25,8	99	DRPA	4	5	Não	Sim
EP	28	67	F	B	60,0	1,57	24,3	91	Nefrolitíase	5	8	Não	Sim
DOP	29	61	M	B	97,0	1,81	29,6	108	Indeterminada	5	6	Não	Sim
MGFS	30	53	F	B	50,0	1,66	18,1	69	Indeterminada	5	5	Não	Sim
KGS	31	37	F	B	56,0	1,56	23,0	71	Indeterminada	5	5	Não	Sim
NS	32	71	M	B	75,0	1,65	27,5	89	HAS	5	10	Não	Sim
Média		56,0	-	-	70,0	1,60	26,2	92,6	-	-	9,9	-	-
Desvio Padrão		12,6	-	-	22,1	0,1	6,7	14,0	-	-	7,0	-	-

IMC = índice de massa corporal; DRC = doença renal crônica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DRPA = doença renal policística do adulto; GNC = glomerulonefrite crônica; M = masculino; F = feminino; N = negra; B = branca; P = parda.

FONTE: OLIVEIRA, 2010

**Quadro 2 Dados laboratoriais do grupo DRC**

Pacientes	Prontuário	Creatinina	Uréia	Hemoglobina	Potássio	Cálcio	Fósforo	Produto Ca x P	Paratormônio
LCL	1	4,7	102	13,0	4,0	9,4	7,9	74,2	751
MGM	2	1,7	40	15,1	3,8	10,1	3,5	35,3	70
WGC	3	2,8	83	13,1	3,9	10,2	4,2	42,8	67
MCR	4	2,2	80	13,4	3,6	8,4	4,4	36,9	344
JGRR	5	2,3	83	11,7	4,9	10,0	3,9	39,0	150
SFF	6	1,7	41	14,8	4,1	10,8	5,1	55,1	72
JAR	7	3,6	88	15,4	5,1	9,9	4,3	42,6	155
RMC	8	2,3	67	13,8	4,3	8,7	3,9	33,9	100
MHAF	9	5,8	139	11,5	6,0	10,0	5,5	55,0	648
DAP	10	2,0	37	16,4	4,2	10,0	2,9	29,2	100
NDSP	11	2,8	62	13,2	4,2	8,0	4,3	34,4	150
ASS	12	1,7	38	12,9	4,4	9,8	3,5	34,3	130
MRL	13	4,5	120	14,8	4,2	10,0	4,2	42,0	200
GDF	14	1,2	60	12,2	4,4	10,0	2,5	25,0	100
ETM	15	1,4	34	12,3	4,4	8,8	4,1	36,0	103
AO	16	1,3	81	13,1	4,7	10,5	3,7	38,8	56
TTN	17	6,5	105	13,9	4,3	10,3	3,1	31,9	306
CRS	18	2,5	54	14,9	4,4	9,5	4,9	46,5	100
CFO	19	1,8	35	14,4	4,4	10,6	3,6	38,1	100
JMFM	20	3,8	104	13,6	4,3	10,2	3,0	30,6	92
JAC	21	2,3	75	12,4	4,5	9,7	2,8	27,1	37
EMRC	22	1,7	75	12,2	4,1	12,5	3,5	43,7	150
MLO	23	3,4	155	12,0	5,0	8,1	4,3	34,8	593
ACSR	24	2,9	68	14,0	5,1	8,9	5,2	46,3	72
AECA	25	2,4	72	15,0	4,9	10,9	5,5	59,9	213
CEM	26	4,1	22	12,9	5,0	10,1	3,7	37,3	150
JLP	27	3,8	20	10,4	5,1	8,4	3,5	29,4	218
EP	28	4,4	68	10,9	5,4	10,6	4,0	42,4	123
DOP	29	4,7	99	11,8	5,0	9,2	5,0	46,0	150
MGFS	30	3,6	137	11,8	3,7	10,2	4,3	43,8	150
KGS	31	4,5	85	11,3	3,7	8,4	5,9	49,5	813
NS	32	4,4	100	12,5	5,1	11,0	6,2	68,2	400
Média		3,1	75,9	13,1	4,5	9,8	4,3	41,6	214,5
Desvio Padrão		1,3	34,0	1,4	0,5	1,0	1,1	11,3	205,9

DRC= doença renal crônica; Ca = Cálcio; P = Fósforo.

FONTE: OLIVEIRA, 2010

**Quadro 3 Dados laboratoriais do grupo DRC**

Pacientes	Prontuário	Ácido Úrico	Colesterol Total	HDL	Triglicérides	LDL	Glicemia	Clearance Calculado da Creatinina (MDRD)
LCL	1	7,8	200	42	115	135	84	15
MGM	2	8,7	158	36	237	75	103	54
WGC	3	7,6	166	58	172	74	100	28
MCR	4	5,4	186	74	81	96	90	25
JGRR	5	8,6	201	38	138	135	81	28
SFF	6	5,8	207	35	213	129	92	47
JAR	7	11,3	281	35	315	183	90	24
RMC	8	7,6	170	34	143	108	97	30
MHAF	9	5,0	187	74	203	72	92	9
DAP	10	5,9	207	40	86	150	100	37
NDSP	11	7,8	180	40	141	112	116	26
ASS	12	7,4	152	49	103	93	86	41
MRL	13	9,8	121	28	153	62	81	14
GDF	14	5,0	189	45	216	101	81	46
ETM	15	5,4	181	54	170	93	95	43
AO	16	4,7	193	56	156	105	84	45
TTN	17	4,6	238	58	262	128	79	10
CRS	18	7,8	187	30	93	139	99	36
CFO	19	7,0	181	51	67	116	74	33
JMFM	20	4,8	167	33	138	111	93	17
JAC	21	7,8	149	40	133	83	91	29
EMRC	22	6,2	156	43	157	82	81	32
MLO	23	8,0	206	30	123	151	80	14
ACSR	24	9,0	359	47	334	245	89	25
AECA	25	9,4	224	41	330	117	111	22
CEM	26	6,7	187	37	250	100	80	18
JLP	27	4,7	155	34	82	105	90	17
EP	28	8,0	200	30	200	130	75	11
DOP	29	7,0	165	47	110	96	85	14
MGFS	30	7,2	211	67	88	126	100	14
KGS	31	7,0	167	26	200	101	68	12
NS	32	5,4	167	34	246	84	103	14
Média		7,0	190,6	43,3	170,5	113,7	89,7	26
Desvio Padrão		1,7	42,8	12,7	74,2	35,8	10,8	12,5

DRC=doença renal crônica; HDL = *high density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidade); LDL = *low density lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade); MDRD = modification diet in renal diseases.

FONTE: OLIVEIRA, 2010

**Quadro 4 Valores pressóricos , dados ecocardiográficos e frequência cardíaca do grupo DRC**

Pacientes	Prontuário	Ecodoppler	Espessura septo	Espessura parede posterior	IMVE	PA sistólica TPP (deitado)	PA diastólica TPP (deitado)	Frequência Cardíaca TPP (deitado)	PA sistólica TPP (inclinado)	PA diastólica TPP (inclinado)	Frequência Cardíaca TPP (inclinado)
LCL	1	HVE	12	12	131,59	180	100	55	150	100	60
MGM	2	HVE	14	14	148,28	170	100	75	160	110	80
WGC	3	HVE	12	12	122,51	170	90	100	170	90	101
MCR	4	HVE	12	12	148,39	140	90	84	140	80	82
JGRR	5	HVE	12	12	136,24	130	90	79	120	80	78
SFF	6	HVE	12	12	120,30	190	120	57	180	130	58
JAR	7	HVE	14	14	207,52	200	140	79	180	134	80
RMC	8	HVE	12	12	140,23	150	90	72	130	90	70
MHAF	9	AR	10	10	150,02	130	80	75	130	80	82
DAP	10	HVE	12	12	150,50	148	90	66	120	90	72
NDSP	11	HVE	12	12	96,82	190	130	73	170	130	75
ASS	12	Normal	08	08	86,05	170	120	87	174	120	90
MRL	13	HVE	12	12	210,10	180	100	54	180	100	61
GDF	14	HVE	12	12	180,89	160	80	65	160	90	65
ETM	15	Normal	10	10	80,06	108	66	67	100	64	72
AO	16	Normal	09	09	98,98	120	78	62	120	78	62
TTN	17	HVE	12	12	118,56	126	88	82	120	80	90
CRS	18	HVE	12	12	124,87	132	90	72	122	90	69
CFO	19	Normal	09	09	98,62	160	110	95	150	110	103
JMFM	20	HVE	12	12	116,03	138	90	78	130	86	77
JAC	21	Normal	09	09	120,00	120	80	50	118	80	43
EMRC	22	HVE	12	12	130,00	150	90	78	150	90	84
MLO	23	Normal	09	09	163,18	140	88	57	130	80	58
ACSR	24	HVE	12	12	131,37	120	80	62	120	86	55
AECA	25	AR	06	06	58,73	160	98	75	150	100	80
CEM	26	Normal	09	09	88,30	140	100	80	132	98	81
JLP	27	Normal	10	11	83,31	122	70	98	100	68	101
EP	28	Normal	09	08	89,19	170	100	71	182	106	73
DOP	29	HVE	12	12	119,20	150	100	58	150	102	61
MGFS	30	HVE	12	12	145,60	150	100	64	150	102	66
KGS	31	Normal	08	08	82,59	138	82	78	136	78	80
NS	32	HVE	14	14	224,19	156	64	64	152	80	64
Média		-	11,2	11,2	128,19	150,25	93,6	72,25	143,0	93,8	74,15
Desvio Padrão		-	1,7	1,8	39,29	23,4	17,0	12,61	23,6	17,5	13,98

DRC= doença renal crônica; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; PA = pressão arterial; AR = alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; TPP = teste postural passivo.

FONTE: OLIVEIRA, 2010

**Quadro 5 Dados demográficos do grupo CON**

Paciente	Prontuário	Idade	Sexo	Raça	Peso	Altura	IMC	Cintura Abdominal	Tabagismo	HAS
EJCM	1	42	F	B	73	1,68	26	94	Não	Não
FSN	2	42	M	B	76	1,76	24,5	91	Não	Não
MAS	3	42	F	B	54	1,65	19,8	80	Não	Não
MOA	4	44	F	B	69	1,67	24,7	85	Não	Não
MJPM	5	69	F	B	45	1,60	17,6	73	Sim	Não
GLDC	6	55	F	B	89	1,85	26,0	100	Sim	Não
MWO	7	63	M	B	69	1,62	26,3	80	Não	Não
MLS	8	62	F	P	59	1,62	22,5	87	Não	Não
SAS	9	43	F	P	72	1,60	28,1	108	Não	Não
JMSM	10	55	M	B	72	1,64	26,8	103	Não	Não
AJB	11	59	M	B	73	1,70	25,3	94	Não	Não
GFM	12	68	M	B	76	1,67	27,3	101	Não	Não
MMS	13	70	M	B	73	1,69	25,6	97	Não	Não
VPOM	14	50	M	B	82	1,73	27,4	95	Não	Não
Média		54,8	-	-	70,1	1,70	24,5	91,7	-	-
Desvio Padrão		10,9	-	-	12,1	0,1	3,0	9,0	-	-

CON=controle; HAS = hipertensão arterial sistêmica; F = feminino; M = masculino; B= branca; P= parda; IMC=índice de massa corporal  
 FONTE: OLIVEIRA, 2010

**Quadro 6 Valores pressóricos , dados ecocardiográficos e frequência cardíaca do grupo CON**

Paciente	Prontuário	Ecodoppler	Espessura Septo	Espessura parede posterior	IMVE	PA Sistólica TPP (deitado)	PA Diastólica TPP (deitado)	Frequência Cardíaca TPP (deitado)	PA Sistólica TPP (inclinado)	PA Diastólica TPP (inclinado)	Frequência Cardíaca TPP (inclinado)
EJCM	1	Normal	10	09	88,23	130	90	78	110	88	90
FSN	2	Normal	10	10	101,21	110	60	56	100	62	62
MAS	3	Normal	09	09	94,25	130	90	76	120	80	82
MOA	4	Normal	10	10	90,20	110	80	70	108	80	83
MJPM	5	Normal	09	09	87,23	120	80	75	118	76	80
GLDC	6	Normal	10	10	80,10	120	80	51	108	80	65
MWO	7	Normal	09	09	102,30	130	90	78	116	88	81
MLS	8	AR	10	11	80,36	122	88	84	120	90	94
SAS	9	Normal	09	09	85,30	120	80	106	112	80	111
JMSM	10	Normal	09	09	94,60	114	80	62	110	78	74
AJB	11	Normal	10	10	100,30	130	90	75	130	84	88
GFM	12	Normal	09	09	104,23	112	72	50	120	70	64
MMS	13	AR	09	09	88,32	120	80	71	112	74	95
VPOM	14	Normal	11	11	96,30	136	92	82	114	86	92
Média		-	9,7	9,7	92,35	121,2	81,8	72,42	114,2	79,0	82,92
Desvio Padrão		-	0,7	0,8	7,91	8,8	9,2	14,64	7,9	7,9	13,65

CON=controle; PA = pressão arterial; AR = alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo; TPP = teste postural passivo; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo

FONTE: OLIVEIRA, 2010

**Quadro 7 Dados laboratoriais do grupo CON**

Paciente	Prontuário	Creatinina	Uréia	Hemoglobina	Potássio	Cálcio	Fósforo	Produto Ca x P	Paratormônio
EJCM	1	0,6	24	14,4	3,6	8,8	3,8	33	38
FSN	2	0,6	30	16,0	3,8	9,4	3,1	29	65
MAS	3	0,6	17	13,3	3,7	9,0	4,2	38	65
MOA	4	0,6	33	13,9	4,1	9,0	3,9	35	66
MJPM	5	0,6	35	13,4	4,2	8,0	3,1	25	66
GLDC	6	0,8	28	13,4	4,0	8,0	2,1	17	50
MWO	7	0,9	29	16,6	4,0	10,6	2,1	22	57
MLS	8	1,1	41	12,9	4,1	8,1	4,7	39	65
SAS	9	0,6	10	13,0	4,8	10,8	1,6	17	50
JMSM	10	1,1	38	15,8	5,0	9,7	4	39	10
AJB	11	1,0	20	16,0	4,9	8,9	3,7	33	66
GFM	12	0,9	25	14,0	4,0	8,0	2,8	22	30
MMS	13	1,2	32	14,5	4,1	9,4	2,8	26	65
VPOM	14	1,2	41	16,1	3,9	9,5	3,3	31	41
Média		0,9	30,3	14,5	4,15	8,8	3,5	29	52,2
Desvio Padrão		0,3	7,8	1,2	0,43	0,6	0,7	7,6	18,7

CON=controle; Ca = cálcio; P = fósforo.

FONTE: OLIVEIRA, 2010

**Quadro 8 Dados laboratoriais do grupo CON**

Paciente	Prontuário	Ácido Úrico	Colesterol Total	HDL	Triglicérides	LDL	Glicemia	Clearance Calculado da Creatinina (MDRD)
EJCM	1	7,5	204	38	102	145	98	117
FSN	2	3,2	163	35	108	106	85	157
MAS	3	3,7	191	60	101	111	85	117
MOA	4	4,6	191	61	103	109	81	115
MJPM	5	5,0	262	63	93	180	77	105
GLDC	6	3,5	180	50	100	110	80	79
MWO	7	5,4	195	59	92	117	90	91
MLS	8	4,3	253	71	173	148	110	65
SAS	9	3,5	189	68	150	91	100	141
JMSM	10	5,7	116	46	95	161	82	74
AJB	11	6,6	162	55	54	97	80	81
GFM	12	4,5	190	50	90	120	80	89
MMS	13	7,0	185	49	92	118	99	64
VPOM	14	6,5	142	34	110	103	88	68
Média		5,2	195,8	51,0	101,8	125,7	87,1	97,3
Desvio Padrão		1,5	35,9	11,6	26,7	26,3	10,0	28,9

CON= controle; HDL = *high density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidade); LDL = *low density lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade);MDRD: modification diet in renal diseases .

FONTE: OLIVEIRA, 2010

**Quadro 9 Parâmetros Laboratoriais Basais dos Grupos Estudados**

	Grupo DRC (n=32)	Grupo CON (n=14)	<i>p</i>
Creatinina mg/dL	3,1±1,	0,9±0,3	0,000
FGe (ml/min)	26,0±12,5	97,3± 28,9	0,000
Uréia mg/dL	75,9±34,0	30,3±7,8	0,000
Potássio mEq/L	4,50±0,55	4,15±0,43	NS
Cálcio mg/dL	9,8 ± 1,0	8.8 ± 0,6	0,001
Fósforo mg/dL	4,3 ± 1,1	3,5 ± 0,7	0,005
Ca x P mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	41,1±8,1	32,2±1,6	0,000
Hemoglobina g/dL	13,1 ± 1,4	14,5 ± 1,2	0,006
Ácido Úrico mg/dL	7,0 ± 1,7	5,2 ± 1,5	0,000
PTH pg/ml	214,5 ± 205,9	52,2 ± 18,7	0,000
Colesterol mg/dL	190,6 ± 42,8	195,8 ± 35,9	NS
HDL mg/dL	43,3 ± 12,7	51,0 ± 11,6	0,010
LDL mg/dL	113,7 ± 35,8	125,7 ± 26,3	NS
Triglicérides mg/dL	170,5 ± 74,2	101,8 ± 26,7	0,003
Glicemia mg/dL	89,7± 10,8	87,1 ±10,0	NS
EASPHQ	Alterado	Normal	

DRC= doença renal crônica; CON= grupo controle; produto Ca x P = produto cálcio versus fósforo; PTH=hormônio da paratireóide; HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; FGe – Filtração Glomerular estimada; alterado = presença de hematúria e/ou proteinúria.

FONTE: OLIVEIRA, 2010

**Quadro 10 Parâmetros Laboratoriais Basais dos Grupos Estudados**

	Grupo DRC (n=32)	DRC Estágio 3	DRC Estágio 4	DRC Estágio 5	Grupo CON (n=14)	<i>p</i>
Creatinina mg/dL	3,1±1,	1,8±0,5	2,9±0,7	4,5±0,9	0,9±0,3	0,000
FGe (ml/min)	26,0±12,5	40,3±7,4	23,5±4,4	12,7±2,0	97,3± 28,9	0,000
Uréia mg/dL	75,9±34,0	51±17,1	68,8±26,0	111±26,6	30,3±7,8	0,000
Potássio mEq/L	4,50±0,55	4,29±0,23	4,60±0,53	4,64±0,77	4,15±0,43	0,472
Cálcio mg/dL	9,8 ± 1,0	10,1±1,0	9,5±0,9	9,7±0,9	8.8 ± 0,6	0,001
Fósforo mg/dL	4,3 ± 1,1	3,7±0,7	4,0±0,8	4,8±1,3	3,5 ± 0,7	0,005
Ca x P mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	41,1±8,1	37,8±8,2	38,7±9,2	46,8±13,7	32,2±1,6	0,000
Hemoglobina g/dL	13,1 ± 1,4	13,8±1,4	13,1±1,4	12,3±1,2	14,5 ± 1,2	0,006
Ácido Úrico mg/dL	7,0 ± 1,7	6,5±1,2	7,5±2,0	6.9±1,5	5,2 ± 1,5	0,000
PTH pg/ml	214,5 ± 205,9	98,2±26,4	149,8±86,8	413,4±266,9	52,2 ± 18,7	0,000
Colesterol mg/dL	190,6 ± 42,8	180±19,2	205±63,7	186,2±32,5	195,8 ± 35,9	0,473
HDL mg/dL	43,3 ± 12,7	43±8,7	43,3±12,3	43,6±17,3	51,0 ± 11,6	0,010
LDL mg/dL	113,7 ± 35,8	108,2±23,4	123,7±49,5	108,5±29,7	125,7 ± 26,3	0,197
Triglicérides mg/dL	170,5 ± 74,2	149,1±57,3	192,1±97,1	170±60,5	101,8 ± 26,7	0,003
Glicemia mg/dL	89,7± 10,8	90,1±9,4	93,7±11,2	84,7±10,8	87,1 ±10,0	0,510
EASPHQ	Alterado	Alterado	Alterado	Alterado	Normal	

DRC= doença renal crônica; CON= grupo controle; produto Ca x P = produto cálcio versus fósforo; PTH:hormônio da tireóide; HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; FGe – Filtração Glomerular estimada; alterado = presença de hematúria e/ou proteinúria.

FONTE: OLIVEIRA, 2010

**Quadro 11 Dados da análise espectral do grupo DRC**

Paciente	Teste Postural Passivo Pré-Inclinado					Teste Postural Passivo Inclinado			
	Prontuário	Potência Total (msec <sup>2</sup> )	Potência LF (nu)	Potência HF (nu)	Razão LF/HF (nu)	Potência Total (msec <sup>2</sup> )	Potência LF (nu)	Potência HF (nu)	Razão LF/HF (nu)
LCL	1	2513	73,3	26,7	2,74	2349	80,5	19,5	4,12
MGM	2	5526	60,3	39,7	1,52	453	81,9	18,1	4,52
WGC	3	289	70,2	29,8	2,35	172	78,0	22,0	3,54
MCR	4	1682	82,4	17,6	4,67	1326	84,0	16,0	5,25
JGRR	5	2416	55,8	44,2	1,26	372	78,6	21,4	3,67
SFF	6	4960	71,1	28,8	2,46	3964	78,1	21,9	3,57
JAR	7	288	64,7	35,2	1,83	171	80,7	19,3	4,18
RMC	8	2027	69,0	31,0	2,22	8402	83,0	17,0	4,88
MHAF	9	2220	48,5	51,5	0,94	927	65,9	34,0	1,93
DAP	10	1904	51,9	48,1	1,08	658	75,5	24,5	3,08
NDSP	11	7556	58,3	41,7	1,40	849	69,4	30,6	2,27
ASS	12	604	58,4	41,6	1,40	743	70,9	29,1	2,43
MRL	13	1574	45,0	55,0	0,81	238	50,4	49,6	1,01
GDF	14	3109	74,9	25,1	2,98	3327	75,1	24,9	3,02
ETM	15	7700	56,1	43,9	1,27	6713	70,0	29,9	2,34
AO	16	2001	84,8	15,2	5,58	506	86,3	13,7	6,30
TTN	17	1382	68,2	31,7	2,15	80	78,4	21,6	3,62
CRS	18	1305	69,0	31,0	2,22	4243	82,9	17,1	4,84
CFO	19	316	67,8	32,2	2,10	453	78,1	21,9	3,56
JMFM	20	1094	73,3	26,7	2,74	947	81,0	19,0	4,26
JAC	21	6610	20,8	79,2	0,26	10216	42,1	57,9	0,73
EMRC	22	513	79,4	20,6	3,85	489	82,0	18,0	4,55
MLO	23	814	37,8	62,1	0,61	1282	44,9	55,1	0,81
ACSR	24	17002	57,1	42,8	1,33	6105	74,1	25,8	2,87
AECA	25	1020	60,5	39,5	1,53	796	71,1	28,9	2,46
CEM	26	1513	67,1	32,9	2,04	3964	81,6	18,4	4,42
JLP	27	2340	65,4	34,6	1,89	2852	70,5	29,5	2,38
EP	28	1454	47,6	52,4	0,91	599	54,3	45,7	1,19
DOP	29	2188	65,5	34,5	1,90	1720	66,8	33,2	2,01
MGFS	30	4117	79,1	20,9	3,79	2686	79,9	20,1	3,97
KGS	31	1720	71,4	28,6	2,50	759	74,0	26,0	2,84
NS	32	509	42,5	27,5	2,64	559	74,3	25,7	2,89
Média		2820,81	62,41	36,63	2,09	2153,75	73,25	26,73	3,23
Desvio padrão		3290,69	13,89	13,51	1,16	2559,56	11,12	11,12	1,34

DRC: doença renal crônica; msec<sup>2</sup>=milissegundos ao quadrado; LF = low frequency; HF = high frequency; nu = unidade normalizada

FONTE: OLIVEIRA, 2010

**Quadro 12 Dados da análise espectral do grupo CON**

Paciente	Teste Postural Passivo Pré-Inclinado					Teste Postural Passivo Inclinado			
	Prontuário	Potência Total (msec <sup>2</sup> )	Potência LF (nu)	Potência HF (nu)	Razão LF/HF (nu)	Potência Total (msec <sup>2</sup> )	Potência LF (nu)	Potência HF (nu)	Razão LF/HF (nu)
EJCM	1	5657	89,7	10,3	8,71	3112	95,7	4,3	22,25
FSN	2	5817	57,0	43,0	1,32	4948	67,6	32,3	2,09
MAS	3	3340	64,7	5,3	1,83	3194	80,4	19,6	4,10
MOA	4	2129	57,3	42,7	1,34	1697	83,5	16,5	5,06
MJPM	5	956	58,3	41,7	1,40	1244	75,6	24,4	3,09
GLDC	6	705	67,9	32,0	2,12	1508	89,4	10,5	8,51
MWO	7	1010	91,8	8,1	11,33	785	94,7	5,2	18,21
MLS	8	179	57,2	42,8	1,33	353	85,2	14,8	5,75
SAS	9	424	79,2	20,7	3,82	611	86,7	13,3	6,51
JMSM	10	891	71,8	28,1	2,5	2169	83,3	16,6	5,02
AJB	11	2031	79,1	20,9	3,78	1548	90,5	9,5	9,52
GFM	12	2331	79,9	23,1	3,32	1104	84,0	16,0	5,25
MMS	13	1747	63,5	36,5	1,73	731	74,4	25,6	2,90
VPOM	14	1801	84,6	15,4	5,46	1436	92,5	7,5	12,33
Média		2072,71	71,57	26,47	3,57	1745,71	84,53	15,43	7,89
Desvio Padrão		1768,79	12,45	13,62	3,03	1253,77	8,06	8,06	5,95

CON= controle; msec<sup>2</sup>=milsegundos ao quadrado; LF = low frequency ; HF = high frequency; nu = unidade normalizada

FONTE: OLIVEIRA, 2010

# 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](#)