

Depressão da modulação autonômica cardíaca em pacientes com doença renal crônica diagnosticada pela análise espectral da variabilidade da frequência

Authors

Carlos Alberto de Oliveira¹
 Helio Lima de Brito Junior^{2,3}
 Marcus Gomes Bastos³
 Felipe Gomes de Oliveira⁴
 Thais Gomes Casali⁵
 Tiago Costa Bignoto⁴
 Natalia Maria da Silva
 Fernandes³
 Antonio Fernando de Castro
 Alves Beraldo³
 Rogério Baumgratz de Paula^{3,6}

¹ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora.

² Faculdade de Medicina da USP.

³ Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

⁴ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

⁵ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

⁶ Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Submitted on: 02/10/2014.

Approved on: 03/07/2014.

Correspondence to:

Rogério Baumgratz de Paula.
 Universidade Federal de Juiz de Fora.
 Rua Luiz Brant Horta, nº 125,
 Bairro São Pedro. Juiz de Fora,
 MG, Brasil. CEP: 36099-999.
 E-mail: rogeriobaumgratz@gmail.com
 Tel: (32) 3232-2091.
 Fax: (32) 3217-1065.
 CAPES, CNPq e IMEPEN.

DOI: 10.5935/0101-2800.20140025

RESUMO

Introdução: Um sistema nervoso autônomo disfuncionante tem sido relacionado a eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica (DRC), com vários estudos demonstrando redução da variabilidade da frequência cardíaca e o desenvolvimento de arritmias complexas nestes pacientes. **Objetivo:** Avaliar o balanço simpático-vagal em pacientes com DRC em tratamento conservador. **Métodos:** Em estudo transversal, foram avaliados pacientes com DRC estágios 3, 4 e 5 não dialítico pareados para indivíduos saudáveis. Todos os voluntários foram submetidos à monitorização contínua da frequência cardíaca durante, por 20 minutos na posição supina (período pré-inclinado), seguido de inclinação passiva a 70 graus por mais 20 minutos (período inclinado). A análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca foi usada para se obter a baixa frequência normalizada (LF nu), indicativa da atividade simpática, e a alta frequência normalizada (HF nu), indicativa da atividade parassimpática. A razão entre essas duas variáveis (LF nu/HF nu) é representativa do balanço simpático-vagal. **Resultados:** Durante o período pré-inclinado, não houve diferença significativa da variabilidade da frequência cardíaca entre os pacientes com DRC e o grupo controle. No entanto, após a inclinação, os pacientes com DRC apresentaram menor atividade simpática, maior atividade parassimpática e menor balanço simpático-vagal quando comparados com o grupo controle. Comparados com pacientes em estágio 3, pacientes em estágio 5 apresentaram menor razão LFnu/HFnu, sugerindo piora do balanço simpático-vagal nos estágios mais avançados da DRC. **Conclusão:** Pacientes com DRC não dialíticos apresentam diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, compatível com disfunção autonômica cardíaca precoce no curso da DRC.

Palavras-chave: doenças cardiovasculares; insuficiência renal crônica; nefrologia; nefropatias.

INTRODUÇÃO

Os eventos cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC).¹ Nessa população, a mortalidade por doença cardiovascular (DCV) estratificada por idade é 10 vezes maior do que na população geral.² A fisiopatologia da DCV em pacientes com doença renal crônica permanece indeterminada. Fatores de risco tradicionais, como hipertensão, diabetes e hiperlipidemia são reconhecidos como mecanismos importantes³ mas não explicam totalmente a alta prevalência de DCV nessa população. Fatores de risco não tradicionais, que são encontrados em todo o espectro de DRC, tais como stress oxidativo, anemia, inflamação, hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e calcificação vascular podem ser responsáveis pela aterosclerose precoce e acelerada encontrada na DRC.⁴ Um sistema nervoso autônomo (SNA) disfuncional também tem sido reconhecido como um mecanismo importante que contribui para o mau resultado em pacientes com DRC; com diversos estudos relatando uma redução na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e o desenvolvimento de arritmias complexas em DRC.⁵ Nos últimos anos, métodos não invasivos, como a análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca têm sido usados para avaliar o risco cardíaco em uma variedade de condições, incluindo doenças cardíacas, AVC e diabetes.^{6,7} No presente estudo, testamos a hipótese de que a análise espectral da VFC juntamente com o estresse postural permitiria a detecção de alterações precoces no equilíbrio simpático-vagal não diagnosticadas pela análise tradicional da VFC.

MATERIAL E MÉTODOS

PACIENTES

Foram avaliados 32 indivíduos (18 homens e 14 mulheres) com DRC nos estágios 3, 4 ou 5 que ainda não estavam em diálise. Os indivíduos foram recrutados no Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora. Todos os pacientes foram acompanhados por um nefrologista por pelo menos 6 meses antes da inclusão no estudo. Pacientes com doença cardíaca grave, câncer, diabetes, doenças do colágeno e doenças desmielinizantes, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, ou com história de acidente vascular cerebral foram excluídos. O grupo controle foi composto por 14 indivíduos com função renal normal que não eram diabéticos, hipertensos e livres de doenças cardíacas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, documento número 073/2007, e todos os indivíduos assinaram um consentimento informado antes de serem incluídos no protocolo.

MODELO DO ESTUDO

Este foi um estudo transversal, no qual avaliamos a função do SNA em pacientes com DRC em tratamento conservador e comparamos os resultados com um grupo controle. Conduzimos análise espectral da VFC em repouso e durante um estresse ortostática passivo em ambos os grupos.

AValiação Cardiovascular

A avaliação médica foi realizada por um cardiologista e consistiu de anamnese e exame clínico. A pressão arterial foi medida em intervalos de 2 minutos usando um esfigmomanômetro convencional (modelo Tycos, EUA). Um eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) foi realizado com eletrocardiógrafo (modelo Apex 1000, TEB, Brasil). Para detectar hipertrofia ventricular esquerda (HVE), utilizamos o critério de Cornell.⁸ Analisamos a geometria e a função do ventricular utilizando um ecocardiógrafo bidimensional com *Doppler* gerado usando um aparelho de ultrassom *Philips EnVisor C* (*Philips Medical Systems-Ultrasound*, Andover, MA, EUA). As medições e os índices da função ventricular esquerda em repouso foram obtidos pelos modos bidimensional e M, utilizando um transdutor linear

de 3,5 MHz colocado sobre o terceiro ou quarto espaço intercostal. O diagnóstico de HVE foi baseado no índice de massa ventricular esquerda (IMVE) - com valores considerados normais até 115 g/m² para homens e até 95 g/m² para mulheres.⁹ Os dados foram interpretados de acordo com critérios estabelecidos pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹⁰

AValiação Laboratorial

Os resultados dos seguintes exames foram obtidos a partir dos prontuários dos pacientes: taxa estimada de filtração glomerular (TFGe; estimada a partir da creatinina utilizando a equação da Modificação da Dieta na Doença Renal),¹¹ ureia, potássio, cálcio, fósforo, hemoglobina, ácido úrico, hormônio da paratireoide (PTH), colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicerídeos, glicose e exame de urina. O diagnóstico de DRC foi baseado na equação da Iniciativa de Desfechos de Qualidade na Doença Renal da Fundação Nacional do Rim (KDOQI/NKF):¹² TFGe < 60 ml/min/1,73 m² e/ou, pelo menos, um marcador de danos do parênquima renal (por exemplo, proteinúria), presente durante um período de ≥ 3 meses.

ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A VFC foi medida em repouso na posição supina e durante o estresse ortostático. Todos os indivíduos foram instruídos a jejuar por seis horas e não fumar ou beber caféina por 12 horas antes do exame. Todos os medicamentos que poderiam interferir com a resposta cardiovascular, tais como: bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridina, betabloqueadores, simpatolíticos centrais, antidepressivos tricíclicos, bem como fármacos antiarrítmicos foram retirados por pelo menos cinco meias-vidas do medicamento antes do estudo. A avaliação foi realizada no período da manhã em um ambiente tranquilo, com pouca luz, em uma mesa basculante com cintos de segurança e uma plataforma de apoio para os pés. Os indivíduos foram submetidos à monitoração contínua da frequência cardíaca usando um sistema *Holter* (*Cardio Light* Cardiosistemas, Brasil) durante dois períodos de 20 minutos na posição supina (pré-inclinação), seguido de inclinação postural passiva a 70° (período de inclinação).¹³ Para avaliar a análise espectral da VFC utilizamos a transformação rápida de Fourier,¹⁴ obtido por meio de um

software específico para *Holter* - (Analisador *Cardio Smart 550*, Cardiosistemas, Brasil), que permite que os sinais periódicos, uma média de 500 intervalos R-R sequenciais, sejam divididos em várias bandas de resposta de frequência: frequência ultrabaixa (ULF: < 0,0033 Hz), frequência muito baixa (VLF: 0,0033 a 0,04 Hz), frequência baixa (LF: 0,04 a 0,15 Hz) e frequência alta (HF: 0,15 - 0,4 Hz). Os componentes de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) foram utilizados como marcadores de atividades simpática e parassimpática, respectivamente; e a razão LF/HF foi usada como medida do equilíbrio simpático. Para minimizar os efeitos das mudanças nas bandas ULF e VLF, os dados foram normalizados e os resultados expressos em unidades normalizadas (un). A normalização foi realizada por divisão da potência de um determinado componente (LF ou HF) pelo espectro total de potência; a partir deste resultado, o componente VLF foi subtraído, e este número foi então multiplicado por 100. Assim, as variáveis utilizadas para a análise da VFC foram LFun, HFun e o coeficiente LFun/HFun. Os dados foram interpretados seguindo diretrizes previamente publicadas.¹⁵ A VFC foi analisada utilizando a mais alta potência total expressa em msec², que foi obtido após 10 minutos na posição supina e durante os primeiros 5 minutos após a inclinação da mesa.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis são descritas como média, desvio padrão, porcentagem ou mediana. As estatísticas descritivas e normalidade dos dados foram testadas pelo teste de Kolmogorov Smirnov. Os dados laboratoriais dos grupos controle e DRC no início do estudo foram comparados utilizando um teste-*t* em amostra independente, teste qui-quadrado ou o teste de Mann Whitney - dependendo das características da variável. A análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca foi avaliada nos grupos nos períodos pré-inclinado e inclinado por *Kruskal Wallis* ou ANOVA (com teste *post-hoc de Bonferroni*), tanto para o grupo controle quanto para o grupo com DRC dividido nos estágios três, quatro e cinco. O coeficiente LFun/HFun foi comparado para os grupos controle e DRC pelo teste de Mann Whitney. Para avaliar a correlação entre os estágios de DRC e variáveis bioquímicas com o coeficiente

LFun/HFun utilizamos o coeficiente de correlação linear de Spearman. Um valor de *p* menor ou igual a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises foram realizadas usando o SPSS 13.0 para *Windows* (SPSS Inc., Chicago, EUA).

RESULTADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS E LABORATORIAIS

A distribuição etária foi semelhante em ambos os grupos: DRC e controle (CON). A idade média foi de 54,9 ± 1,2 no estágio 3; 55,7 ± 13,4 no estágio 4 e 57,7 ± 12,1 no estágio 5, respectivamente. Com relação à etnia, 25/32 pacientes no grupo DRC eram brancos (78%), 4/32 eram negros (12%), e 3/32 eram pardos (10%). No grupo CON, 12/14 pacientes eram brancos (85%) e 2/14 eram negros (15%). No grupo DRC, 11/32 pacientes estavam no estágio 3 (34%; TFG_e igual a 40,3 ± 7,4 ml/min/1,73 m² em média); 11/32 pacientes estavam no estágio 4 (34%, média da taxa de filtração glomerular estimada igual a 23,5 ± 4,4 ml/min/1,73 m²) e 10/32 pacientes estavam no estágio 5 (32%, média da taxa de filtração glomerular estimada igual a 12,7 ± 2,0 ml/min/1,73 m²). No grupo CON, a média foi de 97,3 ± TFG_e = 28,9 ml/min/1,73 m². As etiologias da DRC foram glomerulonefrite crônica (16%), nefropatia hipertensiva (25%), doença renal policística autossômica dominante (16%), litíase urinária (13%) e pielonefrite crônica (5%); e em 25% dos pacientes a causa não foi determinada.

A Tabela 1 apresenta os dados laboratoriais dos participantes. Como esperado, os pacientes com DRC tinham mais altos níveis de fósforo, maior produto cálcio x fósforo, e níveis de PTH mais elevados em comparação com o grupo CON. O ácido úrico e os níveis de triglicérides estavam mais elevados; e o colesterol HDL foi menor no grupo DRC em comparação com o grupo CON. Níveis de potássio e de glicose no plasma sanguíneo estavam dentro da normalidade em ambos os grupos. O exame de urina foi normal no grupo CON.

PARÂMETROS CARDIOVASCULARES

A prevalência de hipertensão no grupo DRC foi de 100%, com pressão sistólica média (PAS) de 150,3 ± 23,4 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) média de 93,6 ± 17,0 mmHg. No grupo CON, todos os pacientes estavam normotensos, com média de 121,2 PAS ± 8,8 mmHg e uma PAD média de 81,8 ± 9,2 mmHg.

TABELA 1 DADOS LABORATORIAIS BASAIS DOS GRUPOS CON E DRC

Parâmetros	Grupo DRC (n = 32)	Grupo CON (n = 14)	Valor de <i>p</i>
Creatinina (mg/dL)	3,1 ± 1,3	0,9 ± 0,3	< 0,001
TFGe (ml/ min/1,73 m ²)	26,0 ± 12,5	97,3 ± 28,9	< 0,001
Ureia (mg/dL)	75,9 ± 34,0	30,3 ± 7,8	< 0,001
Potássio (mEq/L)	4,5 ± 0,5	4,1 ± 0,4	NS
Cálcio (mg/dL)	9,8 ± 1,0	8,8 ± 0,6	< 0,001
Fósforo (mg/dL)	4,3 ± 1,1	3,5 ± 0,7	< 0,005
Ca x P (mg ² /dL ²)	41,6 ± 11,3	30,6 ± 6,9	< 0,001
Hemoglobina (g/dL)	13,1 ± 1,4	14,5 ± 1,2	< 0,006
Ácido úrico (mg/dL)	7,0 ± 1,7	5,2 ± 1,5	< 0,001
PTH (pg/ml)	214,5 ± 205,9	52,2 ± 18,7	< 0,001
Colesterol (mg/dL)	190,6 ± 42,8	195,8 ± 35,9	NS
HDL (mg/dL)	43,3 ± 12,7	51,0 ± 11,6	< 0,010
LDL (mg/dL)	113,7 ± 35,8	125,7 ± 26,3	NS
Triglicérides (mg/dL)	170,5 ± 74,2	101,8 ± 26,7	< 0,003
Glicose sérica (mg/dL)	89,7 ± 10,8	87,1 ± 10,0	NS
Exame de urina	Alterado	Normal	

DRC: Doença renal crônica; CON: Grupo controle; Ca x P, Produto Cálcio x Fósforo; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; PTH: Hormônio paratireoideiano; TFGe: Taxa estimada de filtração glomerular; alterado, presença de hematúria e/ou proteinúria; NS: Não significativo.

A hipertrofia ventricular esquerda foi diagnosticada no ECG em nove pacientes com DRC (28%), mas não estava presente no grupo CON. Não houve arritmias no ECG de repouso em qualquer um dos participantes.

A hipertrofia ventricular esquerda foi diagnosticada pelo ecocardiograma em 64% dos pacientes com DRC e em nenhum do grupo controle. A média do índice de massa do ventrículo esquerdo no grupo DRC foi 136,3 ± 39,9 g/m² nos homens e 117,7 ± 37,1 g/m² em mulheres. No grupo CON, estes valores foram significativamente mais baixos: 98,1 ± 5,4 g/m² em homens e 86,5 ± 5,1 g/m² em mulheres.

PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE OS EXAMES AUTONÔMICOS

Durante o período pré-inclinação, a média da PAS no grupo CON foi 121,0 ± 81,8 mmHg, o que diminuiu pouco, mas significativamente, para 114,0 ± 79,0 mmHg (*p* < 0,05) após a inclinação.

Não houve diferença significativa entre a média da PAD antes e depois da inclinação. Observou-se um aumento significativo da FC de 72 ± 15 bpm antes da inclinação para 83 ± 14 bpm após a inclinação no grupo CON, (*p* < 0,05). Na DRC não houve alterações significativas na PAS, PAD e FC após a inclinação.

A pressão arterial não se alterou significativamente entre os subgrupos de pacientes com DRC. Assim, no estágio 3 da DRC, as médias da PAS e PAD foram 150,7 ± 94,0 mmHg no período pré-inclinação e 142,2 ± 96,5 mmHg após a inclinação.

No estágio 4, foram 148,1 ± 96,1 mmHg no período pré-inclinação e 139,0 ± 93,8 mmHg após a inclinação. No estágio 5 foram 152 ± 90,2 mmHg no período pré-inclinação, diminuindo ligeiramente para 148,0 ± 90,8 mmHg após a inclinação. A FC mostrou uma elevação não significativa de 72 ± 13 bpm para 74 ± 14 bpm, após a inclinação.

AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

As variáveis LFun e HFun e o coeficiente LFun/HFun foram analisados nos períodos pré-inclinação e inclinação nos grupos CON e DRC. Como pode ser visto, não houve diferenças significativas na LFun, HFun e LFun/HFun entre os grupos CON e DRC durante o período de pré-inclinação. No entanto, quando estas variáveis foram comparados durante o período de inclinação, a LFun foi maior no grupo CON do que no grupo de DRC (84,5 ± 8,1 *versus* 73,5 ± 13,0 respectivamente, *p* < 0,05), HFun foi menor no grupo CON do que no grupo DRC (15,4 ± 8,1 *versus* 26,5 ± 13,0 respectivamente, *p* < 0,05), e LFun/HFun foi maior no grupo CON do que no grupo de pacientes com DRC (7,9 ± 5,6 *versus* 3,3 ± 1,3 respectivamente, *p* < 0,05) (Tabela 2 e Figura 1).

As comparações entre indivíduos com diferentes estágios da doença renal crônica (3, 4 e 5) a indivíduos do grupo CON não mostrou diferenças significativas nas variáveis LFun, HFun e LFun/HFun no período de pré-inclinação. No entanto, durante o período de inclinação, a LFun foi significativamente inferior, a HFun foi maior, e o coeficiente HFun/LFun foi menor nos pacientes com DRC em relação ao grupo CON, indicando reduzido equilíbrio simpático em pacientes com DRC.

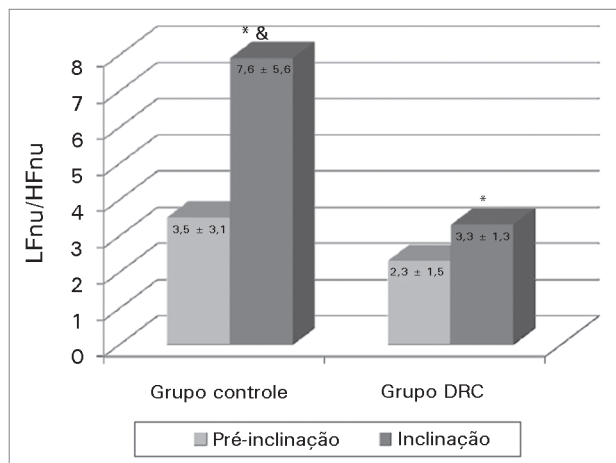
Um achado interessante em nosso estudo foi a correlação inversa entre o coeficiente LFun/HFun e do estágio da doença renal crônica (*r* = -0,436, *p* < 0,05), durante o período de inclinação. Esta descoberta, juntamente com a menor razão

TABELA 2 ANÁLISE ESPECTRAL DA VFC NOS GRUPOS DRC E CON

Variável	LFnu	HFnu	Coefficiente LFnu/HFnu
Pré-inclinação			
CON (n = 14)	70,6 ± 13,7	29,6 ± 13,6	3,5 ± 3,1
DRC (n = 32)	63,2 ± 17,6	36,8 ± 17,6	2,3 ± 1,5
DRC estágio 3 (n = 11)	67,5 ± 10,1	32,5 ± 10,1	2,4 ± 1,3
DRC estágio 4 (n = 11)	61,4 ± 15,6	38,6 ± 15,6	1,9 ± 1,1
DRC estágio 5 (n = 10)	57,9 ± 15,0	39,1 ± 14,6	1,9 ± 1,1
Inclinação			
CON (n = 14)	84,5 ± 8,1* [£]	15,4 ± 8,1* [£]	7,9 ± 5,6* [£]
DRC (n = 32)	73,5 ± 13,0	26,5 ± 13,0	3,3 ± 1,3
DRC estágio 3 (n = 11)	78,5 ± 5,2	21,5 ± 5,2	3,9 ± 1,2
DRC estágio 4 (n = 11)	73,7 ± 11,6	26,5 ± 11,6	3,3 ± 1,3
DRC estágio 5 (n = 10)	66,9 ± 12,9 ^{&}	33,1 ± 13,0 ^{&}	2,4 ± 1,2 ^{&}

DRC: Doença renal crônica; CON: Grupo controle; HF: Alta frequência; LF: Baixa frequência; NU: Unidade normalizada; VFC: Variabilidade da frequência cardíaca. [£] $p < 0,05$ vs. DRC. * $p < 0,05$ vs. DRC Estágio 3 (TFG = 40,3 ± 7,4 ml/min/1,73 m²), Estágio 4 (TFG = 23,5 ± 4,4 ml/min/1,73 m²), e Estágio 5 (TFG = 12,7 ± 2,0 ml/min/1,73 m²); [&] $p < 0,05$ vs. Estágio 3.

Figura 1. Coeficiente LFnu/HFnu nos grupos Controle e Doença Renal Crônica (DRCKD); LF: Baixa frequência, HF: Alta frequência, nu: Unidade normalizada; * $p < 0,05$ vs. Pré-inclinação, & $p < 0,05$ vs. Grupo DRC.



LFnu/HFnu no estágio 5 em relação aos pacientes no estágio 3, sugere que a modulação autonômica cardíaca está deprimida na DRC e deteriora à medida que a doença progride.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a análise espectral da VFC foi utilizada para avaliar o sistema nervoso autônomo em pacientes com diferentes níveis de disfunção renal. Nós mostramos que o desequilíbrio simpático-vagal em pacientes com DRC sem manifestações clínicas de disautonomia só foi induzido pelo estresse postural.

A sensibilidade reduzida do barorreflexo cardíaco tem sido amplamente relatada em pacientes com DRC em terapia de substituição renal.¹⁶ No entanto, poucos estudos têm abordado a função do sistema nervoso autônomo em pacientes sob tratamento conservador.^{17,18} Abordagens tradicionais para se avaliar a atividade do SNA utilizam bloqueios farmacológicos e/ou testes fisiológicos invasivos, que são difíceis de executar no dia a dia.¹⁹ A disponibilidade da análise espectral da variação da frequência cardíaca nos últimos anos tem permitido a avaliação não invasiva de atividades do SNA.²⁰⁻²² Essa técnica fornece informações sobre a modulação autonômica do coração quantificando ondas de baixas e altas frequências em intervalos R-R do eletrocardiograma, que são representativos de atividades simpática e parassimpática, respectivamente. Além disso, o coeficiente LF/HF é uma medida do equilíbrio simpático-vagal.²⁰ A análise espectral da VFC tem sido utilizada para a avaliação de atividades do SNA em pacientes com uma variedade de doenças, incluindo síncope vaso-vagal, fibrilação atrial e diabetes.²³⁻²⁵ No entanto, pelo que sabemos, não há relatos sobre a VFC em pacientes com DRC - que ainda não estejam em diálise - utilizando a análise espectral, juntamente com o estresse postural. Usando essa abordagem simples, demonstramos que os pacientes com DRC estágios 3 a 5 em tratamento conservador e sem evidência clínica de disfunção autonômica tem um desequilíbrio no SNA caracterizado por um coeficiente LF/HF mais baixo do que nos pacientes do grupo controle. Este desequilíbrio do SNA só foi detectado após o estresse postural, o que sugere a presença de disfunção sutil do SNA no portador de DRC que ainda não está em tratamento dialítico.

A disfunção do SNA tem sido documentada em alguns estudos em pacientes em tratamento

conservador, principalmente em estágios avançados de DRC.^{17,18,26} Por exemplo, Hathway e colaboradores¹⁸ identificaram a função autonômica severamente comprometida em 278 pacientes que aguardam transplante renal, incluindo 43 pacientes que não eram dependentes de diálise. Em um estudo prospectivo, Banavandan e colaboradores¹⁷ constataram que a sensibilidade prejudicada do barorreflexo foi associada com a diminuição da taxa de filtração glomerular e uma tendência de pior prognóstico após um seguimento médio de 42 meses. Nossos resultados agregam mais informação a estes estudos, mostrando que a modulação autonômica cardíaca deprimida em pacientes com DRC pode ser melhor diagnosticada mediante estresse ortostático.

A baixa VFC tem sido associada a internações hospitalares relacionadas à DRC²⁷ e é também considerada um fator prognóstico independente para morte cardíaca súbita.²⁸ Um achado interessante em nosso estudo foi a correlação entre o grau de desequilíbrio do SNA e o estágio da DRC. Apesar de ser de cunho transversal, nosso estudo mostrou que pacientes com DRC no estágio 5 tinham um coeficiente LFun/HFun menor do que aqueles no estágio 3, sugerindo que a resposta do SNA ao estresse piora à medida que a doença progride. Estes dados estão de acordo com o estudo de Banavandan e colaboradores,¹⁷ envolvendo pacientes com uma TFG média de 23 ml/min/1,73 m², que identificou uma correlação positiva entre a disfunção do SNA e a baixa taxa de filtração glomerular.

Nós não pretendemos explorar ainda mais a fisiopatologia da disfunção do SNA em pacientes com DRC, embora uma série de fatores tem sido implicados neste distúrbio.^{16,29} Por exemplo, a disfunção do SNA pode ser o resultado da calcificação vascular secundária a alterações nos níveis de circulação de cálcio, fósforo e PTH que ocorrem no início da DRC.³⁰ Elevação de PTH aumenta o nível de cálcio intracelular em cardiomiócitos e em células do músculo liso, contribuindo assim para a fibrose do miocárdio e calcificação vascular.^{31,32} Estas alterações interferem com a função do SNA, tal como sugerido pela diminuição da VFC em pacientes com hiperparatiroidismo secundário.³³ No entanto, a falta de correlação entre os níveis de PTH plasmáticos elevados e a diminuição do coeficiente LFun/HFun em nossos pacientes (dados

não mostrados) não corrobora este conceito. Outra condição associada à redução da VFC e função autonômica cardíaca é a anemia, com base em um estudo realizado por Furuland e colaboradores,²⁶ no qual o tratamento com eritropoietina levou a uma melhora na VFC. No entanto, esse mecanismo não foi aplicável em nosso estudo, uma vez que nossos pacientes não estavam anêmicos. A hipertrofia ventricular esquerda também tem sido associada à disfunção do SNA em pacientes com DRC.³⁴ Em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda (HVE), o índice de eficiência do barorreflexo prediz a mortalidade por todas as causas e morte cardíaca súbita.³⁵ Em nosso estudo, 64% dos pacientes com DRC tinham HVE, o que poderia ter contribuído para a baixa VFC. E, finalmente, a disfunção do SNA tem sido associada à hipertensão - que é muito comum em pacientes com DRC, mesmo antes do diagnóstico. Os pacientes hipertensos com doença renal crônica têm menor sensibilidade ao arco barorreflexo secundário a mudanças na modulação da frequência cardíaca ou até mesmo devido à calcificação vascular e distensibilidade reduzida dos vasos sanguíneos.³⁶ Como consequência, a adaptação da sensibilidade do barorreflexo à mudanças na pressão arterial fica comprometida, predispondo esses pacientes à hipotensão intradialítica e arritmias.³⁷ A baixa sensibilidade do barorreflexo tem sido demonstrada em pacientes hipertensos com doença renal crônica por Johanson e colaboradores em um grande grupo de estudo que incluiu pacientes em tratamento conservador, bem como aqueles em terapia de substituição renal.³⁸ Embora não observamos alterações na sensibilidade do barorreflexo no início do estudo no grupo com DRC, após um estresse postural observou-se um baixo coeficiente LFun/HFun, indicando comprometimento do barorreflexo. Assim, pode-se especular que a hipertensão possa ter contribuído para esta alteração.

Este estudo foi limitado pelo baixo número de indivíduos na amostra - devido à dificuldade de recrutar um grande número de pacientes sem doenças pré-existentes conhecidas que sabidamente interferem na função do SNA.

Em conclusão, usando-se um exame autonômico simples, não-invasivo e de baixo custo, demonstramos modulação autonômica cardíaca deprimida em

pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador. Este achado sugere mudanças sutis na função autonômica e precisa ser confirmado em estudos com amostras maiores.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa recebeu o apoio da CAPES, CNPq e da Fundação IMEPEN.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- 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;351:1296-305. PMID: 15385656 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-9. PMID: 9820470 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470>
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003;S105-10. PMID: 12753278 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s85.25.x>
- Varma R, Garrick R, McClung J, Frishman WH. Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2005;13:98-107. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.crd.0000132600.45876.d0>
- Green D, Roberts PR, New DI, Kalra PA. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis* 2011;57:921-9. PMID: 21496983 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.02.376>
- Paiva VC, Santana KR, Silva BM, Ramos PS, Lovisi JCM, Araújo CGS, et al. Comparação entre métodos de avaliação da modulação vagal cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:493-501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000109>
- Di Leo R, Vita G, Messina C, Savica V. Autonomic function in elderly uremics studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 2005;67:1521-5. PMID: 15780106 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00231.x>
- Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987;75:565-72. PMID: 2949887 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.75.3.565>
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8. PMID: 2936235 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-X)
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005>
- 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;130:461-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002>
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:71-80. PMID: 18706440 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.07.006>
- Brigham EO. *The Fast Fourier Transform and its Applications*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall; 1988. 448p.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65. PMID: 8598068 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
- Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1981;20:246-53. PMID: 7026874 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1981.127>
- Bavanandan S, Ajayi S, Fentum B, Paul SK, Carr SJ, Robinson TG. Cardiac baroreceptor sensitivity: a prognostic marker in predialysis chronic kidney disease patients? *Kidney Int* 2005;67:1019-27. PMID: 15698440
- Chandra P, Sands RL, Gillespie BW, Levin NW, Kotanko P, Kiser M, et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:700-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/grf340>
- Robinson TG, Carr SJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1921-32. PMID: 12427117 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00659.x>
- Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 1987;45:202-6. PMID: 3574569 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000184117>
- Kotanko P. Cause and consequences of sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2006;24:95-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000089444>
- Vita G, Bellinghieri G, Trusso A, Costantino G, Santoro D, Monteleone F, et al. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 1999;56:232-7. PMID: 10411697 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00511.x>
- Grimm W, Wirths A, Hoffmann J, Menz V, Maisch B. Heart rate variability during head-up tilt testing in patients with suspected neurally mediated syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2411-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb01192.x>
- Oliveira MM, da Silva N, Timóteo AT, Feliciano J, Silva S, Xavier R, et al. Alterations in autonomic response head-up tilt testing in paroxysmal atrial fibrillation patients: a wavelet analysis. *Rev Port Cardiol* 2009;28:243-57.
- Nakagawa M, Takahashi N, Ooie T, Yufu K, Hara M, Watanabe M, et al. Development of a new method for assessing the cardiac baroreflex: response to downward tilting in patients with diabetes mellitus. *Heart* 2001;86:643-8. PMID: 11711458 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.86.6.643>
- Furuland H, Linde T, Englund A, Wikström B. Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol* 2008;21:45-52.
- Brotman DJ, Bash LD, Qayyum R, Crews D, Whitsel EA, Astor BC, et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1560-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009111112>

28. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, Sakata S, et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1480-8. PMID: 10383012 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/14.6.1480>
29. Chan CT, Levin NW, Chertow GM, Larive B, Schulman G, Kottanko P; Frequent Hemodialysis Network Daily Trial Group. Determinants of cardiac autonomic dysfunction in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1821-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03080410>
30. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002009>
31. London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, et al. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1987;32:900-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1987.293>
32. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383-92. PMID: 10432376 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00575.x>
33. Polak G, Stróżecki P, Grzesek G, Manitius J, Grabczewska Z, Przyby R. Effect of parathormone on heart rate variability in hemodialysis patients. *Auton Neurosci* 2004;115:94-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2004.08.002>
34. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukuda T, Okino K, Yamamoto N, et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2532-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh361>
35. Johansson M, Gao SA, Friberg P, Annerstedt M, Carlström J, Ivarsson T, et al. Baroreflex effectiveness index and baroreflex sensitivity predict all-cause mortality and sudden death in hypertensive patients with chronic renal failure. *J Hypertens* 2007;25:163-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000254377.18983.eb>
36. Chesterton LJ, Sigrist MK, Bennett T, Taal MW, McIntyre CW. Reduced baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1140-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh808>
37. Chesterton LJ, McIntyre CW. The assessment of baroreflex sensitivity in patients with chronic kidney disease: implications for vasomotor instability. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:586-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mnh.0000185981.02578.0e>
38. Johansson M, Gao SA, Friberg P, Annerstedt M, Bergström G, Carlström J, et al. Reduced baroreflex effectiveness index in hypertensive patients with chronic renal failure. *Am J Hypertens* 2005;18:995-1000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.02.002>