



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO

**Fatores associados ao uso de múltiplos anti-hipertensivos em pacientes
em hemodiálise**

JYANA GOMES MORAIS

CURITIBA

2019

JYANA GOMES MORAIS

**Fatores associados ao uso de múltiplos anti-hipertensivos em pacientes
em hemodiálise**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho

Co-Orientadora: Dra. Fabiana Baggio Nerbass

CURITIBA

2019



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DEFESA DO PROJETO DE PESQUISA DE PASSAGEM COM DEFESA DO MESTRADO PARA O DOUTORADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Exame de Defesa de Projeto de Pesquisa – Número: 03

Aos trinta e um dias do mês de julho de dois mil e dezenove, às 15:00, reuniu-se a banca examinadora composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Roberto Flávio Pecoits Filho – Presidente (PUCPR)	
Prof. Dr. Thyago Moraes (PUCPR)	
Prof. Dr. Giovanio Vieira da Silva (USP)	

Dr. Giovanio Vieira da Silva
CRM 93417

Designada para avaliação do Projeto de Passagem com Defesa do Mestrado para o Doutorado, sob título provisório "Fatores associados ao uso de múltiplos anti-hipertensivos em pacientes em hemodiálise", ano de ingresso 2017, do Programa de Pós Graduação em Ciências da saúde, da mestrandia Jyana Gomes Moraes, de acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os pareceres a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Roberto Flávio Pecoits Filho

Conceito Aprovada

Prof. Dr. Thyago Moraes

Conceito Aprovada

Prof. Dr. Giovanio Vieira da Silva

Conceito Aprovada

Parecer Final: Aprovada

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Roberto Flávio Pecoits Filho
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

NOTA BIOGRÁFICA

Jyana Gomes Morais. Graduação em Nutrição pela Universidade do Vale do Itajaí (2004). Especialização em Nutrição Clínica pela Universidade Gama Filho (2008). Nutricionista da Fundação PróRim desde 2005, com atuação na área de nefrologia (tratamento conservador, hemodiálise, diálise peritoneal e transplante). Experiência na área de nutrição em nefrologia, docência em cursos de graduação e pós-graduação em nutrição e enfermagem. Vinculou-se ao Mestrado em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná em março de 2017.

DEDICATÓRIA

“Dedico esse trabalho aos meu pais, Jerson e Veva, que sempre fizeram mais do que podiam para eu ter a melhor educação possível! Pai você é meu pódio e mãe você é minha heroína e meu exemplo, quem dera um dia ser um pouquinho do que você é”

AGRADECIMENTOS

Aos meus admiráveis chefes, Dr Marcos Vieira e Dr Hercílio Alexandre da Luz, um agradecimento muito especial por sempre motivar os colaboradores a se desenvolverem e pelo incentivo e apoio para que eu pudesse concluir essa dissertação!

Aos pacientes renais que me dão diariamente a percepção que nada é impossível e me motivam a nunca desistir de nenhum sonho.

Aos meus colegas de trabalho, que sem a compreensão e ajuda de vocês tudo teria sido muito mais difícil... são muitos... desde as secretárias Cristiane, Lucinéia e Petrya que me ajudaram na remarcação de atendimentos de pacientes até minha querida médica, amiga e companheira de estudos Dra Viviane Calice-Silva que além de entender minha ausência em alguns ambulatórios é um grande exemplo de ser humano e de profissional, dedicada e competente.

As minhas colegas de profissão, Jorgiane e Natália, que por muitas vezes fizeram os meus deveres para eu poder concluir minha dissertação e o fizeram de maneira exemplar. Obrigada ainda pela amizade e parceria do dia a dia. Estendo o meu muito obrigada as demais nutricionistas da minha equipe, Tatiana, Rafaela e Andréa, todas vocês são grandes motivadoras de que a nutrição e o trabalho em equipe valem a pena!!

Um obrigada muito especial as minhas grandes amigas e conselheiras diárias, Ana Paula e Mayra, que por muitas vezes aguentaram minhas lamentações, sempre com uma palavra de conforto e carinho, obrigada e obrigada pela companhia nessa jornada, pelo apoio e amizade, da qual eu não vivo mais sem.

Tive muitas ajudas indiretas que merecem um super agradecimento, Joel, Rossella, Cybelli, tia Rose, pai, mãe e Jyan, que por muitas vezes cuidaram da minha pequena amada Maite enquanto eu me dedicava aos estudos.

Obrigada Dr Roberto Pecoits-Filho, meu orientador e grande pesquisador, por me permitir ser sua aluna e pela oportunidade de fazer esse trabalho.

E por fim, mas de jeito nenhum menos importante, o principal agradecimento é para minha co-orientadora Fabiana Baggio Nerbass, que de chefe a amiga está sempre comigo, me ajudando e me apoiando. Sem você eu

não teria nem sequer começado ... nem continuado... muito menos terminado...
tenho uma admiração gigantesca pelo seu trabalho, pelo seu amor à ciência e
pela pessoa leve que és! Não conseguiria expressar aqui toda minha gratidão!
Obrigada e Obrigada!

OBRIGADA SENHOR, pela saúde, pela vida e por mais esta etapa
concluída!!!

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“if you can dream it ...you can do it”

(Walt Disney)

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial é multifatorial, altamente prevalente na população em hemodiálise (HD) e o controle adequado geralmente requer o uso de múltiplos anti-hipertensivos além de apropriado manejo do estado volêmico.

Objetivo: Descrever o uso de anti-hipertensivos em um grupo de pacientes estáveis em HD e avaliar os fatores determinantes do uso de múltiplas classes (≥ 3) de anti-hipertensivos.

Métodos: Foram analisados os dados do período baseline do estudo HDFit. Os participantes maiores de 18 anos, de 13 unidades, estavam em diálise entre 3 a 24 meses, com acesso vascular adequado que permitia diálise de alto fluxo e sem limitação de mobilidade. Pacientes recrutados passaram por um período de run in de até 4 semanas em HD de alto fluxo e após foram randomizados na proporção de 1:1 para serem tratados por hemodiafiltração de alto volume online ou continuarem em HD de alto fluxo por 6 meses. Os parâmetros relacionados ao estado hídrico foram mensurados pré-diálise com a bioimpedância Body Composition Monitor (BCM). Sobrecarga hídrica foi considerada quando o índice OH (overhydration) era superior a 7% da água extracelular total (OH/ECW > 7%). O uso de drogas anti-hipertensivas foi obtido a partir do relato dos participantes e dos registros médicos, capturados no formulário de pesquisa clínica do estudo.

Resultados: Dos 195 pacientes incluídos no estudo, participaram desta análise 171 indivíduos com dados completos (70% homens; idade = 53 ± 15 anos, 33% com diabetes mellitus e 57% com sobrecarga hídrica). A pressão arterial sistólica pré-diálise foi de 150 ± 24 mmHg e os pacientes usavam uma mediana de 2 (interquartis 1-3) e no máximo 5 classes de anti-hipertensivos. Das classes de anti-hipertensivos, a maior prevalência de uso foi de beta bloqueadores (53%), seguido de diuréticos (49%), inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (45%), antagonista do canal de cálcio (40%) e vasodilatadores (20%). Do total de participantes, 62 (36%) tomavam três ou mais classes de anti-hipertensivos. Comparados aos demais (que tomavam até duas classes), estes eram mais velhos ($56,2 \pm 14,4$ versus $50,9 \pm 15,3$ anos; $p=0,03$), tinham percentual maior de diabéticos (49% versus 24%; $p<0,001$), menor índice de massa corporal ($26,1 \pm 4,3$ versus $28,2 \pm 5,3$ kg/m²; $p<0,01$) e percentual de

sobrepeso ou obesidade (53% versus 70%; $p=0,03$), maior OH/ECW ($11,0 \pm 8,4$ versus $7,1 \pm 8,3$ %; $p=0,003$) e maior percentual de pacientes com sobrecarga hídrica (71% versus 49%; $p=0,006$) e, ainda, apresentavam maior pressão arterial sistólica (157 ± 25 versus 146 ± 22 mmHg; $p=0,002$). Na análise de regressão logística, os preditores independentes do uso de três ou mais classes de anti-hipertensivos foram idade (OR = 1,02 (intervalo de confiança (IC) 95% 1,00-1,04); $p=0,047$), IMC ≥ 25 kg/m² (OR = 0,49 (IC 95% 0,25-0,96); $p=0,038$) e OH/ECW $>7\%$ (OR = 2,15 (IC 95% 1,09-4,30); $p=0,028$).

Conclusão: Nesta população de brasileiros há menos de dois anos em tratamento dialítico, encontramos uma parcela significativa de pacientes utilizando múltiplas classes de anti-hipertensivos, cujos preditores independentes foram aumento da idade, IMC inferior a 25 Kg/m² e presença de sobrecarga hídrica. Estratégias que diminuem a sobrecarga hídrica podem contribuir significativamente com o melhor controle da pressão arterial e diminuição da necessidade de uso de múltiplos anti-hipertensivos nesta população.

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is multifactorial, highly prevalent in the hemodialysis (HD) population and its adequate control usually requires the use of multiple antihypertensive drugs in addition to adequate volume management.

Objective: To describe the use of antihypertensive agents in a group of HD patients and to evaluate the determinants of the use of multiple classes (≥ 3) of antihypertensives.

Methods: We analyzed the baseline data from the HDFit study. The participants older than 18 years old from 13 units were on dialysis for 3 to 24 months, had adequate vascular access that allowed high flow dialysis and without mobility limitation. Recruited patients underwent a run-in period of up to 4 weeks in high-flow HD and were randomized 1:1 to be treated by high-volume on-line hemodiafiltration or continued in high-flow HD for 6 months. The parameters related to fluid status were measured pre-dialysis with the Body Composition Monitor (BCM) bioimpedance. The use of antihypertensive drugs was obtained from participants' reports and medical records, captured on the study's clinical research form. Fluid overload was considered when the OH (overhydration) index was higher than 7% of total extracellular water ($\text{OH} / \text{ECW} > 7\%$).

Results: Of the 195 patients included in the study, 171 subjects with complete data participated in this analysis (70% men, age= 53 ± 15 years old, 33% with diabetes mellitus and 57% with fluid overload). Pre-dialysis systolic blood pressure was 150 ± 24 mmHg and patients used a median of 2 (interquartiles 1-3) and a maximum of 5 classes of antihypertensive drugs. Regarding the antihypertensive classes, the most prevalent use was beta-blockers (53%), followed by diuretics (49%), renin-angiotensin-aldosterone inhibitors (45%), calcium channel antagonists (40%) and vasodilators (20%). Out of the total participants, 62 (36%) used three or more classes of antihypertensives. Compared to the others (who used up to two classes), they were older (56.2 ± 14.4 versus 50.9 ± 15.3 years, $p=0.03$), had a higher percentage of diabetics (49% versus 24%; $p < 0.001$), lower body mass index (26.1 ± 4.3 versus 28.2 ± 5.3 kg/m^2 ; $p < 0.01$) and prevalence of overweight/obesity (53% versus 70%; $p=0.03$). They also presented higher OH/ECW (7.1 ± 8.3 versus $11.0 \pm 8.4\%$; $p=0.003$), prevalence of patients with fluid overload (49% versus 71%, $p=0.006$) as well as

higher systolic blood pressure (157 ± 25 versus 146 ± 22 mmHg; $p=0.002$). In the logistic regression analysis, independent predictors of the use of three or more classes of antihypertensives were age (OR=1.02 (95%CI 1.00-1.04); $p=0.038$), $BMI\geq 25$ kg/m² (OR=0.49 (95%CI 0.25-0.96); $p = 0.047$) and OH/ECW>7% (OR=2.15 (CI95% 1.09-4.30); $p=0.028$).

Conclusion: In this Brazilian population less than two years on HD, we found a significant number of patients using multiple classes of antihypertensives, which independent predictors were increased age, BMI lower than 25 Kg/m² and presence of fluid overload. Strategies that reduce fluid overload may contribute significantly to better control of blood pressure and decrease the need for multiple antihypertensives in this population.

4.3 Anexos – Clínicas participantes	46
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
6. CONCLUSÃO	48
7. REFERÊNCIAS	49
8. ANEXOS	62
8.1 Produção científica paralela	62
8.1.1 Artigos completos	62
8.1.2 Apresentações de pôsteres	62
8.1.3 Capítulo de livro	64

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACC** – Antagonistas do Canal de Cálcio
- BB** – Beta Bloqueadores
- BCM** – *BodyComposition Monitor*
- BRA** – Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina
- DC** – Débito Cardíaco
- DCV** – Doença Cardiovascular
- DRC** – Doença Renal Crônica
- DRCT** – Doença Renal Crônica Terminal
- ECW** – Água extracelular
- FFR** – Falência Funcional Renal
- FG** – Filtração Glomerular
- FRR** – Função Renal Residual
- GPID** – Ganho de peso Interdialítico
- HAS** – Hipertensão Arterial Sistêmica
- HD** – Hemodiálise
- HDF** -Hemodiafiltração
- HVE** – Hipertrofia Ventricular Esquerda
- IECA** – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
- IMC** – Índice de Massa Corporal
- OH** – *Overhydration*
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PA** – Pressão Arterial
- PAD** – Pressão Arterial Diastólica
- PAS** – Pressão Arterial Sistólica
- RVP** – Resistência Vascular Periférica
- SBN** – Sociedade Brasileira de Nefrologia
- SRAA** – Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
- TBW** – Água Corporal Total
- VEC** – Volume extracelular

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Alvos de PA para pacientes em HD	23
Tabela 2. Vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação de volume	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios para DRC	18
Quadro 2. Categorias da DRC conforme albuminúria e taxa de filtração glomerular	19
Quadro 3. Resultados de medicamentos anti-hipertensivos em ensaios clínicos com pacientes em hemodiálise	28

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença Renal Crônica

A doença renal crônica (DRC) é considerada problema de saúde pública em todo o mundo, foi reconhecida como uma epidemia mundial (WHELAN, 2016), o prognóstico ainda é ruim e os custos do tratamento da doença são altíssimos (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010). Conforme algumas estimativas a prevalência mundial de DRC na população adulta pode variar de 10 a 16% (LEVIN, 2018). No Brasil, o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), uma investigação multicêntrica de coorte composta por 15 mil funcionários de seis instituições públicas de ensino superior e pesquisa de diversas regiões, encontrou uma prevalência de DRC de 8,9% (BARRETO et al., 2016).

A DRC é definida como anormalidades da estrutura ou função renal, presentes por 3 meses, com implicações para a saúde (KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE., 2013) e os critérios para DRC são mostrados no Quadro 1. E no Quadro 2 estão as categorias da DRC conforme albuminúria e taxa de filtração glomerular (TFG).

Quadro 1. Critérios para DRC (KDIGO, 2013).

Marcadores de dano renal (> 1 por > 3 meses)

Albuminúria (TEA \geq 30 mg / d; RAC \geq 30 mg / g)

Anormalidades do aparelho urinário

Eletrólitos e outras anormalidades devido a distúrbios tubulares

Anormalidades detectadas pela histologia

Anormalidades estruturais detectadas por exames de imagem

História do transplante renal

Diminuição da TFG (por > 3 meses)

TFG \leq 60 mL/min por 1,73 m²

*** TEA = taxa de excreção de albumina; RAC = relação albumina-creatinina; TGF = taxa de filtração glomerular.*

Quadro 2: Categorias da DRC conforme albuminúria e taxa de filtração glomerular (KDIGO, 2013).

Categoria da DRC	Taxas	Classificação
Albuminúria	(mg/g)	
A1	< 30	Normal a moderadamente aumentado
A2	30 – 300	Moderadamente aumentado (microalbuminúria)
A3	>300	Severamente aumentado (inclui síndrome nefrótica)
TFG	(ml/min/1.73m²)	
G1	≥ 90	Normal ou elevada
G2	60 - 89	Diminuição leve
G3a	45 - 59	Diminuição leve a moderada
G3b	30 - 44	Diminuição moderada a grave
G4	15 – 29	Diminuição grave
G5	< 15	Falência renal

DRC = Doença Renal Crônica; TFG = Taxa de filtração Glomerular.

Resumidamente, DRC consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais avançada (chamada de fase terminal de insuficiência renal crônica), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente (ROMÃO, 2004). Como a função renal é avaliada pela filtração glomerular (FG), quando esta atinge valores muito baixos, inferiores a 15 mL/min/1,73m², se estabelece o que é denominado falência funcional renal (FFR), ou seja, o estágio terminal da DRC (DRCT) e a necessidade de uma terapia renal substitutiva (TRS) (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010). Existem três tipos de terapias renais substitutivas: hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante de rim.

No mundo, de acordo com o ISN Kidney Health Atlas 2019, o número de pessoas recebendo TRS está em torno de 759 por milhão de habitantes (pmp). A prevalência depende grandemente do nível de desenvolvimento de cada país, variando de 4 pmp em Ruanda a 3392 pmp em Taiwan (INTERNATIONAL

SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2019). No Brasil, a incidência e a prevalência de falência de função renal estão aumentando. O último censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), referente aos dados do ano 2018, aponta uma estimativa que existem atualmente mais de 133 mil pacientes em TRS (equivalente a 640 pmp) e os maiores fatores de risco são hipertensão (34%) e diabetes (31%) (“Sociedade Brasileira de Nefrologia”, 2019).

Um dos principais e mais utilizados métodos de tratamento da DRCT é a hemodiálise (HD), que é um processo terapêutico capaz de remover catabólitos do organismo e corrigir as modificações do meio interno por meio da circulação do sangue em equipamento idealizado para este fim. O método consiste, essencialmente, na circulação extracorpórea do sangue em linhas ou compartimentos feitos de uma membrana semipermeável e constantemente banhados por uma solução eletrolítica apropriada – solução ou banho de diálise. Durante o tratamento, o sangue flui, por linhas, para o dialisador; este filtra os resíduos e o excesso de líquidos; a seguir, o sangue flui por meio de outra linha e volta para o organismo do paciente (SAKAE; SANTOS; BALDESSAR, 2010). Geralmente a HD é realizada três vezes por semana durante quatro horas.

Pacientes em HD apresentam maior risco de mortalidade em comparação com a população geral (DARATHA et al., 2012) e apesar do progresso contínuo na terapia, essa taxa de mortalidade em pacientes submetidos a esse tratamento é inaceitavelmente alta (MA; ZHAO, 2017). A mortalidade cardiovascular (como doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e morte cardíaca súbita) é responsável por 40% da mortalidade por todas as causas neste grupo (DI LULLO et al., 2015; JAGER et al., 2011) e a pressão arterial elevada é preditor de mortalidade cardiovascular nesses pacientes (KHAN et al., 2016) e está associada à aterosclerose, disfunção endotelial, rigidez arterial e mudanças estruturais no coração e no cérebro, os quais aumentam o risco de morte (TURNER; PEIXOTO, 2017).

1.2 Hipertensão

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DRC são dois principais fatores de risco para doença cardiovascular (DCV). O número estimado de adultos que vivem com pressão alta no mundo era de 972 milhões em 2017 (ISH, 2018). No

Brasil estima-se que quase um quarto dos brasileiros (24,7%) apresentam diagnóstico dessa patologia e esse número pode chegar a 60% na população acima de 65 anos (“Ministério da Saúde”, 2019).

A regulação da pressão arterial (PA) é uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo, dependendo das ações integradas dos sistemas cardiovasculares, renal, neural e endócrino. A HAS parece ter causa multifatorial para a sua gênese e manutenção (SANJULIANI, 2002). A PA é determinada pelo produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP) (SMITH; MADIGAN, 2018). Nos indivíduos normais e nos portadores de hipertensão arterial essencial existe um espectro de variação do DC com respostas concomitantes da RVP para um determinado nível de PA. Essa heterogeneidade existe em condições de repouso e mesmo em situações de estímulo. A contratilidade e o relaxamento do miocárdio, o volume sanguíneo circulante, o retorno venoso e a frequência cardíaca podem influenciar o DC. Assim como, a RVP é determinada por vários mecanismos vasoconstrictores e vasodilatadores como o sistema nervoso simpático, o sistema renina angiotensina e a modulação endotelial. A RVP depende também da espessura da parede das artérias, existindo uma potencialização ao estímulo vasoconstrictor nos vasos nos quais há espessamento de suas paredes. Em muitos pacientes portadores de HAS a elevação da PA é decorrente do aumento da RVP enquanto em alguns, a elevação do DC é o responsável pela HAS (SANJULIANI, 2002).

A HAS pode ser classificada como primária ou secundária. Cerca de 90-95% dos casos são primários, tendo origem em fatores não-específicos genéticos e de estilo de vida. Entre os fatores relacionados com o estilo de vida que aumentam o risco de hipertensão estão o excesso de sal na dieta, excesso de peso, tabagismo e consumo exagerado de álcool. O restante (5–10%) dos casos são secundários, uma vez que têm origem em causas identificáveis como DRC, estenose da artéria renal, doenças endócrinas ou uso de pílula anticoncepciva (POULTER; PRABHAKARAN; CAULFIELD, 2015).

A hipertensão é a morbidade mais comum em pacientes com DRC e a sua prevalência aumenta com o declínio da função renal (MUNTNER et al., 2010; SAKHUJA; TEXTOR; TALER, 2015). Existe uma relação de mão dupla entre as duas doenças. Hipertensão pode não só ocorrer como consequência da DRC,

mas também é um importante fator de risco para progressão da DRC (HAMRAHIAN; FALKNER, 2016). Torna-se difícil determinar qual processo de doença precede o outro, pois ambas as doenças compartilham os mesmos fatores de risco, incluindo idade, obesidade, diabetes ou doença cardiovascular (TANNER et al., 2013).

A fisiopatologia da hipertensão associada à DRC é complexa porque o rim não é apenas o órgão contribuinte, mas também é um órgão-alvo dos processos hipertensivos. Vários mecanismos contribuem para a hipertensão na DRC e essas contribuições podem diferir entre os pacientes. A pressão arterial é regulada principalmente por quatro caminhos: regulação do sódio, atividade do sistema nervoso simpático, sistema renina angiotensina aldosterona (SRAAS) e sistema de auto-regulação (HAMRAHIAN; FALKNER, 2016). A hipertensão pode causar e acelerar a lesão renal quando a auto-regulação prejudicada permite transmissão de altas pressões sistêmicas aos glomérulos, resultando em glomeruloesclerose (BIDANI et al., 2013).

1.3 Hipertensão na Hemodiálise

A hipertensão é altamente prevalente na população em diálise, afetando mais de 80% dos pacientes (AGARWAL, 2011a; AGARWAL et al., 2003; SARAFIDIS et al., 2018) e é um dos fatores de risco mais importantes para desfechos cardiovasculares, incluindo o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), insuficiência cardíaca e morte (MAZZUCHI; CARBONELL; FERNÁNDEZ-CEAN, 2000; TAKEDA et al., 2005).

As estimativas da prevalência, tratamento e controle de HAS entre os pacientes em HD são altamente variáveis. Esta variabilidade resulta, em grande parte, de diferenças nas definições utilizadas para diagnosticar HAS e na definição da medida da PA que deve ser utilizada (PA pré-diálise, medições da PA em casa ou MAPA da PA interdialítica) (AGARWAL, 2011a; AGARWAL et al., 2003; ROCCO et al., 2001).

Um desafio que os nefrologistas enfrentam é a ausência de um estudo adequado para fornecer alvos da pressão arterial (níveis de PA a serem utilizados como objetivos terapêuticos) em pacientes hipertensos em HD. Assim, a maioria dos nefrologistas (e outros clínicos que cuidam de pacientes em

diálise) utilizam alvos estabelecidos para a população em geral (TURNER; PEIXOTO, 2017). Com base nesse raciocínio, K/DOQI recomenda PA pré-diálise de até 140/90 mmHg e PA pós-diálise de até 130/80 mm Hg (K/DOQI WORKGROUP., 2005). No entanto, já há evidências de que esses níveis de PA não estão associados com menor mortalidade e que podem até ser prejudiciais, possivelmente devido ao aumento documentado na incidência de hipotensão intradiálítica (DAVENPORT; COX; THURASINGHAM, 2008; TENTORI et al., 2007). Ainda, alguns estudiosos ressaltam que para pacientes em HD, nenhuma recomendação pode ser feita com base em PA pré-diálise ou pós-diálise e sim com mais medições realizadas em casa ou MAPA de PA (AGARWAL et al., 2006; AGARWAL; ANDERSEN, 2005; ALBORZI; PATEL; AGARWAL, 2007; PARATI et al., 2016; ZOCCALI et al., 1999). Portanto, conforme o KDIGO, a medida da PA fornecida por monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) entre as sessões de diálises deve ser considerada padrão para definir a PA do paciente (KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE., 2013).

Na Tabela 1 estão demonstrados alvos terapêuticos de PA na opinião de Turnes e colaboradores, que ainda afirmam não ser adequado utilizar uma medida de PA pré-diálise como parâmetro para terapêutica (TURNER; PEIXOTO, 2017).

Tabela 1. Alvos de PA para pacientes em HD (adaptado e traduzido de (TURNER; PEIXOTO, 2017)).

	Alvos PA
K-DOQI 2005	Nenhuma recomendação técnica específica Pré-diálise <140/90 mm Hg Pós-diálise <130/80 mm Hg
Proposta sugerida PA em casa (todos os pacientes)	Medição da PA duas vezes ao dia por 7 dias Alvo PAS: 120–135 mm Hg Alvo PAD: 60 a 80 mm Hg

PA na clínica com protocolo padronizado em dias sem diálise (alternativa quando a medição da PA em casa não é disponível)	Alvo PAS: <140 mm Hg Alvo PAD: 60–80 mm Hg
Unidade de diálise: PA com protocolo padronizado	Pré-diálise: PAS 130–159 mm Hg e PAD 60-99 mm Hg Pós-diálise: PAS 120–139 mm Hg e PAD 70-89 mm Hg
Definição de controle	PA em casa ou PA na clínica protocolo padronizado em dias sem HD - alvo é sem hipotensão ou hipertensão intradialítica significativa
Obtenha um MAPA de 48 h se:	PA não está no alvo ou paciente com hipotensão ou hipertensão intradialítica

K-DOQI, Fundação Nacional do Rim, Iniciativa de Qualidade de Desfechos da Doença Renal; PA: pressão sanguínea; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial. Protocolo padronizado de PA: PA medida na posição sentada por pelo menos 5 minutos por 3 vezes com um manguito de tamanho adequado e um monitor validado e calibrado. Se as medições de PA são feitas na coxa devido a restrições de uso do braço, leituras em supino devem ser usadas (com a coxa no nível do coração) para evitar altos valores por causa da posição do corpo.

Particularmente para pacientes em HD, as metas de pressão arterial devem ser estabelecidas individualmente, levando em consideração a idade, as comorbidades e estado neurológico (PARATI et al., 2016). Outras evidências atuais sugerem que a obtenção de menor pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) com o uso de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes em HD resultam em um risco 30% menor de eventos cardiovasculares e mortalidade (AGARWAL; SINHA, 2009; HEERSPINK et al., 2009).

Na tentativa de controlar a pressão arterial (PA) de pacientes em tratamento dialítico é utilizada uma combinação de diversas classes de anti-hipertensivos (INRIG, 2010). Embora a grande maioria dos pacientes em HD utilizem anti-hipertensivos, a pressão arterial medida imediatamente antes da

sessão de diálise é superior a 140 mmHg em 55-75% dos pacientes, indicando que os medicamentos anti-hipertensivos não oferecem controle da pressão arterial adequada nesta população (OK et al., 2016).

1.3.1 Fatores relacionados à hipertensão na HD

Vários fatores têm sido associados à dificuldade de controle da pressão arterial de pacientes em HD como sobrecarga hídrica, diabetes mal controlado (RHEE et al., 2015), ganho excessivo de peso interdialítico associado à incapacidade de atingir o peso seco devido a curtos tempos de diálise (FISHBANE; NATKE; MAESAKA, 1996), a orientação de não tomar os medicamentos anti-hipertensivos antes da diálise (CHEIGH et al., 1992), a falta de adesão às prescrições medicamentosas por inúmeras razões (DIONISIO et al., 1997) e o consumo elevado de sódio (MARCUCILLI; KENDRICK; CHONCHOL, 2017).

Embora a sobrecarga de volume e a retenção de sódio pareçam ser os principais mecanismos patogênicos da hipertensão nessa população, outros fatores como aumento da rigidez arterial, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, apnéia do sono, ativação do sistema nervoso simpático e uso de eritropoietina recombinante também podem estar envolvidos (SARAFIDIS et al., 2018).

No entanto, mesmo com o controle dessas variáveis, a hipertensão pode permanecer pouco controlada (GEORGIANOS; AGARWAL, 2016). Nesses casos, a terapia farmacológica é necessária para o controle da PA e a maioria das classes de medicamentos anti-hipertensivos são úteis para o controle da hipertensão em pacientes em HD e uma terapia combinada é frequentemente necessária (AGARWAL et al., 2014b; LEVIN et al., 2010).

1.3.2 Tratamento medicamentoso

1.3.2.1 Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Dos medicamentos anti-hipertensivos, dentro da categoria dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), os inibidores da enzima

conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) já estão bem estabelecidos para o manejo da hipertensão na DRC (SLOMKA et al., 2016) e são boas escolhas também para pacientes em HD, por conta de sua segurança documentada, sua tolerabilidade e seu efeito benéfico na hipertrofia ventricular esquerda, rigidez, função celular endotelial e estresse oxidativo (SUZUKI et al., 2008; TAKAHASHI et al., 2006). Vários pesquisadores sugerem essa medicação como primeira linha para o tratamento da HAS em pacientes em HD (FRAVEL; BALD; FRAER, 2019; INRIG, 2010).

Esses fármacos promovem bloqueio reversível da enzima conversora de angiotensina, reduzindo a formação de angiotensina II (AII). Sabe-se que a AII é um potente peptídeo vasoconstritor e estimulante da secreção adrenal de aldosterona. Esse bloqueio promove, diretamente, um efeito hipotensor causado pela inibição dos efeitos vasoconstritores e estimulantes da secreção de aldosterona e, indiretamente, previnem doença isquêmica cardíaca, doença aterosclerótica, nefropatia diabética e hipertrofia ventricular esquerda (PEREIRA BARRETTO AC, 1999).

Em pacientes com DRCT a inibição do SRAA promove a proteção da função renal residual (FRR) e da função da membrana peritoneal, que é uma determinação importante na sobrevivência dos pacientes em diálise peritoneal e da técnica (ZHANG et al., 2017).

1.3.2.2 Beta Bloqueadores

Os beta bloqueadores (BB) são também comumente usados no tratamento da hipertensão na DRCT (LEVIN et al., 2010) e também podem ser recomendados como agentes de primeira linha, seguidos de antagonistas do canal de cálcio (ACC) como agentes de segunda linha (SARAFIDIS et al., 2018).

Tecnicamente, a classe do BB é benéfica na atenuação do aumento da atividade simpática observada na DRCT. Além disso, os benefícios estabelecidos dos BB na população em geral com doença cardiovascular é uma consideração importante para pacientes em HD visto que esta população apresenta maiores taxas de doenças cardiovasculares. Por estas razões, os ensaios clínicos realizados para avaliar a eficácia dos BB em populações de HD foram em maior escala do que outras classes de anti-hipertensivos (FRAVEL;

BALD; FRAER, 2019).

Em uma análise do estudo DOPPS, o uso de BB foi associado a um menor risco de morte, após ajuste para comorbidades (JADOUL et al., 2012). Em outro estudo com 114 pacientes em HD comparando um agente BB com placebo por 2 anos, foi demonstrada melhora na função sistólica do ventrículo esquerdo cardíaco e redução do risco de hospitalização e mortalidade por todas as causas (CICE et al., 2003). Mais recentemente, o estudo HDPAL (AGARWAL et al., 2014a) realizou uma comparação entre um tipo de agente BB e um IECA (ambos administrados em um regime de três vezes por semana imediatamente pós-diálise) em 200 pacientes hipertensos em HD. O grupo com BB mostrou melhora da hipertrofia ventricular esquerda após doze meses de acompanhamento.

1.3.2.3 Antagonista do Canal de Cálcio

Outro medicamento anti-hipertensivo bastante usado em pacientes em HD é o antagonista do canal de cálcio (ACC), que inibe o fluxo de cálcio extracelular através dos canais de cálcio, que são responsáveis pela excitação dos músculos liso e cardíaco e pela secreção de aldosterona do córtex adrenal em humanos. Quando o influxo de cálcio é inibido, as células musculares lisas vasculares relaxam, resultando em vasodilatação e redução da PA (LIN et al., 2017). Ou seja, causam redução da resistência vascular periférica por diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares. Eles também reduzem a contratilidade dos músculos cardíacos e desaceleram a estimulação sinusal e condução atrioventricular (ABERNETHY; SCHWARTZ, 1999). Outro achado é que os ACC poderiam inibir a hiperplasia neointimal vascular, que é uma característica importante da estenose do acesso vascular e ainda ajudam na maturação das fístulas arteriovenosas (BASHAR et al., 2015; DOI et al., 2008; TABER et al., 2005). Portanto, os ACC podem efetivamente baixar a PA, mesmo no estado de volume expandido, e são frequentemente usados como combinação na terapia para o tratamento da hipertensão em pacientes em HD (LONDON et al., 1990). A farmacocinética dos ACC é inalterada nos pacientes em HD e esses agentes são geralmente não dialisáveis (LEVIN et al., 2010).

1.3.2.4 Vasodilatadores

O arsenal farmacológico para o tratamento da hipertensão inclui notadamente os SRAA, BB e ACC. Vasodilatadores e demais agentes são menos comumente usadas em pacientes em HD (BAKRIS et al., 2016). Vasodilatadores atuam sobre a musculatura da parede vascular, promovendo relaxamento muscular com conseqüente vasodilatação e redução da resistência vascular periférica (BOLAT et al., 2017). Em conseqüência da vasodilatação arterial direta, promovem retenção hídrica e taquicardia reflexa, o que contraindica seu uso como monoterapia, devem ser utilizados associados a diuréticos e/ou betabloqueadores (INRIG, 2010).

1.3.2.5 Diuréticos

Diuréticos constituem outra modalidade anti-hipertensiva em pacientes com débito urinário normal ou oligúria leve, mas sua utilidade é limitada na DRCT (BAKRIS et al., 2016). O uso de diuréticos em pacientes anúricos em HD pode não ser recomendado pelo risco de toxicidade (AGARWAL et al., 2014b; LEVIN et al., 2010) mas pode ter uma boa ação naqueles pacientes com função renal residual preservada como manobra para limitar o ganho de peso interdialítico (LEMES et al., 2011), e foi esta função que Lemes e colaboradores avaliaram. Eles concluíram que o uso crônico de pequenas doses de um tipo de diurético em pacientes renais crônicos em HD com diurese residual poderia aumentar o volume urinário e a excreção de sódio em comparação com pacientes que não usaram o medicamento.

Os resultados de efeitos dos BB, SRAA (IECA e BRA) e ACC em pacientes em HD foram examinados em ensaios clínicos e estão demonstrados no Quadro 3 (SARAFIDIS et al., 2018).

Quadro 3. Resultados de medicamentos anti-hipertensivos em ensaios clínicos com pacientes em hemodiálise (traduzido e adaptado de (SARAFIDIS et al., 2018)).

BB

O carvedilol reduziu a mortalidade em comparação com o placebo em doentes com cardiomiopatia dilatada (em tratamento para insuficiência cardíaca)(CICE et al., 2003)

O atenolol (três vezes ao dia) reduziu os eventos cardiovasculares em comparação com o lisinopril em pacientes em HD com HAS no ensaio HDPAL (AGARWAL et al., 2014a)

IECA

O fosinopril não reduziu os eventos cardiovasculares e a mortalidade comparado com placebo em pacientes em HD com HVE no estudo FOSIDIAL (ZANNAD et al., 2006).

BRA

Losartana / valsartana / candesartana reduziram os eventos cardiovasculares e mortalidade quando comparados com tratamento que não incluiu IECA/BRA em pacientes em HD (SUZUKI et al., 2008; TAKAHASHI et al., 2006)

A olmesartana não reduziu os eventos cardiovasculares ou a mortalidade em tratamento que não incluiu IECA / BRA em pacientes em HD com hipertensão no ensaio OCTOPUS (ISEKI et al., 2013).

ACC

A anlodipina reduziu os eventos cardiovasculares em comparação com placebo em pacientes em HD com HAS (TEPEL et al., 2008).

HDPAL, Hypertension in Hemodialysis Patients Treated with Atenolol or Lisinopril trial; FOSIDIAL, Fosinopril in Dialysis trial; OCTOPUS, Olmesartan Clinical Trial in Okinawa Patients under Dialysis Study;

Não existe um consenso de prescrição de medicações anti-hipertensivas para pacientes em HD, as drogas recomendadas são as utilizadas pela população em geral. Porém, há alguns anos, as diretrizes da prática clínica NKF-KDOQI de 2005 para doenças cardiovasculares em pacientes em diálise incluiu uma abordagem de tratamento para hipertensão de pacientes em HD com 3 etapas: 1) alcance do peso seco; 2) iniciação da terapia farmacológica com um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) para pacientes com PA > 140/90 mmHg, ou uma combinação de IECA / BRA ou com antagonista dos canais de cálcio (ACC) para

pacientes com PA > 160/100 mmHg e 3) adição de BB ou clonidina se os níveis de PA persistirem em > 140/90 mmHg (K/DOQI WORKGROUP., 2005).

Na população do estudo DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), que incluiu na fase cinco (2012-2015) quase nove mil participantes de diversas regiões do mundo, a prevalência de uso SRAA foi de 38%, de BB foi de 68% e ACC de 51% (KARABOYAS et al., 2018).

Uma pesquisa recente entre 160 nefrologistas praticantes dos EUA revelou que a maior porcentagem dos entrevistados (68%) consideram ACC como classe mais eficaz no tratamento da hipertensão em pacientes em diálise, seguidos por BB (35%), IECAs (32%), BRA (29%) e diuréticos (25%) (MALLAPPALLIL et al., 2018).

Na literatura, a frequência de uso de drogas hipotensoras em hemodiálise tem variado entre 60 a 90% (AGARWAL, 2011a; FOLEY et al., 1996; LOPES et al., 2009). No geral, os estudos que avaliaram a quantidade de drogas hipotensoras prescritas, reportaram média variando de 2 a 2,5 classes por participante (FRAVEL; BALD; FRAER, 2019). Numa investigação que incluiu mais de doze mil pacientes norte-americanos que estavam em diálise há seis meses, os pacientes tomavam em média de 2,5 classes de anti-hipertensivos (ST PETER et al., 2013). Estudos menores europeus identificaram uma variação de uma a duas e meia classes (MITSIDES et al., 2017; TAPOLYAI et al., 2011).

Porém, pacientes em HD usam diversos outros medicamentos orais e o número de comprimidos diários pode chegar a duas dezenas (CHIU et al., 2009). Há evidências que quanto maior a complexidade e o número de comprimidos, pior a adesão ao regime prescrito (NERI et al., 2011).

Diante do exposto, a hipertensão é um desafio contínuo no cuidado de pacientes em diálise. Medicamentos anti-hipertensivos são amplamente utilizados e múltiplos medicamentos são comuns, mas intervenção farmacológica é geralmente mal sucedida na redução da PA para níveis normotensos, em parte por baixa adesão à terapêutica prescrita e parcialmente devido ao baixo controle de volume (BAKRIS et al., 2016).

1.3.3 Sobrecarga de volume

Mesmo utilizando uma gama de medicamentos, com exceção dos diuréticos, agentes hipotensores não são capazes de tratar a principal causa da hipertensão de pacientes em diálise: o excesso de volume intravascular (BAKRIS et al., 2016), também considerado um preditor independente de mortalidade em pacientes em hemodiálise (DEKKER et al., 2018; DEKKER; KOOMAN, 2018; TABINOR et al., 2018; ZOCCALI et al., 2017). Portanto, intervenções não farmacológicas, tais como restrição dietética de sódio, remoção de sódio na diálise e alcance de peso seco devem ser as terapias iniciais para obtenção de controle adequado da PA (AGARWAL et al., 2014b; LEVIN et al., 2010).

Há décadas passadas, começou a se demonstrar o efeito da sobrecarga de volume no aumento da PA. Coleman e colaboradores analisaram 3 pacientes em HD nefrectomizados no ano de 1970 e mostraram que a sobrecarga hídrica levou ao aumento da pressão arterial em cada paciente e esse aumento foi associado a um padrão sequencial específico de débito cardíaco e resistência periférica. Mostraram ainda que um aumento de peso corporal de 4 kg (em termos de volume de fluido), a PA média subiu de um valor de controle de 98 mmHg a um platô de 137 mmHg, um aumento de quase 40 mm Hg (COLEMAN et al., 1970).

Pacientes em HD apresentam, na maior parte das vezes, débito urinário mínimo comparado a indivíduos saudáveis, então o equilíbrio de sódio (e, portanto, volume extracelular) é alcançado por: 1) assegurar que fluido suficiente seja removido durante a diálise (ultrafiltração) para corresponder a qualquer ganho de fluido que ocorre entre os tratamentos de diálise (ganho de líquido interdialítico) e 2) minimizando a transferência de sódio do fluido de diálise (dialisato) no paciente por difusão (VAN BUREN, 2016). A maior parte da remoção de sódio e fluidos, no entanto, ocorre pelo processo de ultrafiltração. Aqui, uma pressão negativa é gerada no filtro de hemodiálise, que remove o fluido do sangue do paciente com pequenos solutos em concentrações idênticas para o próprio sangue. A manutenção deste equilíbrio impede mais expansão do volume extracelular, mas não garante necessariamente que o paciente esteja euvolêmico no final da diálise. Conseqüentemente, muitos pacientes em HD

correm risco de sobrecarga de volume extracelular e consequências associadas (WABEL et al., 2008a).

1.3.3.1 Métodos de avaliação de sobrecarga de volume

Existem diferentes métodos para medir a sobrecarga de volume e cada método tem seus pontos fortes e limitações (EKINCI et al., 2018).

Os métodos objetivos mais utilizados são avaliação de biomarcadores (peptídeo natriurético tipo B (BNP), pro-BNP e peptídeo natriurético atrial(ANP)), achados ultrassonográficos (índice de colapso da veia cava inferior, ultrassonografia de pulmão, doppler da artéria carótida, monitoramento de volume sanguíneo relativo) e bioimpedância (abordagens de frequência única/múltipla e segmentar/corpo inteiro). Existem também alguns outros métodos objetivos menos comumente utilizados, tais como: medição do volume do átrio esquerdo via ecocardiograma, cateterismo de artéria pulmonar, medindo o tempo de fluxo aórtico via monitoração de doppler esofágico/Doppler supraesternal e medir a viscosidade do sangue (MIMOZ et al., 1994).

Está se tornando mais comum usar esses diferentes métodos não apenas para fins de pesquisa, mas também na prática, a fim de melhorar a avaliação de estado de fluido dos pacientes em HD (EKINCI et al., 2018). Na Tabela 2 estão apresentados as principais vantagens e desvantagens dos métodos descritos anteriormente.

Tabela 2. Vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação de volume (traduzido e adaptado de Elkinci e colaboradores).

Tipo de estudo	O que é medido	Vantagens	Desvantagens
<p>Biomarcadores</p> <p>(a) ANP</p> <p>(b) BNP</p> <p>(c) Pro-BNP</p>	<p>a) Níveis ANP</p> <p>b) Níveis BNP</p> <p>c) Níveis pro-BNP</p>	<p>a) Boa correlação com estado de volume, fácil e barato</p> <p>b) Mais sensível em comparação com a ANP</p> <p>c) Pode ser um marcador mais sensível do que BNP</p>	<p>(a) Níveis podem mudar com DCV</p> <p>(b) Níveis aumentados na IC</p> <p>(c) Mortalidade geral é a mesma em comparação para o BNP</p>
<p>Técnicas de US</p> <p>a) Colapsibilidade da veia cava inferior (VCI)</p> <p>b) Ultrassonografia pulmonar</p> <p>c) Ultrassonografia da artéria carótida</p>	<p>a) Diâmetro VCI</p> <p>b) Cometas pulmonares</p> <p>c) Tempo de fluxo corrigido</p>	<p>a) Muito sensível</p> <p>b) Correlação significativa com outros métodos objetivos, não invasivos</p> <p>c) Correlação fácil, não invasiva e boa com volume intravascular</p>	<p>a) Afetado pela respiração, função cardíaca direita, alterações da pressão intra-abdominal ou intratorácica</p> <p>b) Dependente do operador, não padronizado e requer treinamento</p> <p>c) Mais estudos são necessários para padronização</p>

<p>Monitoramento RBV</p> <p>a) Método da linha crítica</p> <p>b) Técnica de US</p>	<p>a) Quantidade de absorção de luz</p> <p>b) Velocidade do som</p>	<p>a) e (b) Fácil, seguro e permite remoção de fluidos na ausência de sintomas hipovolêmicos</p>	<p>(a) e (b) Não mede mudanças percentuais relativas do volume sanguíneo absoluto, afetado por muitos fatores</p>
<p>Bioimpedância</p> <p>a) Frequência única</p> <p>b) Múltipla frequência</p> <p>c) Corpo inteiro</p> <p>d) Segmentado</p>	<p>a) Soma ponderada da resistividade de ECW e ICW</p> <p>b) FFM, ICW, ECW e TBW</p> <p>c) Corpo inteiro FFM, ICW, ECW e TBW</p> <p>d) Resistência extracelular e intracelular e resistividade segmentar normalizada</p>	<p>a) Mais simples, mais barato e proporciona melhor controle da PA do que métodos clássicos</p> <p>b) Estima os volumes extracelulares e compartimentos intracelulares</p> <p>c) Diminuição de drogas anti-hipertensivas e prever mortalidade por todas as causas</p> <p>d) Melhor estimativa em distúrbios de fluido segmentar</p>	<p>a) Não reportar peso seco ideal, mas reportar mudanças relativas no estado do fluido</p> <p>b) Erros em extremos de IMC</p> <p>c) Limitação em pacientes com líquido intra-abdominal e hiperidratação e em pacientes com perda de massa muscular</p> <p>d) Resistividade de segmentos individuais são considerado igual</p>

ANP - peptídeo natriurético atrial; BNP - peptídeo natriurético tipo B; DCV – Doença cardiovascular; IC – Insuficiência cardíaca; VCI - Colapsibilidade da veia cava inferior; RBV – Volume de sangue relativo; ECW – Água extracelular; ICW – Água intracelular; US – Ultrasonografia; PA – Pressão arterial; TBW – Água corporal total; IMC – Índice de massa corporal.

Embora os métodos de avaliação clínica ainda sejam os mais utilizados (THOMSON et al., 1997), estudos recentes mostram que os métodos objetivos estão sendo preferidos no dia a dia. Particularmente, a bioimpedância, a monitorização do volume sanguíneo relativo e as técnicas de ultrassonografia de pulmão parecem mais promissoras no futuro em comparação com os outros métodos objetivos na visão das recentes publicações. Entre estes, a técnica bioimpedância multifrequencial é especialmente importante, uma vez que pode fornecer mais informações, incluindo principalmente água extracelular (ECW) (EKINCI et al., 2018).

1.3.3.2 Bioimpedância

Entre os pacientes em HD, bioimpedância pode identificar excesso de volume extracelular que não está aparente, o que outras metodologias de avaliação clínica não identificam (VORONEANU et al., 2010). A bioimpedância por espectroscopia é uma abordagem simples e eficaz para a avaliação do estado dos fluidos (HUNG et al., 2015). A precisão do estado do fluido e medidas de composição corporal foram métodos validados e é padrão-ouro de referência para estado de volume (MOISSEL et al., 2006; WABEL et al., 2008a). Há evidências crescentes de que o uso de medidas de bioimpedância com o monitor de composição corporal (BCM; Fresenius Medical Care, Alemanha) pode ajudar a orientar a gestão de fluidos e melhorar os resultados (MOISSEL et al., 2013; ONOFRIESCU et al., 2014a). As medições com bioimpedância devem ser realizadas antes da sessão de HD (preferencialmente no meio da semana) e esse equipamento mede especificamente a resistência elétrica e a reatância a uma corrente elétrica e integra estas informações para fornecer o resultado de água corporal extracelular (a partir da qual o volume intracelular pode ser inferido).

1.3.3.3 Classificação de Sobrecarga de Volume

A análise de bioimpedância multifrequencial de corpo inteiro é sugerida para uma medição precisa do volume extracelular (VEC) e da água corporal total (TBW) (WABEL et al., 2008). Wizemann et al. relataram que o excesso de VEC

pré-HD (superior a 15% do VEC normal) é um preditor independente de mortalidade em pacientes em HD (WIZEMANN et al., 2009). Há controvérsias sobre o melhor método para detecção da sobrecarga hídrica mas a relação OH/ECW parece relevante (YILMAZ et al., 2016). Sobrecarga hídrica pode ser considerada quando a razão OH/ECW for maior que 7% (MITSIDES et al., 2017) e OH/ECW >15% pode ser considerado como sobrecarga hídrica severa (WIZEMANN et al., 2009).

Com relação a desfechos, já foi demonstrado que a mortalidade aumenta significativamente acima de um nível de sobrecarga de volume de 2,5 litros (CHAZOT et al., 2012). Dados de 1500 pacientes em HD de 22 centros europeus revelaram que mais de 25% de todos os pacientes estavam com sobrecarga superior a 2,5 L antes da diálise e que cerca de 5% dos pacientes estão desidratados (ONOFRIESCU et al., 2012). Estes resultados sugerem que uma grande proporção de pacientes poderia se beneficiar com o controle adequado de fluidos.

Alguns estudos já demonstraram que a diminuição da sobrecarga de volume melhora o controle da PA, como Onifriesco e cols., mostraram a redução significativa da PAS (145,4 para 138,9 mmHg) em 131 pacientes em hemodiálise com a diminuição de sobrecarga de volume (ONOFRIESCU et al., 2014b). Moissl e colaboradores, avaliando 55 pacientes em hemodiálise em estudo não controlado, acompanhados por 3 meses, concluiu que o gerenciamento ativo de fluidos guiado pela bioimpedância por espectroscopia foi associado a uma melhora no estado geral de hidratação e na PA (MOISSEL et al., 2013). Dekker et al., numa grande coorte de pacientes em diálise (MONDO, n=8883) mostrou que quanto maior a sobrecarga de fluidos, maior a PA pré diálise (DEKKER et al., 2017). O estudo de Wizemann et al. (WIZEMANN et al., 2009), que incluiu 269 pacientes crônicos em HD, mostrou que sobrecarga severa de volume (ponto de corte OH/ECW>15%) foi um preditor independente de mortalidade.

1.3.4 Idade

Outros vários fatores interferem no controle adequado de PA em pacientes em diálise, a idade, por exemplo, é o principal determinante da rigidez das grandes artérias. Artérias centrais endurecem progressivamente com a

idade, independente da presença de outros fatores de risco e esse enrijecimento é acompanhado por uma elevação da pressão arterial sistólica (BENETOS et al., 2002). Em indivíduos com hipertensão, os mecanismos ativos dentro da parede arterial certamente estão envolvidos porque, no local das artérias musculares periféricas, como a artéria radial, o diâmetro permanece inalterado apesar da PA elevada, enquanto nas artérias centrais, o diâmetro é aumentado em proporção com o nível de PA (SAFAR et al., 1994). Além do enrijecimento das artérias, pacientes idosos podem apresentar maior sobrecarga de líquidos e pior estado nutricional do que com pacientes jovens em HD (WOODROW, 2006), que também são fatores que elevam a PA. A sobrecarga hídrica e o estado de desnutrição são problemas sérios em pacientes idosos em diálise, e já foi mostrado que o %ECW é maior nesses pacientes (LEE et al., 2015). Em geral, à medida que os indivíduos envelhecem, massa livre de gordura, incluindo massa muscular, massa óssea e água corporal, diminuem e a massa adiposa aumenta devido ao aumento da massa adiposa visceral (BUFFA et al., 2011). Além disso, a perda de massa muscular e os ganhos de tecido adiposo resultam no aumento da razão de água extracelular (ECW) / água corporal total (TBW), em outras palavras, o estado de sobrecarga hídrica, em pacientes idosos em diálise (VAN BIESEN et al., 2013).

Estudos observacionais que examinaram os efeitos da PA em idosos oferecem evidências conflitantes. Alguns indicam desfechos linearmente piores com maior PA (LEWINGTON et al., 2002), enquanto outros sugerem que a PA elevada tem uma associação diminuída ou inversa com desfechos adversos em pacientes idosos (KOVESDY et al., 2016). Pacientes com DRC apresentam alto risco para os efeitos da PA elevada, mas a maioria dos pacientes mais velhos com DRC também podem ser mais sensíveis aos efeitos da PA mais baixa do que indivíduos com função renal normal (BIDANI et al., 2009). Portanto, seria importante considerar a idade como um fator que influencia as decisões sobre terapêutica da PA em doentes com DRC (KOVESDY et al., 2016). Ainda nesse estudo, Kovesdy e colaboradores reforçam que o tratamento da hipertensão seja feito em pacientes mais jovens com DRC em direção às metas recomendadas por diretrizes clínicas, isso é primordial para melhorar os resultados nesses pacientes. Já em pacientes muito idosos estratégias cautelosas de redução da pressão arterial podem ser empregadas.

1.3.5 Diabetes

Outro ponto importante na patogênese da hipertensão é a presença de diabetes. O diabetes tem sido estreitamente correlacionado com a hipertensão e seu desenvolvimento coincide com o desenvolvimento de hiperglicemia. A hipertensão arterial é mais comum em ambos os tipos de diabetes (tipo um e tipo dois) do que em pessoas sem diabetes (FERRANNINI; CUSHMAN, 2012). No entanto, se pressão alta precede ou segue pra nefropatia em pacientes com diabetes tipo 1 não é claro, e pode depender da sensibilidade dos métodos de detecção disponíveis para cada desordem (BENHAMOU et al., 1992). O diabetes tipo 2 é caracterizado pela resistência à insulina e disfunção das células β , e a hipertensão é caracterizada por aumento da resistência vascular periférica e disfunção endotelial. Essas trajetórias fisiopatológicas são interligadas de várias maneiras. Muitos mecanismos fisiopatológicos parecem influenciar essa associação como resistência à insulina na via do óxido nítrico; o efeito estimulante da hiperinsulinemia no impulso simpático, crescimento de músculo liso e retenção de sódio; e o efeito excitatório da hiperglicemia no sistema renina-angiotensina-aldosterona (FERRANNINI; CUSHMAN, 2012).

Além disso, o mau controle do diabetes pode aumentar a sede, levando ao aumento do ganho de peso interdialítico como mostrado no estudo de Davenport. Dos 175 pacientes avaliados, o ganho de peso interdialítico em absoluto e em percentual foi menor no grupo com o melhor controle da glicemia ($2,0 \pm 1$ kg e $2,76 \pm 1,5\%$ versus $2,5 \pm 1,1$ kg e $3,3 \pm 1,3\%$; $P < 0,05$). Ainda neste estudo, a PAS pré-diálise da primeira sessão da semana foi menor naqueles pacientes com bom controle do diabetes ($144,4 \pm 26,9$ versus $156 \pm 25,7$ mm Hg; $p = 0,0024$) bem como menos medicamentos anti-hipertensivos estavam prescritos (DAVENPORT, 2009). No estudo de Ramdeen et al., foi encontrada relação entre controle da glicemia, pressão arterial sistólica e ganho de peso interdialítico, cerca de 50% do ganho de peso interdialítico pode ser explicado pelo mau controle do diabetes, enfatizando o impacto de outros fatores, como a ingestão dietética de sódio, idade do paciente, antecedentes socioeconômicos e raça (RAMDEEN et al., 1998).

1.3.6 Índice de Massa Corporal (IMC)

IMC é uma medida de referência internacional para classificação do estado nutricional reconhecido pela OMS (Organização Mundial da Saúde), mas que não mede diretamente a gordura corporal, porque não contempla a massa magra, massa gorda, líquidos e a estrutura óssea separadamente. O método de cálculo do IMC é simples e rápido e permite uma avaliação geral para definir se uma pessoa se encontra dentro da faixa de eutrofia ou não. Para determinar o IMC, se divide o peso corporal total (Kg) do paciente pela sua altura (metros) ao quadrado. Se considera sobrepeso um IMC maior que 25 Kg/m² (“Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee.”, 1995).

Na população em geral, o excesso de peso é um fator de risco bem conhecido não só associado a morbidades como diabetes, hipertensão e dislipidemia e redução da expectativa de vida, mas também ao aumento das taxas de mortalidade (ARCAN et al., 2012; RAHIMLU; SHAB-BIDAR; DJAFARIAN, 2017). Somado a isso, uma revisão sistemática confirmou um risco elevado para DRC em indivíduos com sobrepeso e obesos (WANG et al., 2008).

No entanto, em algumas doenças como insuficiência cardíaca (OREOPOULOS et al., 2008), fraturas ósseas (PRIETO-ALHAMBRA et al., 2014) e DRC (JOHANSEN et al., 2004), foi observado que, os indivíduos com maior IMC tem maior chance de sobrevivência. Em pacientes em HD, baixos valores de IMC foram associados ao aumento da mortalidade, enquanto valores mais altos de IMC mostraram-se protetores e associados a melhor sobrevida (WANG et al., 2008). Na meta-análise de Rahimlu e colaboradores avaliando doze estudos com esta temática, os autores concluíram que o risco de mortalidade por causas gerais em pacientes em HD diminuiu em declive acentuado nos níveis de IMC > 30 kg/m²(RAHIMLU; SHAB-BIDAR; DJAFARIAN, 2017). Apesar das causas deste achado não terem sido completamente elucidadas, pesquisadores acreditam que pode ser devido ao estado hemodinâmico ser mais estável em pacientes com maior volume corporal e que as citocinas e alterações neuro-hormonais contribuam para os efeitos protetores do IMC na mortalidade em pacientes em HD (JIALIN; YI; WEIJIE, 2012).

Há evidências que pacientes com menor IMC apresentam maior percentual de ganho peso interdialítico (GPID) (NERBASS et al., 2011) e outras que mostraram maior GPID em pacientes com maior IMC (KALANTAR-ZADEH et al., 2010). Um estudo que incluiu 163.668 pacientes japoneses e comparou as características de quem tomava ou não anti-hipertensivos, não encontrou diferença no IMC entre os grupos ($21,1 \pm 1,4$ versus $21,1 \pm 1,3$) (ISEKI et al., 2009).

Agarwal et al, encontraram em seu estudo com 368 pacientes em HD, uma relação inversa entre a prevalência da hipertensão e o seu mau controle com IMC. (AGARWAL, 2011b). Alguns estudos mostram que, ao contrário da população em geral, as pessoas obesas em HD têm pressão arterial mais baixa (SALAHUDEEN et al., 2004; SZCZECH et al., 2003). Uma das explicações para esse fato seria que pacientes obesos podem sequestrar o líquido em excesso do espaço extracelular de forma mais eficaz do que pessoas magras e, portanto, controlam melhor a PA (AGARWAL, 2011b).

2. JUSTIFICATIVA

O controle da pressão arterial em pacientes em HD é essencial para melhorar a sobrevida desta população e ao mesmo tempo bastante desafiador, mesmo com a disponibilidade de várias classes de anti-hipertensivos. Ainda, quanto maior a complexidade do tratamento medicamentoso, maior o custo e menor a chance de adesão ao regime terapêutico. Assim, conhecer o padrão de uso de anti-hipertensivos, a influência da sobrecarga hídrica e os outros fatores relacionados à prescrição de múltiplas classes destas drogas é relevante, pois pode possibilitar a implementação de abordagens que auxiliem no controle pressórico desta população.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Conhecer os determinantes do uso de múltiplas de classes de anti-hipertensivos em uma população multicêntrica de pacientes estáveis em hemodiálise (HD).

3.2 Objetivos secundários

Descrever o padrão de prescrição de anti-hipertensivos em uma população de pacientes em tratamento dialítico.

4. METODOLOGIA

Para realização desse trabalho foram utilizados os dados referentes ao período *baseline* do estudo “HemoDiaFiltration on Physical Activity and Self-Reported Outcomes: A Randomized Controlled Trial (HDFIT)” (PECOITS-FILHO et al., 2019).

4.1 HDFIT

4.1.1 Desenho geral do estudo

HDFIT foi desenhado como um estudo prospectivo, multicêntrico, aberto, randomizado, para avaliar o impacto da modalidade de diálise (hemodiafiltração (HDF) on-line de alto volume versus HD de alto fluxo) em medições objetivas de níveis de atividade física e resultados clínicos. Foram recrutados pacientes adultos com DRCT, que recebiam HD padrão em centros de diálise ambulatorial nas regiões no sul e sudeste do Brasil. Os pacientes foram recrutados pelos pesquisadores em cada local e aqueles que forneceram o consentimento por escrito foram submetidos a uma triagem e passaram por período de *run in* de até 4 semanas. Durante estas 4 semanas os pacientes receberam HD de alto fluxo e foram submetidos às avaliações iniciais para coleta das variáveis demográficas, clínicas, sociais e parâmetros de atividade física. Pacientes que eram tratados com HD de baixo fluxo como padrão de tratamento foram convertidos em HD de alto fluxo para o período de *run-in*. Aqueles que completaram com sucesso o período de *run-in* e continuaram a atender aos critérios de elegibilidade do estudo foram randomizados na proporção de 1:1, estratificada por local de estudo e turno de diálise, para ser tratado pelo HDF on-line de alto volume ou continuar a receber HD de alto fluxo por um período de seis meses. Na visita de randomização, valores laboratoriais de referência e parâmetros de qualidade de vida foram coletados. Duas visitas foram agendadas durante o período de seguimento: uma aos 3 e uma aos 6 meses após a randomização com avaliações semelhantes de parâmetros clínicos, laboratoriais e de atividade física. Entre as visitas e procedimentos do estudo, os pacientes receberam cuidados padrão com todas as prescrições do tratamento do

nefrologista e equipes de atendimento nas clínicas. Dados padronizados clínicos, laboratoriais e dados relacionados ao tratamento da diálise foram coletados 12 meses após a randomização.

4.1.2 Considerações éticas

O estudo controlado e randomizado (RCT) HDFIT (registro clinicaltrials.gov # NCT02787161) foi desenhado e conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque sob protocolo aprovado pela Pontifícia Comitê de Ética da Universidade Católica do Paraná (ERB) (pedido central # 54926916.7.1001.0020; aprovação número 1.538.784). Todos os pacientes forneceram informações e consentimento por escrito em português para sua participação neste protocolo antes que quaisquer procedimentos do estudo fossem realizados. Informações de saúde dos participantes foram identificadas e protegidas pelos investigadores para garantir a confidencialidade.

4.1.3 Clínicas participantes

Foram convidados os órgãos diretivos de 14 centros de diálise ambulatorial nas regiões sul e sudeste do Brasil para participar como locais de recrutamento de participantes do estudo. Treze clínicas fizeram parte efetivamente do estudo HDFit. Investigadores foram autorizados a recrutar até 20 pacientes por local de estudo. Este estudo foi coordenado e gerenciado pelo EPICENTER - organização acadêmica de pesquisa clínica (ACRO) com base na Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

4.1.4 Características dos participantes

O nefrologista assistente e equipe serviram como investigadores locais nas clínicas que ajudaram na identificação, recrutamento e avaliação de potenciais candidatos ao estudo, com base nos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão:

1. Paciente com DRCT do sexo feminino ou masculino tratado com HD de alto ou baixo fluxo, três vezes por semana por pelo menos 3 meses e não mais de 24 meses.
2. Pacientes clinicamente estáveis pelo julgamento médico e avaliação clínica do investigador.
3. Pacientes que estão adequadamente dialisados com dose mínima de diálise e $Kt / V \geq 1,2$.
4. Pacientes que são dialisados por uma fístula/enxerto arteriovenosa ou cateter venoso central permanente como o acesso de diálise. O acesso era necessário para ter fluxo adequado de acordo com o julgamento médico e avaliação clínica do investigador.

Critérios de exclusão:

1. Pacientes com menos de 18 anos.
2. Pacientes que foram determinados pelo investigador como tendo expectativa de vida inferior a 3 meses por causa de comorbidades não relacionadas à DRCT.
3. Pacientes que participavam de outro estudo clínico.
4. Pacientes considerados (pelo investigador) não aderentes a prescrição de HD.
5. Pacientes com uma limitação severa na sua mobilidade/deambulação (por exemplo, pacientes que sofreram amputação, distúrbio neurológico ou desordem muscular que afetava seriamente suas atividades diária) pelo julgamento médico do investigador.

4.2 Dados utilizados

Para esta investigação, foram extraídas variáveis demográficas (gênero, idade, escolaridade e raça) e clínicas (peso pré diálise, pressão arterial sistólica e diastólica (PAS / PAD) pré diálise, índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso (kg) dividido pela altura (m^2) e os pacientes com valores iguais ou maiores a $25 \text{ Kg}/m^2$ foram considerados com sobrepeso ou obesidade, de acordo com os critérios da OMS (WEIR; JAN, 2019). Para avaliação do estado de hidratação, foi utilizado o BodyComposition Monitor (BCM; Fresenius Medical Care, Alemanha), uma bioimpedância que mede a condutância e a reatância em

diferentes frequências, medindo o fluxo de corrente elétrica através do corpo e que permite uma medição mais precisa do estado hídrico. Diferentes índices de estado de hidratação são fornecidos por esta bioimpedância, incluindo água extracelular (ECW), água intracelular (ICW), água corporal total (TBW) e sobrecarga hídrica (OH). Esta avaliação foi realizada antes da sessão de diálise e sobrecarga hídrica elevada foi definida como quando o OH era superior a 7% da água extracelular ($OH / ECW > 7\%$).

O uso de drogas anti-hipertensivas (classes) foi obtido a partir do questionamento ao paciente e dos registros médicos capturados no formulário de pesquisa clínica do estudo. Os participantes foram questionados quanto ao uso das seguintes classes: inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (incluem inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e/ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), beta bloqueadores (BB); antagonista do canal de cálcio (ACC); vasodilatadores e diuréticos. Para as análises, comparamos os participantes que utilizam nenhuma a duas classes de anti-hipertensivos, aos que utilizam três ou mais classes.

4.3 Anexos – Clínicas participantes

1. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba, Paraná
2. Hospital de Clínicas - FMB - UNESP, Botucatu, São Paulo
3. Nefron Contagem, Contagem, Minas Gerais
4. Clínica de Diálise Ingá, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro
5. Instituto de Nefrologia de Taubaté, Taubaté, São Paulo
6. Hospital do Rim e Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo
7. Clínica de Doenças Renais – Botafogo, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro
8. Hospital São Lucas PUCRS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul
9. Clínica de Doenças Renais - São Lourenço, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro
10. Fundação Pró Rim, Joinville, Santa Catarina
11. Instituto Médico Nefrológico, Belo Horizonte, Minas Gerais
12. CETENE, São Paulo, São Paulo
13. Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, São Paulo

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Iniciei como aluna ouvinte na pós-graduação da PUCPR no ano 2013 sob a orientação do professor Dr. Roberto Pecoits-Filho com a expectativa de realizar uma pesquisa científica com pacientes transplantados renais de doadores vivos de um centro transplantador de Joinville (Fundação Pró-Rim). Infelizmente o projeto não teve continuidade por dificuldades em atingir o tamanho da amostra necessária para o estudo devido a interrupção desse centro em transplantar pacientes com doadores vivos.

Três anos depois, contatei novamente o Dr. Pecoits-Filho para conversar sobre a possibilidade de reiniciar no programa. O mesmo estava finalizando o protocolo do projeto HDFit e pudemos ainda incluir a fundação em que trabalho no estudo. A partir de então, passei a fazer parte de um sub-grupo de estudo intitulado, informalmente, de “HDFit Volume”. Pude participar da coleta de dados relacionadas à bioimpedância (BCM) dos pacientes incluídos da clínica em que trabalho e após a finalização do estudo organizei as planilhas geradas com os dados de BCM de todas as clínicas participantes. Essa parte do trabalho foi a mais morosa, visto que as planilhas do BCM não ficavam armazenadas no prontuário eletrônico do estudo (REDCap) e tivemos algumas dificuldades em resgatá-las das 13 clínicas participantes. Foram com os dados dessas planilhas e com demais dados pertinentes do REDCap que escrevemos esse primeiro trabalho.

O controle de volume, bem como da pressão arterial de pacientes em hemodiálise sempre foi um desafio na nossa rotina clínica. Entender melhor os fatores que afetam essas duas variáveis tão importantes para a sobrevivência desses pacientes foi a grande motivação de estudar esses dados.

No atual momento, não há um consenso na literatura acerca do que é considerado excesso de volume e nem valores ótimos de pressão arterial para essa população, mas é bem conhecido que valores muito acima do recomendado dessas duas variáveis estão correlacionados com mortalidade.

Após uma delicada revisão da literatura, se evidencia a grande necessidade de mais estudos como esse, que avaliem as recomendações e objetivos de estado de hidratação e pressão arterial de pacientes em diálise.

6. CONCLUSÃO

Nesta população de pacientes estáveis em hemodiálise, encontramos um número significativo de pacientes utilizando múltiplas classes de anti-hipertensivos, cujos preditores independentes foram idade, IMC menor que 25 kg/m² e presença de sobrecarga hídrica.

Além disso, estratégias não farmacológicas para melhorar a sobrecarga de líquidos podem contribuir para a redução da necessidade de múltiplos anti-hipertensivos, reduzindo o custo do tratamento associado a um impacto positivo na qualidade de vida dessa população.

7. REFERÊNCIAS

- ABERNETHY, D. R.; SCHWARTZ, J. B. Calcium-antagonist drugs. **The New England journal of medicine**, v. 341, n. 19, p. 1447–57, 4 nov. 1999.
- AGARWAL, R. et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. **The American journal of medicine**, v. 115, n. 4, p. 291–7, set. 2003.
- AGARWAL, R. et al. Pre- and postdialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 1, n. 3, p. 389–98, maio 2006.
- AGARWAL, R. Epidemiology of interdialytic ambulatory hypertension and the role of volume excess. **American journal of nephrology**, v. 34, n. 4, p. 381–90, 2011a.
- AGARWAL, R. Body Mass Index-Mortality Paradox in Hemodialysis. **Hypertension**, v. 58, n. 6, p. 1014–1020, dez. 2011b.
- AGARWAL, R. et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 29, n. 3, p. 672–81, mar. 2014a.
- AGARWAL, R. et al. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 25, n. 8, p. 1630–46, ago. 2014b.
- AGARWAL, R.; ANDERSEN, M. J. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. **Hypertension**, v. 46, n. 3, p. 514–520, 2005.
- AGARWAL, R.; SINHA, A. D. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 53, n. 5, p. 860–6, maio 2009.
- ALBORZI, P.; PATEL, N.; AGARWAL, R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 2, n. 6, p. 1228–34, nov. 2007.
- ARCAN, C. et al. American Indian parents' assessment of and concern about their kindergarten child's weight status, South Dakota, 2005-2006. **Preventing chronic disease**, v. 9, p. E56, 2012.

BAKRIS, G. L. et al. Intensive Hemodialysis, Blood Pressure, and Antihypertensive Medication Use. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 68, n. 5, p. S15–S23, 2016.

BARRETO, S. M. et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. **Journal of epidemiology and community health**, v. 70, n. 4, p. 380–9, abr. 2016.

BASHAR, K. et al. Predictive parameters of arteriovenous fistula functional maturation in a population of patients with end-stage renal disease. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0119958, 2015.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 248–253, 2010.

BENETOS, A. et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. **American journal of hypertension**, v. 15, n. 12, p. 1101–8, dez. 2002.

BENHAMOU, P. Y. et al. Early disturbances of ambulatory blood pressure load in normotensive type I diabetic patients with microalbuminuria. **Diabetes care**, v. 15, n. 11, p. 1614–9, nov. 1992.

BIDANI, A. K. et al. Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 54, n. 2, p. 393–8, ago. 2009.

BIDANI, A. K. et al. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 22, n. 1, p. 1–9, jan. 2013.

BOLAT, M. S. et al. The efficacy of low-dose tadalafil in patients undergoing hemodialysis with end-stage renal disease. **Renal failure**, v. 39, n. 1, p. 582–587, nov. 2017.

BUFFA, R. et al. Body composition variations in ageing. **Collegium antropologicum**, v. 35, n. 1, p. 259–65, mar. 2011.

CHAZOT, C. et al. Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 6, p. 2404–2410, 2012.

CHEIGH, J. S. et al. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 19, n. 5, p. 453–9, maio 1992.

CHIU, Y.-W. et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 4, n. 6, p. 1089–96, jun. 2009.

CICE, G. et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 9, p. 1438–44, 7 maio 2003.

COLEMAN, T. G. et al. Regulation of arterial pressure in the anephric state. **Circulation**, v. 42, n. 3, p. 509–514, 1970.

CORTES, T. R.; FAERSTEIN, E.; STRUCHINER, C. J. Utilização de diagramas causais em epidemiologia: um exemplo de aplicação em situação de confusão. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 8, 2016.

DARATHA, K. B. et al. Risks of subsequent hospitalization and death in patients with kidney disease. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 7, n. 3, p. 409–16, mar. 2012.

DAVENPORT, A. Interdialytic weight gain in diabetic haemodialysis patients and diabetic control as assessed by glycated haemoglobin. **Nephron. Clinical practice**, v. 113, n. 1, p. c33-7, 2009.

DAVENPORT, A.; COX, C.; THURASINGHAM, R. Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increases intradialytic hypotension. **Kidney International**, v. 73, n. 6, p. 759–764, mar. 2008.

DEKKER, M. et al. Pre-dialysis fluid status, pre-dialysis systolic blood pressure and outcome in prevalent haemodialysis patients: results of an international cohort study on behalf of the MONDO initiative. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 33, n. 11, p. 2027–2034, 1 nov. 2018.

DEKKER, M. J. E. et al. Impact of fluid status and inflammation and their interaction on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort. **Kidney international**, v. 91, n. 5, p. 1214–1223, 2017.

DEKKER, M. J. E.; KOOMAN, J. P. Fluid status assessment in hemodialysis patients and the association with outcome: review of recent literature. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 27, n. 3, p. 188–193, 2018.

DI LULLO, L. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. **Heart failure reviews**, v. 20, n. 3, p. 259–72, maio 2015.

DIONISIO, P. et al. Influence of the hydration state on blood pressure values in a group of patients on regular maintenance hemodialysis. **Blood purification**, v. 15, n. 1, p. 25–33, 1997.

DOI, S. et al. Calcium channel antagonists reduce restenosis after percutaneous transluminal angioplasty of an arteriovenous fistula in hemodialysis patients. **Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy**, v. 12, n. 3, p. 232–6, jun. 2008.

EKINCI, C. et al. Effects of Volume Overload and Current Techniques for the Assessment of Fluid Status in Patients with Renal Disease. **Blood purification**, v. 46, n. 1, p. 34–47, 2018.

FERRANNINI, E.; CUSHMAN, W. C. Diabetes and hypertension: The bad companions. **The Lancet**, v. 380, n. 9841, p. 601–610, 2012.

FISHBANE, S.; NATKE, E.; MAESAKA, J. K. Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 28, n. 2, p. 257–61, ago. 1996.

FOLEY, R. N. et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. **Kidney international**, v. 49, n. 5, p. 1379–85, maio 1996.

FRAVEL, M. A.; BALD, E.; FRAER, M. Antihypertensive Agents in the Dialysis Patient. **Current hypertension reports**, v. 21, n. 1, p. 5, jan. 2019.

GEORGIANOS, P. I.; AGARWAL, R. Pharmacotherapy of Hypertension in Chronic Dialysis Patients. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 11, n. 11, p. 2062–2075, 2016.

HAMRAHIAN, S. M.; FALKNER, B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. In: [s.l: s.n.]. p. 307–325.

HEERSPINK, H. J. L. et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Lancet (London, England)**, v. 373, n. 9668, p. 1009–15, mar. 2009.

HUNG, S.-C. et al. Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. **Journal of the American Heart Association**, v. 4, n. 5, p. e001918-, 2015.

INRIG, J. K. Antihypertensive agents in hemodialysis patients: a current

perspective. **Seminars in dialysis**, v. 23, n. 3, p. 290–7, 2010.

INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY. **ISN Global Kidney Health Atlas**. [s.l: s.n.].

ISEKI, K. et al. Higher survival rates of chronic hemodialysis patients on anti-hypertensive drugs. **Nephron. Clinical practice**, v. 113, n. 3, p. c183-90, 2009.

ISEKI, K. et al. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 28, n. 6, p. 1579–89, jun. 2013.

ISH. **International Society of Hypertension**.

JADOUL, M. et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 7, n. 5, p. 765–74, maio 2012.

JAGER, K. J. et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link? **Kidney International Supplements**, v. 1, n. 1, p. 21–23, jun. 2011.

JIALIN, W.; YI, Z.; WEIJIE, Y. Relationship between body mass index and mortality in hemodialysis patients: a meta-analysis. **Nephron. Clinical practice**, v. 121, n. 3–4, p. c102-11, 2012.

JOHANSEN, K. L. et al. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. **The American journal of clinical nutrition**, v. 80, n. 2, p. 324–32, ago. 2004.

K/DOQI WORKGROUP. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. **Am J Kidney Dis.**, v. 45, n. 4 Suppl 3, p. S1-153, 2005.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Fluid Retention is Associated with Cardiovascular Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. **NHI public access**, v. 119, n. 5, p. 671–79, 2010.

KARABOYAS, A. et al. DOPPS data suggest a possible survival benefit of renin angiotensin-aldosterone system inhibitors and other antihypertensive medications for hemodialysis patients. **Kidney international**, v. 94, n. 3, p. 589–598, 2018.

KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. **Kidney Int Suppl**, v. 3, p. 1–150, 2013.*

KHAN, Y. H. et al. Blood Pressure and Mortality in Hemodialysis Patients: A Systematic Review of an Ongoing Debate. **Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy**, v. 20, n. 5, p. 453–461, out. 2016.

KOVESDY, C. P. et al. Age and outcomes associated with BP in patients with incident CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, n. 5, p. 821–831, 2016.

LEE, J. E. et al. Comparison of hydration and nutritional status between young and elderly hemodialysis patients through bioimpedance analysis. **Clinical interventions in aging**, v. 10, p. 1327–34, 2015.

LEMES, H. P. et al. Use of small doses of furosemide in chronic kidney disease patients with residual renal function undergoing hemodialysis. **Clinical and experimental nephrology**, v. 15, n. 4, p. 554–9, ago. 2011.

LEVIN, A. Improving Global Kidney Health: International Society of Nephrology Initiatives and the Global Kidney Health Atlas. **Annals of nutrition & metabolism**, v. 72 Suppl 2, p. 28–32, 2018.

LEVIN, N. W. et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. **Kidney international**, v. 77, n. 4, p. 273–84, fev. 2010.

LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet (London, England)**, v. 360, n. 9349, p. 1903–13, 14 dez. 2002.

LIN, Y.-C. et al. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 12, n. 12, p. e0188975, 14 dez. 2017.

LONDON, G. M. et al. Salt and water retention and calcium blockade in uremia. **Circulation**, v. 82, n. 1, p. 105–13, jul. 1990.

LOPES, A. A. et al. Prescription of antihypertensive agents to haemodialysis patients: Time trends and associations with patient characteristics, country and survival in the DOPPS. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 24, n. 9, p. 2809–2816, 2009.

MA, L.; ZHAO, S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. **International journal of cardiology**, v. 238, p. 151–158, 1 jul. 2017.

MALLAPPALLIL, M. C. et al. Practice patterns in transitioning patients from chronic kidney disease to dialysis: a survey of United States nephrologists. **BMC nephrology**, v. 19, n. 1, p. 147, 2018.

MARCUCCILLI, M.; KENDRICK, J.; CHONCHOL, M. Sodium and fluid management in the conservative management of chronic kidney disease. **Panminerva medica**, v. 59, n. 2, p. 116–123, jun. 2017.

MAZZUCHI, N.; CARBONELL, E.; FERNÁNDEZ-CEAN, J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. **Kidney International**, v. 58, n. 5, p. 2147–2154, 2000.

MIMOZ, O. et al. Pulmonary artery catheterization in critically ill patients: a prospective analysis of outcome changes associated with catheter-prompted changes in therapy. **Critical care medicine**, v. 22, n. 4, p. 573–9, abr. 1994.

Ministério da Saúde.

MITSIDES, N. et al. Extracellular overhydration linked with endothelial dysfunction in the context of inflammation in haemodialysis dependent chronic kidney disease. **PLoS ONE**, v. 12, n. 8, p. 1–15, 2017.

MOISSL, U. et al. Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, n. 9, p. 1575–1582, 2013.

MOISSL, U. M. et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. **Physiological Measurement**, v. 27, n. 9, p. 921–933, 2006.

MUNTNER, P. et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 55, n. 3, p. 441–51, mar. 2010.

NERBASS, F. B. et al. [Factors related to interdialytic weight gain in hemodialysis

patients]. **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 33, n. 3, p. 300–5, 2011.

NERI, L. et al. Regimen complexity and prescription adherence in dialysis patients. **American journal of nephrology**, v. 34, n. 1, p. 71–6, 2011.

OK, E. et al. Controversies and problems of volume control and hypertension in haemodialysis. **Lancet (London, England)**, v. 388, n. 10041, p. 285–293, 2016.

ONOFRIESCU, M. et al. Randomized trial of bioelectrical impedance analysis versus clinical criteria for guiding ultrafiltration in hemodialysis patients: Effects on blood pressure, hydration status, and arterial stiffness. **International Urology and Nephrology**, v. 44, n. 2, p. 583–591, 2012.

ONOFRIESCU, M. et al. Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis: a pilot randomized controlled trial. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 64, n. 1, p. 111–8, jul. 2014a.

ONOFRIESCU, M. et al. Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis: a pilot randomized controlled trial. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 64, n. 1, p. 111–8, jul. 2014b.

OREOPOULOS, A. et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. **American heart journal**, v. 156, n. 1, p. 13–22, jul. 2008.

PARATI, G. et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 1: Out-of-Office Blood Pressure Monitoring: Methods, Thresholds, and Patterns. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 67, n. 6, p. 1093–101, 2016.

PECOITS-FILHO, R. et al. Design and methodology of the impact of HemoDiaFIlTration on physical activity and self-reported outcomes: a randomized controlled trial (HDFIT trial) in Brazil. **BMC nephrology**, v. 20, n. 1, p. 98, 20 mar. 2019.

PEREIRA BARRETTO AC. Da fisiopatologia à prática clínica. **Rev Soc Cardiol Est S Paulo**, p. 35–44, 1999.

Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organization technical report series**, v. 854, p. 1–452, 1995.

POULTER, N. R.; PRABHAKARAN, D.; CAULFIELD, M. Hypertension. **Lancet (London, England)**, v. 386, n. 9995, p. 801–12, 22 ago. 2015.

PRIETO-ALHAMBRA, D. et al. Relationship between mortality and BMI after fracture: a population-based study of men and women aged ≥ 40 years. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 29, n. 8, p. 1737–44, ago. 2014.

RAHIMLU, M.; SHAB-BIDAR, S.; DJAFARIAN, K. Body Mass Index and All-cause Mortality in Chronic Kidney Disease: A Dose–response Meta-analysis of Observational Studies. **Journal of Renal Nutrition**, v. 27, n. 4, p. 225–232, 2017.

RAMDEEN, G. et al. Estimates of interdialytic sodium and water intake based on the balance principle: differences between nondiabetic and diabetic subjects on hemodialysis. **ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)**, v. 44, n. 6, p. 812–7, 1998.

RHEE, J. J. et al. Correlates of poor glycemic control among patients with diabetes initiating hemodialysis for end-stage renal disease. **BMC nephrology**, v. 16, p. 204, 9 dez. 2015.

ROCCO, M. V et al. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. **American journal of nephrology**, v. 21, n. 4, p. 280–8, 2001.

ROMÃO, J. E. Doença Renal Crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. XXVI, p. 1–3, 2004.

SAFAR, M. E. et al. Sodium, large arteries, and diuretic compounds in hypertension. **The American journal of the medical sciences**, v. 307 Suppl, p. S3-8, fev. 1994.

SAKAE, T. M.; SANTOS, N. A. F. DOS; BALDESSAR, M. Z. As principais complicações apresentadas pelos pacientes renais crônicos durante as sessões de hemodiálise. **Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 8, n. 3, p. 187–92, 2010.

SAKHUJA, A.; TEXTOR, S. C.; TALER, S. J. Uncontrolled hypertension by the 2014 evidence-based guideline: results from NHANES 2011-2012. **Journal of hypertension**, v. 33, n. 3, p. 644–51; discussion 652, mar. 2015.

SALAHUDEEN, A. K. et al. Underweight rather than overweight is associated with higher prevalence of hypertension: BP vs BMI in haemodialysis population. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 19, n. 2, p. 427–32, fev. 2004.

SANJULIANI, A. F. Vol XV N o 4 2 Artigo de Revisão. **Revista da SOCERJ** - , v. XV, n. Out/Nov/Dez, p. 210–218, 2002.

SARAFIDIS, P. A. et al. Prevalence and control of hypertension by 48-h ambulatory blood pressure monitoring in haemodialysis patients: a study by the European Cardiovascular and Renal Medicine (EURECA-m) working group of the ERA-EDTA. **Nephrology Dialysis Transplantation**, jul. 2018.

SLOMKA, T. et al. Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Patients with End-Stage Renal Disease. **The American journal of the medical sciences**, v. 351, n. 3, p. 309–16, mar. 2016.

SMITH, B. E.; MADIGAN, V. M. Understanding the Haemodynamics of Hypertension. **Current hypertension reports**, v. 20, n. 4, p. 29, 2018.

Sociedade Brasileira de Nefrologia. Disponível em: <<https://sbn.org.br/>>.

ST PETER, W. L. et al. Patterns in blood pressure medication use in US incident dialysis patients over the first 6 months. **BMC Nephrology**, v. 14, n. 1, 2013.

SUTTROP, M. M. et al. Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 30, n. 9, p. 1418–1423, set. 2015.

SUZUKI, H. et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 52, n. 3, p. 501–6, set. 2008.

SZCZECH, L. A. et al. Interactions between dialysis-related volume exposures, nutritional surrogates and mortality among ESRD patients. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 18, n. 8, p. 1585–91, ago. 2003.

TABER, T. E. et al. Maintenance of adequate hemodialysis access. Prevention of neointimal hyperplasia. **ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)**, v. 41, n. 4, p. 842–6, 2005.

TABINOR, M. et al. Bioimpedance-defined overhydration predicts survival in end stage kidney failure (ESKF): systematic review and subgroup meta-analysis. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 4441, 13 mar. 2018.

TAKAHASHI, A. et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis--a

randomized study. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 21, n. 9, p. 2507–12, set. 2006.

TAKEDA, A. et al. Discordance of influence of hypertension on mortality and cardiovascular risk in hemodialysis patients. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 45, n. 1, p. 112–8, jan. 2005.

TANNER, R. M. et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 8, n. 9, p. 1583–90, set. 2013.

TAPOLYAI, M. et al. Dialysis patients' fluid overload, antihypertensive medications, and obesity. **ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)**, v. 57, n. 6, p. 511–5, 2011.

TENTORI, F. et al. Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 18, n. 8, p. 2377–84, ago. 2007.

TEPEL, M. et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 23, n. 11, p. 3605–12, nov. 2008.

THOMSON, G. E. et al. Hemodialysis for chronic renal failure. Clinical observations. **Archives of internal medicine**, v. 120, n. 2, p. 153–67, ago. 1997.

TURNER, J. M.; PEIXOTO, A. J. Blood pressure targets for hemodialysis patients. **Kidney international**, v. 92, n. 4, p. 816–823, 2017.

VAN BIESEN, W. et al. A multicentric, international matched pair analysis of body composition in peritoneal dialysis versus haemodialysis patients. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 28, n. 10, p. 2620–8, out. 2013.

VAN BUREN, P. N. Evaluation and Treatment of Hypertension in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. **Current Cardiology Reports**, v. 18, n. 12, 2016.

VORONEANU, L. et al. The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: use of bioimpedance provides

a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. **International urology and nephrology**, v. 42, n. 3, p. 789–97, set. 2010.

WABEL, P. et al. Towards improved cardiovascular management: The necessity of combining blood pressure and fluid overload. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 9, p. 2965–2971, 2008a.

WABEL, P. et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 23, n. 9, p. 2965–71, set. 2008b.

WANG, Y. et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Kidney international**, v. 73, n. 1, p. 19–33, jan. 2008.

WEIR, C. B.; JAN, A. **BMI Classification Percentile And Cut Off Points**. [s.l.: s.n.].

WHELAN, E. The global epidemic of chronic kidney disease: a call for action. **Occupational and environmental medicine**, v. 73, n. 8, p. 499–500, 2016.

WIZEMANN, V. et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 24, n. 5, p. 1574–1579, 2009.

WOODROW, G. Extracellular water expansion: part of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome? **Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, v. 26, n. 5, p. 566–70, 2006.

YILMAZ, S. et al. The Relationship of Fluid Overload as Assessed by Bioelectrical Impedance Analysis with Pulmonary Arterial Hypertension in Hemodialysis Patients. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 22, p. 488–94, 14 fev. 2016.

ZANNAD, F. et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscinopril and implications for future studies. **Kidney international**, v. 70, n. 7, p. 1318–24, out. 2006.

ZHANG, F. et al. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease. **Current hypertension reports**, v. 19, n. 9, p. 72, 8 ago. 2017.

ZOCCALI, C. et al. Prediction of left ventricular geometry by clinic, pre-dialysis and 24-h ambulatory BP monitoring in hemodialysis patients: CREED

investigators. **Journal of hypertension**, v. 17, n. 12 Pt 1, p. 1751–8, dez. 1999.
ZOCALI, C. et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. **Journal of the American Society of Nephrology**, p. ASN.2016121341, 2017.

8. ANEXOS

8.1 Produção científica paralela

8.1.1 Artigos completos

- 1) Nerbass FB, Correa D, Santos RGD, Kruger TS, Sczip AC, Vieira MA, **Morais JG**. Perceptions of hemodialysis patients about dietary and fluid restrictions. J Bras Nefrol. 2017 Apr-Jun;39(2):154-161. doi: 10.5935/0101-2800.20170031.
- 2) Nerbass FB, Correa D, Scatone NK, Oliveira JC, Santos RG, Vieira MA, **Morais JG**. Taxas de sucesso do aconselhamento nutricional no tratamento da hiperfosfatemia e da hiperpotassemia em pacientes em hemodiálise – Estudo multicêntrico retrospectivo de cinco anos – em submissão.
- 3) Nerbass, F. B., Canzi, E. R., Araujo, R. dos A., Corrêa, D., Santos, R. G. dos, Vieira, M. A., & **Morais, J. G.** Differences in phosphatemia and frequency of consumption of dietary sources of phosphorus in hemodialysis patients in southern and northern Brazil. J. Bras. Nefrol., Jan/Mar 2019, vol.41 (1), p. 157-158.

8.1.2 Apresentações de Pôsteres

- 1) Scatone, NK, **Morais JG**, Kruger TS, Sczip AC, Vieira MA, Nerbass, FB. Estudo multicêntrico sobre o estado de hidratação de pacientes em hemodiálise de acordo com a bioimpedância. In: VII Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia, Curitiba, Brasil, 2017.
- 2) **Morais JG**, Scatone, NK, Kruger TS, Sczip AC, Vieira MA, Nerbass, FB. Estudo multicêntrico sobre o estado de hidratação de pacientes em hemodiálise de acordo com a bioimpedância. In: XIX Congresso Paulista de Nefrologia, Atibaia, Brasil, 2017.
- 3) **Morais JG**, Santos RG, Riscalli DSK, Kruger TS, Sczip AC, Vieira MA, Nerbass, FB. Comparação do consumo de sal entre pacientes em

- hemodiálise e transplantados renais. In: XIX Congresso Paulista de Nefrologia, Atibaia, Brasil, 2017.
- 4) Sczip AC, **Morais JG**, Vieira MA, Nerbass, FB. Avaliação do conhecimento sobre as orientações nutricionais para o tratamento da hiperpotassemia de pacientes hiperpotassêmicos em hemodiálise. In: XIX Congresso Paulista de Nefrologia, Atibaia, Brasil, 2017.
 - 5) Cunha JO, **Morais JG**, Vieira MA, Ambrósio, AK, Nerbass, FB. Comparações entre parâmetros nutricionais, bioquímicos e de qualidade de diálise antes e após introdução de capilar de uso único em pacientes em hemodiálise. In: XIX Congresso Paulista de Nefrologia, Atibaia, Brasil, 2017.
 - 6) Kruger, TS, **Morais JG**, Vieira MA, Nerbass, FB. Análise da implantação de uma ferramenta educacional simples para controle da fosfatemia ao longo de seis anos em uma clínica de hemodiálise. In: XIX Congresso Paulista de Nefrologia, Atibaia, Brasil, 2017.
 - 7) **Morais JG**, Calice-Silva V, Bastos A, Vieira MA, Nerbass, FB. Diferenças na frequência da sede entre pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal. In: XXIX Congresso Brasileiro de Nefrologia, Rio de Janeiro, Brasil, 2018.
 - 8) **Morais JG**, Nerbass, FB, Ferreira HC, Miquelino LDP, Vieira MA, Miranda MP, Calice-Silva V. Estado de hidratação de pacientes em diálise peritoneal de acordo com a bioimpedância. In: XXIX Congresso Brasileiro de Nefrologia, Rio de Janeiro, Brasil, 2018.
 - 9) **Morais JG**, Nerbass, FB, Raimann J, Calice-Silva V, Pecoits-Filho R. Associações entre sobrecarga hídrica e uso de múltiplos anti-hipertensivos em pacientes em hemodiálise. In: VIII Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia, Gramado, Brasil, 2019.
 - 10) Nerbass FB, Santos RG, Kruger TS, Sczip AC, Cunha JO, Scatone, NK, Correa D, Vieira MA, **Morais JG**. Taxas de sucesso do aconselhamento nutricional no tratamento da Hiperfosfatemia e da Hiperpotassemia em pacientes em Hemodiálise – Estudo Multicêntrico Retrospectivo de cinco anos. In: VIII Congresso Sul Brasileiro de Nefrologia, Gramado, Brasil, 2019.

- 11) Nerbass FB, Cunha JO, Vieira MA, Calice-Silva V, **Morais JG**. Effect of nutritional counseling in decreasing phosphate levels in hemodialysis patients with hyperphosphatemia over 5 years in a single center. In: The ISN World Congress of Nephrology, Melbourne, Austrália, 2019.

8.1.3 Capítulo de livro

- 1) CALICE-SILVA, V.; **Morais, JG**. Doença Renal Crônica: Principais Aspectos da Diálise Peritoneal. In: Sociedade Brasileira de Nefrologia. (Org.). PERGUNTAS E RESPOSTAS EM NEFROLOGIA. 1ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora LTDA, 2019, p 97-101 e p 185-187.