



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi

Comparação de parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes hipertensos com e sem doença renal crônica

Rio de Janeiro

2009

Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi

**Comparação de parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial em
pacientes hipertensos com e sem doença renal crônica**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao Programa
de Pós-graduação em Ciências Médicas da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Rachel Bregman

Rio de Janeiro

2009

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/A

G534 Gismondi, Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi.

Comparação de parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes hipertensos com e sem doença renal crônica / Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi. – 2009.

49 f. : il.

Orientadora: Rachel Bregman.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipertensão – Teses. 2. Pressão arterial – Teses. 3. Nefropatias – Teses. 4.
Monitoramento ambulatorial – Teses. .I Bregman, Rchel. II. Universidade do Estado do
Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.12-008.331.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi

**Comparação de parâmetros da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em
pacientes hipertensos com e sem doença renal crônica**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 05 de novembro de 2009.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Mario Fritsch Neves
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Prof^a Elizabeth Silaid Muxfeldt
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Prof^a Rachel Bregman (Orientadora)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Rio de Janeiro

2009

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Pilar, por seu companheirismo, amor e compreensão.

Aos meus pais, por tudo que me ensinaram, apoio e dedicação. São exemplos a serem seguidos.

À minha família, sempre presente, mesmo nos momentos mais difíceis.

À minha orientadora, Prof.^a Rachel Bregman, pelos ensinamentos e ajuda na condução do projeto.

Ao Prof. Mário Fritsch, por sua incansável disposição em ajudar e orientar.

Ao Prof. Wille Oigman, sempre com observações fundamentais à conclusão do projeto e à vida acadêmica. Exemplos de Professores para todos os seus alunos.

Aos demais funcionários e professores da clínica médica, pela ajuda no desenvolvimento deste projeto de pesquisa.

RESUMO

GISMONDI, Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi. *Comparação de parâmetro da monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes hipertensos com e sem doença renal crônica*. 2009. 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a doença renal crônica (DRC) são duas condições clínicas indissociáveis; a HAS é tanto causa como consequência da DRC. O adequado controle da pressão arterial influencia diretamente no ritmo de perda da função renal. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) possui maior acurácia na medida da pressão arterial em relação ao método convencional em consultório, além de fornecer outros parâmetros prognósticos dos pacientes. O objetivo desse estudo é descrever dados obtidos com a MAPA em pacientes hipertensos com doença renal crônica e compará-los com um grupo com função renal normal. Avaliaram-se pacientes com hipertensão arterial primária, com idade entre 40 a 75 anos, divididos em função da presença (com DRC= 30 pacientes) ou ausência de doença renal crônica (sem DRC = 30 pacientes), definida como filtração glomerular estimada (FGe) < 60 ml/min, estimada pela equação do MDRD. Foram realizadas avaliação clínica e coleta de exames laboratoriais. A MAPA teve duração mínima de 24 horas, e foram analisadas médias pressóricas, descenso noturno, variabilidade da pressão arterial, ascensão matinal, pressão de pulso e índice de rigidez arterial ambulatorial. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão (DP). No grupo sem DRC, a idade foi de $62,8 \pm 9,3$ anos e, no grupo com DRC, $63,2 \pm 9,1$ anos. No grupo com DRC, a média da pressão arterial (PA) medida na consulta foi $144,6 \pm 22,7$ mmHg (sistólica) e $85,3 \pm 9,9$ mmHg (diastólica); a média da PA nas 24 horas na MAPA foi $133,3 \pm 17,4$ mmHg (sistólica) e $79,3 \pm 10,5$ mmHg (diastólica). No grupo sem DRC a média da pressão arterial na consulta foi $148,7 \pm 18,3$ mmHg (sistólica) e $86,9 \pm 8,7$ mmHg (diastólica); a média da PA nas 24 horas na MAPA foi $131,0 \pm 17,4$ mmHg (sistólica) e $80,8 \pm 12,4$ mmHg (diastólica). Apesar das médias pressóricas serem semelhantes entre os grupos, os pacientes com DRC utilizaram maior número de classes de anti-hipertensivos quando comparados com o grupo com função renal normal ($2,7 \pm 1,1$ vs $2,2 \pm 0,6$, $p = 0,03$). A média do descenso noturno da PA foi menor no grupo com DRC ($3,8 \pm 8,1\%$ vs $7,3 \pm 5,9\%$, $p = 0,05$). O índice de rigidez arterial ambulatorial (IRAA) foi maior no grupo com DRC ($0,45 \pm 0,16$ vs $0,37 \pm 0,15$, $p = 0,04$). Análise de regressão linear mostrou correlação positiva do IRAA com a idade ($r = 0,38$, $p < 0,01$) e pressão de pulso ($r = 0,43$, $p < 0,05$), e correlação inversa com o descenso noturno da PA ($r = -0,37$, $p < 0,05$). Não houve correlação entre IRAA e a função renal. Este estudo foi o primeiro a comparar pacientes portadores de hipertensão arterial com e sem DRC, com características clínicas semelhantes. Mostrou que a MAPA fornece parâmetros adicionais na avaliação da hipertensão arterial tais como: descenso noturno e o IRAA, que não podem ser avaliados pela simples medida da PA em consultório. Deste modo, sugere-se que pacientes hipertensos com FGe < 60 ml/min podem se beneficiar da realização da MAPA como parte de sua avaliação e estratificação de risco cardiovascular.

Palavras-chave: Hipertensão. Pressão arterial. Doença renal crônica. Monitorização ambulatorial da pressão arterial.

ABSTRACT

Systemic arterial hypertension (SAH) and chronic kidney disease (CKD) are two indissoluble clinical conditions; SAH is cause and consequence of CKD. Adequate blood pressure (BP) control can slow the progression of renal damage and diminish cardiovascular complications. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) has better accuracy than office blood pressure measurement and it can also report other prognostic factors. The main objective of this study was to describe ABPM parameters in hypertensive patients with CKD and compare with those with normal renal function. Patients with primary SAH, age between 40 and 75 years, were included and divided in two groups according to the presence (CKD =30 patients) or absence of CKD (without CKD = 30 patients), defined as a glomerular filtration rate < 60 ml/min (estimated by the MDRD equation). Patients were evaluated clinically and blood and urine samples were collected. ABPM for 24hours was performed and the following parameters analyzed: mean pressure, nocturnal blood pressure fall, morning surge, blood pressure variability, pulse pressure and ambulatorial arterial stiffness index. Data is shown as mean \pm standard deviation (SD). Mean age was 63.2 ± 9.1 for CKD and 62.8 ± 9.3 years for the group without CKD. Mean office blood pressure was 144.6 ± 22.7 mmHg (systolic) and 85.3 ± 9.9 mmHg (diastolic) for CKD patients and 148.7 ± 18.3 mmHg (systolic) e 86.9 ± 8.7 mmHg (diastolic) for patients with normal renal function ($p > 0.05$). Albeit similar values for blood pressure were found in office and ABPM readings, the CKD group took more antihypertensive drugs (2.7 ± 1.1 versus 2.2 ± 0.6 , $p = 0.03$). In CKD group, mean systolic nocturnal blood pressure fall was lower when compared with patients without CKD ($3.8 \pm 8.1\%$ versus $7.3 \pm 5.9\%$, $p = 0.05$). The ambulatorial arterial stiffness index (AASI) was significantly different between groups (0.45 ± 0.16 for CKD vs 0.37 ± 0.15 for those without CKD, $p=0.04$). Linear regression pointed AASI positively related to age ($r=0.38$, $p<0.01$) and pulse pressure ($r=0.43$, $p<0.05$) and inversely related to nocturnal blood pressure fall ($r=-0.37$, $p<0.05$). There was no correlation between AASI and estimated glomerular filtration rate. This was the first study to compare hypertensive patients with and without chronic kidney disease, with similar baseline characteristics, and showed that ABPM can report important parameters beyond blood pressure measurement, such as nocturnal blood pressure fall and AASI. Therefore, we suggest that hypertensive patients with CKD should be evaluated by ABPM in order to identify more parameters for cardiovascular risk stratification.

Key Words: Blood pressure. Hypertension. Chronic kidney disease. Ambulatory blood pressure monitoring.

LISTA ABREVIATURAS

AVC	- acidente vascular cerebral
CV	- coeficiente de variância
DM	- diabetes mellitus
DP	- desvio-padrão
DRC	- doença renal crônica
DVP	- doença vascular periférica
ECG	- eletrocardiograma
EUA	- Estados Unidos da América
FG	- filtração glomerular
FGe	- filtração glomerular estimada
g	- grama
HAS	- hipertensão arterial sistêmica
HUPE	- Hospital Universitário Pedro Ernesto
HVE	- hipertrofia do ventrículo esquerdo
IAM	- infarto agudo do miocárdio
ICQ	- índice cintura-quadril
IECA	- inibidores da enzima conversora da angiotensina
IMC	- índice de massa corporal
IRAA	- índice de rigidez arterial ambulatorial
ITB	- índice tornozelo-braquial
m ²	- metro quadrado
MAPA	- monitorização ambulatorial da pressão arterial
MDRD	- <i>modification of diet in renal disease</i>
Min	- minuto
Mg	- miligrama
ml	- mililitro
NYHA	- <i>New York Heart Association</i>
PA	- pressão arterial
PAD	- pressão arterial diastólica
PAS	- pressão arterial sistólica

PCR - proteína C reactiva
PPC - Policlínica Piquet Carneiro

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PERFIL DA POPULAÇÃO ESTUDADA	38
TABELA 2 - PERFIL LABORATORIAL E MEDICAÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS.....	39
TABELA 3 - DADOS OBTIDOS NA MAPA.....	40

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
1 OBJETIVOS	177
2 METODOLOGIA	188
3 ESTATÍSTICA	21
4 RESULTADOS	22
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	27
7 LIMITAÇÕES	28
REFERÊNCIAS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	44
APÊNDICE B - APRESENTAÇÃO EM CONGRESSOS CIENTÍFICOS	49
APÊNDICE C - APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO	50
APÊNDICE D - ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA INTERNACIONAL (HYPERTENSION).....	51

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é um problema de saúde comum, crônico e com graves conseqüências a longo prazo. No início do século XXI, havia cerca de 972 milhões de pessoas com HAS, ou 26,4% da população mundial. Para o ano de 2025, a estimativa é haver 1,5 bilhão de hipertensos, quase um terço dos habitantes do planeta. Além disso, acredita-se que mais de 7 milhões de pessoas morram anualmente como conseqüência da HAS (1).

No Brasil, em 2003, 27,4% dos óbitos ocorreram por doenças cardiovasculares, com custo anual superior a 1,3 trilhão de reais no Sistema Único de Saúde (2). A HAS é o principal fator de risco, com prevalência entre 22,3 e 42,9% dos brasileiros. Em média, de cada 100 indivíduos hipertensos, apenas 50 a 60 foram diagnosticados e 40 se tratam regularmente (2-4). Contudo, mesmo entre aqueles em acompanhamento médico, a taxa de controle efetivo da pressão arterial é baixa. Não há dados nacionais precisos, mas estima-se que em 10% dos hipertensos brasileiros a pressão arterial esteja controlada, ao passo que no mundo as taxas variam de 5% (China e Egito) a 34% (Estados Unidos) (2, 4-6).

A hipertensão arterial sistêmica causa dano vascular por gerar disfunção endotelial e promover aterosclerose (7). As principais complicações da HAS são: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença renal crônica (DRC), doença vascular periférica e retinopatia. A elevação da pressão arterial (PA) representa um fator de risco independente, linear e contínuo para doença cardiovascular. Valores de pressão arterial sistólica entre 120 e 130 mmHg, em comparação com níveis abaixo de 120 mmHg, conferem um risco de DRC 62% maior, podendo chegar a 159% se a pressão estiver entre 130 e 140 mmHg (7). No *Multiple Risk-Factor Intervention Trial* (MRFIT), o aumento da pressão arterial de 120/80 mmHg para 180/110 mmHg gerou um risco 21 vezes maior de desenvolvimento de doença renal crônica (8). Um trabalho publicado com dados do Sistema de Informação do Ministério da Saúde do Brasil, com mais de 300 mil pacientes, mostra que 14,2% dos hipertensos têm alguma forma de coronariopatia, 6,5% têm DRC e 6,4% já tiveram acidente vascular cerebral (1).

A doença renal crônica é uma síndrome com várias etiologias que, em comum, causam esclerose glomerular, fibrose intersticial e redução progressiva da filtração glomerular. O diabetes melito (DM) e a hipertensão arterial sistêmica são as duas principais causas de DRC no mundo, responsáveis por mais da metade dos casos de pacientes em tratamento por terapia renal substitutiva (9, 10). Mesmo sabendo que poucos pacientes hipertensos evoluem para

lesão renal crônica, a HAS é uma doença tão comum que, ainda assim, configura como uma das principais etiologias da DRC (8, 10, 11). A HAS e a DRC são duas condições clínicas indissociáveis; a prevalência de pressão elevada em portadores de DRC é superior a 70%, maior que na população geral (12, 13). Além disso, a HAS é tanto causa como consequência da doença renal crônica (12-14).

Sabe-se que a doença renal crônica é um preditor de risco independente para infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte, e que este risco aumenta progressivamente com a perda da função renal (15, 16). Além disso, a HAS em pacientes com DRC agrava as repercussões cardiovasculares da doença renal e o risco de coronariopatia (17-20). Em pacientes em estágios iniciais de doença renal crônica, há relação direta entre pressão arterial e mortalidade cardiovascular (17, 19, 20). Portanto, o paciente com doença renal crônica e hipertensão arterial sistêmica tem alto risco de doença cardiovascular e deve ter um acompanhamento rigoroso e um tratamento eficaz para melhorar este prognóstico.

A taxa de filtração glomerular estimada (FGe) representa uma ótima medida de avaliação da função renal e deve ser usada para estadiar a doença renal crônica. A aplicação clínica da FGe permite ainda prever riscos de complicações da DRC, além de proporcionar o ajuste adequado de doses de drogas nesses pacientes, prevenindo a toxicidade (21). A doença renal crônica pode ser classificada em cinco estágios baseados na filtração glomerular, conforme está apresentado no Quadro 1 (15). A FGe não é medida diretamente na prática clínica, mas sim estimada a partir da creatinina plasmática. A creatinina sérica sofre variações entre os indivíduos, em função da dieta e massa muscular, de modo que, isoladamente, não deve ser usada como medida da FGe (21). A avaliação da depuração de creatinina através da urina de 24 horas muitas vezes vem acompanhada de erro, devido à dificuldade de coleta. Por este motivo, nos últimos anos, preconizou-se a utilização de equações que estimam a filtração glomerular. As duas mais conhecidas são a de Cockcroft-Gault e a MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Comparações recentes em ensaios clínicos mostraram que a MDRD é capaz de estimar com maior acurácia a função renal, quando alterada (15, 22). Para indivíduos com função renal normal, essas equações não são indicadas.

A proteinúria é um importante marcador de dano renal. A forma mais precoce é a microalbuminúria, definida como a perda de mais de 30 mg/dia de albumina na urina. Essa concentração não é detectada pelo exame de urina convencional (EAS), de modo que necessita de reagente especial. O EAS mede apenas concentrações de proteínas superiores a 300 mg/dia, chamada apenas de “proteinúria” ou macroproteinúria. A microalbuminúria pode

estar presente em hipertensos, diabéticos ou não, com taxa de filtração glomerular preservada, e está relacionada com perda da função renal (a longo prazo) e morbi-mortalidade cardiovascular (23, 24). Pesquisadores acreditam que ela sirva como marcador de disfunção endotelial (25, 26). O uso de drogas que reduzam a proteinúria, como os inibidores da ECA e os antagonistas dos receptores de angiotensina, é capaz de reduzir a taxa de perda da filtração glomerular (18, 23, 27).

A aterosclerose, principal causa de eventos coronarianos e cerebrovasculares, é reconhecida, hoje, como uma doença com resposta inflamatória sistêmica e disfunção endotelial (28). Está relacionada com fatores de risco já bastante conhecidos, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e tabagismo. Recentemente, marcadores não tradicionais, como proteína C reativa, interleucina-6, estresse oxidativo e microalbuminúria, têm sido valorizados, uma vez que permitem a detecção mais precoce da inflamação e disfunção do endotélio na aterosclerose.

Sendo a HAS e o DM as duas principais causas de DRC, fica fácil entender que doença renal, aterosclerose e resposta inflamatória estão intimamente relacionadas; hoje, a doença renal crônica é reconhecida como um fator prognóstico independente para doença cardiovascular (29). A definição de DRC é de FGe < 60 ml/min por um período igual ou superior a 3 meses. No estudo HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), pacientes com creatinina sérica > 1,4 mg/dl tinham um risco 40% maior de eventos cardiovasculares (30). Em outro estudo, conduzido na Califórnia, com mais de 1 milhão de pacientes acompanhados por um período médio de 2,8 anos, os autores observaram uma relação inversa entre taxa de filtração glomerular e risco de eventos cardiovasculares; este risco foi 5,9 vezes maior quando a FGe encontrava-se menor que 60 ml/min (31).

A proteína C reativa (PCR) é o protótipo das proteínas de fase aguda e foi a primeira a ser descrita. É produzida pelo hepatócito, se elevando rapidamente (6 a 12 horas) e intensamente (100 a 1000 vezes) após o estímulo (29). É um marcador não específico de resposta inflamatória sistêmica que está associado com morbidade e mortalidade cardiovascular na população geral (25, 28, 32). É também utilizada como marcador prognóstico em diversas condições clínicas, como sepse, síndrome coronariana aguda e AVC. Tem custo baixo quando comparada com outros marcadores inflamatórios, como interleucina-6, e é dosada rotineiramente. Em estudos populacionais, a PCR também foi capaz de prever a ocorrência de HAS (33). Por esse motivo, acredita-se que possa também ter participação na etiologia da HAS (25, 33). Possíveis mecanismos implicados poderiam ser: redução da produção de óxido nítrico, aderência leucocitária, ativação e agregação plaquetária, ativação

do sistema renina-angiotensina e disfunção endotelial (aumento na produção de endotelina-1) (25). Uma importante evidência da relação entre inflamação e dano endotelial é a correlação direta entre PCR e microalbuminúria (34). Acredita-se que, em portadores de doença renal crônica, a proteína C reativa também seja um marcador prognóstico, correlacionando-se com proteinúria e mortalidade (34, 35).

A doença vascular periférica (DVP) está fortemente associada com doença coronariana e cardiovascular de forma geral. Isso porque ambas têm como principal causa a aterosclerose. Apenas um terço dos pacientes se queixa de claudicação intermitente; a maioria apresenta lesões arteriais assintomáticas. Para tentar identificar melhor tais pacientes, e permitir intervenção precoce, foi proposto o Índice Tornozelo-Braço (ITB), que é a razão entre a pressão sistólica do membro inferior pela do membro superior homolateral. Quando há doença vascular periférica, com obstrução ao fluxo, a PA nas pernas é menor. Se, por outro lado, houver rigidez da parede arterial (ex: calcificação), com menor elasticidade do vaso, mesmo sem obstrução, pode ocorrer aumento da pressão sistólica, e o índice fica elevado. Assim, o ITB é considerado normal entre 0,9 e 1,3. Um ITB anormal é preditor de doença vascular periférica e, portanto, de maior risco cardiovascular. Em estudos populacionais europeus, para cada 0,1 de queda no ITB abaixo de 0,9, o risco de morte cardiovascular e global cresceu 20 a 35% (36). E valores superiores a 1,4 podem implicar em aumento da mortalidade de 3 a 4 vezes, quando comparados com indivíduos que apresentam ITB normal (37).

A progressão da doença renal crônica, em muitos casos, se dá por mecanismos diferentes da doença de base. A presença de DM, HAS e proteinúria, entre outros, pode acentuar a redução da filtração glomerular (FG) (18, 38-42). O controle adequado da pressão arterial é capaz de reduzir a progressão da doença renal para perdas de FG < 1 ml/min/ano (18, 40, 43-46). As diretrizes atuais recomendam valores abaixo de 130 x 80 mmHg em pacientes com DRC e de 125 x 75 mmHg quando houver proteinúria acima de 1 g/24 horas (2, 15, 40). Contudo, o adequado controle da pressão arterial em portadores de DRC é ainda mais pífio que na população geral, com taxas estimadas abaixo de 10% (12, 13, 47, 48). O controle rigoroso da pressão arterial é um dos pilares fundamentais do tratamento do paciente com doença renal crônica.

O método mais utilizado para medida da pressão arterial é o indireto, com técnica auscultatória e esfigmomanômetro de coluna de mercúrio ou aneróide. Esta medida casual no consultório, apesar de considerada procedimento padrão para o diagnóstico de hipertensão e para o seguimento de pacientes hipertensos, está sujeita a erros, destacando-se a influência do

observador e do ambiente onde a medida é realizada (49). A pressão arterial sofre um grau de variação durante o dia, reproduzindo o ciclo circadiano, e apresentando valores maiores quando acordado e menores durante o sono. Além disso, inúmeras atividades cotidianas podem influenciar nos valores pressóricos, tais como: ingestão de cafeína, tabagismo, atividade física, trabalho e momentos de estresse e ansiedade. Dessa forma, medidas casuais em consultório podem não representar os valores reais da pressão arterial daquele indivíduo (49).

A monitorização ambulatorial da pressão arterial, ou MAPA, é uma técnica que envolve a aferição da PA por um aparelho automático ao longo de 24 horas, durante atividades habituais do indivíduo. Há diversas publicações na literatura que mostram que a MAPA possui maior acurácia na medida da pressão arterial quando comparada com a medida casual de consultório (40, 49, 50). Cerca de 20 a 30% dos pacientes com medidas elevadas da pressão arterial em consultório, quando realizam a MAPA, apresentam valores normais ao longo das 24 horas, caracterizando, portanto, a “hipertensão do jaleco branco”. Isto é, os pacientes não são hipertensos, apenas têm uma elevação transitória da pressão durante a medida casual. Outra parcela, constituída de pacientes sabidamente hipertensos, pode apresentar um aumento significativo dos valores da pressão arterial apenas na medida feita pelo médico, ou seja, a pressão se apresenta controlada pela MAPA, mas na medida casual se encontra falsamente elevada (sem controle adequado); é o chamado “efeito do jaleco branco”. Estes pacientes receberiam medicação adicional sem benefício, sujeitos a maiores custos e efeitos colaterais (40, 49). Há, ainda, o grupo de pacientes que apresentam valores normais da PA no consultório, mas a MAPA mostra médias de pressão elevadas, chamada “hipertensão mascarada”. Nesse grupo, que chega a corresponder a 26% dos casos, o médico acredita estar tratando o paciente corretamente, mas o risco cardiovascular permanece, já que nas atividades diárias a PA não está controlada (40, 49, 51-55).

Outra vantagem da MAPA é fornecer dados adicionais que têm correlação com a incidência de eventos cardiovasculares, como acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e morte, isto é, auxiliar na estratificação do risco desses pacientes (49, 51, 56-59). Fagard e colaboradores publicaram uma metanálise com 19 estudos clínicos e mostraram que a pressão arterial média nas 24 horas tinha maior correlação com a massa do ventrículo esquerdo quando comparada com a pressão casual em consultório (60). Adicionalmente, Mancia e colaboradores mostraram que pacientes cujo controle pressórico foi feito pela MAPA obtiveram melhor regressão da massa do VE quando comparados com pacientes cujo controle da PA foi aferido apenas pela medida do consultório (61). Kikuya e colaboradores

estudaram mais de cinco mil pacientes de vários centros e observaram que pacientes com média da PA nas 24 horas acima de 130/80 mmHg tinham um risco relativo de 1,32 para AVC, 1,17 para coronariopatia e 1,22 para morte cardiovascular, todos com significância estatística (62). Cabe ainda ressaltar que, neste estudo, a capacidade de prever desfechos clínicos foi maior com a MAPA quando comparada com a medida de PA ocasional, achado este que foi posteriormente corroborado por outros pesquisadores (49, 56, 57).

Os principais parâmetros avaliados rotineiramente pela MAPA são médias pressóricas, descenso noturno, variabilidade da pressão arterial, ascensão matinal da PA, pressão de pulso e índice de rigidez arterial ambulatorial (IRAA).

- i. Médias Pressóricas: há forte correlação, direta e contínua, entre valores médios da pressão arterial (nas 24 horas, vigília e sono) e mortalidade cardiovascular (56, 59, 63). Pelas diretrizes nacionais, são considerados normais valores até 130 x 80 mmHg (24 horas), 135 x 85 (vigília) e 120 x 70 (sono) (49, 57).
- ii. Descenso noturno: é a relação entre a média da pressão arterial durante o sono e a média na vigília. O comportamento normal da pressão arterial é reduzir-se durante o sono. Um estudo japonês mostrou que, se não houvesse descenso noturno da PA maior que 10%, a mortalidade cardiovascular era 20% maior, independente das médias de pressão nas 24 horas (34). Definiu-se, portanto, como limiar, um valor menor que 10% como sendo indicador de maior mortalidade cardiovascular; denominação, em inglês, *non-dipper* (34, 41). Há também os pacientes cuja pressão arterial sofre elevação durante o período noturno, chamados de “dipper reverso”. Em um estudo japonês com 575 pacientes, este padrão reverso esteve associado com maior incidência de AVC hemorrágico (64).
- iii. Variabilidade da Pressão Arterial: é aferida pelo desvio-padrão e coeficiente de variância (CV) da PA média durante as 24 horas. Sugere-se que o aumento do estresse de cisalhamento na parede do vaso, relacionado à variação da pressão arterial, promoveria hipertrofia vascular e favorecimento da aterosclerose. Em outro estudo japonês, a presença de desvio-padrão superior a 15 mmHg e CV maior que 10,6% associou-se com aumento da incidência de eventos cardiovasculares (65). Um grupo italiano acompanhou 2649 pacientes e identificou que um desvio padrão > 12,7 mmHg para PA sistólica diurna e/ou > 10,8 mmHg para PA sistólica noturna esteve correlacionado com maior risco de eventos cerebrovasculares (66).
- iv. Ascensão Matinal: é conhecida e fisiológica a ocorrência de elevação da pressão arterial ao despertar. Contudo, parte dos pacientes apresenta uma elevação excessiva

no período matinal. Em um estudo com hipertensos idosos, cada 10 mmHg de aumento na PA ao acordar correlacionou-se com um risco 22% maior para acidentes cerebrovasculares (67). Pela diretriz nacional de MAPA, este parâmetro é calculado pela diferença entre a média da pressão nas duas primeiras horas ao acordar e a média do menor valor no sono e as duas pressões adjacentes (anterior e posterior ao menor valor). É considerada anormal se maior que 55 mmHg (12, 49).

- v. Pressão de Pulso: é definida como a diferença entre a pressão sistólica e a diastólica. Em uma coorte prospectiva com mais de 2000 pacientes hipertensos, valores acima de 53 mmHg se correlacionaram com mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (68). Outro estudo com mais de 12 mil pacientes mostrou que a pressão de pulso foi preditora de doença coronariana e morte por AVC (69).
- vi. Índice de Rigidez Arterial Ambulatorial: a rigidez da parede arterial é um preditor de mortalidade cardiovascular, mas a sua mensuração requer o uso de equipamento complexo, como medidas de complacência e distensibilidade arteriais, de velocidade de onda de pulso, do módulo elástico, entre outras (70). Considera-se que a perda de elasticidade das artérias alteraria a relação entre as pressões sistólica e diastólica (70, 71). Baseado nisto, alguns pesquisadores sugeriram que a curva da regressão linear entre as pressões sistólica e diastólica obtidas na MAPA teria relação com a perda de elasticidade na parede arterial e propuseram um parâmetro chamado Índice de Rigidez Arterial Ambulatorial (IRAA) (70). O IRAA é calculado através da fórmula: [1 menos o coeficiente de correlação da curva de regressão linear da pressão arterial diastólica pela sistólica] (12, 49, 70). Em um estudo chinês com 166 voluntários, Li e colaboradores mostraram relação entre o IRAA e a velocidade da onda de pulso (70). Em uma coorte prospectiva com 11291 pacientes, Dolan e colaboradores verificaram que o IRAA é um preditor de doença cerebrovascular e morte. Neste estudo, cada 0,14 a mais no índice correspondeu a um aumento de 61% no risco de AVC (72). Não há, ainda, valores de consenso na literatura; estudos populacionais sugerem que valores abaixo de 0,5 seriam normais (70, 72). Contudo, há estudos que contestam essa relação do IRAA e rigidez da parede arterial. Para esses autores, o índice apenas refletiria o descenso noturno e a pressão de pulso, parâmetros já bem estudados na MAPA e que trazem informações prognósticas (73, 74).

Há poucos estudos sobre o uso da MAPA em pacientes com DRC. Em dois destes estudos, a prevalência de hipertensão mascarada chegou a 28%, e o “efeito do jaleco branco” a 32% (13, 47). Isto é, cerca da metade dos pacientes podem estar recebendo tratamento

inadequado, seja por falta ou excesso de medicação. A pressão arterial pela MAPA mostrou correlação com outros parâmetros que influenciam a taxa de filtração glomerular, como idade, sexo, raça e proteinúria (75). Adicionalmente, observa-se que a média da pressão na MAPA e o descenso noturno têm associação, em portadores de DRC, com proteinúria, perda da filtração glomerular e mortalidade em geral (13, 47, 75). Para cada 16 mmHg de incremento na pressão sistólica, o risco de terapia renal substitutiva chega a ser 200% maior, e o de morte 40% (13). Além disso, o padrão *non-dipper*, com descenso noturno inferior a 10%, é mais comum, entre os pacientes hipertensos, naqueles com doença renal crônica (47). Esses fatos, em conjunto, demonstram a importância que a MAPA pode ter nos pacientes com DRC: melhor aferição da pressão arterial e fornecimento de dados prognósticos adicionais.

Em estudos populacionais, a pressão arterial tem relação direta com o risco de morte e de eventos mórbidos. Os limites de pressão arterial, considerados normais, são arbitrários e, na avaliação dos pacientes, deve-se considerar também a presença de fatores de risco, lesões de órgãos-alvo e doenças associadas (2). O mesmo é válido para pacientes com doença renal crônica. Apesar da taxa de filtração glomerular ter relação com prognóstico, outros fatores presentes no paciente também têm valor preditivo para o risco cardiovascular, como a pressão arterial, glicemia, marcadores inflamatórios e proteinúria (18, 27, 29, 44). Dessa forma, após a aferição da PA, o próximo passo na estratificação de risco dos pacientes é a procura e avaliação de outros fatores eventualmente associados (2, 4, 76).

Diante do exposto, fica clara a importância do controle adequado da pressão arterial e a dificuldade em obter este objetivo na prática clínica diária. Ressalta-se, ainda, que a associação entre hipertensão arterial sistêmica e doença renal crônica é de grande importância. Assim, o objetivo principal do presente estudo é descrever parâmetros obtidos com a monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes hipertensos com doença renal crônica; além disso, serão comparados os parâmetros da MAPA em paciente hipertensos com e sem DRC.

1 OBJETIVOS

- Primário: descrever parâmetros obtidos com a monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes hipertensos com doença renal crônica.
- Secundário: (i) comparar parâmetros obtidos com a monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes hipertensos com e sem doença renal crônica; (ii) correlacionar parâmetros obtidos na MAPA com marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial.

2 METODOLOGIA

O projeto de pesquisa envolveu 60 pacientes com hipertensão arterial primária (ou essencial), divididos igualmente em dois grupos, em função da presença ou ausência de doença renal crônica, chamados, respectivamente, grupo com DRC e grupo sem DRC. Os pacientes são acompanhados no ambulatório de doença renal crônica do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e no ambulatório de HAS da Policlínica Piquet Carneiro (PPC), ambos vinculados à Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Nas duas instituições, o atendimento é multidisciplinar, contando com médicos, enfermeiros e nutricionistas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE sob o número 1768-CEP/HUPE-CAAE:0062.0.228.000-07. Todos os pacientes foram adequadamente informados e receberam e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A definição de HAS neste estudo foi a utilizada pela diretriz da Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Cardiologia, definida como três ou mais medidas de PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 90 mmHg (2). A definição de Doença Renal Crônica foi a utilizada pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, como Filtração Glomerular < 60 ml/min/1.73m² por 3 meses ou mais (77). A filtração glomerular foi estimada pela fórmula do MDRD (22) para aqueles pacientes que apresentaram DRC. Nos demais pacientes, que apresentaram creatinina sérica normal, a FG não foi calculada.

Os pacientes do grupo hipertenso com DRC foram selecionados consecutivamente do ambulatório de doença renal crônica do HUPE, na medida em que satisfizeram os critérios abaixo de inclusão e exclusão. A fim de obter grupos homogêneos para comparação, o grupo hipertenso sem DRC foi constituído de pacientes do ambulatório de hipertensão da PPC selecionados do banco de dados por pareamento de idade (± 2 anos) e sexo a partir das características do grupo com DRC, exceto pela função renal, que foi obrigatoriamente normal no grupo sem DRC (creatinina sérica $< 1,0$ mg/dl, exame do sedimento urinário e proteinúria normais).

Critérios de inclusão

- Todos os participantes: pacientes ambulatoriais estáveis com idade maior que 40 anos e menor que 75 anos. Define-se como estável a ausência, no último ano, de hospitalizações, cirurgias (exceto oftalmológicas), angina pectoris, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (definitivo ou transitório), arritmias

ventriculares malignas, insuficiência cardíaca descompensada, doença valvar grave e/ou sintomática.

- Todos os participantes: pacientes que preencham os critérios acima mencionados para diagnóstico de HAS.
- No grupo com DRC: filtração glomerular estimada pela equação MDRD como $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ por 3 meses ou mais; etiologia da DRC atribuída à hipertensão arterial sistêmica após exclusão de outras causas, através de exame do sedimento urinário, ultra-sonografia, Doppler de artérias renais e história clínica.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentaram uma ou mais das seguintes características:

- Evidências de HAS secundária, incluindo estenose de artéria renal.
- Diabetes mellitus.
- Proteinúria nefrótica ($> 3 \text{ g/24h}$).
- Síndrome nefrítica.
- Paciente com rim único (funcional ou anatômico).
- Doença renal policística.
- Fibrilação atrial prévia (crônica ou intermitente).
- Insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV da NYHA.
- Doença renal em terapia renal substitutiva.
- Uso regular de anti-inflamatórios, corticóides ou simpaticomiméticos. Entende-se por uso regular frequências maiores que uma vez por semana, por um mês ou mais.
- Qualquer doença grave com risco à vida, ou doença ou terapia que, na opinião dos investigadores, possa prejudicar os resultados, interferir com os objetivos do estudo, ou colocar em risco a segurança do paciente.

O estudo consistiu de duas etapas. Na primeira, realizamos a seleção, avaliação clínica e exame físico. Nessa consulta, foram avaliados pelo mesmo examinador: o peso, altura, pressão arterial, circunferência abdominal e circunferência pélvica (do quadril), conforme diretriz nacional de HAS (2). Para a medida da PA em consultório, os pacientes ficaram sentados por 30 minutos, sem uso de fumo nem cafeína. Foi utilizado um aparelho aneróide convencional, calibrado, com manguito ajustado pela circunferência do braço e este posicionado no mesmo nível do coração. Foram obtidas três medidas em cada membro superior, realizada a média destas medidas e utilizado o maior valor. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado pela fórmula peso (kg) dividido pela altura ao quadrado (em

metros). A dislipidemia foi definida conforme a diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (78). O paciente foi considerado tabagista se fumante ativo ou se interrompeu há menos de 1 ano. A raça foi classificada como negros e não-negros pelos próprios pacientes. Também foram analisadas as medicações anti-hipertensivas em uso, classificadas pela classe medicamentosa [diuréticos, beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, vasodilatadores arteriais diretos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), antagonistas do receptor de angiotensina]. Hipertensão resistente foi definida como a PA medida em consultório elevada a despeito do uso de 3 ou mais drogas anti-hipertensivas, incluindo um diurético, na dose máxima tolerada (2, 79-83).

Em seguida, os pacientes foram encaminhados para coleta de exames de sangue (hemograma, glicose de jejum, uréia, creatinina, sódio, potássio, ácido úrico e lipídeos) e urina (EAS). Esses exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Central do HUPE. Também foram dosadas proteína C reativa (método: nefelometria ultrasensível; equipamento: BN II, Siemens AG Inc., Munique, Alemanha) e microalbuminúria (método: nefelometria; equipamento IMAGE, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, Estados Unidos), ambas em um laboratório privado do Rio de Janeiro.

Por ocasião da consulta médica e coleta de exames laboratoriais foi agendada a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, que ocorreu num período máximo de 10 dias. Este exame utilizou aparelho SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, WA, EUA), validado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e pela Sociedade Britânica de Hipertensão, e iniciado entre 8 e 9 horas da manhã, com duração mínima de 24 horas, programado para aferir a pressão arterial a cada 20 minutos no período da vigília (6 às 23h), e a cada 30 minutos no período noturno (23 às 6h). Foi fornecida ao paciente uma cartilha para anotações de atividades diárias e sintomas. Foi considerado período noturno, para fins de cálculo dos índices da MAPA, o horário referido pelo paciente como dormindo; os pacientes foram orientados a evitar dormir durante o dia por período maior que 1 hora. As definições utilizadas para os valores pressóricos são as padronizadas pela diretriz nacional de MAPA (49). O exame foi considerado satisfatório quando houve, no mínimo, 70% das leituras pressóricas válidas, um mínimo de 16 medidas na vigília e 8 no sono, e nenhum período superior a 2 horas sem aferição da PA. Foi considerado efeito do jaleco branco pacientes que apresentaram medida da pressão arterial no ambulatório acima de 140 x 90 mmHg e médias pressóricas na MAPA normais; foi definida HAS mascarada quando a PA ambulatorial estava < 140 x 90 mmHg, mas com médias pressóricas na MAPA acima do normal. Os parâmetros obtidos foram:

- i. Média das pressões nas 24 horas, vigília e sono (incluindo PA sistólica, diastólica e média).
- ii. Descenso noturno. Calculado como [(média da pressão da vigília – média da pressão do sono)/média da pressão da vigília] x 100 (49, 64). Os resultados foram divididos em três grupos: dipper (normal) se > 10% de descenso noturno da PA; non-dipper se com 0-10%; dipper reverso se < 0%, isto é, se houver elevação da pressão arterial no sono (e não descenso); dipper extremo se descenso < -20%.
- iii. Variabilidade da pressão arterial média. Calculada a partir do desvio-padrão e coeficiente de variância da PA média nas 24 horas. Não há valores estabelecidos como normais pela diretriz nacional (65, 66, 84). Foram comparados os resultados entre os dois grupos em estudo.
- iv. Ascensão matinal. Definida como aumento em mais de 55 mmHg na PA ao acordar. Calculada pela diferença entre a média das medidas da PA nas duas primeiras horas ao acordar e a média entre o menor valor da PA no sono e as duas medidas adjacentes (anterior e posterior ao menor valor no sono) (49, 67).
- v. Pressão de pulso. Definida como a diferença entre a pressão sistólica e diastólica médias nas 24 horas (49, 68).
- vi. Índice de rigidez arterial ambulatorial. Obtido através da fórmula: [1 – coeficiente de correlação da curva de regressão linear da pressão arterial diastólica pela sistólica ao longo de 24 horas]. Não há valores limites definidos na literatura (70).

Antes da instalação do aparelho de MAPA foi realizado eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações com aparelho ECG-PC (Tecnologia Eletrônica Brasileira – TEB, São Paulo, Brasil). O critério utilizado para definir hipertrofia ventricular esquerda (HVE) no ECG foi o de Sokolow-Lyon (85). Em seguida, foram realizadas medidas das pressões arteriais em membros inferiores e superiores com auxílio de sonda de Doppler, para cálculo do Índice Tornozelo-Braço.

3 ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados com o software GraphPad Prim 4.02 (de 17 de maio de 2004), GraphPad Software Inc., Estados Unidos da América (EUA). Para comparação das variáveis contínuas entre os grupos, foi utilizado o teste t de student, nos dados paramétricos (seguem a distribuição normal padrão), e o teste de Mann-Whitney, nos não-paramétricos (não seguem a distribuição normal padrão). Para comparação das variáveis categóricas,

utilizaram-se os testes do qui-quadrado e de Fisher, este último para os casos com valor esperado < 5 . Além disso, foram feitas correlações por regressão linear simples entre as variáveis contínuas de ambos os grupos. Foram aceitos como probabilidade de erro tipo I (alfa) valores $< 0,05$.

4 RESULTADOS

Foram incluídos 60 pacientes, 30 no grupo com DRC e 30 no grupo sem DRC. Os dados estão apresentados como média \pm desvio-padrão (DP). Havia 60% de homens em cada grupo. No grupo sem DRC, a idade foi $62,8 \pm 9,3$ anos, com 13% negros, 17% de tabagistas, 6,6% com AVC prévio e 48% com dislipidemia. No grupo com DRC, a idade foi $63,2 \pm 9,1$ anos, com 23% negros, 13% tabagistas, 6,6% com AVC prévio e 43% com dislipidemia. Nenhum paciente, nos dois grupos, relatou história prévia de infarto agudo do miocárdio. Também não houve diferença entre os grupos quanto a índice de massa corporal e índice circunferência cintura-quadril (ICQ) – Tabela 1.

Na avaliação laboratorial, o grupo com DRC apresentou hemoglobina mais baixa ($12,5 \pm 1,2$ versus $13,9 \pm 1,1$ mg/dl), ácido úrico mais elevado ($8,4 \pm 1,8$ versus $6,0 \pm 2,0$ mg/dl), e filtração glomerular média, estimada pela equação MDRD, de $29,2 \pm 11,5$ ml/min. O valor médio da creatinina sérica no grupo sem DRC foi de $0,82 \pm 0,17$ mg/dl e no grupo com DRC foi de $2,26 \pm 0,78$ mg/dl ($p < 0,01$). Adicionalmente, a proteína C reativa (PCR) e a relação microalbuminúria-creatininúria foram maiores também no grupo com DRC (respectivamente, mediana de $0,43$ mg/dl e $230,0$ mg/g) em comparação com grupo sem DRC (respectivamente, mediana, $0,15$ mg/dl e $7,4$ mg/g, $p < 0,01$). Os demais parâmetros laboratoriais foram semelhantes entre os grupos e encontram-se na Tabela 2.

O índice tornozelo-braquial foi semelhante entre os grupos, com $1,11 \pm 0,12$ no grupo sem DRC e $1,05 \pm 0,12$ no grupo com DRC. Houve 1 paciente no grupo sem DRC e 3 pacientes no grupo com DRC que preencheram critérios de Sokolow-Lyon para hipertrofia ventricular esquerda (HVE) no ECG, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (respectivamente, 4% versus 13%, $p = 0,06$).

No grupo com DRC a pressão arterial medida na consulta ambulatorial foi $144,6 \pm 22,7$ mmHg (sistólica) e $85,3 \pm 9,9$ mmHg (diastólica); a média da PA nas 24 horas na MAPA foi $133,3 \pm 17,4$ mmHg (sistólica) e $79,3 \pm 10,5$ mmHg (diastólica). No grupo sem DRC a pressão arterial medida na consulta ambulatorial foi $148,7 \pm 18,3$ mmHg (sistólica) e $86,9 \pm 8,7$ mmHg (diastólica); a média da PA nas 24 horas na MAPA foi $131,0 \pm 17,4$ mmHg

(sistólica) e $80,8 \pm 12,4$ mmHg (diastólica). Os valores da PA média na MAPA na vigília e sono encontram-se disponíveis na Tabela 3. Apesar das médias pressóricas serem semelhantes entre os grupos, os pacientes com doença renal crônica utilizaram maior número de classes de anti-hipertensivos quando comparados com o grupo com função renal normal ($2,7 \pm 1,1$ versus $2,2 \pm 0,6$, $p = 0,03$); diuréticos (70% no grupo sem DRC e 60% no grupo com DRC) e iECA (77% no grupo sem DRC e 86% no grupo com DRC) foram as medicações mais utilizadas. Além disso, houve 40% de pacientes com HAS resistente no grupo com DRC e apenas 13% no grupo sem DRC ($p=0,04$). De acordo com os valores da pressão arterial no ambulatório, e baseados nos critérios da diretriz nacional de HAS (2), 33% dos pacientes com DRC e 50% sem DRC foram considerados com PA controlada. Na MAPA, 47% de pacientes em cada grupo estavam com a PA controlada pelos critérios da diretriz nacional de MAPA (49).

No grupo com DRC houve 10% de pacientes com efeitos do jaleco branco e 10% com HAS mascarada, ao passo que no grupo sem DRC foram 20% e 6,6%, respectivamente. A pressão de pulso não foi diferente entre os grupos ($54,0 \pm 2,0$ com DRC versus $50,1 \pm 2,1$ mmHg sem DRC, $p > 0,05$). A média do descenso noturno da pressão arterial ficou entre 0% e 10% em ambos os grupos, mas comparativamente menor no grupo com DRC ($3,8 \pm 8,1\%$ versus $7,3 \pm 5,9\%$, $p = 0,05$). Além disso, houve, no grupo com DRC, 30% de pacientes com padrão dipper de descenso noturno, 40% não-dipper e 30% de dipper reverso, enquanto que no grupo sem DRC foram, respectivamente, 40% dipper, 50% não-dipper e apenas 10% dipper reverso. Não houve pacientes com padrão dipper extremo em nenhum dos dois grupos. A variabilidade da pressão arterial e a ascensão matinal foram semelhantes entre os grupos. Os parâmetros da MAPA encontram-se na Tabela 3.

O índice de rigidez arterial ambulatorial foi maior no grupo com DRC ($0,45 \pm 0,16$ versus $0,37 \pm 0,15$, $p = 0,04$). Utilizando método de análise por regressão linear simples, o IRAA teve correlação positiva com idade ($r = 0,38$, $p < 0,01$) e pressão de pulso ($r = 0,43$, $p < 0,05$), e correlação inversa com o descenso noturno da pressão arterial sistólica ($r = -0,37$, $p < 0,01$) e diastólica ($r = -0,49$, $p < 0,01$) (Gráfico 1). Não houve correlação entre IRAA e função renal, proteína C reativa nem microalbuminúria.

5 DISCUSSÃO

A análise dos dados do presente estudo mostra que as características gerais dos pacientes foram semelhantes, o que era esperado em função do pareamento na seleção dos participantes. Conforme apresentado na Tabela 2, a filtração glomerular, a uréia, a hemoglobina e o ácido úrico foram diferentes entre os grupos, devido à presença e ausência da DRC. Entretanto, os pacientes com DRC se encontravam em tratamento especializado, e, assim, apresentavam o perfil laboratorial adequado à faixa de função renal, de acordo com as diretrizes (15). A presença de hiperuricemia é uma característica de pacientes portadores de DRC (77); além disso, essa população faz uso regular de furosemida, que pode contribuir para a elevação do ácido úrico no plasma. O perfil lipídico, incluindo triglicérides e colesterol-LDL, foi semelhante entre os grupos (exceto colesterol-HDL), assim como o percentual de pacientes em uso de sinvastatina. Esse é um achado favorável para o estudo, pois elimina a diferença de um fator de risco tradicional (dislipidemia) para doença cardiovascular entre os grupos com e sem DRC; o mesmo foi observado em relação ao tabagismo e doença cerebrovascular prévia. O índice tornozelo-braquial e o padrão de hipertrofia ventricular esquerda no ECG foram semelhantes entre os grupos.

A análise laboratorial da proteína C reativa e da microalbuminúria mostraram valores maiores no grupo com DRC. Em uma revisão sobre doença renal crônica e risco cardiovascular, Alan Go e colaboradores citam estudos que mostram relação inversa entre a filtração glomerular e o risco de IAM, AVC e morte (26). Em uma grande avaliação epidemiológica nesta área, os mesmos autores acompanharam 1.120.295 habitantes da Califórnia (EUA) por um período médio de 2,8 anos, classificados de acordo com o grau de diminuição da FGe (como no Quadro 1) (31). Observou-se que o risco de eventos cardiovasculares foi 1,2 vezes maior no grupo com DRC estágio 3 (FGe 30 a 59 ml/min) e 5,9 vezes maior no grupo estágio 5 (FGe < 15 ml/min), todos com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo sem doença renal (31). Além disso, em pacientes já com doença cardiológica estabelecida, a presença de disfunção renal confere pior prognóstico (26). Em um estudo com 130.099 idosos americanos internados por IAM, observou-se que aqueles com função renal normal tiveram mortalidade hospitalar de 24%. Contudo, a mortalidade foi de 46% no grupo com creatinina sérica entre 1,5 e 2,4 mg/dl e 66% no grupo com creatinina de 2,5 a 3,9 mg/dl ($p < 0,0001$) (86). Os pacientes com aumento na proteína C reativa, independente de outros fatores de risco, apresentam maior risco de eventos cardiovasculares; isto é válido tanto para uma população hipertensa quanto para pacientes com doença renal

crônica (32, 34, 35, 87). A presença de microalbuminúria, em uma população de hipertensos, tem relação com lesão de órgão-alvo e eventos cardiovasculares (76). Numa população com DRC, a microalbuminúria também aumenta o risco de IAM, AVC e morte (87). Deste modo, é esperada e já foi comprovada a associação entre proteína C reativa e microalbuminúria, e de ambas com risco cardiovascular (34, 35). Sendo a população com DRC uma coorte de maior risco para IAM, AVC e morte, o achado neste estudo de maior proteína C reativa e microalbuminúria no grupo com DRC está de acordo com os dados da literatura.

Os objetivos do tratamento antihipertensivo são reduzir a pressão arterial, diminuir a lesão de órgãos alvos, como a que leva à doença renal crônica, e evitar eventos cardiovasculares. O alvo da pressão arterial medida em ambulatório na população geral é ser inferior a 140 x 90 mmHg, sendo a PA de 120 x 80 mmHg considerada o valor ótimo (2, 15). Pacientes com maior risco cardiovascular, como insuficiência cardíaca, coronariopatia e doença renal crônica, devem ter como alvo da PA em consultório valores < 130 x 80 mmHg (2, 15, 76). Segundo a diretriz americana da *National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI)(15), pacientes com FGe < 60ml/min e proteinúria > 1g/24horas devem ser mantidos com PA <125x75mmHg. Na MAPA, as diretrizes recomendam como alvo a média da pressão arterial nas 24 horas < 130 x 80 mmHg; todavia, não há recomendações específicas para populações de maior risco.

A doença renal crônica é uma das condições que predispõem à HAS resistente (82, 83). Como exemplo, em um estudo espanhol com 2543 pacientes com DRC, 41,9% apresentaram HAS resistente (88). Em estudos com populações hipertensas, a taxa de HAS resistente varia de 5 a 35%, mas pode chegar a 50% em subgrupos com redução da função renal (79, 83). A dificuldade no controle da pressão arterial quando há redução da função renal é corroborada por nosso estudo, uma vez que o grupo com DRC precisou de maior número de classes de medicação anti-hipertensiva para controle da PA em comparação com o grupo com função renal normal. Apesar do número médio de medicações no grupo com doença renal crônica ter sido menor que três classes de anti-hipertensivos, houve maior proporção de pacientes com HAS resistente neste grupo (40% versus 13%). A monitorização ambulatorial da pressão arterial identificou cerca de 20% dos pacientes recebendo tratamento inadequado, seja por efeito do jaleco branco ou HAS mascarada. Este dado está próximo do relatado na literatura; em um estudo com 232 pacientes com doença renal crônica, sendo 56% por hipertensão e 35% por diabetes melito, a taxa de efeito do jaleco branco foi de 28% e a de HAS mascarada, 26% (89).

Em um estudo com 85 pacientes com DRC sem história de diabetes melito nem doença vascular, a média da PA na MAPA mostrou maior correlação com hipertrofia do ventrículo esquerdo, em comparação com a medida da PA casual em consultório ($r = 0,52$ para MAPA versus $r = 0,22$ para medida casual, $p < 0,05$) (90). Em outro estudo, com 232 veteranos de guerra americanos, a média sistólica da PA nas 24 horas pela MAPA apresentou maior correlação com proteinúria quando comparada com a PA sistólica medida em consultório. Em uma coorte com 217 pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador, mostrou-se que as causas mais comuns para DRC foram HAS (53%) e diabetes melito (36%); utilizando a MAPA, a média da PA nas 24 horas foi $133,5 \times 73,1$ mmHg. Os autores relataram, no mesmo estudo, que apenas 24% dos pacientes tinham padrão dipper, com uma média de $-7,2$ mmHg de descenso noturno para toda a amostra. A média da pressão arterial sistólica nas 24 horas e o padrão não-dipper tiveram associação com risco de evolução para terapia renal substitutiva e mortalidade; esta correlação foi maior com os parâmetros obtidos na MAPA quando comparados com os valores de PA medidos em consultório (13). Adicionalmente, 6% dos pacientes com a PA sistólica média nas 24 horas $< 130 \times 80$ mmHg evoluíram para terapia renal substitutiva, mas esta taxa foi de 33% no grupo com PA acima destes valores. Apesar do acompanhamento longitudinal dos pacientes, o estudo não avaliou grupo controle (hipertensos com função renal normal) para comparação (13).

Em um estudo brasileiro, com 907 pacientes, aqueles com padrão não-dipper e/ou pressão de pulso > 63 mmHg na MAPA tiveram maior prevalência de nefropatia hipertensiva, avaliada pela creatinina sérica e microalbuminúria (80). Uma pesquisa japonesa, com 575 pacientes, observou que o sangramento cerebral foi mais comum em pacientes com dipper reverso quando comparado com os padrões dipper e não-dipper (29% versus 7,7%, $p=0,04$) (64). Nos pacientes com DRC, o padrão não-dipper está associado com maior proteinúria, redução da filtração glomerular e eventos cardiovasculares (47, 91, 92). Todas estas evidências dão suporte à hipótese de que os parâmetros medidos na MAPA têm grande importância prognóstica, além da simples aferição da pressão arterial, e têm melhor capacidade de predizer lesão de órgão alvo e eventos cardiovasculares. Esses resultados são observados mesmo em subgrupos populacionais, como os pacientes com doença renal crônica.

Um outro parâmetro importante na estratificação de risco cardiovascular é a rigidez da parede arterial, mas sua medida direta requer o uso de equipamento especial. Alguns autores propuseram um índice medido pela MAPA, que seria capaz de predizer a perda de elasticidade do vaso (70). Este parâmetro foi chamado índice de rigidez arterial ambulatorial

(IRAA). Em uma coorte prospectiva com 11.291 pacientes, parte dos quais hipertensos, o IRAA foi preditor de risco para AVC e morte por causa cardiovascular (72). Estudos recentes observaram a relação entre IRAA e a função renal, avaliada pela depuração da creatinina e proteinúria (93-95). Em uma publicação americana com 143 pacientes hipertensos, o IRAA obteve correlação inversa moderada ($r = -0,30$) com a taxa de filtração glomerular estimada por cintilografia (94). Além disso, um grupo italiano, estudando uma população hipertensa, mostrou relação entre o IRAA e lesões de órgão alvo, como hipertrofia ventricular esquerda, espessamento intimal na carótida e microalbuminúria (95). Contudo, há na literatura várias críticas a este método. Os críticos afirmam que este índice é dependente da pressão de pulso e do padrão de descenso noturno, não trazendo informações adicionais significativas além das já fornecidas por estes parâmetros (73, 74). Em um estudo com 515 pacientes hipertensos sem tratamento regular, o IRAA, após análise por regressão linear múltipla, foi dependente do grau de descenso noturno e, após análise multivariada, não teve correlação com a velocidade de onda de pulso aórtica (73). Resultados semelhantes foram verificados em uma pesquisa alemã com 112 pacientes (74). Em um estudo brasileiro, com 391 pacientes com HAS resistente, a pressão de pulso pela MAPA teve melhor correlação com a velocidade da onda de pulso aórtica do que o IRAA (valores ajustados, $r = 0,22$ versus $r = -0,04$) (96). Em nosso estudo, comparando grupos de pacientes cuja diferença principal era a função renal, o grupo com DRC apresentou maior IRAA e pior padrão de descenso noturno. Apesar da pressão de pulso não ter tido diferença estatística entre os grupos, houve uma tendência a ser maior no grupo com DRC. Este dado sugere que os pacientes com doença renal crônica têm vasos mais rígidos. Quando analisados por regressão linear simples, o IRAA teve correlação positiva com a pressão de pulso e idade e correlação inversa com o grau de descenso noturno.

6 CONCLUSÃO

Nosso estudo foi o primeiro a comparar pacientes hipertensos com função renal normal com pacientes com doença renal e HAS, com características clínicas semelhantes, e com isso mostrou que a MAPA é capaz de fornecer parâmetros importantes, como o descenso noturno, a pressão de pulso e o IRAA, que não podem ser avaliados pela simples medida da PA em consultório. Apesar de valores médios de pressão arterial semelhantes entre os grupos, os pacientes com DRC necessitaram de maior número de drogas anti-hipertensivas,

apresentaram menor queda da pressão arterial durante a noite, maior prevalência de padrão não-dipper e dipper reverso, bem como maior índice de rigidez arterial ambulatorial.

7 LIMITAÇÕES

As maiores limitações deste estudo são o tamanho da amostra e o fato de não ser prospectivo e, desse modo, não permitir análise de desfechos clínicos. Estudos de coorte são necessários para avaliar se os parâmetros da MAPA têm relação com eventos cardiovasculares e mortalidade em uma população com DRC. O nosso maior objetivo foi mostrar o padrão da MAPA em pacientes com doença renal crônica pela hipertensão arterial e ressaltar a importância deste método na avaliação deste grupo populacional. Deste modo, sugerimos que pacientes com FGe < 60 ml/min podem se beneficiar de um melhor controle pressórico, através da MAPA, como parte de sua avaliação e estratificação de risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Boing A, Boing A. Hipertensão Arterial Sistêmica: o que nos dizem os sistemas brasileiros de cadastramentos e informações em saúde. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2007;14(2):84-8.
2. [V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension.]. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Sep;89(3):e24-79.
3. McPhee S, Papadakis M, Tierney L. *Current medical diagnosis and treatment*. 47^a ed. New York: McGraw Hill; 2008.
4. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McNnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens*. 2004 Mar;18(3):139-85.
5. Whelton PK, He J, Muntner P. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in North America, North Africa and Asia. *J Hum Hypertens*. 2004 Aug;18(8):545-51.
6. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004 Jan;22(1):11-9.
7. Ritz E. Hypertension: the kidney is the culprit even in the absence of kidney disease. *Kidney International*. 2007;71(5):371-2.
8. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*. 1996 Jan 4;334(1):13-8.
9. Rosa EC, Tavares A, Ribeiro AB. Tratamento da hipertensão na doença renal crônica. *Revista da Socesp*. 2007;17(1):16-36.
10. Bakris GL, Ritz E. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease--a marriage that should be prevented. *J Hypertens*. 2009 Mar;27(3):666-9.
11. Hill G. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(3):266-70.
12. Silva GV, Romao-Jr JE, Mion-Jr D. MAPA na insuficiência renal crônica. In: Mion-Jr D, Nobre F, Oigman W, editors. *MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial*. 4^a ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2007. p. 289-96.
13. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006 Apr;69(7):1175-80.
14. Ljutic D, Kes P. The role of arterial hypertension in the progression of non-diabetic glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jul;18 Suppl 5:v28-30.

15. K/DOQI clinical practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kid Dis.* 2002;39(Suppl 2):S1-246.
16. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL, et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis.* 2004 Aug;44(2):198-206.
17. Bortolotto LA. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. *Revista Brasileira de Hipertensão.* 2008;15(3):152-5.
18. Rose B, Bakris G. Antihypertensive therapy and progression of nondiabetic chronic kidney disease. UpToDate 16.1 Online; 2008 [cited. Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=renldis/10183>].
19. Schiele F. Renal dysfunction and coronary disease: a high-risk combination. *J Nephrol.* 2009 Jan-Feb;22(1):39-45.
20. Wiederkehr M, Toto R, Fenves AZ, Ram CV. Hypertension and the kidney. *Semin Nephrol.* 2005 Jul;25(4):236-45.
21. Pecoits-Filho R. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação da função renal. *J Bras Nefrol.* 2004;26(3):4-5.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
23. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 2004 Aug 24;110(8):921-7.
24. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J, Harrist RB, Wesson DE. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci.* 2005 Sep;330(3):111-9.
25. Rosario E, Wesson D. Primary hypertension and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:130-4.
26. Go A, Lo J. Epidemiology of non-dialysis-requiring chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:296-302.
27. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997 Jun;51(6):1908-19.
28. Verma S, Anderson TJ. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology. *Cardiol Rev.* 2001 Sep-Oct;9(5):250-2.

29. Dummer C, Thome F, Veronese F. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(5):446-50.
30. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001 Apr 17;134(8):629-36.
31. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
32. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001 Apr 3;103(13):1813-8.
33. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA.* 2003 Dec 10;290(22):2945-51.
34. Kshirsagar AV, Bombardieri AS, Bang H, Gerber LM, Vupputuri S, Shoham DA, et al. Association of C-reactive protein and microalbuminuria (from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008 Feb 1;101(3):401-6.
35. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008 Feb;51(2):212-23.
36. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Lowel H, Rantner B, Koenig W, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2580-7.
37. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2004 Feb 17;109(6):733-9.
38. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med.* 2005 Mar 1;142(5):342-51.
39. Buckalew VM, Jr., Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1996 Dec;28(6):811-21.
40. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003 Dec;42(6):1206-52.
41. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(2):375-82.

42. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 25;165(8):923-8.
43. Poste P, Rose B. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. *UpToDate Online* 16.1; 2008 [cited. Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=renldis/11615&selectedTitle=2~150&source=search_result].
44. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006 May;17(5):1444-52.
45. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Aug 19;139(4):244-52.
46. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, 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.* 1994 Mar 31;330(13):877-84.
47. Thompson AM, Pickering TG. The role of ambulatory blood pressure monitoring in chronic and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2006 Sep;70(6):1000-7.
48. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, Ayanian JZ, Vittinghoff E, Lin F, et al. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension.* 2005 Jun;45(6):1119-24.
49. Alessi A, Brandao AA, Pierin A, Feitosa AM, Machado CA, de Moraes Forjaz CL, et al. [IV Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/II HBPM.]. *Arq Bras Cardiol.* 2005 Jul;85 Suppl 2:1-18.
50. Coats AJ. Reproducibility or variability of casual and ambulatory blood pressure data: implications for clinical trials. *J Hypertens Suppl.* 1990 Dec;8(6):S17-20.
51. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation.* 2003 Mar 11;107(9):1297-302.
52. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2005 Nov;18(11):1422-8.
53. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002 Nov;20(11):2183-9.

54. Schillaci G, Verdecchia P, Sacchi N, Bruni B, Benemio G, Pede S, et al. Clinical relevance of office underestimation of usual blood pressure in treated hypertension. *Am J Hypertens*. 2000 May;13(5 Pt 1):523-8.
55. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004 Mar 17;291(11):1342-9.
56. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12;348(24):2407-15.
57. Verdecchia P, Clement D, Fagard R, Palatini P, Parati G. Blood Pressure Monitoring. Task force III: Target-organ damage, morbidity and mortality. *Blood Press Monit*. 1999 Dec;4(6):303-17.
58. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000 Feb;35(2):580-6.
59. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens*. 2004 Sep;22(9):1663-6.
60. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Multiple standardized clinic blood pressures may predict left ventricular mass as well as ambulatory monitoring. A metaanalysis of comparative studies. *Am J Hypertens*. 1995 May;8(5 Pt 1):533-40.
61. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*. 1997 Mar 18;95(6):1464-70.
62. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007 Apr 24;115(16):2145-52.
63. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C. Ambulatory blood pressure for cardiovascular risk stratification. *Circulation*. 2007 Apr 24;115(16):2091-3.
64. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):852-7.
65. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2005 Jan;28(1):1-7.

66. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007 Feb;20(2):154-61.
67. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003 Mar 18;107(10):1401-6.
68. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension*. 1998 Dec;32(6):983-8.
69. Panagiotakos DB, Kromhout D, Menotti A, Chrysohoou C, Dontas A, Pitsavos C, et al. The relation between pulse pressure and cardiovascular mortality in 12,763 middle-aged men from various parts of the world: a 25-year follow-up of the seven countries study. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 10;165(18):2142-7.
70. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2006 Mar;47(3):359-64.
71. Macwilliam JA, Melvin GS. Systolic and diastolic blood pressure estimation, with special reference to the auditory method. *BMJ*. 1914;1(2778):693-7.
72. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2006 Mar;47(3):365-70.
73. Schillaci G, Parati G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Sperandini L, et al. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension*. 2007 May;49(5):986-91.
74. Baumann M, Dan L, Nurnberger J, Heemann U, Witzke O. Association of ambulatory arterial stiffness index and brachial pulse pressure is restricted to dippers. *J Hypertens*. 2008 Feb;26(2):210-4.
75. Agarwal R, Andersen MJ. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2005 Sep;46(3):514-20.
76. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(12):1462-536.
77. Romão-Jr J. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*. 2004;3(Suppl. 1):1-3.
78. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(Suppl 1):1-18.

79. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens*. 2005 Aug;23(8):1441-4.
80. Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens*. 2008 May;26(5):878-84.
81. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 24;168(21):2340-6.
82. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008 Jun 24;117(25):e510-26.
83. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 25;52(22):1749-57.
84. Mion-Jr D, Nobre F, Oigman W. MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial. 4ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2007.
85. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DL, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 162-7.
86. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 1;137(7):555-62.
87. Astor BC, Hallan SI, Miller ER, 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol*. 2008 May 15;167(10):1226-34.
88. Marin R, Fernandez-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Diez J, Praga M, et al. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross-sectional study. *J Hypertens*. 2006 Feb;24(2):395-402.
89. Andersen MJ, Khawandi W, Agarwal R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jun;45(6):994-1001.
90. Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham RC, Raine AE, Baker LR. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Apr;12(4):724-8.
91. Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y, et al. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):621-5.
92. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol*. 1995 Jun;43(6):382-7.

93. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, Vaccaro V, Falqui V, Parodi A, et al. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens*. 2006 Oct;24(10):2033-8.
94. Mule G, Cottone S, Cusimano P, Incalcaterra F, Giandalia M, Costanzo M, et al. Inverse relationship between ambulatory arterial stiffness index and glomerular filtration rate in arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2008 Jan;21(1):35-40.
95. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A, Falqui V, et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2006 Sep;48(3):397-403.
96. Muxfeldt ES, Fiszman R, Castelpoggi CH, Salles GF. Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: which correlates better with arterial stiffness in resistant hypertension? *Hypertens Res*. 2008 Apr;31(4):607-13.

Quadro 1 – Classificação da doença renal crônica

<i>Estágio</i>	<i>Filtração Glomerular (ml/min)</i>	<i>Grau DRC</i>
1	Acima 90	Indivíduos que apresentam fatores de risco
2	60 a 89	Discreta lesão renal
3	30 a 59	Lesão renal instalada
4	15 a 29	DRC Grave
5	Menor que 15	DRC Terminal ou Dialítica

DRC: doença renal crônica

Adaptado de K/DOQI clinical practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kid Dis. 2002;39(Suppl 2):S1-246.

Tabela 1 – Perfil da população estudada

	<i>Sem DRC (n = 30)</i>	<i>Com DRC (n = 30)</i>
Idade (anos)	62,8 ± 9,3 ^a	63,2 ± 9,1
Sexo Masculino, n (%)	18 (60)	18 (60)
Raça Negra, n (%)	4 (13)	7 (23)
Tabagistas, n (%)	5 (17)	4 (13)
Doença Cerebrovascular Prévia, n (%)	2 (7)	2 (7)
Dislipidemia, n (%)	14 (48)	13 (43)
IMC (kg/m ²)	27,4 ± 4,2	26,4 ± 4,4
ICQ homem	0,94 ± 0,05	0,95 ± 0,07
ICQ mulher	0,89 ± 0,04	0,88 ± 0,05

^a = média ± DP

DRC: Doença renal crônica; IMC: Índice de Massa Corporal; ICQ: índice cintura-quadril.

Tabela 2 – Perfil laboratorial e medicação dos pacientes estudados

	<i>Sem DRC (n = 30)</i>	<i>Com DRC (n = 30)</i>
Glicose (mg/dl)	95,8 ± 11,1 ^a	98,7 ± 8,9
Uréia (mg/dl)	35,2 ± 9,6*	72,9 ± 32,3
Creatinina (mg/dl)	0,82 ± 0,17*	2,26 ± 0,78
FGe (ml/min)		29,2 ± 11,5
Sódio (mEq/L)	139,4 ± 2,0	137,6 ± 19,0
Potássio (mEq/L)	4,3 ± 0,4	4,8 ± 1,4
Hemoglobina (g/dl)	13,9 ± 1,1*	12,5 ± 1,2
Ácido Úrico (mg/dl)	6,0 ± 2,0*	8,4 ± 1,8
Triglicérides (mg/dl)	163,8 ± 100,7	232,2 ± 179,2
Colesterol Total (mg/dl)	204,7 ± 36,4	199,9 ± 41,9
Colesterol LDL (mg/dl)	120,5 ± 39,2	105,8 ± 33,2
Colesterol HDL (mg/dl)	51,3 ± 24,2*	38,8 ± 10,2
Proteína C Reativa (mg/dl)	0,15* ^b	0,43
Relação Microalbuminúria / Creatininúria (mg/g)	7,4* ^b	230,0
Medicação Anti-HAS	2,2 ± 0,6*	2,7 ± 1,1
Aspirina, n (%)	5 (17)	9 (27)
Estatina, n (%)	9 (27)	10 (30)

^a média ± desvio-padrão.

^b mediana.

* p < 0,05 vs com DRC

FGe = Filtração glomerular estimada

Tabela 3 – Dados obtidos na MAPA

	<i>Sem DRC</i>	<i>Com DRC</i>
PAS consultório	148,7 ± 18,3 ^a	144,6 ± 22,7
PAD consultório	86,9 ± 8,7	85,3 ± 9,9
PAS 24h MAPA	131,0 ± 17,4	133,3 ± 17,4
PAD 24h MAPA	80,8 ± 12,4	79,3 ± 10,5
PA Média 24h MAPA	98,4 ± 13,1	98,5 ± 12,6
PAS vigília MAPA	134,1 ± 17,7	134,8 ± 17,7
PAD vigília MAPA	83,3 ± 13,1	81,4 ± 13,3
PAS sono MAPA	124,2 ± 18,3	129,5 ± 19,0
PAD sono MAPA	74,6 ± 12,3	74,4 ± 10,6
Pressão Pulso	50,1 ± 2,1	54,0 ± 2,0
Desvio Padrão	12,1 ± 2,5	11,3 ± 3,0
Coeficiente Variância	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,02
Descenso Noturno PAS (%)	7,3 ± 5,9 ^{a*}	3,8 ± 8,1
Descenso Noturno PAD (%)	11,0 ± 8,0 ^a	9,0 ± 10,0
Dipper, n (%)	12 (40)	10 (30)
Não-dipper, n (%)	15 (50)	12 (40)
Dipper Reverso, n (%)	3 (10)	10 (30)
Ascensão Matinal PAS	22,2 ± 13,7 ^a	18,4 ± 18,4
Ascensão Matinal PAD	16,6 ± 9,0	14,3 ± 12,1
IRAA	0,37 ± 0,11 [*]	0,45 ± 0,15
Efeito Jaleco Branco, n (%)	6 (20)	3 (10)
HAS Mascarada, n (%)	2 (7)	3 (10)
HAS Resistente, n (%)	4 (13)	12 (40)
PA controlada na medida de consultório, n (%)	15 (50)	10 (33)
PA controlada na MAPA, n (%)	14 (47)	14 (47)
ITB	1,11 ± 0,12	1,05 ± 0,12

^a média ± DP, * p ≤ 0,05 vs com DRC

DRC: Doença renal crônica; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IRAA: índice de rigidez arterial ambulatorial; ITB: índice tornozelo-braço.

Pressão arterial = mmHg.

Gráfico 1 – Correlação do índice de rigidez arterial ambulatorial (IRAA) com idade (A), pressão de pulso (B), descenso noturno da pressão arterial sistólica (C) e descenso noturno da pressão arterial diastólica (D).



