

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA
Mestrado e Doutorado

AVALIAÇÃO DA NEUROPATIA AUTONÔMICA URÊMICA EM PACIENTES
EM HEMODIÁLISE E EM TRATAMENTO CONSERVADOR ATRAVÉS DA
ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Dissertação de Mestrado

Suzane Cristina Milech Pribbernow

Porto Alegre
2001

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA
Mestrado e Doutorado

AVALIAÇÃO DA NEUROPATIA AUTONÔMICA URÊMICA EM PACIENTES
EM HEMODIÁLISE E EM TRATAMENTO CONSERVADOR ATRAVÉS DA
ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Suzane Cristina Milech Pribbernow

Dissertação de Mestrado apresentada como
requisito para obtenção do título de Mestre
em Ciências Médicas: Nefrologia

Orientador:
Prof. Dr. Luiz Felipe S. Gonçalves

Porto Alegre
2001

AGRADECIMENTOS

Ao Curso de Pós-Graduação em Medicina – Nefrologia, ao Serviço de Nefrologia e a todos que o integram, pela oportunidade de realizar este trabalho e pela sua contribuição para a minha formação profissional.

Ao Dr. César Costa, modelo de médico e ser humano.

Ao Dr. Luiz Felipe S. Gonçalves pelo apoio e crítica inestimáveis.

Ao Dr. Ruy Moraes Filho pela orientação e apoio ao me conduzir por esta nova área do conhecimento médico.

Ao físico Elton Ferlin, Chefe da Unidade de Engenharia Biomédica pelo zelo e apoio solícito.

À Dr.^a Sílvia Rigon por sua dedicação e rigor científico, pois sem sua participação este trabalho não seria possível.

À Enfermagem de Nefrologia, parte essencial da equipe de cuidados ao paciente em hemodiálise, por sua colaboração valiosa.

Aos pacientes, razão maior deste trabalho.

A Ricardo Müller, presente nos momentos difíceis desta jornada, por seu apoio, generosidade e carinho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE GRÁFICOS.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. Insuficiência Renal Crônica.....	11
1.1.1. Toxinas Urêmicas.....	12
1.1.2. Evolução e Tratamento.....	14
1.1.3. Anemia.....	18
1.2. Neuropatia Autonômica Urêmica.....	20
1.2.1. Controle Autonômico da Frequência Cardíaca.....	25
1.2.2. Métodos de Avaliação.....	29
1.2.2.1. Testes Autonômicos Cardiovasculares.....	29
1.2.2.2. Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	30
1.2.2.2.1. Efeito das Drogas sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	36
1.3. Objetivos.....	37
1.3.1. Objetivo Geral.....	37
1.3.2. Objetivos Específicos.....	37

2. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS.....	38
2.1. Pacientes.....	38
2.2. Material e Métodos.....	40
2.2.1. Análise Estatística.....	43
3. RESULTADOS.....	44
4. DISCUSSÃO.....	57
5. CONCLUSÃO.....	71
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
7. ANEXOS	
7.1. Ficha Clínica do Grupo HD.....	94
7.2. Ficha Clínica do Grupo TC.....	95
7.3. Termo de Consentimento.....	96

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.....	34
TABELA 2.....	34
TABELA 3.....	42
TABELA 4.....	44
TABELA 5.....	45
TABELA 6.....	47
TABELA 7.....	49
TABELA 8.....	50

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 —	Correlação dos índices da variabilidade com a idade dos pacientes.....	52
GRÁFICO 2 —	Correlação dos índices da variabilidade com o hematócrito dos pacientes.....	53
GRÁFICO 3 —	Correlação dos índices da variabilidade com a hemoglobina dos pacientes.....	54
GRÁFICO 4 —	Correlação dos índices da variabilidade com a DCE dos pacientes em tratamento conservador.....	55
GRÁFICO 5 —	Correlação dos índices da variabilidade com o tempo em diálise dos pacientes em hemodiálise.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS

HD	hemodiálise
TC	tratamento conservador
DCE	depuração da creatinina endógena
HAS	hipertensão arterial sistêmica
CAPD/DPAC	diálise peritoneal ambulatorial contínua
DPI	diálise peritoneal intermitente
RR	intervalo entre duas ondas R normais no eletrocardiograma
RRmed	média dos intervalos RR normais
SDNN	desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SDANNi	média dos desvios padrão dos intervalos RR calculados em intervalos de 5 minutos
SDANN	desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
RMSSD	raiz quadrada da média da soma das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
PNN50	percentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR adjacentes normais que são maiores que 50 ms
lnPNN50	logaritmo natural do PNN50
ms	milissegundo(s)
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
PTH	paratormônio
ECG	eletrocardiograma

RESUMO

Introdução. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um marcador da modulação autonômica cardíaca e tem sido empregada para avaliação da neuropatia autonômica urêmica. A redução da VFC em pacientes com insuficiência renal crônica foi descrita em alguns estudos. Existem, entretanto, poucos relatos sobre a utilização da VFC para avaliação comparativa da neuropatia autonômica urêmica entre pacientes em hemodiálise (HD) e em tratamento conservador (TC). Também não está definida qual a influência da anemia sobre a VFC nesses pacientes.

Objetivos. Avaliar as diferenças na análise da VFC no domínio do tempo entre pacientes em HD e em TC e avaliar a influência da anemia sobre a VFC.

Métodos. Quinze pacientes em HD há mais de três meses e quinze pacientes com DCE abaixo de 30 ml/min foram submetidos ao registro eletrocardiográfico (ECG) de 24 horas, mantendo suas atividades habituais. Foram excluídos pacientes com diabetes melito, cardiopatia ou outras patologias que afetam o sistema nervoso autônomo. HAS não foi critério de exclusão. As medicações usadas pelos pacientes foram mantidas. A partir do ECG de 24 horas foram calculados os seguintes índices: média dos intervalos RR normais (RRmed), desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN), raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD) e percentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR adjacentes normais que excedam 50ms (PNN50). Os testes Q^2 e exato de Fisher foram usados para análise das variáveis categóricas e o teste t de Student para as variáveis quantitativas. O teste de correlação de Pearson e a análise de covariância foram utilizados para verificar a relação entre as variáveis.

Resultados. Os grupos não diferiram quanto à distribuição de sexo e idade entre os pacientes. Os valores de hematócrito (respectivamente HD e TC: $26,33 \pm 4,20$ x $32,27 \pm 4,39$) e hemoglobina ($8,41 \pm 1,36$ x $10,39 \pm 1,69$) foram significativamente diferentes entre os grupos ($p = 0,001$ e $p = 0,002$). O uso de betabloqueador foi mais frequente no grupo TC ($p = 0,02$). Não havia diferença significativa entre os grupos quanto aos demais anti-hipertensivos. O índice PNN50 não tinha distribuição normal e foi analisado após transformação logarítmica. Os valores de RRmed ($706,36 \pm 91,43$ ms x $822,67 \pm 108,80$ ms; $p = 0,004$), SDNN ($93,12 \pm 26,54$ ms x $118,38 \pm 32,97$ ms; $p = 0,028$), RMSSD ($13,79 \pm 4,17$ ms x $20,38 \pm 7,82$ ms; $p = 0,008$) e lnPNN50 ($0,40 \pm 1,38$ x $1,60 \pm 1,08$; $p = 0,013$) foram significativamente menores nos pacientes em HD. A análise de covariância demonstrou que os valores de hematócrito e hemoglobina influenciaram significativamente os índices RRmed e SDNN, mas não os índices RMSSD e lnPNN50, os quais são índices vagais puros. O uso de betabloqueador teve influência significativa apenas sobre o índice RRmed.

Conclusão. Os pacientes em hemodiálise apresentam redução da variabilidade da frequência cardíaca quando comparados aos pacientes em tratamento conservador. A anemia determina redução da variabilidade da frequência cardíaca medida pelos índices no domínio do tempo RRmed e SDNN, mas não tem influência significativa sobre os índices RMSSD e PNN50.

ABSTRACT

Introduction. The Heart Rate Variability (HRV) is a measurement of the cardiac autonomic modulation and has been applied to the evaluation of uremic autonomic neuropathy. The reduction of HRV in patients with chronic renal disease has been described in some studies; however, there are few papers about the application of HRV to the comparative analysis among patients under Hemodialysis (HD) and Conservative Treatment (CT). The correlation between the influence of anemia and HRV over those patients has not been established yet.

Objectives. The aim of the present paper is to evaluate the differences concerning the analysis of HRV in time domain between patients under HD and CT as well as to evaluate the influence of anemia over HRV.

Methods. Fifteen patients under HD over a period of three months and fifteen patients with DCE below 30 ml/min were submitted to an electrocardiogram (ECG) for 24 hours, but had their regular activities kept. Patients with diabetes mellitus, cardiopathies or other pathologies, which affect the autonomous nervous system, were excluded. Systemic arterial hypertension was not considered as a criterion for exclusion. The patients carried on taking their regular medications. From the 24-hour ECG, the following indices were calculated: the normal RR mean intervals (RRmed), the standard deviation of all of the normal RR intervals (SDNN), the square root of the mean of the sum of squares of the successive differences between adjacent RR intervals (RMSSD) and the percentage of the successive differences between the adjacent normal RR intervals that are greater than 50 ms (PNN50). As to the analysis of the categorical variables, the Chi-square test and the Fisher's exact test were applied, and the Student's *t*-test was applied to the quantitative variables. Pearson's correlation test and the covariance analysis were applied to check the relation between the variables.

Results. The groups did not differ in relation to the distribution of sex and age among the patients. The hematocrit values (HD and CT: $26,33 \pm 4,20$ x $32,27 \pm 4,39$, respectively) and hemoglobin ($8,41 \pm 1,36$ x $10,39 \pm 1,69$) were significantly different for the groups ($p = 0,001$ and $p = 0,002$). The use of beta-blocker was more frequent to the CT group ($p = 0,02$). There was no significant difference between the groups in relation to the remaining antihypertensives. The PNN50 indices were not normally distributed and were analyzed after logarithmic transformation. The values of RRmed ($706,36 \pm 91,43$ ms x $822,67 \pm 108,80$ ms; $p = 0,004$), SDNN ($93,12 \pm 26,54$ ms x $118,38 \pm 32,97$ ms; $p = 0,028$), RMSSD ($13,79 \pm 4,17$ ms x $20,38 \pm 7,82$ ms; $p = 0,008$) and \ln PNN50 ($0,40 \pm 1,38$ x $1,60 \pm 1,08$; $p = 0,013$) were significantly lower in patients under HD. The covariance analysis showed that the hematocrit and hemoglobin values significantly influenced the RRmed and SDNN indices, but they did not influence the RMSSD and \ln PNN50, which are pure vagal indices. The use of beta-blocker only played significant influence over the RRmed index.

Conclusion. The patients under hemodialysis present reduction of the HRV when compared to patients under conservative treatment (CT). Anemia determines the HRV reduction measured by the RRmed and SDNN time dominium indices, but it does not play any significant influence over the RMSSD and PNN50 indices.

1. INTRODUÇÃO

1.1. INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

A insuficiência renal crônica é uma síndrome clínica complexa com envolvimento de múltiplos sistemas orgânicos e que decorre da perda progressiva e irreversível da função renal. Antes do advento da terapia dialítica na década de 60, era uma condição uniformemente fatal. Com o avanço da tecnologia em hemodiálise e diálise peritoneal, o desenvolvimento de acessos venosos adequados e o aprimoramento das drogas imunossupressoras para transplante renal, a sobrevida dos pacientes com insuficiência renal crônica melhorou consideravelmente. No entanto, a diálise se constitui ainda numa substituição imperfeita da função do rim normal, por não desempenhar todas as suas funções metabólicas, hormonais e de excreção criteriosa de solutos, requerendo que o paciente se submeta a restrições dietéticas e ao uso de drogas para complementar o tratamento. Assim, apesar dos avanços tecnológicos nessa área, a mortalidade dos pacientes com insuficiência renal crônica permanece alta devido principalmente a causas cardiovasculares. Associada à alta mortalidade, esses pacientes apresentam ainda maior morbidade, incluindo perda substancial da qualidade de vida.¹⁰⁸

Existiam no Brasil, em fevereiro de 2001, ao redor de 40.494 pacientes em hemodiálise e 3331 pacientes em Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua (CAPD),¹⁸ e cerca de 2097 pacientes vivendo com transplante renal funcionante.⁶ Estima-se que no Brasil apenas 25% dos pacientes com insuficiência renal crônica recebam tratamento adequado.^{18,140} Os demais morrem antes de iniciarem a diálise. Os indivíduos com insuficiência renal crônica constituem uma população com maior risco de eventos cardiovasculares, inclusive morte súbita. As estatísticas americanas^{16,152} e os registros internacionais⁴⁶ demonstram que no mínimo metade de todas as mortes que ocorrem nos

pacientes em diálise são de causas cardiovasculares. Torna-se evidente, com base nos dados citados, a necessidade de se buscar estratégias para lidar com a propensão desses indivíduos à doença cardiovascular. O primeiro passo para isto pode ser a cuidadosa identificação e monitorização dos pacientes de maior risco.

1.1.1. TOXINAS URÊMICAS

Supõe-se que muitas anormalidades presentes na síndrome urêmica sejam decorrentes do acúmulo de toxinas. A associação entre a insuficiência renal e o acúmulo de solutos já é conhecida há mais de 150 anos.¹²⁰ Muitas substâncias têm sido implicadas como possíveis toxinas urêmicas. Os mais prováveis responsáveis são os bioproductos do metabolismo de aminoácidos e proteínas. Porque, ao contrário das gorduras e carboidratos, que são catabolizados em CO₂ e água e facilmente excretados pelos pulmões e pele, os produtos do metabolismo das proteínas dependem largamente dos rins para serem excretados. Além disso, clinicamente se observa marcada melhora sintomática, pelo menos temporariamente, com a restrição da ingestão protéica na fase pré-dialítica.¹⁵⁵ Isso leva a crer que as proteínas possam atuar como precursores de produtos urêmicos, de modo que sua queda possa resultar em redução dos seus efeitos tóxicos. Entre os compostos mais estudados, destacam-se os de baixo peso molecular (< 300 daltons) como a uréia, que embora tenha uma pobre correlação entre seus níveis sanguíneos e os sintomas urêmicos, pode ser responsável por algumas manifestações clínicas da toxicidade urêmica, como cefaléia, vômitos e mal-estar.⁷⁵ Lowrie e o American National Cooperative Study (NCDS)⁹⁵ também demonstraram uma correlação direta entre a redução dos níveis plasmáticos de uréia e mortalidade total em diálise. Embora o papel da uréia tenha sido contestado,¹⁵⁴ os resultados desse estudo continuam sendo referência para se avaliar adequação em diálise.⁷⁸

Outros compostos nitrogenados de maior peso molecular também são retidos na insuficiência renal (300 a 2000 daltons) – as chamadas moléculas médias. Especula-se que essas substâncias possam ter um papel relevante como toxinas urêmicas. Isso foi sugerido a partir da observação clínica de Babb e col.⁷ de que pacientes em diálise peritoneal intermitente estavam em melhores condições clínicas, com menos neuropatia periférica, que pacientes em hemodiálise, apesar dos níveis relativamente mais altos de uréia e creatinina. Scribner e col.¹³⁵ postulavam que o sucesso da diálise peritoneal poderia ser conseqüência de a membrana peritoneal ser mais permeável às moléculas médias do que as membranas celulósicas usadas na época. Esses achados levaram à formulação da hipótese das moléculas médias e à busca intensiva de estratégias para sua remoção. No entanto, apesar de prolongadas e exaustivas pesquisas,^{52,87} a composição desse grupo de compostos permanece indefinida, assim como faltam evidências substanciais de que sua remoção seja associada com melhora clínica objetiva.^{78,96}

Os níveis séricos de muitos hormônios polipeptídios (paratormônio, insulina, glucagon, hormônio do crescimento, hormônio luteinizante e prolactina) se elevam com o avanço da insuficiência renal, não somente por causa do reduzido catabolismo renal, mas também por conta do aumento da sua secreção.⁹⁷ Os níveis excessivos do paratormônio (PTH) no plasma urêmico se correlacionam a efeitos adversos sobre vários sistemas orgânicos, e por isso o PTH é considerado uma importante toxina urêmica.^{98,105,106}

Finalmente, um quarto grupo de substâncias de peso molecular superior a 50.000 daltons também se acumulam na insuficiência renal e podem exercer efeitos tóxicos. São representadas por polipeptídios maiores, beta 2 microglobulina e lisozima.¹⁵⁵

Os resultados dos inúmeros estudos disponíveis ainda não permitem conclusões definitivas sobre a natureza química e os efeitos biológicos das substâncias envolvidas

na toxicidade urêmica. O conhecimento nessa área ainda é fragmentado e sujeito a debate, apesar dos métodos analíticos cada vez mais sofisticados empregados para sua detecção.¹⁰³ Com isso, o conhecimento sobre a abordagem terapêutica mais adequada também é incompleto.

1.1.2. EVOLUÇÃO E TRATAMENTO

A insuficiência renal crônica na maioria dos casos se estabelece de forma gradual e progressiva, associada com a perda de néfrons funcionantes. Os néfrons remanescentes normais submetem-se a várias modificações adaptativas e compensatórias, que conseguem manter o paciente com insuficiência renal crônica com pouco ou nenhum sintoma mesmo em estágios avançados, quando a perda funcional renal chega a 80%. No entanto, uma vez que a taxa de filtração glomerular caia abaixo de 50% do normal, a progressão para a fase terminal da doença é inevitável, mesmo que o insulto que produziu o dano renal não esteja mais presente.^{5,69,143}

O mecanismo postulado para explicar a natureza progressiva da doença renal é relacionado à resposta renal adaptativa à perda de néfrons.²⁰ De acordo com essa hipótese, a redução da massa renal produz vasodilatação renal, que leva a hiperperfusão dos glomérulos remanescentes. Ocorre que, numa fase inicial, essas mudanças adaptativas resultam em aumento da taxa de filtração glomerular, mas em estágios mais avançados podem por si só produzir injúria renal, pois os glomérulos de néfrons expostos a hiperfiltração prolongada perdem proteína e tornam-se esclerosados.⁵ Recentes teorias ressaltam a importância da toxicidade das proteínas filtradas, talvez mediada pela liberação de citocinas e outros mediadores da resposta inflamatória no mecanismo de dano do parênquima renal.¹²⁴ À medida que mais néfrons são perdidos, o estímulo para a hiperfiltração aumenta e o processo se autoperpetua. Existe evidência de

que doenças que produzam dano renal mínimo (nefropatia por analgésicos e nefrite por radiação) progridam para a insuficiência renal terminal por esse mecanismo.¹²⁴

Em paralelo à progressiva destruição da massa renal, ocorre uma seqüência de manifestações clínicas que são divididas em estágios, correspondendo cada uma a um dado nível de função renal. A distinção em estágios é arbitrária e pode variar de paciente para paciente, mas é útil para o manejo clínico dos pacientes. A evolução das manifestações clínicas dependerá da causa da doença renal, sua gravidade e duração.¹⁴⁸

Nas fases iniciais os sintomas, se presentes, são atribuídos à doença renal básica. Os níveis de creatinina e uréia estão freqüentemente dentro da variação normal, apesar da queda de 50% da taxa de filtração glomerular.¹⁴⁸

Com o maior declínio da taxa de filtração glomerular (para 20 a 50 ml/min), a elevação dos níveis de uréia e creatinina é evidente, e aparecem determinadas anormalidades metabólicas como acidose metabólica, intolerância à glicose e redução da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Nesse estágio, reduz-se a habilidade do rim em responder às modificações agudas na composição de fluidos e eletrólitos corporais. O paciente pode apresentar poliúria, edema e dispnéia, e sintomas relacionados à anemia, como fadiga. Quando a taxa de filtração glomerular cai abaixo de 20 ml/min (creatinina usualmente > 5 mg/dl), o prejuízo da habilidade em manter a homeostase é marcante e crescente. Os sintomas são variados e em geral progressivos, e decorrem do envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas por causa da falência renal. Nessa fase observam-se hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercalcemia, acidose metabólica, sobrecarga de volume, anormalidades ósseas decorrentes principalmente do hiperparatireoidismo secundário, alteração do metabolismo dos carboidratos e lipídios, e neuropatia periférica, entre outras anormalidades.⁵ A extensa série de sinais e sintomas e de anormalidades

metabólicas presentes nos estágios avançados da insuficiência renal denomina-se uremia.

A hipertensão arterial sistêmica está frequentemente associada à insuficiência renal crônica. É a causa primária da doença renal em muitos pacientes e um importante fator de risco para a aumentada morbidade e mortalidade dessa população.¹⁵² Sua gênese relaciona-se à retenção de fluidos, à estimulação inapropriada do sistema renina-angiotensina e hiperatividade simpática.¹⁶⁷

O tratamento da insuficiência renal crônica depende do estágio ou do grau de deterioração da função renal. Na insuficiência renal leve a moderada, quando os sintomas são mínimos, o objetivo é o tratamento da doença básica, retardar a progressão da insuficiência renal (tratamento da hipertensão e da hiperperusão glomerular), e evitar fatores que possam agravar a lesão renal (por exemplo, o uso de antiinflamatórios).¹⁴⁸ Na insuficiência renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular entre 5 e 20 ml/min), acrescido aos objetivos anteriores, é importante o manejo da sintomatologia urêmica e das complicações da uremia tais como a acidose metabólica e a doença óssea, e a preparação para a terapia dialítica. As modificações nutricionais como a restrição de proteína, fósforo, sal e potássio na dieta são aspectos fundamentais do manejo desses pacientes.^{118,148} O conjunto de intervenções terapêuticas empregadas para o manejo do paciente com insuficiência renal crônica antes da instituição da terapia substitutiva renal é conhecido como tratamento conservador.

A terapia substitutiva renal – diálise ou transplante renal – está indicada no estágio final da insuficiência renal (taxa de filtração glomerular usualmente abaixo de 10 ml/min) e quando as medidas conservadoras não podem ser mantidas sem prejuízo ao estado nutricional e à qualidade de vida do paciente, ou risco de agravamento das complicações crônicas da uremia.¹⁴⁸

A escolha da forma de tratamento da insuficiência renal crônica depende do estágio da doença, da situação clínica do paciente em particular e dos recursos disponíveis no meio, entre outros fatores.¹⁴⁸

A hemodiálise é a modalidade de tratamento substitutivo da função renal mais comumente disponível. Basicamente caracteriza-se por necessitar de um acesso venoso e de um sistema extra-corpóreo que emprega uma bomba de sangue e água purificada. Nesse procedimento ocorre a depuração do sangue ou diálise por meio de trocas entre o sangue e uma solução especial de água e eletrólitos (dialisado) através de uma membrana semipermeável. Na hemodiálise intermitente (convencional) se empregam fluxos de sangue em torno de 300 ml/min e fluxo de líquido de diálise de 500 ml/min, proporcionando taxas de depuração de uréia elevadas (150 ml/min). Outra modalidade de tratamento dialítico é a diálise peritoneal, que utiliza um acesso à cavidade peritoneal do paciente através de um cateter. Na cavidade, as trocas se dão entre o sangue e a solução de dialisado através da membrana peritoneal, que funciona como uma membrana semipermeável. As trocas de líquido de diálise são repetidas em períodos fixos de tempo e compõe-se de três fases: entrada ou infusão, permanência e drenagem. O CAPD ou DPAC (diálise peritoneal ambulatorial contínua) é a forma de diálise peritoneal mais freqüentemente utilizada. É realizada no domicílio pelo próprio paciente ou responsável após um treinamento apropriado.¹⁴⁸

O transplante renal é o tratamento de escolha para a insuficiência renal, por permitir a mais completa correção da síndrome urêmica e o maior ganho em termos de reabilitação do paciente. No entanto, nem todos os pacientes são candidatos a transplante renal, por causa de contra-indicações relativas ou absolutas. Além disso, a disponibilidade de doadores de órgãos para transplante renal é limitada, restringindo o acesso dessa forma de tratamento a um número maior de pacientes.⁵⁶

1.1.3. ANEMIA

Desde a descrição inicial de Richard Brigh²¹ da cor pálida de seus pacientes que a anemia é considerada uma característica marcante da insuficiência renal crônica. A anemia resulta da produção inadequada de eritropoietina pelos rins. A eritropoietina é um hormônio sintetizado predominantemente no córtex renal, próximo às células tubulares proximais,⁸ em resposta à hipóxia, e estimula a eritropoiese na medula óssea. Na insuficiência renal essa produção encontra-se muito diminuída e é a principal causa da anemia nesses doentes. A reposição de eritropoietina praticamente corrige a anemia associada à doença renal.⁵⁰

Em pacientes com insuficiência renal progressiva, o grau de anemia é em geral proporcional à severidade da azotemia.¹²² Contudo, ao comparar-se os pacientes, a correlação entre hematócrito e creatinina sérica ou uréia é imprecisa. À medida que a insuficiência renal atinge a fase de terapia de substituição, o hematócrito atinge um platô que varia pouco na ausência de complicações ou da instituição de terapia com eritropoietina. A maioria dos pacientes nessa situação tem hematócrito entre 15 e 25%. Os pacientes anéfricos têm valores ainda mais baixos de hematócrito.⁸³ A eritropoietina tornou-se disponível para uso clínico a partir de 1986, resultante dos avanços na engenharia genética, mas a sua utilização é limitada no Brasil por causa do seu custo elevado. Por isso ainda é freqüente encontrarmos no nosso meio pacientes com valores muito baixos de hematócrito e que requerem transfusões sangüíneas para alívio dos sintomas relacionados à anemia.

Diversos sintomas relacionados à hipóxia tecidual são decorrentes da anemia, sendo alguns classicamente associados com a uremia, como fadiga, intolerância ao frio, impotência e diminuição da capacidade cognitiva. A anemia reduz o suprimento miocárdico de oxigênio, provocando angina pectoris e outros eventos isquêmicos em

pacientes portadores de doença coronariana ou vascular periférica. A anemia também produz diminuição da capacidade aeróbica e alteração em várias funções do músculo esquelético.¹¹

A anemia não corrigida produz um estado hiperdinâmico caracterizado por aumento do débito cardíaco e da frequência cardíaca, e diminuição da resistência vascular periférica. A redução da resistência vascular periférica resulta da vasodilatação hipóxica e da baixa viscosidade sanguínea.³⁵ A massa ventricular esquerda e o diâmetro diastólico final também aumentam em resposta ao estado hiperdinâmico.¹³⁸ O desenvolvimento de hipertrofia do ventrículo esquerdo pode ser particularmente importante para os pacientes com insuficiência renal crônica. Nesses pacientes, a hipertrofia do ventrículo esquerdo está presente em até dois terços dos que iniciam em diálise e é um fator de risco independente para maior mortalidade cardiovascular.⁴⁹ A correção da anemia leva à redução do débito cardíaco, ao aumento da resistência vascular periférica em indivíduos normais³⁵ e em diálise,¹⁰⁹ e também à reversão da hipertrofia de ventrículo esquerdo.¹³⁸

A relação entre as respostas cardiovasculares à anemia crônica e a neuropatia autonômica urêmica não estão ainda adequadamente definidas. Os resultados dos estudos são divergentes conforme o método de avaliação do sistema nervoso autônomo empregado. Lazarus e col. avaliaram a relação entre a função autonômica e a anemia por meio de testes autonômicos cardiovasculares. Os autores não encontraram correlação entre a função barorreflexa e o nível de hemoglobina.⁸⁸ Campese e col. examinaram especificamente a relação entre o hematócrito e a resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva, não observando nenhuma correlação entre as duas variáveis.²⁴ Também Roger e col. não observaram alteração significativa em quatro testes autonômicos realizados antes e após seis meses da correção da anemia com

eritropoietina humana.¹²⁸ Existem poucos relatos da utilização da análise da variabilidade da frequência cardíaca para estudar os efeitos da anemia sobre a modulação autonômica cardíaca em pacientes com insuficiência renal crônica. Os resultados desses estudos sugerem que a anemia leve à redução da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes urêmicos.^{60,146} Isso poderia indicar que a anemia contribui para a disfunção autonômica urêmica.

1.2. NEUROPATIA AUTONÔMICA URÊMICA

A neuropatia autonômica é uma das mais importantes complicações crônicas da uremia. É reconhecida há muito tempo como um dos fatores predisponentes para uma maior frequência de episódios hipotensivos durante a hemodiálise,^{25,45,55,63,77,142} e está diretamente relacionada a um pior prognóstico, pela dificuldade de se manter um tratamento dialítico apropriado.^{77,129}

São descritas várias anormalidades da função autonômica em pacientes urêmicos além das anormalidades do controle da pressão arterial, tais como alteração da secreção das glândulas sudoríparas,⁵⁵ distúrbios da sensibilidade barorreflexa,⁸⁸ desordens pupilares e da motilidade gastrointestinal, e impotência sexual.¹⁰⁴ Outros sintomas sugestivos de neuropatia autonômica – disfunção intestinal e vesical, gastroparesia, problemas pseudomotores – foram relatados por Vita e col. em um estudo com 30 pacientes não diabéticos em hemodiálise.¹⁵⁸ No entanto, nesse estudo, com exceção de impotência sexual, nenhum dos sintomas mencionados estava significativamente associado à neuropatia autonômica comprovada por testes (autonômicos cardiovasculares e de análise da variabilidade da frequência cardíaca).¹⁵⁸

A neuropatia autonômica é considerada parte do grande espectro de anormalidades funcionais relacionadas ao acúmulo de toxinas urêmicas. A elevação dos

níveis plasmáticos e teciduais de catecolaminas e a resistência ao seu efeito fisiológico são relatadas por vários autores.^{12,17,22,65} Também existem evidências clínicas e laboratoriais que sugerem que as respostas mediadas por receptores beta-adrenérgicos e muscarínicos estejam atenuadas no estado urêmico.^{19,51} Além disso, outros sistemas endócrinos e parácrinos que têm influência sobre a atividade simpática, tais como a liberação de insulina ou a via do óxido nítrico-L arginina, podem estar alterados pela insuficiência renal.^{9,157} Do ponto de vista estrutural, supõe-se que a neuropatia autonômica seja parte da neuropatia urêmica generalizada que ocorre na insuficiência renal crônica.^{2,160} Ela está associada com redução das velocidades de condução nervosa e a sinais clínicos de neuropatia periférica.^{33,55,64} O prejuízo do controle autonômico presente na insuficiência renal crônica poderia, portanto, ser considerado resultado da neuropatia urêmica periférica ou central.⁶⁴

Os mecanismos envolvidos na indução de dano cardiovascular pela neuropatia autonômica não estão completamente esclarecidos. A uremia²⁹ e outras condições patológicas, tais como hipertensão essencial^{40,58} e insuficiência cardíaca,¹⁰² são caracterizadas por um aumento da atividade do sistema nervoso simpático e redução da atividade vagal. A hiperativação simpática é conhecida como responsável por aumentar o estímulo arritmogênico⁹⁴ e, com isso, o risco de se desenvolverem arritmias ventriculares e morte súbita.^{82,139} Experimentalmente, a estimulação simpática produz estímulo para a atividade pós-potencial e aumenta a automaticidade cardíaca. Todos esses fatores induzem arritmias. A estimulação vagal opõe-se a essas mudanças e reduz os efeitos da estimulação simpática: prolonga a refratariedade, eleva o limiar para fibrilação ventricular e reduz a automaticidade.¹³⁴

A importância clínica da neuropatia autonômica não está apenas na sintomatologia secundária aos distúrbios anteriormente mencionados, mas também a

uma bem definida associação com mortalidade cardiovascular. Em diabéticos, é descrita uma mortalidade 4 a 5 vezes maior em pacientes com neuropatia autonômica, quando comparados aos pacientes sem neuropatia.^{112,123} Kleiger e col. observaram que a redução da variabilidade da frequência cardíaca, um marcador de disfunção autonômica, estava associada a um aumento do número de arritmias fatais em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio.⁸² A redução da variabilidade da frequência cardíaca foi considerada um preditor forte e independente da mortalidade desses pacientes.⁸² Há poucos estudos prospectivos em pacientes urêmicos para avaliar a importância prognóstica da disfunção autonômica, embora existam evidências relacionando-a a maior risco de morte súbita.^{86,145} Mesmo a relação entre disfunção autonômica, arritmias cardíacas e morte súbita em pacientes urêmicos não está bem definida. Embora as arritmias ventriculares complexas sejam prevalentes nos pacientes em hemodiálise regular⁷³ e existam evidências de que possam contribuir para o risco de morte súbita,¹³³ a sua associação com mortalidade não foi comprovada por Sforzini e col. num dos poucos estudos prospectivos existentes.¹³⁶ Os estudos prospectivos podem ser particularmente difíceis de serem executados com um longo seguimento na população de pacientes urêmicos, porque muitos são excluídos ao longo do estudo por causa de transplante renal ou pelo aparecimento de doenças que afetam o sistema nervoso autônomo (em especial os reflexos cardiovasculares), como insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral, etc.¹⁶⁰

A maior parte dos estudos sobre neuropatia autonômica em urêmicos baseia-se na avaliação do sistema nervoso autônomo, empregando-se os testes autonômicos cardiovasculares.^{1,45,53,64,73,99,100,160} Esses testes têm sensibilidade limitada, o que pode ser uma das razões porque a história natural da neuropatia autonômica em urêmicos não é bem conhecida. Os resultados dos diversos estudos são conflitantes quanto à evolução

da neuropatia autonômica urêmica. Campese e col. avaliaram 21 pacientes com DCE < 8 ml/min em tratamento conservador, 16 em hemodiálise, 60 voluntários normais e 15 pacientes com doença crônica e função renal normal, por meio de testes autonômicos cardiovasculares, dosagem de noradrenalina e resposta à infusão de noradrenalina.²⁴ Os resultados dos testes estavam alterados nos pacientes urêmicos, comparados aos controles ($p < 0,01$). Os pacientes em fase pré-dialítica apresentavam anormalidades mais acentuadas quando comparados àqueles em hemodiálise. Em outro estudo, Heidbreder e col., empregando 7 testes autonômicos cardiovasculares, examinaram 21 pacientes diabéticos (10 em fase pré-dialítica e 11 em diálise), 52 não-diabéticos (25 com DCE < 15 ml/min e 27 pacientes em hemodiálise) e 37 indivíduos normais.⁶⁴ Os pacientes não diabéticos em fase pré-dialítica apresentavam testes anormais indicativos de dano parassimpático. Os pacientes em diálise não apresentavam alterações significativas. No entanto, Malik e col. não encontraram diferenças significativas na função autonômica entre pacientes em tratamento conservador e em diálise, nem entre diferentes modalidades de diálise.⁹⁹ Nesse estudo, foram avaliados 19 pacientes não-diabéticos em tratamento conservador (com creatinina entre 2,15 e 17,96 mg/dl), 40 pacientes em hemodiálise e 8 em CAPD. Agarwal e col. também não demonstraram melhora na neuropatia autonômica urêmica a curto ($6,6 \pm 1,0$ semanas) e a longo prazo ($21,5 \pm 3,0$ semanas) após a instituição de hemodiálise.¹ No estudo pioneiro empregando a análise da variabilidade da frequência cardíaca em urêmicos, Akselrod e col. avaliaram 10 pacientes com DCE entre 5 e 13 ml/min, 8 pacientes em hemodiálise e 7 em diálise peritoneal intermitente (DPI), além de 21 indivíduos controles normais para a idade.³ Os autores observaram grande decréscimo em todos os componentes espectrais, traduzindo dano autonômico generalizado – tanto simpático como parassimpático – nos pacientes urêmicos em hemodiálise e em DPI ($p < 0,005$),

sem diferença significativa entre as modalidades de terapia dialítica. Os pacientes em tratamento conservador não diferiram significativamente dos pacientes em hemodiálise e em diálise peritoneal. Diversos outros pesquisadores posteriormente confirmaram os achados descritos por Akselrod e col. de decréscimo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes urêmicos.^{23,25,27,33,146,158}

A reversão das anormalidades da função autonômica, avaliadas por testes autonômicos cardiovasculares, foi descrita por Vita e col. em 8 pacientes em hemodiálise, após mudança da solução tampão de diálise de acetato para bicarbonato.¹⁵⁹ São conhecidas poucas medidas terapêuticas capazes de produzir resultados semelhantes. Na verdade, a reversão da disfunção autonômica tem sido documentada de forma consistente em pacientes urêmicos apenas após a realização de transplante renal.^{39,53,80,100,130,165} Supõe-se, com base nos resultados de estudos em transplantados renais, que a disfunção autonômica seja dependente de um ou mais fatores humorais que estão presentes no estado urêmico e que são significativamente reduzidos ou abolidos pela normalização da função renal. Fatores potencialmente reversíveis poderiam ser os níveis elevados de PTH, deficiência de carnitina ou mesmo um “fator depressor cardíaco urêmico específico”, que causaria disfunção miocárdica em pacientes urêmicos.⁶⁸ Todos esses fatores poderiam contribuir para as anormalidades autonômicas na insuficiência renal.¹³⁰

Em resumo, a evolução dos distúrbios do sistema nervoso autônomo nos pacientes urêmicos não é ainda bem conhecida. Em parte, devido ao pequeno número de estudos prospectivos com adequado número de pacientes existentes^{1,160} e, em parte, à limitada sensibilidade dos testes que foram tradicionalmente empregados para seu estudo.¹⁴¹ Os estudos recentes, empregando a análise da variabilidade da frequência cardíaca, apontam para a reversibilidade das anormalidades autonômicas com a

normalização da função renal após o transplante renal.^{130,165} No entanto, os dados disponíveis não permitem uma conclusão definitiva se as anormalidades da função autonômica acompanham a progressão da insuficiência renal crônica e se podem ser amenizadas por alguma forma de terapia dialítica.

Para melhor compreensão dos distúrbios relacionados à função autonômica, é conveniente revisar alguns conhecimentos básicos sobre o funcionamento do sistema nervoso autônomo.

1.2.1 CONTROLE AUTONÔMICO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

O sistema nervoso autônomo mantém a homeostase através de eficientes mecanismos de controle e de retro-alimentação, que procuram manter a pressão arterial e o volume circulante central em faixa estreita de variação. Isso ocorre por meio do controle da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica e da pressão arterial. Assim, as flutuações espontâneas que ocorrem na frequência cardíaca e na pressão arterial refletem a inter-relação dinâmica entre as várias perturbações às quais está submetida a função cardiovascular, e a resposta dos sistemas regulatórios a essas perturbações. O sistema nervoso autônomo é o principal responsável pela regulação nervosa da função circulatória, através de seus ramos simpático e parassimpático. Por exemplo, uma diminuição da pressão arterial, causada por vasodilatação periférica, altera o estímulo das fibras dos barorreceptores arteriais, os quais desinibem a ação simpática sobre o coração e reduzem o tônus vagal, aumentando a frequência cardíaca.^{54,91}

As flutuações da frequência cardíaca podem ser observadas em um eletrocardiograma normal. Mesmo durante o ritmo sinusal aparentemente regular, as medidas dos intervalos RR variam de batimento a batimento. Isso decorre do controle

exercido batimento a batimento pelo sistema nervoso autônomo sobre o nó sinusal. A análise das características específicas das flutuações dos intervalos RR no eletrocardiograma é atualmente um importante instrumento para o entendimento da modulação cardíaca do vago e do simpático e da ativação do sistema nervoso periférico.

As oscilações dos intervalos RR representam basicamente dois componentes distintos, cujo comportamento está relacionado diretamente aos ramos do sistema nervoso autônomo: um componente de alta frequência (que ocorre a ciclos $> 0,15$ Hz), facilmente identificado como arritmia sinusal respiratória mediada exclusivamente pelo sistema nervoso parassimpático, e um de baixa frequência ($< 0,15$ Hz), com ciclos que duram pelo menos 6 segundos e que é mediado pelo sistema nervoso simpático e parassimpático. As flutuações menores que 0,03 Hz também podem ser mediadas pelos níveis plasmáticos de neuro-hormônios.¹³²

O controle parassimpático da frequência cardíaca depende do grau de influência que a ventilação exerce sobre a mesma, sendo determinada em sua maior parte pela fase e frequência respiratórias, pelo volume de ar corrente e pela idade do paciente.¹⁰¹ O aumento da frequência respiratória causa um prolongamento dos intervalos RR.³² O aumento de ar corrente também gera aumento dos intervalos RR, mas de menor magnitude que o da frequência respiratória.³⁶ Vários mecanismos foram propostos para explicar a inibição da frequência cardíaca pela respiração e, embora a atividade barorreceptora reflexa e a frequência respiratória tenham um papel importante, a sua eliminação experimentalmente não produz desaparecimento da arritmia sinusal respiratória. A ação do centro respiratório no sistema nervoso central, influenciando a atividade autonômica, parece ser o fator primordial na mediação da arritmia sinusal respiratória.⁶⁶ A variabilidade da frequência cardíaca, em especial a arritmia sinusal

respiratória, diminui com o aumento da idade. Um declínio começa na infância a partir dos 10 anos e se acentua após os 35 anos de idade.^{84,137}

O sistema nervoso simpático modula a atividade vasomotora e a frequência cardíaca, gerando oscilações de baixa frequência (6 a 10 ciclos/min) na pressão arterial, que são chamadas de ondas de Meyer. Essas oscilações, também detectadas na frequência cardíaca, são mediadas pelo reflexo barorreceptor e não estão sob a influência da atividade respiratória.^{115,119}

A modulação autonômica cardíaca é determinada por vários fatores, como o estiramento das fibras nervosas aferentes cardíacas e pulmonares durante os ciclos cardíaco e respiratório, os mecanismos centrais corticais envolvendo as emoções, as variações cíclicas da pressão arterial (reflexo barorreceptor), entre outros. Através das vias aferentes, essas informações chegam ao sistema nervoso central, onde são integradas e retornam ao coração através das vias eferentes simpáticas e parassimpáticas. A eferência simpática sobre o coração é mediada pela liberação de adrenalina e noradrenalina, as quais se ligam a receptores beta-adrenérgicos, e a parassimpática pela liberação de acetilcolina pelo nervo vago, que por sua vez se liga a receptores muscarínicos M_2 .¹⁶¹ Por ser o nó sinusal rico em acetilcolinesterase, que hidrolisa a acetilcolina rapidamente, o efeito de qualquer estímulo vagal é breve. Sabe-se que o estímulo eferente parassimpático é transmitido quase sem retardo e o estímulo simpático sofre um retardo apreciável.¹³² Da desigualdade entre as velocidades de transmissão nas vias adrenérgicas e colinérgicas, resultam as diferenças na frequência de modulação desses dois sistemas sobre o nó sinusal e a própria variabilidade da frequência cardíaca. Em condições de repouso, prevalece o tônus vagal, e as variações da frequência cardíaca são determinadas principalmente pela modulação vagal.²⁶

Nos estados de falência autonômica cardiovascular, ocorre a disfunção dos mecanismos neuro-regulatórios da pressão arterial e da frequência cardíaca, com perda da adaptabilidade autonômica e, por conseqüência, ocorrem respostas anormais da pressão arterial e frequência cardíaca frente às perturbações do sistema cardiovascular.

Na figura seguinte, estão representados os mecanismos cardiovasculares responsáveis pelas principais flutuações da frequência cardíaca.

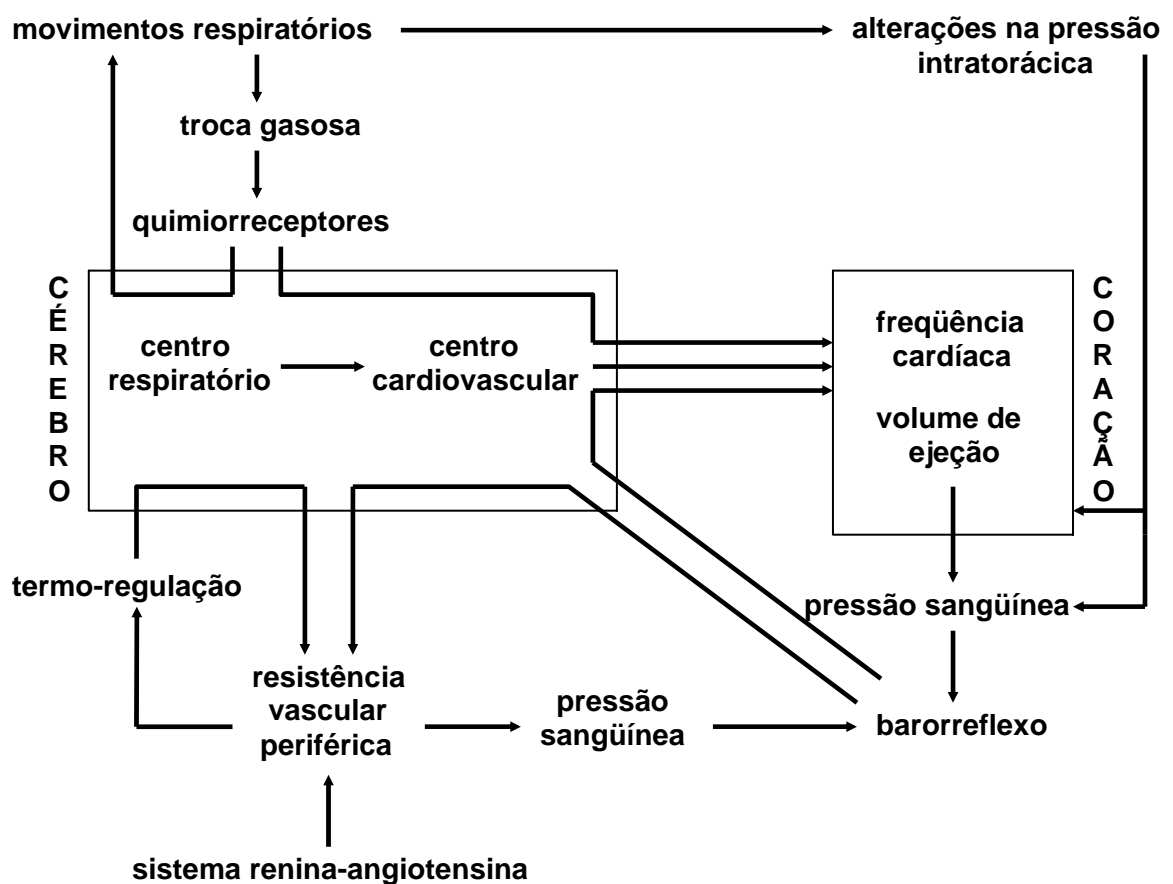


Figura 1. Representação esquemática dos mecanismos de controle cardiovasculares responsáveis pelas principais flutuações periódicas da frequência cardíaca. As vias exatas através do tronco cerebral não são visualizadas. Modificado de Conny M. A. van Ravenswaaij-Arts e cols., 1993.¹⁵⁶

1.2.2. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

1.2.2.1. TESTES AUTONÔMICOS CARDIOVASCULARES

Com o crescente interesse no papel do sistema nervoso autônomo, não apenas do ponto de vista fisiológico, mas também da sua relevância clínica, muitos métodos têm sido desenvolvidos para sua investigação. Os testes autonômicos cardiovasculares são os métodos tradicionais de avaliação do sistema nervoso autônomo. Eles se baseiam na resposta da frequência cardíaca e da pressão arterial a diferentes estímulos fisiológicos, como respiração, exercício físico, manobra de Valsalva e mudanças posturais. Esses testes têm reconhecida aplicabilidade clínica, embora forneçam informação limitada sobre a modulação da frequência cardíaca.^{80,158} Cinco desses testes foram padronizados por Ewing, a fim de obter maior confiabilidade e reprodutibilidade, e foram divididos em dois grupos: relacionados à frequência cardíaca e relacionados à pressão arterial.^{42,43} No primeiro grupo, estão a resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva, a resposta da frequência cardíaca à respiração profunda e a resposta da frequência cardíaca à mudança de decúbito (para ortostatismo). No segundo grupo, estão a resposta da pressão arterial à mudança de decúbito e a manobra de exercício isométrico sustentado (*hand grip*). Inicialmente Ewing atribuiu aos testes de resposta da frequência cardíaca a qualidade de indicadores da integridade cardíaca parassimpática, e aos testes de pressão arterial como capazes de avaliar o dano simpático mais extenso e generalizado (extracardíaco).⁴³ Posteriormente esse mesmo autor concluiu que o envolvimento das vias autonômicas era por demais complexo, e que ambos os ramos do sistema nervoso autônomo tomam parte nos reflexos testados.⁴⁴ A utilidade dos testes cardiovasculares para diagnóstico de neuropatia autonômica está bem documentada, compondo grande parte da literatura sobre avaliação da neuropatia autonômica em

pacientes urêmicos e não-urêmicos nos últimos 20 anos. No entanto, problemas com a técnica e os índices de avaliação para alguns testes, a possibilidade de interferência nos testes pelas drogas usadas pelo paciente, a necessidade de colaboração, instrução e familiaridade dos pacientes com os procedimentos para obter padronização do estímulo durante os testes, representam limitações à sua utilização.¹⁴¹ Além disso, novos métodos atualmente disponíveis, baseados na análise da variabilidade da frequência cardíaca, são capazes de quantificar vários aspectos do controle autonômico. Esses novos métodos são considerados mais sensíveis e reprodutíveis que os métodos anteriormente empregados,⁴¹ e capazes de fornecer informações prognósticas.^{4,82,112}

1.2.2.2. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A variabilidade dos batimentos cardíacos é conhecida há muito tempo⁵⁹ e, na prática clínica, a chamada arritmia sinusal respiratória tem sido considerada um sinal de integridade da função cardiovascular. Na presença de doença cardíaca orgânica,¹⁶² ou de patologias que alterem a inervação cardíaca, como diabetes melito,⁴¹ a variabilidade da frequência cardíaca está diminuída. A importância clínica da diminuição da variabilidade da frequência cardíaca foi reconhecida ainda na década de 70 na área de monitorização fetal anteparto, sendo utilizada até hoje como critério sensível de sofrimento fetal.⁶⁷ Posteriormente, foi identificada em crianças uma associação entre a variabilidade cardíaca fetal e a síndrome de morte súbita.⁸⁹ Um dos primeiros estudos correlacionando morte e variabilidade cardíaca fetal foi descrito por Wolf e col.¹⁶² Após esse achado, numerosas outras evidências significativas foram descritas, correlacionando mortalidade cardiovascular e variabilidade da frequência cardíaca.^{4,13,34,82,150} Diversos experimentos em animais e humanos relacionaram um maior risco de mortalidade e uma maior propensão a arritmias a sinais de aumento do

tônus simpático ou redução do tônus parassimpático.^{14,72,94,134} A necessidade de melhor compreender os efeitos da modulação autonômica sobre o nó sinusal levou à busca de marcadores qualitativos e quantitativos da atividade autonômica. O estudo da variabilidade da frequência cardíaca batimento a batimento, em resposta às diferentes perturbações a que está submetido o sistema cardiovascular, tornou-se objeto de intensa pesquisa nos últimos anos. A disponibilidade dos computadores digitais e o amplo uso dos registros eletrocardiográficos de 24 horas na cardiologia permitiram a realização de grande número de experimentos clínicos e fisiológicos sobre a variabilidade da frequência cardíaca, ampliando grandemente o conhecimento sobre o assunto.

A variabilidade da frequência cardíaca reflete o grau de controle autonômico do coração e é amplamente empregada para o diagnóstico de disfunção autonômica.¹⁴⁷ Seu uso se baseia no pressuposto de que se a neuropatia autonômica está presente no coração, isso é sinal de dano autonômico generalizado afetando todos os órgãos. Tal pressuposto é usualmente válido no caso de condições sistêmicas como diabetes melito e uremia.⁷⁶

A variabilidade da frequência cardíaca pode ser adequadamente avaliada por índices no domínio do tempo. Os índices no domínio do tempo são obtidos medindo-se os intervalos em milissegundos, e representam medidas estatísticas de dispersão dos intervalos RR em torno da média.¹⁴⁷

Para a análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, utilizam-se os intervalos RR normais (denominados NN), que ocorrem num período pré-determinado (usualmente entre 0,5 e 5 segundos), desprezando-se os artefatos e as ectopias. Os índices gerados com base no eletrocardiograma de 24 horas representam a variabilidade das 24 horas do dia, e incluem não só as situações de repouso, mas também as influências do ritmo circadiano e das atividades habituais.¹⁴⁷ Esses índices

podem também ser calculados em segmentos pequenos do eletrocardiograma, como minutos ou horas. Alguns autores subdividem os índices do domínio do tempo em dois tipos: curta duração e longa duração. Os índices de curta duração representam alterações rápidas da frequência cardíaca, como desvio padrão das diferenças batimento a batimento dos intervalos RR; e os de longa duração, índices de flutuações lentas (menores de 6 por minuto), como as diferenças entre o máximo e o mínimo intervalo RR.¹⁵⁶

Vários cálculos matemáticos foram utilizados para análise da dispersão dos intervalos RR desde a descrição do método. A existência de diferentes metodologias para análise da variabilidade da frequência cardíaca levou a Sociedade Européia de Cardiologia, em associação com a Sociedade Americana de Eletrofisiologia e Marcapasso, a propor medidas de padronização para a mensuração, a interpretação e o uso clínico da variabilidade da frequência cardíaca.¹⁴⁷ É recomendado que as avaliações no domínio do tempo sejam realizadas em gravações de 24 horas, e que a edição das fitas seja realizada com análise visual e correção manual, desencorajando o uso de filtros automáticos (para identificação de artefatos e ectopias). Os índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo mais utilizados e suas abreviaturas são apresentados na tabela 1. São eles: 1) média dos intervalos RR normais (RRmed); 2) desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN); 3) média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos (SDNNi); 4) desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos (SDANN); 5) raiz quadrada da média da soma das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado (RMSSD); 6) percentagem da diferença entre intervalos RR normais adjacentes que excedam 50 milissegundos (PNN50).

As variáveis do domínio do tempo podem ser calculadas diretamente a partir dos intervalos RR, como SDNN e SDNNi, ou basear-se nas diferenças entre os ciclos adjacentes, como RMSSD e PNN50. O SDNN é a variável do domínio do tempo mais simples de ser calculada e reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no período estudado. Quando calculada em um período de 24 horas, reflete as variações de alta e de baixa frequência que ocorrem nesse período.¹⁴⁷ O RMSSD e PNN50 refletem essencialmente oscilações na frequência cardíaca de curta duração as quais são independentes de variações diurnas e tendências de longa duração, e expressam alterações no tônus autonômico mediadas pelo vago.¹⁴⁷

Os dados da variabilidade da frequência cardíaca foram avaliados quanto à sua reprodutibilidade. Os resultados de estudos de monitorização ambulatorial em indivíduos normais e em pacientes pós-infarto e com arritmia indicam que os índices do domínio do tempo de 24 horas apresentam alta reprodutibilidade entre medidas repetidas em períodos que variam de 3 a 65 dias ou até mais longos (2 anos).^{13,81} Por serem os índices de 24 horas estáveis e livres de efeito placebo, eles são considerados ideais para estudos de intervenção.¹⁴⁷

TABELA 1 - Definição dos índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo estatísticas.

Índice	Unidade	Definição
RRmed	milissegundos	Média dos intervalos RR normais
SDNN	milissegundos	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais do ECG de 24 horas
SDNNi	milissegundos	Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos do ECG de 24 horas
SDANN	milissegundos	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos do ECG de 24 horas
RMSSD	milissegundos	Raiz quadrada da média da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
PNN50	percentual	Porcentagem da diferença entre intervalos RR normais que excedam 50 milissegundos

Na tabela 2 são apresentados os valores de referência recomendados para os índices da variabilidade da frequência cardíaca.¹⁴⁷

TABELA 2 - Valores normais dos índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo.

Índice	Unidade	Valores normais (média ± desvio padrão)
SDNN	milissegundos	141 ± 39
RMSSD	milissegundos	127 ± 35
SDANN	milissegundos	27 ± 12
Índice triangular	unidade arbitrária	37 ± 15

Os intervalos RR podem também ser convertidos em padrões geométricos e expressos com a densidade de distribuição da duração dos intervalos RR. A variabilidade é então avaliada através das propriedades geométricas e/ou gráficas do padrão resultante, gerando-se índices de quantificação numéricos (por exemplo, índice triangular da variabilidade).¹⁴⁷

A variabilidade dos batimentos cardíacos pode ser avaliada por métodos não-lineares. Esses métodos permitem avaliar não somente a variabilidade global, como também as variações instantâneas batimento a batimento. Essas variações têm sido demonstradas de forma visual, por um gráfico que correlaciona um intervalo RR com o intervalo subsequente conhecido como “plot de Poincaré” (ou mapa de retorno). Woo e col. construíram o mapa de Poincaré de 24 pacientes com insuficiência cardíaca e de 24 indivíduos sem patologias cardiovasculares, através da análise de fitas de Holter de 24 horas.¹⁶³ Os padrões visuais encontrados nos indivíduos normais foram significativamente diferentes daqueles encontrados nos portadores de insuficiência cardíaca. Os autores sugerem que as morfologias mais bizarras se correlacionam com a severidade da patologia. O significado fisiopatológico das diferentes morfologias é desconhecido.

A variabilidade da frequência cardíaca pode ser avaliada através de técnicas espectrais (conhecida como no domínio da frequência). Os índices no domínio da frequência apresentam a variabilidade da frequência cardíaca como um conjunto de oscilações individuais, cada uma com uma frequência e amplitude específicas.^{147,156}

Recentemente, Moraes e col. descreveram uma nova metodologia baseada nos sistemas não-lineares, empregando um mapa de retorno modificado.¹⁰⁷ Essa metodologia mostrou boa correlação e reprodutibilidade semelhante, quando comparada

aos outros índices que avaliam variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo.¹⁰⁷

Em resumo, a análise da variabilidade da frequência cardíaca é considerada um instrumento útil, com suficiente reprodutibilidade para avaliar a modulação autonômica cardíaca,^{13,81} sendo mais sensível que os testes cardiovasculares tradicionais para detecção de neuropatia autonômica precoce, e com a vantagem de ser um método quantitativo.⁵⁷

1.2.2.2.1. EFEITO DAS DROGAS SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

O reconhecimento da importância da atividade autonômica sobre a atividade mecânica e elétrica do coração despertou o interesse no estudo de intervenções farmacológicas capazes de modular a atividade autonômica.⁴⁷

Os betabloqueadores estão entre as drogas com efeito sobre o sistema nervoso autônomo mais estudadas, em especial por estarem associadas à redução da mortalidade cardiovascular em vários ensaios clínicos para tratamento de hipertensão arterial sistêmica e após infarto agudo do miocárdio.^{121,166} Os betabloqueadores têm efeito variável sobre a variabilidade da frequência cardíaca. Eles podem induzir aumento,^{28,30} redução³⁷ ou não ter nenhum efeito¹⁴⁶ sobre a variabilidade da frequência cardíaca. Bittiner e Smith relataram que o aumento da variabilidade da frequência cardíaca acompanha o betabloqueio somente na ausência de atividade simpática intrínseca, produzindo então bradicardia.¹⁵ Portanto, o aumento na variabilidade da frequência cardíaca pode refletir o aumento do tonus vagal induzido pelos betabloqueadores. Polanczik, num experimento com um protocolo de exercício e bloqueio farmacológico, observou que o betabloqueio não alterou os índices do domínio do tempo da

variabilidade da frequência cardíaca, quando comparado com placebo.¹¹⁷ A atropina, ao contrário, produziu redução significativa de todos os índices, refletindo a importância da modulação vagal sobre a variabilidade da frequência cardíaca. Dentre os agentes anti-hipertensivos, a clonidina demonstrou reduzir a variabilidade da frequência cardíaca em vários estudos.^{38,164} Os inibidores da enzima de conversão, ao contrário, ou não têm efeito sobre a variabilidade da frequência cardíaca, ou levam ao aumento da mesma.^{77,144} A nifedipina parece não ter efeito consistente sobre a variabilidade da frequência cardíaca.¹⁰

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. OBJETIVO GERAL

Estudar a neuropatia autonômica em pacientes portadores de insuficiência renal crônica avançada em hemodiálise e em tratamento conservador, empregando a análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as diferenças na variabilidade da frequência cardíaca entre pacientes urêmicos em hemodiálise e em tratamento conservador;
- Avaliar a influência da anemia crônica sobre a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes urêmicos.

2. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

2.1. PACIENTES

Foram constituídos dois grupos, sendo um de pacientes em hemodiálise (HD) e outro de pacientes em tratamento conservador (TC).

Para o grupo HD foram selecionados pacientes pertencentes ao Serviço de Nefrologia e Hemodiálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Clínica de Hemodiálise Clinefro Ltda. Os pacientes do grupo conservador foram alocados do Ambulatório de Doenças Renais Crônicas do Serviço de Nefrologia e Hemodiálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Foram considerados elegíveis para o grupo HD os pacientes de ambos os sexos com idade maior ou igual a 24 anos e menor ou igual a 68 anos, que estavam em hemodiálise convencional regularmente três vezes por semana, no mínimo há três meses, com sessões de diálise de 4 horas de duração, empregando solução de dialisado de bicarbonato de sódio, com fluxo de sangue de ≥ 300 ml/min e fluxo de dialisado de 500 ml/min. Foram incluídos os pacientes hipertensos e mantidas todas as medicações que estavam em uso.

Os critérios de inclusão para o grupo TC foram: pacientes de ambos os sexos com idade maior ou igual a 24 anos e menor ou igual a 68 anos, com Depuração da Creatinina Endógena, medida em urina de 24 horas (ou estimada a partir da creatinina sérica, se a primeira não estivesse disponível) menor ou igual a 30 ml/min, e que aceitassem participar do estudo. Os pacientes hipertensos foram incluídos. Todas as medicações que os pacientes estavam utilizando foram mantidas.

Os critérios de exclusão para os pacientes do grupo HD e TC foram: a presença de patologias que alterem o sistema nervoso autônomo, tais como diabetes melito,

avaliado pelo diagnóstico progressivo e pela glicemia de jejum; amiloidose, avaliado pelo quadro clínico; lúpus eritematoso sistêmico, identificado pelo quadro clínico e marcadores bioquímicos de atividade inflamatória ou exame anátomo-patológico; doenças do sistema nervoso central, incluindo antecedente de acidente vascular cerebral e portadores de paralisia de nervos cranianos, através do exame neurológico clínico; broncopneumopatia, através do exame clínico e radiológico; arritmias cardíacas, através do exame clínico e eletrocardiograma de repouso; e também foram excluídos pacientes com outros problemas físicos ou mentais que limitassem a atividade diária normal.

Foi estabelecido como critério para diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica a elevação dos níveis tensionais acima de 140/80 mmHg, que tenham no presente ou no passado necessitado de terapia farmacológica para o seu controle.

Os pacientes do grupo conservador tiveram sua função renal avaliada por depuração da creatinina endógena ou, quando não disponível, pela creatinina sérica; e a anemia, pelo hemograma. Os pacientes em HD foram considerados sem função renal residual e coletaram amostras de sangue para hematócrito e hemoglobina e para medida de adequação em diálise (Kt/v) como parte de seus exames de rotina.

O cálculo de Kt/v em uma sessão de hemodiálise foi realizado por um programa de computador específico empregando a seguinte fórmula: $(\text{uréia pré-diálise} - \text{uréia pós-diálise} / \text{uréia pré-diálise}) \times 100 \times (0,023 - 0,284)$.

O projeto foi submetido à Comissão de Ética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no momento da elaboração do projeto piloto do presente estudo.

2.2. MATERIAL E MÉTODOS

As informações a respeito da doença básica, tempo de evolução da insuficiência renal e uso de medicamentos pelos pacientes foram obtidas por entrevista e a partir do prontuário médico. Na entrevista, o paciente era informado dos objetivos do estudo, dos possíveis inconvenientes relacionados à instalação do aparelho de Holter e, então, depois de obtido o seu consentimento, era marcada uma data para a realização do exame. Nos pacientes do grupo HD, o aparelho de Holter era instalado no dia seguinte à sua sessão de hemodiálise, pela manhã ou à tarde, conforme o turno em que o paciente se submetia às sessões habituais de hemodiálise. A gravação era considerada encerrada no início da sessão seguinte de hemodiálise. Também foi verificado o ganho de peso (variação de volume) desde a diálise precedente, como percentual do peso seco estimado.

Os pacientes do grupo TC compareciam ao ambulatório de Doenças Renais Crônicas no dia combinado para a instalação do Holter, preferencialmente no turno da manhã, e voltavam para os seus domicílios. No dia seguinte, retornavam ao ambulatório para retirar o aparelho.

A monitorização e a gravação contínua dos batimentos cardíacos foram realizadas em fita cassete, durante as 24 horas do dia, com o paciente mantendo suas atividades habituais. Durante o período de gravação, os pacientes preenchem um diário descrevendo as principais atividades do seu dia e quaisquer sintomas apresentados no período.

Em anexo estão cópias das fichas clínicas utilizadas (anexos 1 e 2) e do termo de consentimento (anexo 3).

Índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo

Ao final da gravação, as fitas foram analisadas por uma cardiologista em um analisador de Holter marca Del Mar Avonics, modelo 750A Innovator, pela técnica semiautomática (descrita abaixo). Esse aparelho, montado em computador IBM/PC AT 286, permite separar os batimentos normais dos artefatos e ectopias, montando uma série temporal somente de intervalos RR normais.

Uma vez obtida a série temporal de intervalos RR normais de 24 horas, montada pelo analisador de Holter, a mesma foi decodificada do formato binário para formato hexadecimal e filtrada em relação às ectopias, sendo eliminados os intervalos com diferenças sucessivas superiores a $\pm 20\%$. Ou seja, a partir do registro eletrocardiográfico contínuo de 24 horas, cada onda R ou complexo QRS era identificado pelo analisador de Holter e denominado como normal (N) ou anormal. Os intervalos RR anormais, causados por batimentos ectópicos ou batimentos não-sinusais, e os artefatos ocorridos durante a gravação, eram excluídos. Assim, foram montadas séries de intervalos RR normais (NN), que foram usadas para os cálculos estatísticos das medidas ou índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo. Para a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, foram empregados quatro índices, que estão descritos juntamente com suas abreviaturas, na tabela 3. O cálculo desses índices foi executado por um programa de computador específico desenvolvido no Serviço de Pesquisa em Engenharia Biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Foram considerados tecnicamente adequados os exames eletrocardiográficos de 24 horas que apresentassem captação de batimentos igual ou superior a 95% e densidade de arritmias inferior a 500 por período ou menor que 8 por minuto.

TABELA 3 - Definição dos índices de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo.

<i>Índice</i>	Unidade	Definição
RRmed	milissegundos	Média dos intervalos RR normais
SDNN	milissegundos	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais do ECG de 24 horas
RMSSD	milissegundos	Raiz quadrada da média da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
PNN50	percentual	Porcentagem da diferença entre intervalos RR normais que excedam 50 milissegundos

O índice RRmed reflete a frequência cardíaca média e informa de modo genérico sobre a distribuição dos intervalos RR.

O desvio padrão de todos os intervalos RR normais do ECG de 24 horas (SDNN) é uma medida que sumariza todas as fontes de variação dos intervalos NN durante o período de observação. Quanto maior o período de registro, maior a magnitude do SDNN. O período de tempo padronizado para esse índice é de 24 horas.

O percentual de diferenças entre intervalos RR normais sucessivos que excedam 50 milissegundos (PNN50) e a raiz quadrada da média da soma das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado (RMSSD) são dois índices calculados a partir de diferenças entre NN adjacentes e refletem flutuações com ciclos muito curtos, medidos em segundos. Ambos refletem variações de alta frequência em intervalos RR normais, causados por modulação vagal, e são sempre altamente correlacionados entre si. São considerados, por isso, os mais apropriados para a avaliação da função parassimpática.

2.2.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados e analisados no programa estatístico SPSS-PC para Windows versão 6, compatível com computador IBM-PC. Os dados com distribuição normal foram expressos como média aritmética \pm desvio padrão. Os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram usados para verificar se as variáveis tinham distribuição normal. Para uma variável – PNN50 – que não apresentava distribuição normal, foi realizada transformação logarítmica. A distribuição das variáveis categóricas em cada grupo foi examinada com os testes de Q quadrado e exato de Fisher. Para a comparação entre os grupos, foi empregado o teste t , e para verificar a relação entre as variáveis, foi usada a correlação de Pearson. A análise de covariância foi empregada para verificar a diferença entre os grupos, levando-se em consideração variáveis que estavam correlacionadas com os índices da variabilidade da frequência cardíaca. No modelo matemático construído, as variáveis sexo, idade e peso dos pacientes foram estudadas inicialmente como covariáveis; a seguir, foram acrescentados hematócrito e hemoglobina e, por último, o “uso de betabloqueadores”.

A correlação dos índices no domínio do tempo com a duração da terapêutica dialítica (tempo em diálise) e a percentagem de variação do peso entre as diálises (como percentual do peso seco) foi estudada exclusivamente no grupo em hemodiálise. A relação dos índices com a DCE dos pacientes foi avaliada apenas no grupo de pacientes em tratamento conservador. Foi estabelecido como nível de significância um $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

Os dados clínicos e demográficos dos pacientes em estudo são apresentados na tabela 4. Os valores (das variáveis contínuas) são expressos como média \pm desvio padrão.

TABELA 4 - Dados clínicos e demográficos dos pacientes em estudo.

Variáveis	Grupo HD (n=15)	Grupo TC (n=15)	p
Idade (anos)	45,80 \pm 11,38	45,67 \pm 11,37	0,97 ^a
Sexo (M/F)	7/8	7/8	1,0 ^b
Hematócrito (%)	26,33 \pm 4,20	32,27 \pm 4,39	0,001 ^a
Hemoglobina (mg/dl)	8,41 \pm 1,36	10,39 \pm 1,69	0,002 ^a
DCE (ml/min)*	0	17,0 \pm 6,12	–
Tempo em diálise** (meses)	25,3 \pm 25,20	–	–
Peso (kg)	65,10 \pm 15,23	66,10 \pm 12,67	0,852 ^a
HAS (%)	80	86,6	1,0 ^b
Betabloqueador (s/n)	0/15	5/15	0,02 ^b

HD = hemodiálise; TC = tratamento conservador; M/F = masculino/feminino; * = refere-se apenas ao grupo de tratamento conservador; ** = refere-se apenas ao grupo em hemodiálise; ^a = teste *t*; ^b = teste exato de Fisher.

Verifica-se na tabela 4 que não houve diferença estatisticamente significativa quanto à distribuição da idade ($p = 0,97$), sexo ($p = 1,00$) e presença de HAS ($p = 1,00$) entre os pacientes dos dois grupos em estudo. Observam-se valores significativamente

mais elevados de hematócrito e hemoglobina no grupo em tratamento conservador (respectivamente $p = 0,001$ e $p = 0,002$). Cinco pacientes no grupo TC usavam betabloqueadores, mas nenhum no grupo HD. Essa diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,02$). Os grupos não diferiam estatisticamente quanto ao peso dos pacientes ($p = 0,852$).

Na tabela 5 está descrita a frequência das diferentes etiologias de doença renal dos pacientes nos dois grupos em estudo. Observa-se que doença policística do adulto, hipertensão arterial sistêmica e glomerulonefrite crônica foram as causas mais frequentes da doença renal nos pacientes em estudo, e apresentavam distribuição semelhante nos dois grupos.

TABELA 5 - Frequência das diferentes etiologias de doença renal dos pacientes em estudo.

Etiologia	Grupo HD n = 15	Grupo TC n = 15
Doença policística do adulto	4	4
Nefroesclerose hipertensiva	3	4
Glomerulonefrite crônica	1	3
Desconhecida	3	2
Litíase urinária	0	1
Pielonefrite crônica	2	0
Nefrocalcinose	0	1
Uropatia obstrutiva	2	0

A duração da insuficiência renal não pôde ser estabelecida com segurança nos pacientes em tratamento conservador, por esse ser um dado não conhecido ou não confiável no início do acompanhamento nefrológico no Ambulatório de Doenças Renais Crônicas do HCPA.

A duração do tratamento dialítico dos pacientes do grupo HD variou de 7 a 92 meses, com duração média de $25,3 \pm 25,2$ meses.

No grupo TC havia onze pacientes em uso de drogas anti-hipertensivas. Oito usavam bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina) e três, inibidores da enzima de conversão. Nove pacientes usavam furosemida em combinação com o outro anti-hipertensivo. No grupo HD, apenas cinco pacientes usavam anti-hipertensivos: três usavam bloqueadores dos canais de cálcio e dois, metildopa. Os demais pacientes do grupo HD com diagnóstico de hipertensão arterial tinham sua pressão arterial controlada apenas com a terapia dialítica. Não foi observada diferença significativa na frequência de uso de inibidor da enzima de conversão ($p = 0,22$; exato de Fisher), metildopa ($p = 0,48$; exato de Fisher), bloqueador do canal de cálcio ($p = 0,12$; exato de Fisher) ou furosemida ($p = 0,13$; exato de Fisher) entre os pacientes dos dois grupos.

Medidas de adequação em diálise no período de realização do exame eletrocardiográfico foram obtidas em 11 dos 15 pacientes do grupo HD. Os valores de kt/v eram superiores a 1,1 em 10 dos 11 pacientes avaliados. Nos demais pacientes, o valor da uréia pós-diálise não era disponível.

O número total de batimentos cardíacos não apresentou diferença significativa entre os dois grupos (respectivamente grupos HD e TC: $101.122,73 \pm 16.066,92$ e $94.742,47 \pm 14.582,38$; $p = 0,81$, teste *t*). O percentual de batimentos inadequados foi inferior a 5%.

Os índices da variabilidade da frequência cardíaca

Os resultados da análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo dos pacientes dos dois grupos são apresentados na tabela 6. Os índices RRmed, SDNN e RMSSD apresentavam distribuição normal e os dados foram expressos como média \pm desvio padrão. O índice PNN50 não apresentava distribuição normal, por isso foi realizada a transformação logarítmica dos dados. Os resultados referentes a esse índice são representados na tabela 6 como média geométrica \pm desvio padrão.

TABELA 6 - Resultados da análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo dos pacientes em hemodiálise (HD) e em tratamento conservador (TC).

Índices	Grupo HD n=15	Grupo TC n=15	p (teste t)
RRmed (ms)	706,36 \pm 91,43	822,67 \pm 108,80	0,004
SDNN (ms)	93,12 \pm 26,54	118,38 \pm 32,97	0,028
lnPNN50	1,49 \pm 1,38	4,93 \pm 1,08	0,013
RMSSD (ms)	13,79 \pm 4,17	20,38 \pm 7,82	0,008

p = nível de significância estatística.

Verifica-se na tabela 6 que os resultados da avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo diferem significativamente entre os dois grupos de pacientes estudados. Os valores observados de RRmed, SDNN, RMSSD e lnPNN50 são significativamente mais elevados nos pacientes em tratamento conservador (respectivamente, p = 0,004; p = 0,028; p = 0,008 e p = 0,013).

Os resultados dos índices no domínio do tempo dos pacientes dos dois grupos foram estudados quanto à sua correlação com as variáveis idade, sexo, hematócrito e

hemoglobina através do teste correlação de Pearson e da análise de variância univariada. A correlação dos índices no domínio do tempo com a duração da terapêutica dialítica (tempo em diálise) e a percentagem de variação do peso seco entre as diálises (variação de peso) foi estudada exclusivamente no grupo em hemodiálise. A relação dos índices com a DCE dos pacientes foi avaliada apenas no grupo de pacientes em tratamento conservador.

Na tabela 7 estão ilustrados os coeficientes de correlação de Pearson dos índices no domínio do tempo com os dados clínicos e demográficos dos pacientes. Nos gráficos 1 a 5 é representada a distribuição dos valores dos dados demográficos clinicamente mais importantes e sua relação com os índices no domínio do tempo estudados.

TABELA 7 - Coeficientes de correlação de Pearson dos índices da variabilidade da frequência cardíaca e os dados clínicos e demográficos dos pacientes em estudo.

	RRmed r (p)	SDNN r (p)	LnPNN50 r (p)	RMSSD r (p)
Hematócrito	0,590 (0,001)	0,426 (0,019)	0,433 (0,017)	0,372 (0,043)
Hemoglobina	0,542 (0,002)	0,388 (0,034)	0,367 (0,046)	0,335 (0,070)
Idade	-0,107 (0,574)	-0,177 (0,351)	-0,209 (0,268)	-0,186 (0,326)
Peso	0,035 (0,853)	0,388 (0,034)	0,408 (0,025)	0,218 (0,247)
Variação de peso*	0,210 (0,452)	-0,312 (0,257)	-0,179 (0,524)	-0,115 (0,683)
Tempo em diálise*	0,255 (0,359)	0,002 (0,995)	0,245 (0,380)	0,113 (0,688)
DCE**	0,020 (0,943)	-0,033 (0,906)	-0,047 (0,869)	0,144 (0,608)

* = Refere se apenas aos pacientes do grupo HD (n = 15); ** = Refere-se apenas aos pacientes do grupo TC (n = 15); r = coeficiente de Pearson; p = nível de significância estatística.

Observa-se na tabela 7 que houve correlação estatisticamente significativa entre os níveis de hematócrito dos pacientes e os resultados dos índices da variabilidade da frequência cardíaca RRmed (p = 0,001), SDNN (p = 0,019), lnPNN50 (p = 0,017) e RMSSD (p = 0,043). Houve, também, correlação significativa entre os níveis de hemoglobina dos pacientes e os índices RRmed (p = 0,002), SDNN (p = 0,034) e lnPNN50 (p = 0,046). A correlação entre o índice RMSSD e hemoglobina dos pacientes não foi estatisticamente significativa (p = 0,070). O peso dos pacientes se correlacionou positivamente com os índices RRmed (r = 0,59 p = 0,001), SDNN (r = 0,39 p = 0,034), lnPNN50 (r = 0,41 p = 0,025). Não houve correlação significativa entre o peso e os

índices RMSSD ($r = 0,22$ $p = 0,25$) e RRmed ($r = 0,035$ $p = 0,85$). A variação de peso entre as diálises dos pacientes do grupo HD não se correlacionou significativamente com os índices RRmed, SDNN, lnPNN50 e RMSSD. Os índices no domínio do tempo não apresentaram correlação estatisticamente significativa com a idade, tempo em diálise ou DCE dos pacientes.

Para verificar a influência dos níveis de hematócrito e hemoglobina e uso de betabloqueador sobre os resultados dos índices da variabilidade da frequência cardíaca nos dois grupos em estudo, foi realizada a análise de covariância. Os resultados da análise de covariância estão ilustrados na tabela 8.

TABELA 8 - Resultados da análise de covariância (valores de p).

Índices	Sem Hematócrito e Hemoglobina ^a	Com Hematócrito e Hemoglobina ^b	Betabloq ^c	Com Betabloq, Hematócrito e hemoglobina ^d
RRmed	0,003	0,438	0,097	0,743
SDNN	0,026	0,125	0,029	0,097
LnPNN50	0,008	0,019	0,021	0,022
RMSSD	0,008	0,029	0,020	0,035

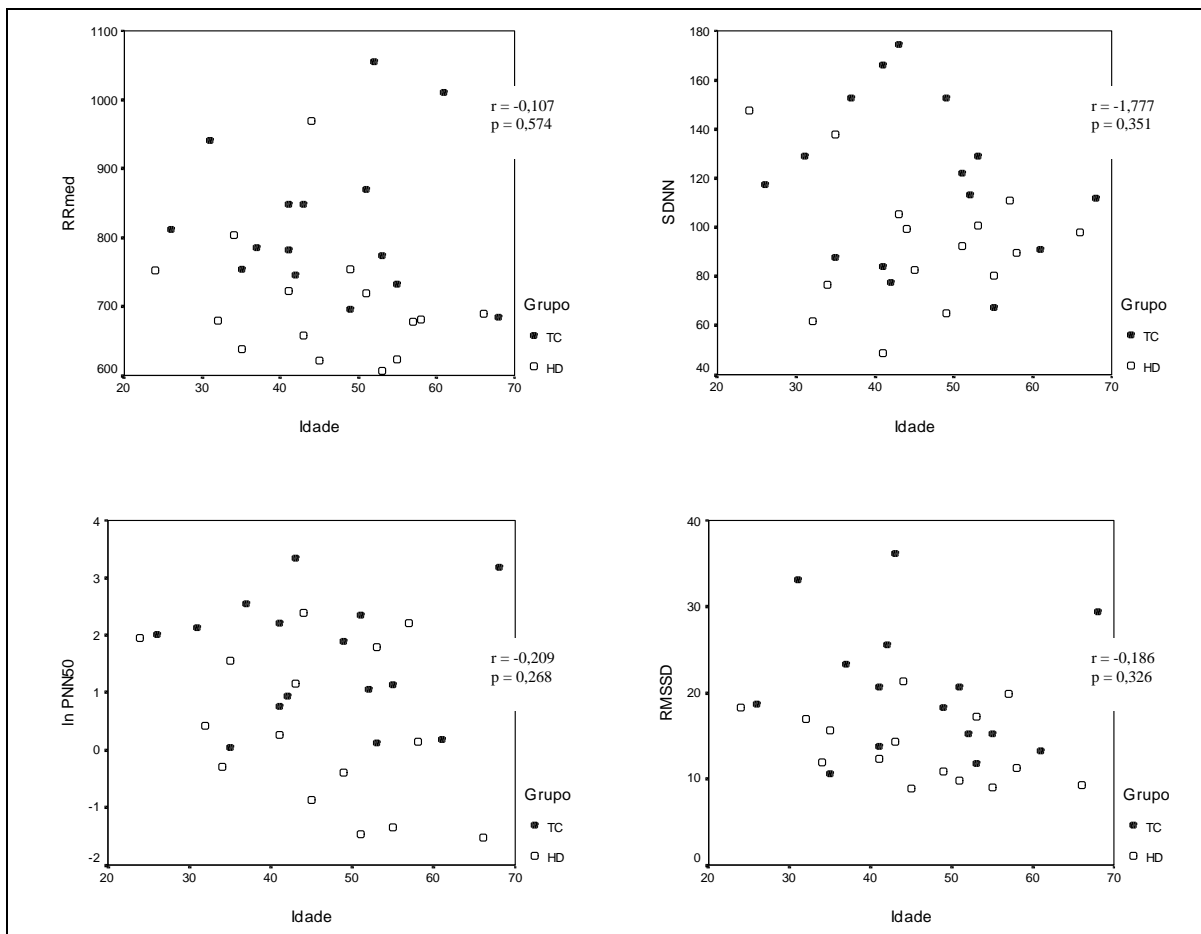
Coluna a = dados referentes à inclusão de idade, sexo e peso dos pacientes, além de grupo, como covariáveis na análise de covariância, sem a inclusão de hematócrito e hemoglobina;

Coluna b = dados referentes à inclusão de idade, sexo, peso, grupo, hematócrito e hemoglobina como covariáveis;

Coluna c = dados referentes à inclusão de idade, sexo, peso, grupo e “uso de betabloqueadores”;

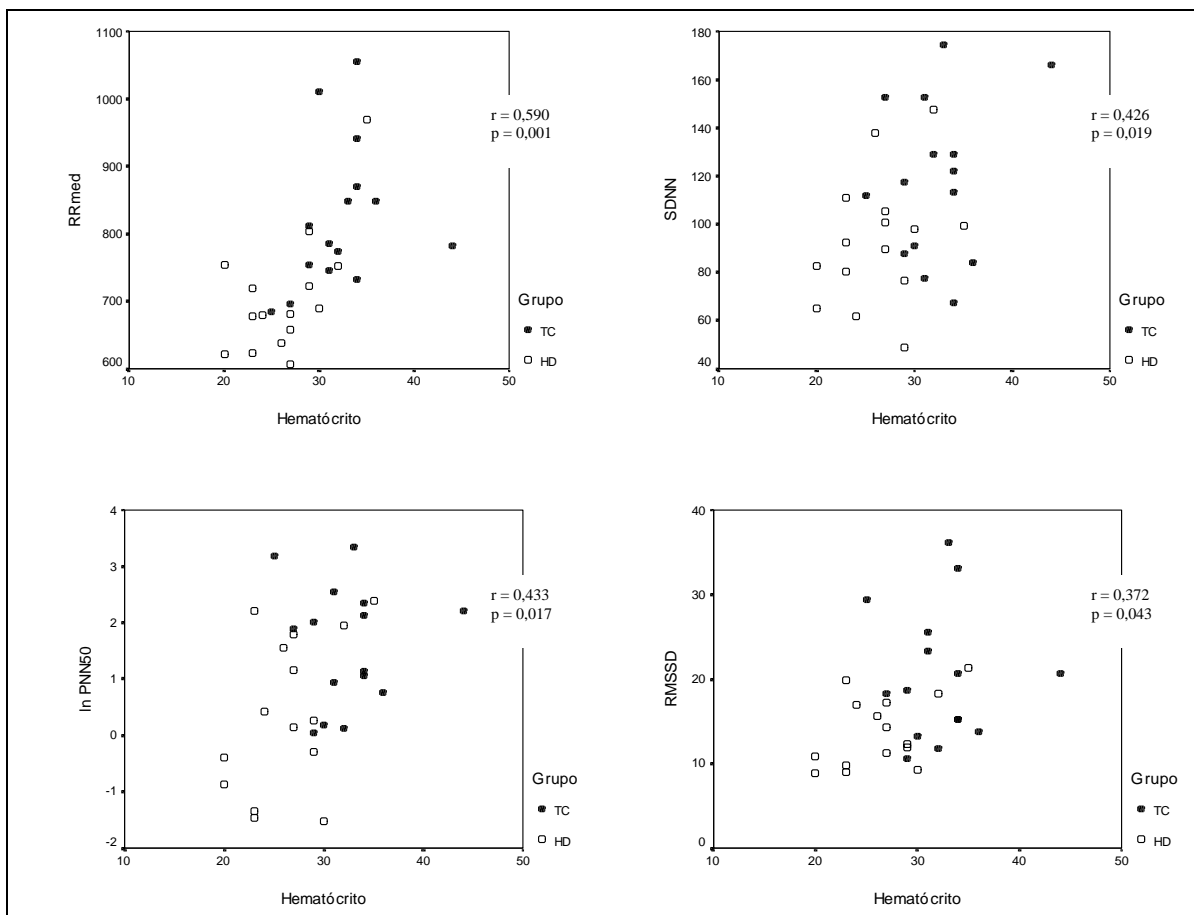
Coluna d = dados referentes à inclusão de idade, sexo, peso, grupo, hematócrito, hemoglobina e “uso de betabloqueadores”.

Nessa tabela, os valores de p observados em cada etapa do modelo matemático estão descritos em colunas separadas. As variáveis que têm influência sobre os índices da variabilidade alteram o valor de “p”, isto é, a diferença entre as médias entre os dois grupos de pacientes perde significância estatística (comparar com os resultados da tabela 7). Nessa análise, observa-se que as diferenças entre os dois grupos em estudo, quanto aos resultados de RMSSD e lnPNN50, foram mantidas, mesmo ao se considerar as diferenças dos grupos nos níveis de hematócrito, de hemoglobina (RMSSD $p = 0,029$ e lnPNN50 $p = 0,019$) e de uso de betabloqueadores (respectivamente $p = 0,020$ e $p = 0,021$). Quanto ao índice RRmed, entretanto, a diferença entre os grupos de tratamento perdeu a significância estatística, indicando que esse índice é dependente ou influenciado pelos valores de hematócrito e hemoglobina ($p = 0,438$) e pelo uso de betabloqueadores ($p = 0,097$). O índice SDNN mostrou-se também ser dependente dos níveis de hematócrito e hemoglobina ($p = 0,125$) dos pacientes, mas independente do uso de betabloqueadores ($p = 0,029$).



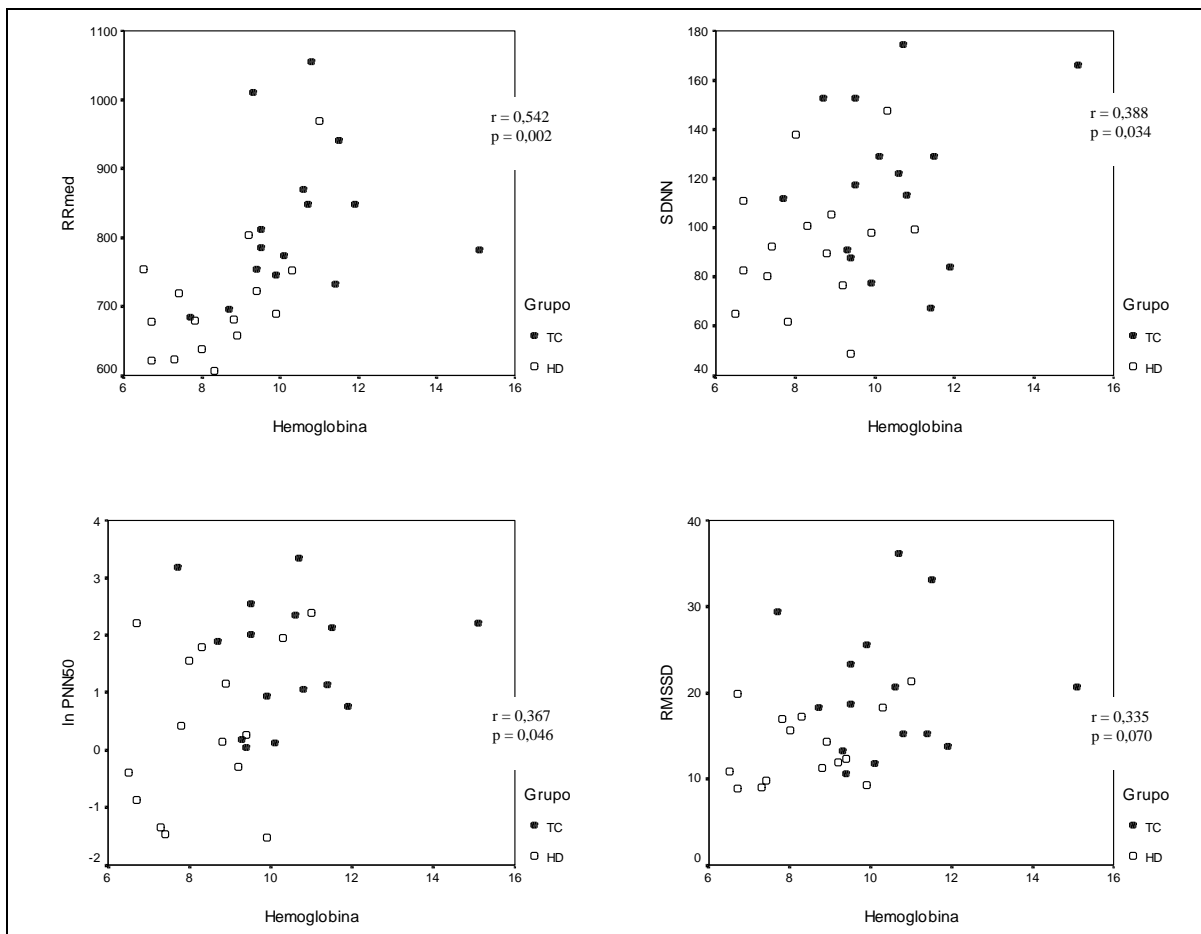
r = coeficiente de correlação de Pearson; p = nível de significância estatística;
 TC = grupo de tratamento conservador; HD = grupo em hemodiálise.

GRÁFICO 1 – Correlação dos índices da variabilidade da frequência cardíaca com a idade dos pacientes em estudo.



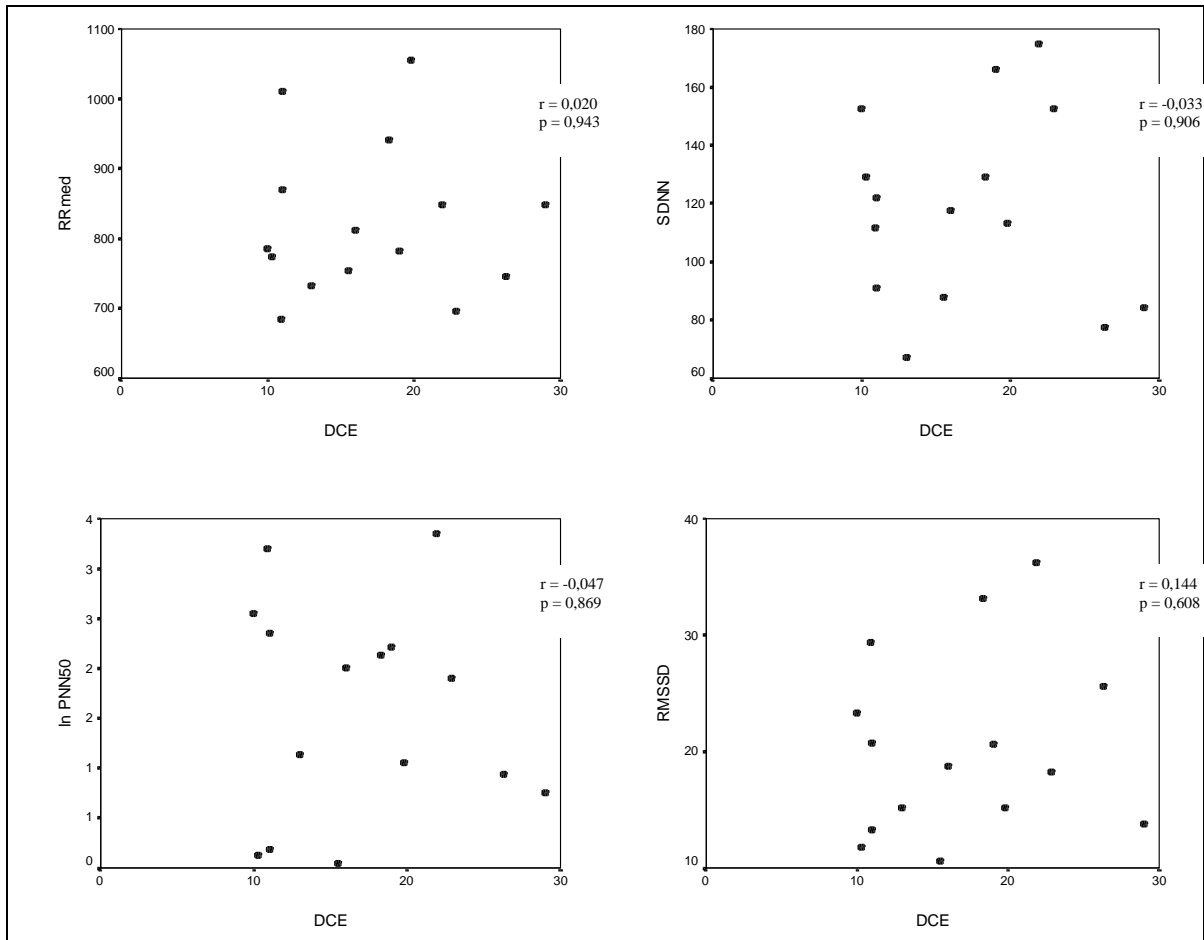
r = coeficiente de correlação de Pearson; p = nível de significância estatística;
 TC = grupo de tratamento conservador; HD = grupo em hemodiálise.

GRÁFICO 2 – Correlação dos índices da variabilidade da frequência cardíaca com o hematócrito dos pacientes em estudo.



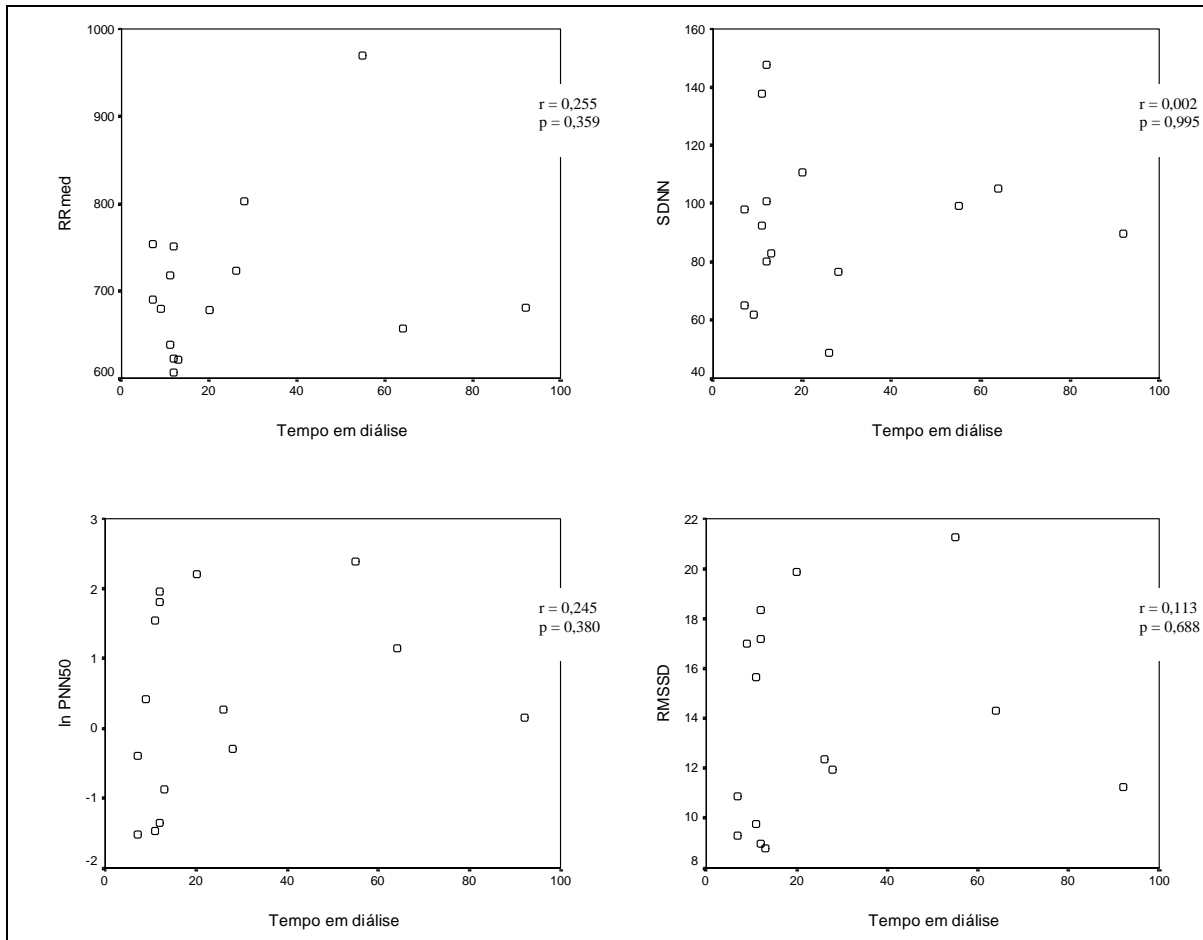
r = coeficiente de correlação de Pearson; p = nível de significância estatística;
 TC = grupo de tratamento conservador; HD = grupo em hemodiálise.

GRAFICO 3 – Correlação dos índices da variabilidade da frequência cardíaca com a hemoglobina dos pacientes em estudo.



r = coeficiente de correlação de Pearson; p = nível de significância estatística.

GRÁFICO 4 – Correlação dos índices da variabilidade da frequência cardíaca com a DCE dos pacientes do grupo em tratamento conservador.



r = coeficiente de correlação de Pearson; p = nível de significância estatística.

GRÁFICO 5 – Correlação dos índices da variabilidade da frequência cardíaca com o tempo em diálise dos pacientes do grupo em hemodiálise.

4. DISCUSSÃO

A variabilidade da frequência cardíaca é um marcador quantitativo da atividade autonômica e tem sido utilizada para avaliação da disfunção autonômica em pacientes com insuficiência renal crônica e em diversas outras condições patológicas.^{33,111,114,116,125,130,133,150} No presente trabalho, empregou-se a variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo em registros eletrocardiográficos de 24 horas, para avaliação da neuropatia autonômica urêmica em dois grupos de pacientes em distintos estágios da insuficiência renal crônica: em hemodiálise e em tratamento conservador.

Os pacientes do grupo em hemodiálise eram provenientes de duas unidades de hemodiálise: Serviço de Hemodiálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Clinefro Clínica de Hemodiálise. Durante o período de realização do nosso trabalho, a idade média dos pacientes, na clínica de hemodiálise, era de 59,46 anos (variação de 27 a 88 anos), sendo 62,5% dos pacientes do sexo masculino; e, no Hospital de Clínicas, era de 49,24 anos (variação de 20 a 94 anos), sendo 52% do sexo masculino. Diabetes Mellito correspondia a 24,6% de todas as causas da insuficiência renal crônica, seguida por nefrosclerose hipertensiva (23%), de etiologia desconhecida (20%) e doença policística (11,6%). Na nossa amostra, a idade média dos pacientes em hemodiálise era de $45,80 \pm 11,38$ anos, sendo 53% do sexo feminino. As causas mais frequentes de doença renal nos pacientes desse grupo foram doença policística (27%), nefrosclerose hipertensiva (20%) e desconhecida (20%). As diferenças entre os pacientes da amostra e aqueles da população de pacientes em hemodiálise (quanto à idade e etiologia) podem ser atribuídos aos critérios estabelecidos para a seleção dos pacientes no presente estudo.

Os pacientes do grupo de tratamento conservador eram provenientes do Ambulatório de Uremia do HCPA e apresentavam idade média de $45,67 \pm 11,37$ anos, sendo 53% do sexo masculino. No mesmo período do estudo, eram atendidos nesse ambulatório cerca de 178 pacientes, cuja idade média era de $58,9 \pm 16,9$ anos, sendo 58% do sexo masculino. Dos 92 pacientes que tinham acompanhamento regular, 81 pacientes possuíam DCE abaixo de 55 ml/min, sendo que, destes, apenas 41 pacientes apresentavam DCE abaixo de 25 ml/min. As causas mais frequentes da nefropatia crônica dos pacientes nesse ambulatório eram nefrosclerose hipertensiva (34,7%), diabetes melito (21,4%), uropatia obstrutiva (10,6%), glomerulonefrite crônica (12,2%) e doença policística (11%), sendo indeterminada em 10,2% dos casos. No grupo de tratamento conservador, a nefrosclerose hipertensiva, a doença policística e a glomerulonefrite crônica foram as etiologias de doença renal mais frequentes. A frequência das diferentes causas de insuficiência renal no grupo de pacientes em tratamento conservador é semelhante à da população de origem desses pacientes, com exceção de diabetes melito, que foi considerado critério de exclusão no estudo. As diferenças de idade entre os pacientes da amostra e os da população de onde esses provinham também são decorrentes dos critérios de seleção estabelecidos no estudo.

A elevada prevalência de hipertensão arterial sistêmica entre os pacientes dos dois grupos de estudo é semelhante à descrita na literatura. Nos 1795 pacientes com insuficiência renal em tratamento conservador, admitidos para o estudo *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD), 83% eram hipertensos.⁷⁹ Nos pacientes em tratamento dialítico, a HAS é observada em 80% dos mesmos.^{129,167}

O achado de anemia mais severa, observada nos pacientes em hemodiálise, relaciona-se às fases mais avançadas da insuficiência renal crônica desses pacientes, e está de acordo como os dados da literatura.¹²² Os pacientes em hemodiálise também são

submetidos a outros fatores agravantes da anemia, como as perdas crônicas de sangue em decorrência do procedimento dialítico, as deficiências vitamínicas e, principalmente, eles têm acesso relativamente restrito à reposição de eritropoietina humana (pelo menos na época da coleta dos dados do presente estudo) para o tratamento da anemia.

A disfunção autonômica é uma desordem comum na insuficiência renal crônica. Anormalidades em um ou mais testes autonômicos cardiovasculares são observados em até 50% dos pacientes,⁹⁹ atingindo um percentual ainda mais elevado, de até 75%, quando são utilizados os índices de 24 horas da variabilidade da frequência cardíaca para avaliação do sistema nervoso autônomo.¹⁴⁹ Diversos pesquisadores descreveram dano significativo da função autonômica em pacientes com insuficiência renal crônica, utilizando a análise da variabilidade da frequência cardíaca.^{25,27,130,158,165} Existem, no entanto, poucos relatos do emprego da variabilidade da frequência cardíaca para avaliar comparativamente a disfunção autonômica em pacientes urêmicos em hemodiálise e na fase pré-dialítica.^{3,60}

No nosso estudo, observamos significativa diferença nos resultados da análise da variabilidade da frequência cardíaca entre os pacientes em tratamento conservador e aqueles em hemodiálise. Todos os índices estudados estavam significativamente mais reduzidos nos pacientes em hemodiálise, quando comparados aos pacientes em tratamento conservador. A redução dos índices no domínio do tempo sugere uma maior deterioração da função autonômica dos pacientes em hemodiálise. Esses índices expressam a modulação autonômica predominantemente parassimpática sobre a frequência cardíaca. O índice SDNN reflete todos os componentes cíclicos da variabilidade da frequência cardíaca no período de tempo estudado, e está sujeito não somente à modulação vagal, como também à influência de outros fatores (tais como o sistema renina-angiotensina, o processo de termo-regulação e os ritmos circadianos), e

por isso é considerado um índice misto simpático e parassimpático. Os índices RMSSD e PNN50 refletem a modulação autonômica predominantemente vagal sobre o nó sinusal.¹⁴⁷ Eles são quase completamente abolidos por bloqueio com atropina, são fortemente correlacionados entre si e são considerados medidas do controle parassimpático cardíaco.^{117,147} Quando os índices no domínio do tempo estão diminuídos, isso pode ser interpretado como diminuição do tônus vagal e/ou aumento do tônus simpático sobre o nó sinusal.¹⁴⁷ Os resultados do nosso estudo indicam que a disfunção autonômica presente nos pacientes urêmicos, avaliada por meio dos índices da variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas, decorre da redução predominante do componente parassimpático do sistema nervoso autônomo.

Os resultados do nosso estudo são concordantes com os de Akselrod e col. no que se refere ao dano autonômico dos pacientes com insuficiência renal crônica.³ Akselrod, no entanto, utilizou outra metodologia para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca – a análise espectral, realizada em períodos curtos de tempo (5 min) e em laboratório. A nossa abordagem, ao contrário, foi realizada em períodos mais longos de tempo e com os pacientes mantendo suas atividades habituais. No trabalho de Akselrod e col. foram avaliados 10 pacientes em tratamento conservador com DCE entre 5 e 13 ml/min, 9 pacientes em hemodiálise convencional e 8 pacientes em diálise peritoneal intermitente (DPI). Um grupo de 22 indivíduos saudáveis serviu de grupo controle. Foi observada uma redução altamente significativa da variabilidade da frequência cardíaca, com diminuição de todos os componentes espectrais, no conjunto de pacientes com insuficiência renal crônica (25 pacientes), quando comparados aos controles ($p < 0,005$). Os pacientes em hemodiálise e em diálise peritoneal mostravam os maiores decréscimos da variabilidade da frequência cardíaca ($p < 0,005$). Os pacientes em tratamento conservador mostravam uma leve redução, embora altamente

significativa, na potência espectral, quando comparados aos controles ($p < 0,05$). Mas não havia diferença significativa entre os pacientes em tratamento conservador e os pacientes em hemodiálise e em diálise peritoneal em relação à variabilidade da frequência cardíaca. É possível que as diferenças entre os grupos não tenham sido detectadas por causa da redução acentuada da função renal dos pacientes em tratamento conservador ($DCE < 13 \text{ ml/min}$). Hathaway e col., em um estudo para estratificação de risco de morte súbita em pacientes aguardando transplante renal, empregaram os testes autonômicos cardiovasculares, a análise espectral e três índices de 24 horas (SDNN, PNN50 e SDANN) para avaliar a disfunção autonômica urêmica.⁶⁰ Foram arrolados 278 pacientes, sendo 94 diabéticos e 184 não diabéticos, que se submeteram à avaliação de doença arterial coronariana. Um subgrupo de 272 pacientes foi estratificado quanto à modalidade de diálise empregada: diálise peritoneal ($n = 61$), hemodiálise ($n = 168$) e sem necessidade de diálise (tratamento conservador, $n = 43$). No relato, não estavam explícitos os critérios usados para definir a necessidade ou não de diálise, nem o nível de função renal dos pacientes em tratamento conservador. O número de pacientes em tratamento para cardiopatia isquêmica era desconhecido. Havia um grupo controle de 79 indivíduos normais. Foi observado comprometimento autonômico em todos os subgrupos de pacientes com insuficiência renal crônica em todas as medidas da variabilidade da frequência cardíaca, sendo esse comprometimento mais severo nos pacientes diabéticos que nos não-diabéticos ($p \leq 0,05$). Os índices SDNN e SDANN estavam significativamente mais elevados nos pacientes em tratamento conservador e no subgrupo de pacientes não-diabéticos, quando comparados aos pacientes em diálise peritoneal ($p \leq 0,05$). Porém, não havia diferença significativa entre os pacientes em tratamento conservador e os pacientes em hemodiálise, quanto a esses índices. Os valores de PNN50 também eram semelhantes entre os grupos de tratamento.

As características do estudo, com sobreposições na composição dos grupos, trazem algumas dificuldades na análise dos resultados. O grupo de tratamento conservador apresentava maior percentual de pacientes diabéticos que o grupo em hemodiálise (63% versus 28%). Existem evidências de que os pacientes diabéticos apresentam disfunção autonômica mais severa que os pacientes não-diabéticos,^{53,64,146} o que pode ter influenciado os resultados desse grupo, assim como as diferenças observadas entre os dois grupos de tratamento.

No estudo de Hathaway e col., os pacientes em diálise peritoneal apresentavam os piores resultados da variabilidade da frequência cardíaca.⁶⁰ Os cinco óbitos registrados por morte súbita no período de seis meses de observação do estudo pertenciam a esse grupo. Esses resultados não podiam ser explicados por diferenças no número de pacientes diabéticos ou de duração da diálise dentro de cada subgrupo. Não se poderia, entretanto, excluir a possibilidade de um viés de seleção dos pacientes. De modo geral, os pacientes cardiopatas ou idosos, mais susceptíveis à instabilidade hemodinâmica durante a hemodiálise, são preferencialmente encaminhados para diálise peritoneal. É importante ressaltar que o índice SDNN inferior a 50 ms, considerado um marcador de risco aumentado para morte súbita,¹⁵⁶ foi encontrado em 4 dos 5 pacientes que foram a óbito, ressaltando a importância prognóstica da redução da variabilidade da frequência cardíaca.

Os pacientes em hemodiálise estão sujeitos a vários fatores que podem influenciar negativamente a sua condição clínica geral e a função autonômica.²⁴ Esses fatores incluem desde as complicações associadas à insuficiência renal crônica avançada, como a anemia e a retenção de fluidos, que decorrem da redução da filtração glomerular, até os efeitos do próprio procedimento dialítico, o qual pode resultar em perda de nutrientes,⁹³ alterações hemodinâmicas³¹ e alterações da composição de solutos

corporais.^{65,153} Às condições citadas, freqüentemente se somam outras complicações do estado urêmico, como a desnutrição,¹²⁶ a atrofia muscular,⁸⁵ as alterações na função imunológica⁹⁰ e a redução da atividade física dos pacientes.⁷⁴ Ainda é preciso considerar as condições ou fatores que atuam de forma geral sobre a variabilidade da freqüência cardíaca de pacientes urêmicos, como a idade, a duração da insuficiência renal crônica ou da terapia de substituição renal, e o nível de função renal residual.

A idade pode afetar adversamente a variabilidade da freqüência cardíaca.^{84,137,146} No nosso trabalho, os resultados dos índices no domínio do tempo não se correlacionaram com a idade dos pacientes. O número de pacientes da amostra pode ter sido muito pequeno para identificar uma associação significativa. Mesmo que presente, o efeito da idade deve ter atuado de forma equivalente nos dois grupos de pacientes em estudo, uma vez que a distribuição dessa variável entre os grupos foi semelhante.

A evolução da neuropatia autonômica urêmica e sua relação com a progressão da insuficiência renal não estão definidas. No nosso estudo, não se verificou correlação estatisticamente significativa entre os índices da variabilidade da freqüência cardíaca e a DCE dos pacientes em tratamento conservador. É possível que o tamanho da amostra tenha sido insuficiente para detectar uma correlação. Na literatura não existem informações suficientes para mensurar a importância dessa variável no contexto da neuropatia autonômica urêmica. A melhora da variabilidade da freqüência cardíaca, após o transplante renal,^{130,165} assinala a importância da recuperação do estado urêmico com o restabelecimento da função renal, como o fator determinante dessa melhora. Mais estudos, idealmente prospectivos, com amostras representativas de pacientes em diferentes estágios da insuficiência renal crônica, seriam necessários para quantificar a importância da função renal sobre a modulação autonômica cardíaca e determinar a evolução da neuropatia autonômica urêmica. Os próprios achados do nosso trabalho,

com redução mais acentuada da variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes em hemodiálise (DCE < 5ml/min), sugerem que haja uma correlação entre a função renal e a variabilidade da frequência cardíaca.

Parece razoável supor que, associada à duração da insuficiência renal crônica ou mesmo da terapia dialítica, a qual representa uma substituição incompleta da função renal normal, ocorra deterioração da função autonômica. No nosso estudo não encontramos correlação entre os índices de 24 horas e o tempo em diálise dos pacientes do grupo em hemodiálise. A razão de não ter sido detectada uma correlação no nosso estudo pode ser devido ao tamanho reduzido da amostra. Os resultados dos estudos com pequeno número de pacientes não evidenciaram correlação entre o tempo em diálise e a variabilidade da frequência cardíaca.^{33,149,158,165} Os resultados controversos encontrados poderiam relacionar-se ao fato da população em hemodiálise ser muito heterogênea quanto à duração da terapia dialítica, a qual pode variar de poucos meses até vários anos. Os estudos precisariam ser constituídos de amostras com número significativo de pacientes, para que se pudesse aferir de forma confiável a relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e a duração da terapia dialítica. No trabalho de Tamura e col., especificamente delineado para avaliar os determinantes clínicos da redução da variabilidade da frequência cardíaca, foram arrolados 187 pacientes em hemodiálise por mais de três meses.¹⁴⁶ Eles foram estratificados em três categorias conforme a duração do tratamento dialítico: menor que 30 meses, entre 30 e 100 meses e maior que 100 meses. Os autores encontraram uma correlação inversa altamente significativa ($p = 0,02$) entre a duração da terapia dialítica e o índice de 24 horas SDNN. Os dados sugerem que os pacientes em hemodiálise estão sujeitos a piora da disfunção autonômica com o tempo, refletindo a ausência de benefício da terapia dialítica sobre a neuropatia autonômica urêmica.

No nosso estudo examinamos a influência da anemia sobre a disfunção autonômica. Observamos correlações estatisticamente significativas da maioria dos índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo com os valores de hematócrito e hemoglobina. Apenas o índice RMSSD não apresentou correlação significativa com os níveis de hemoglobina ($r = 0,33$ $p = 0,07$). A análise de covariância revelou que os índices RRmed e SDNN foram significativamente influenciados pelos níveis de hematócrito e hemoglobina (vide tabela 8), mas não os resultados de RMSSD e lnPNN50. Esses achados estão de acordo com os de Tamura e col., que observaram correlação significativa ($p = 0,02$) entre o hematócrito e o índice SDNN de 24 horas.¹⁴⁶ Os pacientes estavam divididos em três categorias de acordo com os níveis de hematócrito: menor que 29%, entre 29 e 30% e acima de 31%. É interessante ressaltar que a variação do hematócrito entre as categorias foi relativamente pequena, de 1 a 2 pontos percentuais, e mesmo assim foi observada uma correlação significativa ($p = 0,0121$) com a redução do SDNN.

Os resultados do nosso trabalho sugerem que a anemia não atue de modo uniforme sobre os índices de 24 horas da variabilidade da frequência cardíaca. Os dados indicam que a anemia tenha influência sobre o índice SDNN, considerado um índice misto simpático e vagal, mas não sobre os índices RMSSD e PNN50, que avaliam especificamente a atividade parassimpática. A relação existente entre os níveis de hematócrito e hemoglobina dos pacientes e os índices RRmed e SDNN poderia ser atribuída aos efeitos da anemia sobre a frequência cardíaca.¹⁴⁷ Na anemia crônica, existe um estado hiperdinâmico caracterizado pelo aumento do débito cardíaco, do volume de ejeção, da pré-carga, da contratilidade cardíaca^{48,109} e da frequência cardíaca.⁴⁸ A correção da anemia se acompanha da redução da frequência cardíaca, da redução do débito e do índice cardíaco. Supõe-se que os efeitos da correção da anemia sobre a

função cardíaca sejam, pelo menos em parte, mediados pelo declínio concomitante da frequência cardíaca.⁴⁸ A frequência cardíaca tem comportamento inverso ao do índice RRmed.³² Quando a frequência cardíaca se eleva, o intervalo entre os batimentos cardíacos diminui, produzindo a redução do valor calculado da média dos intervalos RR normais (RRmed). Com a redução da frequência cardíaca, ocorre o contrário: aumentam os intervalos RR e também o valor de RRmed. O cálculo do desvio padrão dos intervalos RR normais (SDNN), por sua vez, guarda estreita relação com a média dos intervalos RR normais (RRmed), e, portanto, é também influenciado pela frequência cardíaca e pelos efeitos da anemia sobre a mesma. As alterações hemodinâmicas mencionadas permitem compreender parte das anormalidades envolvidas no estado urêmico e de suas conseqüências sobre o sistema nervoso autônomo. O exato mecanismo da neuropatia autonômica urêmica não é conhecido.

No nosso estudo, os resultados da variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes em hemodiálise não tiveram relação significativa com a variação de peso dos pacientes entre as diálises. O ganho de peso interdialítico reflete a retenção de água que ocorre no intervalo entre as sessões de diálise e poderia estar associado à insuficiência cardíaca subclínica.¹⁴⁶ A insuficiência cardíaca poderia, por sua vez, levar à redução da variabilidade da frequência cardíaca.¹¹⁰ Os nossos achados sugerem, contudo, que esse fator não contribuiu significativamente para a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca observada nesses pacientes. Encontramos uma associação positiva e estatisticamente significativa entre o peso dos pacientes e os índices SDNN e lnPNN50 no conjunto dos pacientes urêmicos estudados. As razões para essa associação não estão claras. O peso dos pacientes poderia estar refletindo uma melhor condição nutricional e física dos mesmos. A desnutrição é um problema comum nos pacientes em programa dialítico,¹²⁶ e a redução dos níveis de albumina sérica, um marcador de desnutrição

protéica, está associada a aumento da mortalidade dos pacientes em hemodiálise.¹¹³ No estudo realizado por Tamura e col., foi descrita uma relação inversa entre índice de massa corporal e variabilidade da frequência cardíaca.¹⁴⁶ A discrepância de conclusões entre o nosso estudo e o de Tamura e col. não pode ser explicada apenas pela diferença entre as variáveis analisadas, pois o índice de massa corporal e o peso correlacionam-se entre si. É possível que outros fatores ainda não bem conhecidos e que são representados pelo peso, como a massa muscular e a capacidade aeróbica, por exemplo, exerçam influência sobre a modulação autonômica cardíaca. Certamente mais estudos são necessários para responder a essas questões.

Os betabloqueadores reduzem a frequência cardíaca e podem aumentar a variabilidade da frequência cardíaca.^{28,30} O efeito potencial dessas drogas sobre a variabilidade poderia influenciar os resultados dos índices e as diferenças identificadas entre os dois grupos do nosso estudo, mas isso não foi verificado na análise de covariância. Nessa análise, foi demonstrado que os índices SDNN, RMSSD e lnPNN50 eram independentes do uso de betabloqueadores. Pelo fato de os betabloqueadores reduzirem a ativação simpática em pacientes cardiopatas,¹³¹ os pacientes em uso dessas drogas têm sido sistematicamente excluídos dos estudos sobre neuropatia autonômica urêmica. Num dos poucos trabalhos onde foi estudado o efeito potencial dessas drogas sobre a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes urêmicos, Tamura e col.¹⁴⁶ não encontraram correlação significativa entre o índice SDNN e o uso de betabloqueadores. Foram comparados 25 pacientes em hemodiálise que usavam betabloqueadores a 160 que não usavam.¹⁴⁶ Thomson e col., em um estudo com número menor de pacientes, também não observaram influência dos betabloqueadores sobre a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes em hemodiálise.¹⁴⁹ Não se conhece a razão para a divergência dos resultados dos estudos quanto ao efeito dos

betabloqueadores sobre a modulação autonômica cardíaca em pacientes urêmicos e em outras populações.

Acredita-se que a neuropatia autonômica urêmica seja consequência dos efeitos da uremia crônica sobre o sistema nervoso central e periférico.⁶⁴ A associação significativa entre os achados clínicos de neuropatia periférica e a redução da variabilidade da frequência cardíaca apóiam essa hipótese.^{2,33} O dano da fibra nervosa cardíaca, principalmente do nervo vago, é outro mecanismo proposto como responsável pela disfunção autonômica urêmica. Essa alteração foi detectada em pacientes com insuficiência renal crônica, independente da presença dos sintomas de neuropatia periférica.⁴⁵ Outros fatores podem estar envolvidos na disfunção autonômica urêmica. Uma associação entre redução da variabilidade da frequência cardíaca e capacidade aeróbica foi descrita em pacientes em hemodiálise,³³ sugerindo que a falta de condicionamento físico possa alterar a modulação autonômica cardíaca. Na verdade, é comumente observado que os pacientes em hemodiálise têm limitação de sua atividade física,^{74,85} o que poderia ser consequência da anemia, desnutrição,⁸⁵ desconfortos relativos ao procedimento dialítico e até desmotivação ou depressão relacionados à doença renal crônica.⁹² Os pacientes urêmicos também estão sujeitos a outras condições patológicas que têm efeito sobre a função autonômica, como a hipertrofia de ventrículo esquerdo, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial.¹³³ Todas essas condições mórbidas coexistem freqüentemente com a insuficiência renal crônica e podem determinar redução da variabilidade da frequência cardíaca.^{147,151} A hipertrofia de ventrículo esquerdo, por exemplo, ocorre em até dois terços dos pacientes que iniciam em hemodiálise.⁴⁹ No nosso trabalho, os pacientes não foram submetidos a uma avaliação cardiovascular mais detalhada, e é possível que esses fatores não detectados pudessem ter influenciado os resultados da variabilidade da frequência cardíaca. Dois

estudos, entretanto, não demonstraram correlação significativa entre a redução da variabilidade da frequência cardíaca de pacientes em hemodiálise e a presença de hipertensão, doença arterial coronariana ou medidas ecocardiográficas de hipertrofia ventricular.^{33,146} Hayano e col., em um recente estudo prospectivo de 31 pacientes em hemodiálise com cardiopatia isquêmica comprovada por angiografia coronariana, identificaram a redução da variabilidade da frequência cardíaca como um fator de risco independente para morte súbita e mortalidade por todas causas.⁶² A redução da variabilidade da frequência cardíaca foi um fator de risco independente da fração de ejeção ventricular, das arritmias ventriculares, de doença macrovascular e de outros fatores de risco cardiovascular. Se a redução da variabilidade da frequência cardíaca é parte do mecanismo que leva ao aumento da mortalidade ou é meramente um marcador de mau prognóstico, não está completamente esclarecido. No entanto, os dados sugerem que a análise da variabilidade da frequência cardíaca possa detectar pacientes urêmicos com risco cardiovascular aumentado, os quais poderiam se beneficiar de uma investigação cardiovascular mais completa,⁶² pois a atividade autonômica anormal predispõe os pacientes urêmicos a arritmias cardíacas através da modulação de substratos arritmogênicos no coração. Associada a outros fatores de risco cardiovascular, a neuropatia autonômica exerceria um efeito cumulativo sobre o risco de morte desses pacientes. A identificação e a correção das condições de risco cardiovascular associadas à neuropatia autonômica são especialmente relevantes para os pacientes urêmicos, que apresentam elevada morbidade e mortalidade de etiologia cardiovascular.¹⁰⁸ Um exemplo de intervenção apropriada nesse cenário seria a redução do consumo de oxigênio e da hipertrofia ventricular esquerda, através do controle dos fluidos, dos níveis tensionais e da anemia.⁶² Atualmente, existem poucos recursos terapêuticos disponíveis para o tratamento da disfunção autonômica. Há relato de efeitos

benéficos do condicionamento físico, o qual parece ser capaz de aumentar o tônus vagal e melhorar a estabilidade elétrica cardíaca,^{33,70} e também do abandono do fumo, do controle da hipertensão, do uso de betabloqueadores e de inibidores da enzima de conversão.^{71,144}

Limitações do estudo

Uma das limitações do nosso estudo se refere à capacidade de generalizar os resultados para a população de pacientes urêmicos. A amostra não pode ser considerada representativa da atual população de pacientes com uremia. Devido aos critérios de seleção estabelecidos, foram excluídos os pacientes com idade avançada e com outras condições mórbidas freqüentemente associadas à insuficiência renal crônica, como diabetes melito.

A ausência de um grupo controle em nosso estudo não permite determinar de forma precisa o quanto os resultados da análise da variabilidade da freqüência cardíaca dos pacientes com insuficiência renal crônica, em particular dos pacientes em tratamento conservador, diferem dos indivíduos normais.

Implicações

O conhecimento sobre a neuropatia autonômica ampliou-se muito nos últimos anos, principalmente com a identificação de sua importância prognóstica.

Os resultados do nosso estudo, no contexto das evidências existentes, sugerem que a análise da variabilidade da freqüência cardíaca para avaliação da neuropatia autonômica urêmica possa ter um papel na prática nefrológica, e não apenas servir como um recurso a mais de pesquisa. Essa metodologia está disponível no nosso meio e pode

proporcionar informações clinicamente relevantes para o manejo dos pacientes com insuficiência renal crônica.

5. CONCLUSÃO

I — Os pacientes em hemodiálise apresentam redução da variabilidade da frequência cardíaca quando comparados aos pacientes em tratamento conservador;

II — A anemia determina redução da variabilidade da frequência cardíaca medida pelos índices RRmed e SDNN, mas não tem influência sobre os índices RMSSD e PNN50.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGARWAL, A.; ANAND, I.S.; SAKHUSA, V. et al. Effect of dialysis and renal transplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure. *Kidney Int* 40: 489-496, 1991.
2. AHONEN, R.E. Peripheral neuropathy in uraemic patients and in renal transplant recipients. *Acta Neuropath (Berl)* 54: 43-53, 1981.
3. AKSELROD, S.; LISHNER, M.; OZ, O. et al. Spectral analysis of fluctuation in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 45: 202-206, 1987.
4. ALGRA, D.; TIJSSEN, J.G.P.; ROELEND, J.R.T.C. et al. Heart rate variability from 24h electrocardiograph and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 88: 180-185, 1993.
5. ANDERSON, S.; MEYER, T.W. Pathophysiology and nephron adaptation in chronic renal failure. In: SCHRIER, R.; GOTTSCHALK, C.W. *Disease of the kidney*. 6. ed. Boston: Little, Brown and Company, 1997. p. 2555-2579.
6. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. *Registro Brasileiro de Transplantes – Ano VI número 4 – Outubro/Dezembro 2000*.
7. BABB, A.; POPOVICH, R.; CHRISTOPHER, T. et al. The genesis of the square meter-hour hypothesis. *ASAIO Trans* 17: 81-91, 1971.
8. BACHMANN, S.; LEHIR, M; ECKARD, K-U. Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal

- cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin. *J Histochem Cytochem* 41: 335-345, 1993.
9. BAYLOR, P.; SHILO, S.; ZONSZEIN, J. et al. Beta-adrenergic contribution to glucagon-induced glucose production and insulin secretion in uremia. *Am J Physiol* 251: E322-E327, 1986.
 10. BECKHEIT, S.; TANGELLA, M.; el SAKR, A. et al. Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction. *Am Heart J* 119: 79-85, 1990.
 11. BESARAB, A.; SAMARAPUNGAVAN, D. et al. Treatment of anemia in dialysis patients. In: HENRICH, W.L. *Principles and practice of dialysis*. 2.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. p. 398-436.
 12. BIGAZZI, R.; KOGOSOV, E.; CAMPESE, V.M. Altered norepinephrine turnover in brown fat of rats with renal failure. *J Am Soc Nephrol* 4: 1896-1900, 1994.
 13. BIGGER, J.T.; FLEISS, J.L.; STEINMAN, R.C. et al. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 69: 891-898, 1992.
 14. BILLMAN, G.E.; HOSKINS, R.S. Time-series of heart rate variability during submaximal exercise. Evidence for reduced cardiac vagal tone in animals susceptible to ventricular fibrillation. *Circulation* 80: 146-157, 1989.
 15. BITTNER, S.B.; SMITH, S.E. Beta-adrenoceptor antagonists increase sinus arrhythmia, a vagotonic effect. *Br Clin Pharmacol* 22: 691-695, 1986.

16. BLOEMBERGEN, W.E.; PORT, F.K.; MAUGER, E.A. et al. Causes of death in dialysis patients: racial and gender differences. *J Am Soc Nephrol* 5: 1231-1242, 1994.
17. BOTEY, A; GAYA, J.; MONTOLIN, I. Postsynaptic adrenergic unresponsiveness in hypotensive dialysis patients. *Proc Euro Dial Transplant Assoc* 19: 756-760, 1982.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. *Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS)*. Produção Ambulatorial. Tabulação em nível nacional <<http://www.datasus.gov.br>> Acesso em: fevereiro 2001.
19. BREE, F.; SOUCHET, T.; BAATARD, R. et al. Inhibition of (-)[¹²⁵I]-iodocyanopindolol binding to rat lung beta adrenoceptores by uremic plasma ultrafiltrates. *Biochem Pharmacol* 36: 3121-3125, 1987.
20. BRENNER, BM; MEYER, TW; HOSTETTER, T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis, aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 30: 652-659, 1982.
21. BRIGHT, R. Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep* 1: 338-379, 1836.
22. BRODDE, O.E.; DAUL, A. Alpha- and beta adrenoceptor changes in patients on maintenance hemodialysis. *Contr Nephrol* 41: 99-107, 1984.

23. BURGUESS, E. Cardiac vagal denervation in hemodialysis patients. *Nephron* 30: 228-230, 1982.
24. CAMPESE, V.M.; ROMOFF, F.F.; LEVITAN, D. et al. Mechanisms of autonomic nervous dysfunction in uremia. *Kidney Int* 20: 246-253, 1981.
25. CAVALCANTI, S.; SEVERI, S.; CHIARI, L. et al. Autonomic nervous function during hemodialysis assessed by spectral analysis of heart-rate variability. *Clin Sci* 92: 351-359, 1997.
26. CHESS, G.F.; TAMM, R.M.K.; CALARESU, F.R. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 228: 775-780, 1975.
27. CLOAREC-BLANCHARD, L.; GIRARD, A.; HOUHOU, S. et al. Spectral analysis of short-term blood pressure and heart rate variability in uremic patients. *Kidney Int* 41: S14-S18, 1992.
28. COKER, R.; KOZIELL, A; OLIVIER, C. et al. Does the sympathetic nervous system influence sinus arrhythmia in humans? Evidence from combined autonomic blockade. *J Physiol* 356: 459-464, 1984.
29. CONVERSE, R.L.Jr.; JACOBSEN, T.N.; TOTO, T.D. et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Eng J Med* 327: 1912-1918, 1992.
30. COOK, J.R.; BIGGER, J.P.; KLEIGER, R.E. et al. Effect of atenolol and diltiazem on heart rate variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol* 17: 480-484, 1991.

31. DAUGIRDAS, J.T. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int* 39: 233, 1991
32. DAVIDSON, N.S.; GOLDNER, S.; McCLOSKEY, D.I. et al. Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate and cardiac vagal efferent nerve activity. *J Physiol* 259: 523-530, 1976.
33. DELIGIANNIS, A.; KOUIDI, E.; TOURKANTONIS, A. Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. *Am J Cardiol* 84: 197-202, 1999.
34. DOUGHERTY, C.M.; BURR, R.L. Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. *Am J Cardiol* 70: 441-448, 1992.
35. DUKE, M.; ALBERMANN W.H. The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation* 43: 876-883, 1971.
36. ECKBRERG, D.L. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 54: 961-966, 1983.
37. ELGHOZI, J.L.; LAUDE, D.; JANVIER, F. Clonidine reduces blood pressure and heart rate oscillations in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 17: 935-940, 1991.
38. ELGHOZI, J.L.; JAPUNDZIC, N.; GRICHOIS, M.L. et al. Nervous mechanisms of and heart rate spontaneous oscillations of systolic blood pressure. *Arch Mal Coeur Vaiss* 83: 1065-1068, 1990.

39. ENDRE, Z.H.; PERL, S.I.; KRAEGEN, E.W. et al. Reduced cardiac beat-to-beat variation in chronic renal failure: a ubiquitous marker of autonomic neuropathy. *Clinical Sci (letter)* 62: 651-652, 1982.
40. ESLER, E.; JENNINGS, M.; BILIVIANO, B. et al. Mechanism of elevated plasma noradrenaline in the course of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 8(supl 5): S39-S43, 1986.
41. EWING, D.J. Analysis of heart rate variability and other non-invasive tests with special reference to diabetes mellitus. In: BANISTER, R.; MATIAS, C.J. *Autonomic Failure* 3. ed. Oxford: Oxford Medical, 1992, p. 312-333.
42. EWING, D.J.; BORSEY, D.K.; BELLAVERE, F. et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetologia* 21: 18-24, 1981.
43. EWING, D.J.; CLARKE, B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 285: 916-918, 1982.
44. EWING, D.J.; MARTYN, C.N.; YOUNG, R.J. et al. The value of cardiovascular autonomic function testes: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 8(5): 491-498, 1985.
45. EWING, D.J.; WINNEY, R. Autonomic function in patients with renal failure on intermittent haemodialysis. *Nephron* 15: 424-429, 1975.
46. FASSBINDER, W.; BRUNNER, F.; BRYNGER, H. et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 6 (supl 1): 5-35, 1991.

47. FEI, E.L. Effects of pharmacological interventions on heart rate variability: animal experiments and clinical observations. In: MALIK, M.; CAMM, A.J. *Heart Rate Variability*. Armonk: Futura Publishing Company 1995, p. 495-505.
48. FELLNER, S.K.; LANG, R.M.; NEUMANN, A. et al. Cardiovascular consequences correction of the anemia of the renal failure with erythropoietin. *Kidney Int* 44: 1309-1315, 1993.
49. FOLEY, R.M.; PARFREY, P.S.; HARNETT, J.D. et al. Clinical and echographic cardiovascular disease in patients starting end-stage disease therapy: prevalence, associations and prognosis. *Kidney Int* 47: 186-192, 1995.
50. FRIED, W. Erythropoietin. *Annual Rev Nutr* 44: 77-85, 1995.
51. FUIANO, G.; DAL CANTON, A.; MAJ, M. et al. Effects of uremia, acetate and bicarbonate dialysis on beta-adrenergic responsiveness as assessed by epinephrine-stimulate adenylate cyclase. *Am J Nephrol* 9: 303-308, 1989.
52. FUNCK-BRENTANO, J.L.; MAN, N.K.; SAUSSE, A. et al. Characterization of a 1,100-1,300 MW uremic neurotoxin. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22: 163-167, 1976.
53. GABER, A.D.; CARDOSO, S.; PEARSON, S. et al. Improvement in autonomic function following combined pancreas-kidney transplantation. *Transplantation Proc* 23(1): 1660-1662, 1991.
54. GLICK, G.; BRAUNWALD, E.; Relative role of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in the reflex control of heart rate. *Cir Res* 16: 363-375, 1965.

55. GOLBERGER, S.; THOMPSON, A; GUHA, A. et al. Autonomic nervous dysfunction in chronic renal failure. *Clin Res* 19: 531-536, 1971.
56. GONÇALVES, L.F.S.; MANFRO, R.C.; VERONESE, F.V. et al. Transplante renal: aspectos clínicos, rotinas e complicações. In: BARROS, E.; MANFRO, R.C.; THOMÉ, F.S. et al. *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento* 2.ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda., 1999, p. 475-497.
57. GRUPI, C.J.; MORAES, R.S. Variabilidade da frequência cardíaca. Conceito e utilidade clínica. In: MOFFA, P.J.; SANCHES, P.C.R. *Eletrocardiograma normal e patológico*. 7. ed. São Paulo, Editora Roca Ltda., 2001, p. 839-868.
58. GUZZETTI, S.; PICCALUGA, E.; CASATI, R. et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 6: 711-717, 1988.
59. HALES, S. Statical Essays Vol II. *Haemastaticks*. London: Innings and Manby, 1733.
60. HATHAWAY, D.; CASHION, A.K.; MILSTEAD, J. et al. Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 32(2): 221-229, 1998.
61. HAYANO, J.; SAKAKIBARA, Y.; YAMADA, N.P. et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *A J Cardiol* 67: 199-204, 1991.
62. HAYANO, J.; TAKAHASHI, H.; TORIYAMA, T. et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up of chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1480-1488, 1999.

63. HEBER, M.E.; LAHIRI, A.; THOMPSON, D. et al. Baroreceptor, not left ventricular, dysfunction is the cause of hemodialysis hypotension. *Clin Nephrol* 32(2): 79-86, 1989.
64. HEIDBREDER, E.; SCHAFFERHANS, K.; HEILAND, A. Disturbances of peripheral and autonomic nervous system in chronic renal failure: effects of haemodialysis and transplantation. *Clin Nephrol* 23: 222-228, 1985.
65. HENRICH, W.L.; KATZ, F.H.; MOLINOFF, P.B. et al. Competitive effects of hypocalcemia and volume depletion on plasma renin activity, aldosterone and catecholamine concentrations in hemodialysis patients. *Kidney Int* 12: 279-284, 1977.
66. HIRSCH, J.A.; BISHOP, B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 241: 620-629, 1981.
67. HON, E.H.; LEE, S.T. Electronic evaluation of the fetal heart rate pattern preceding fetal death: further observation. *Am J Obstet Gynecol* 87: 814-26, 1965.
68. HÖRL, W.H.; RIEGEL, W. Cardiac depressant factors in renal disease. *Circulations* 87(supl 5): IV77-IV82, 1993.
69. HOSTETTER, T.H. The hyperfiltering glomerulus. *Medical Clinics of North America* 68(2): 387-398, 1984.
70. HOWORKA, K.; PUMPRLA, J.; HABER, P. et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res* 34: 209-214, 1997.

71. HUIKURI, H.V. Heart rate variability in coronary artery disease. *J Intern Med* 237: 349-357, 1995.
72. JANSSEN, B.J.; TYSSSEN, C.M.; STRUYKER-BOUDIER, H.A. Modification of circadian blood pressure and heart rate variability by five different antihypertensive agents in spontaneous hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 17: 494-503, 1991.
73. JASSAL, S.V.; COULSHED, S.; DOUGLAS, J.F. et al. Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 30(2): 219-223, 1997.
74. JOHANSEN, K.L.; CHERTOW, G.M.; MULLIGAN, K. et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 57: 2564-2570, 2000.
75. JOHNSON, W.J.; HAGGE, W.W.; WAGONER, R.D. et al. Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin Proc* 47(1): 21-29, 1972.
76. KAUTZER, J. Heart rate variability in patients with other cardiovascular diseases (cap. 37) In: MALIK, M.; CAMM, A.J. *Heart Rate Variability*. Armonk: Futura Publishing Company 1995, p. 495-505.
77. KERSH, E.S.; KRONFIELD, S.J.; UNGER, A. et al. Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *N Eng J Med* 290(12): 650-653, 1974.
78. KESHAVIAH, P. Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 43 (supl.40): S28 -S38, 1993.

79. KLAHR, S.; LEVEY, A.S.; BECK, G.J. et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 330(13): 877-884, 1994.
80. KIRVELLA, M.; SALMELA, K.; TOIVONEN, L. et al. Heart rate variability in diabetic and non-diabetic renal transplant patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 40: 804-808, 1996.
81. KLEIGER, R.E.; BIGGER, J.T.; BOSNER, M.S. et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 68: 626-630, 1991.
82. KLEIGER, R.E.; MILLER, J.T. Jr.; MOSS, A.J. Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59: 256-262, 1987.
83. KOMINAMI, N.; LOWRIE E.G.; LAUBER, L.E. et al. The effect of total nephrectomy on hematopoiesis in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Lab Clin Med* 78: 524-532, 1971.
84. KORKUSHKO, O.V.; SHATILO, V.B.; PLACHINDA, Y.I. Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as function of age: assessment by power spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst* 32: 191-198, 1991.
85. KOUIDI, E.; ALBANI, M.; NATSIS, K. et al. The effects of training on muscle atrophy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 13: 685-699, 1997.

86. KRIVOSHIEV, S.; VAZELOV, E.; KOTEVA, A. et al. Does uraemic autonomic neuropathy increase the risk of sudden death? *Nephrol Dial Transplant* (letter) 4: 75-77, 1989.
87. KUSHNER, D.; BECKMAN, B.; NGUYEN, L. et al. Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 39: 725-732, 1991.
88. LAZARUS, J.M.; HAMPERS, S.L.; LOWRIE, E.G. et al. Baroreceptor activity in normotensive and hypertensive uremic patients. *Circulation* 47: 1015-1021, 1973.
89. LEISTNER, H.L.; HADDAD, G.C.; EPSTEIN, R.A. et al. Heart rate and heart rate variability during sleep in aborted sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 97: 51-55, 1980.
90. LENTINO, J.R.; LEEHEY, D.J. Special problems in dialysis patients: Infections In: DAUGIRDAS, J.T.; BLAKE, P. G.; ING, T.S. Handbook of Dialysis 3 ed. Filadélfia: Lippicott Williams & Wilkins, 2001. p.495-521.
91. LEON, D.F.; SHAVER, J.A.; LEONARD, J.J. Reflex heart rate control in man. *Am Hear J* 80: 729-739, 1970.
92. LEVENSON, J.L.; GLOCHESKI, S. Psychological factors affecting end-stage renal disease. *Psychosomatics* 32: 382-389, 1991.
93. LOCATELLI, F.; MASTRANGELO, F.; REDAELLI, B. et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Group. *Kidney Int* 50(4): 1293-1302, 1996.

94. LOWN, B.; VERRIER, R.L. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 294(21): 1165-1170, 1976.
95. LOWRIE, E.G.; LAIRD, N.M.; PARKER, T.F. et al. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity. Report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 305: 1176-1181, 1981.
96. LOWRIE, E.G.; STEINBERG, S.M.; GALEN, M.A. et al. Factors in the dialysis regimen which contribute to alterations in the abnormalities of uremia. *Kidney Int* 10(5): 409-422, 1976.
97. LUGER, A. Abnormalities in the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 9(1): 51-54, 1987.
98. MALACHI, T.; BOGIN, E.; GAFTER, U. et al. Parathyroid hormone effect on the fragility of human young and old red blood cells in uremia. *Nephron* 42(1): 52-57, 1986.
99. MALIK, S.; WINEY, R.J.; EWING, D.J. Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function. *Nephron* 43: 191-195, 1986.
100. MALLAMACI, F.; ZOCCALI, C.; CICCARELLI, M. et al. Autonomic function in uremic patients treated by hemodialysis or CAPD and transplant patients. *Clin Nephrol* 25(4): 175-180, 1986.
101. MALLIANI, A.; PAGANI, M, LOMBARDI, F. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84: 482-492, 1991.
102. MANCIA, G.M.; Neurohumoral activation in congestive heart failure. *Am Heart J* 120: 1532-1537, 1990.

103. MARTIN MATEO, M.C.; CUEVAS LOBATO, O.L.; JUSTAMANTE, J.
Purification and analysis of plasmatic components of middle molecular weight in patients with uremic syndrome. *Nephron* 71: 160-167, 1995.
104. MASSRY, S.G. Autonomic nervous system dysfunction in uraemia. In: DAVISON, A.M.(ed). *Nephrology*, vol 2 Proceedings Xth International Congress of Nephrology, Londres, Bailliere Tindall, p. 1034-1041, 1988
105. MASSRY, S.G. Neurotoxicity of parathyroid hormone in uremia. *Kidney Int* 17: S5-S11, 1985.
106. MASSRY, S.G.; SMOGORZEWSKI, M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 14, 219-231, 1994
107. MORAES, R.S.; FERLIN, E.; POLANCZIK, C. et al. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosc* 83: 90-99, 2000.
108. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Morbidity and mortality of dialysis. *NIH Consensus Statement* 11(2): 1-33, November 1-3, 1993.
109. NEFF, M.S.; KIM, K.E.; PERSOFF, M. et al. Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 39: 503-515, 1969.
110. NOLAN, J.; FLAPAN, A.D.; CAPEWELL, S. et al. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 67: 482-485, 1992.

111. NOLAN, J.; BATIN, PD, ANDREWS, R. et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 98:1510-1516, 1998.
112. O'BRIEN, I.A.; McFADDEN, J.P.; CORRALL, R.J.M. et al. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 290: 495-502, 1991.
113. OWEN, W.F.; LEW, N.L.; LIU, YAN. et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med* 329: 1001-1006, 1993.
114. PAGANI, M.; FURLAN, R.; DELL'ORTO, S. et al. Simultaneous analysis of beat by beat systemic arterial pressure and heart rate variabilities in ambulatory patients. *J Hypertens* 3 Suppl 3: S83-85, 1985.
115. PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; GUZZETTI, S. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interactions in man and conscious dog. *Cir Res* 59: 178-193, 1986.
116. PECIS, M.; AZEVEDO, M.J.; MORAES, R.S. et al. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 23: 989-993, 2000.
117. POLANCZYK, C.A. Validação experimental dos índices da variabilidade da frequência cardíaca através do bloqueio autonômico farmacológico. Dissertação de

Mestrado em Medicina-Cardiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1996.

118. POST, T.W.; ROSE, B.D. Overview of the management of chronic renal failure- I. In: ROSE, B.D.; RUSH, M.J. *UPTODATE 8.3*, Wellesley, 2000. CD-ROM.
119. PREISS, G.; POLOSA, C. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. *Am J Physiol* 226: 724-730, 1974.
120. PREVOST, J.L.; DUMAS, J.A. Examen du sang et de son action dans les divers phénomènes de la vie. *Ann Chim Phys* 23: 90, 1921.
121. PSATY, B.M.; SMITH, N.L.; SISCOVICK, D.S. et al. Health outcomes associated with anti-hypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 277: 739-745, 1997.
122. RADTKE, H.W.; CLAUSSNER, A.; ERBS, P.M. et al. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood* 54: 877-884, 1979.
123. RATHMANN, W.; ZIEGLER, D.; JAHNKE, M. et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 10: 820-824, 1993.
124. REMUZZI, G.; RUGGENENTI, P.; BENIGNI, A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51(1): 2-15, 1997.
125. RIBEIRO, A.L.P.; MORAES, R.S.; RIBEIRO, J.P. et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J* 141: 1-6, 2001.

126. ROCCO, M.V.; BLUMENKRANTZ, M.J Nutrition In: DAUGIRDAS, J.T.; BLAKE, P. G.; ING, T.S. Handbook of Dialysis 3 ed.Filadélfia: Lippicott Williams & Wilkins, 2001. p. 420-445.
127. ROGER, S.D.; BAKER, L.R.I.; RAINE, A.E.G. Autonomic dysfunction and the development of hypertesion in patients treated with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) *Clin Nephrol* 39 (2): 103-110, 1993
128. ROGER, S.D.; HARRIS, D.C.H.; STEWART, J.H. Possible relation between restless and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet* 337: 1551, 1991.
129. ROSTAND, S.G.; BRUNZELL, J.D.; CANNON, R.O. et al. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2: 1053-1062, 1991.
130. RUBINGER, D.; SAPOZNIKOV, D.; POLLACK, A. et al. Heart rate variability during chronic hemodialysis and after renal transplantantion: studies in patients without and with systemic amiloydosis. *J Am Soc Nephrol* 10(9): 1972-1987, 1999.
131. SANDRONE, G.; MORTARA, A.; TORZILLO, D. et al. Effects of beta blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 74: 340-345, 1994.
132. SAUL, P.J. Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *NIPS* 5: 32-36, 1990.
133. SAUL, J.; ARAY, Y.; BERGER, R.D. et al Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 61: 1292-1299, 1988.

134. SCHWARTZ, P.J.; PRIORI, S.G. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: ZIPES, D.P; JALIFE, J. (Eds) Filadélfia: WB Saunders, 1990, p.330.
135. SCRIBNER, B.M.; BABB, A.L. Evidence for toxins of “middle” molecular weight. *Kidney Int* 7(supl 2): S349-S351, 1975.
136. SFORZINI, S.; LATINI, R.; MINGARDI, G. et al. Ventricular arrhythmias and four-year mortality in haemodialysis patients. *Lancet* 339: 212-213, 1992.
137. SHANNON, D.C.; CARLEY, D.W.; BENSON, H. Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol* 253: H874-H877, 1987.
138. SILVERBERG, J.S.; RACINE, N.; BARRE, P.E. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant. *Can J Nephrol* 6: 26-30, 1990.
139. SINGER, D.H.; ZSOLT, O. Changes in heart rate variability associated with sudden cardiac death. In: MALIK, M.; CAMM, A.J. *Heart rate variability* Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc 1995, p. 429-448.
140. SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA <<http://sbn.org.br>> Acesso em: fevereiro 2001.
141. SPALLONE, V.; MEZINGER, G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 46 (supl 2): S67-S76, 1997.
142. STOJCEVA-TANEVA, O.; MASIN, G.; POLENKOVIC, M. et al. Autonomic nervous system dysfunction and volume nonresponsive hypotension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 11: 123-126, 1991.

143. STRUTZ, F.; MULLER, G.A. On the progression of chronic renal disease. *Nephron* 69: 371-379, 1995.
144. SUGIMOTO, K.; KUMAGAI, Y.; TATEISHI, T. et al. Effects on autonomic function of new angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril. *J Cardiovasc Pharmacol* 13: S40-S44, 1989.
145. TAKAHASHI, H.; MATSUO, S.; TORIYAMA, T. et al. Sudden cardiac death and autonomic nerve dysfunction in hemodialysis patients. *Am Soc Nephrol* (abstract) 6: 564, (nov)1995.
146. TAMURA, K.; HISAKO, T.; TAKASHI, N. et al. Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31(4): 602-604, 1998.
147. 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: 1046-1065, 1996.
148. THOMÉ, S.; GONÇALVES, L.F.; MANFRO, R.C. et al. Insuficiência renal crônica. In: BARROS, E.; MANFRO, R.C.; THOMÉ, F.S. et al. *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento* 2.ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda., 1999, p. 423-440.
149. THOMSON, B.J.; McAREAVEY, D.; NEILSON J.M.M. et al. Heart rate variability and cardiac arrhythmias in patients with chronic renal failure. *Clinical Auton Res* 1:131-133, 1991.

150. TSUJI, H.; LARSON, M.G.; VENDENTTI, F.J.Jr. et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 11: 2850-2855, 1996.
151. TSUJI, H.; VENDETTI, F.J.; MANDERS, E. S. et al. Determinants of heart rate variability. *J Am Cardiol* 28: 1539-1546, 1996.
152. UNITED STATES RENAL DISEASE SYSTEM. USRDS. *Annual Data Report*, Bethesda, MD, National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, February 1996.
153. van der SANDE, FM.; CHERIEX, E.C.; van KUIJK, W.H. et al Effect of dialysate calcium concentration on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis* 32(1): 125-131, 1998.
154. VANHOLDER, R.C.; RINGOIR, S.M. Adequacy of dialysis: a critical analysis. *Kidney Int* 42: 540-558, 1992.
155. VANHOLDER, R.; SCHOOTS, A.; RINGOIR, S. Uremic toxicity. In: MAHER, J.F. *Replacement of renal function by dialysis. A textbook of dialysis*. 3. ed. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1988 p. 2-19.
156. van RAAVENSWAAIJ-ARTS, C.M.A.; KOLLÉ, L.A.A.; HOPMAN, J.C.W. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 118: 436-447, 1993.
157. VAZIRI, N.D.; NI, Z.; WANG, Z.Q. et al. Downregulation of nitric oxide syntetase in chronic renal insufficiency: role of excess PTH. *Am J Physiol* 274: F642-F649, 1998.

158. VITA, G.; BELLINGHERI, G.; TRUSSO, A. et al. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 56: 232-237, 1999.
159. VITA, G.; SAVICA, V.; MILONE, S. et al. Uremic autonomic neuropathy: recovery following bicarbonate hemodialysis. *Clin Nephrol* 45(1): 56-60, 1996.
160. VITA, G.; SAVICA, V.; PUGLISI, M. et al. The course of autonomic neural function in chronic uraemic patient during haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 7: 1022-1025, 1992.
161. WILSON-PAUWELS, L.; STWART, P.A.; AKESSON, E.J. et al. Autonomic nerves: Basic science, clinical aspects, case studies. In: *Autonomic Neurotransmitters, Receptors and Effectors*. Londres: B.C. Decker Inc, 1977 p. 106-133.
162. WOLF, M.N.; VARIGOS, G.A.; HUNT, D. et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 2: 52-53, 1978.
163. WOO, M.A.; STEVENSON, W.G.; MOSER, D.K. et al. Patterns of beat-to-beat rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J* 123: 704-710, 1992.
164. YERAGANI, V.KK.; POHL, R.; BALON, R. et al. Effects of Clonidine on heart rate variability. *Jpn Heart J* 33: 359-364, 1992.
165. YILDIZ, A.; SEVER, M.S.; DEMIREL, S. et al. Improvement of uremic autonomic dysfunction after renal transplantation: a heart rate variability study. *Nephron* 80: 57-60, 1998.

166. YUSUF, S.; PETO, R.; LEWIS, J. et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview on the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 27: 335-371, 1985.
167. ZUCCHELLI, P.; SANTORO, A.N.; ZUCCALA, A. Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 8: 163-168, 1988.

FICHA CLÍNICA – HEMODIÁLISE

Nome:

N.º do registro:

Data de nascimento / idade:

Sexo: Cor: Turno de HD: Manhã () Tarde ()

Data do Holter: Hora de início / término do Holter:

Hematócrito / hemoglobina / (data do exame):

Kt/v (data do exame):

Peso seco:

Variação de peso entre as diálises:

Peso no início / final do Holter:

Data de início em HD:

HAS sim () não ()

Medicações em uso:

Doença básica / resumo da história clínica:

FICHA CLÍNICA – TRATAMENTO CONSERVADOR

Nome:

N.º de registro:

Data de nascimento / idade:

Sexo:

Cor:

Peso:

Altura:

Data do Holter:

Hora de início / término do Holter:

Hematócrito / hemoglobina (data do exame):

DCE (data do exame):

Início do acompanhamento no ambulatório / duração da doença:

HAS: sim () não ()

Medicações em uso:

Doença renal básica / outras patologias associadas / resumo da evolução clínica:

Termo de Consentimento

Este estudo, a ser realizado pelo Serviço de Nefrologia e Hemodiálise em conjunto com o Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tem por objetivo um melhor entendimento do funcionamento do sistema cardiovascular. Este trabalho faz parte de uma linha de pesquisa que estuda o comportamento dos batimentos cardíacos em várias situações em pessoas saudáveis e com doenças. Muitas pessoas já tiveram seus batimentos cardíacos avaliados por este método inclusive pacientes com doenças renais.

A gravação dos batimentos cardíacos é feita com a instalação de cinco eletrodos conectados a um gravador de bolso. O aparelho funciona com uma bateria de 9 v não existindo o risco de choque elétrico ou queimadura. A pessoa permanece com o aparelho por 24 horas mantendo suas atividades habituais. A colocação e a retirada do aparelho são efetuados pela pesquisadora no horário e local combinados.

Os dados da pesquisa serão utilizados apenas pelos pesquisadores mantendo-se confidenciais os achados sendo utilizados apenas em publicações científicas sem identificação dos participantes. Os participantes serão informados de todos os achados do exame que forem anormais ou relevantes para a sua saúde.

Se você tiver qualquer dúvida quanto a participar ou não deste trabalho sinta-se à vontade para decidir.

Eu, _____, fui informado dos objetivos, metodologia e riscos deste estudo e concordo em participar do mesmo voluntariamente.

Porto Alegre, de _____ de _____.

Participante

Professor orientador / responsável
Dr. Luiz Felipe S. Gonçalves