

João Isuk Suh

Efeito do uso de carvedilol no sistema nervoso simpático de pacientes submetidos à hemodiálise

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Emergências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Irineu Tadeu Velasco

São Paulo
2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Suh, João Isuk

Efeito do uso de carvedilol no sistema nervoso simpático de pacientes
submetidos à hemodiálise / João Isuk Suh. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Emergências Clínicas.

Orientador: Irineu Tadeu Velasco.

Descritores: 1.alpha-agonistas adrenergicos 2.beta-agonistas adrenergicos
3.Norepinefrina 4.Diálise renal

USP/FM/SBD070-08

Dedicatória

À minha esposa Adriana,
inesgotável fonte de estímulo e inspiração,
À minha filha Luiza,
me perdoem pelas horas roubadas de convivência,
sei que nunca vou poder reavê-las,
mas tentarei compensá-las.

Agradecimentos

Agradeço aos pacientes, que mesmo com tantas dificuldades tiveram a generosidade de compartilhar suas dores esperando que no futuro outros possam sofrer menos.

À minha mãe Byung e meus irmãos (Roseli, Mário, Nair e Bete), exemplos de que o trabalho e a honestidade ainda valem a pena, espero que estas poucas palavras possam mostrar o quanto sou grato pelo esforço que todos fizeram para que eu pudesse estudar.

Ao Prof. Dr. Ronaldo Roberto Bérghamo, que de forma tão inspirada me ensinou a dar os primeiros passos na Nefrologia, pelo apoio e liberdade na realização do trabalho.

Ao Prof. Dr. Irineu Tadeu Velasco, tanto por ter dado a oportunidade de mostrar o meu trabalho quanto pela receptividade que sempre demonstrou.

Ao Prof. Dr. Luis Carlos Seguro, pela sua inestimável ajuda no andamento do trabalho e por seu exemplo de generosidade e honestidade.

Ao Prof. Dr., Daniel Rinaldi dos Santos, profissional de tanta experiência e bom senso que sempre me inspirou.

À Enf. Simone Prado, cuja costumeira competência e companheirismo foram de ajuda fundamental na coleta de exames.

A todos os integrantes do laboratório de análises clínicas do Incor, pelo extremo profissionalismo e competência na realização dos exames.

Aos Srs. Nelson Gennaro Júnior e Gilberto Cóppola Júnior, meus maiores amigos desde os tempos de ginásio até hoje.

Ao Prof.Dr. Euro de Barros Couto Júnior pela importante ajuda com a análise estatística.

A todos os internos e residentes com os quais pude compartilhar minhas dúvidas e certezas nestes dez anos.

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstracts

1. Introdução.....	01
2. Objetivos.....	18
3. Pacientes.....	20
4. Métodos.....	25
5. Resultados.....	32
6. Discussão.....	51
7. Limitações do estudo.....	67
8. Conclusão.....	69
9. Anexos.....	71
10. Bibliografia.....	82

Irct: insuficiência renal crônica terminal

Ne: norepinefrina

sns : sistema nervoso simpático

pg : picogramas

ml : mililitro

nmol: nanomol

l: litro

HD: hemodiálise

D0: dia 0 do estudo

D14: dia 14 do estudo

HPLC: cromatografia líquida de alta performance

Tabela 1. Características da população estudada.....	24
Tabela 2 Ocorrência de extra-sístoles cardíacas durante a hemodiálise no Dia 7 e Dia 14	33
Tabela 3. Achados ecocardiográficos.....	35
Tabela 4. Volume médio de ultrafiltrado por sessão de hemodiálise	36
Tabela 5. Pressão arterial média(cm hg) obtida antes e após a realização de hemodiálise nos dias 0 e 14.....	38
Tabela 6. Diferenças entre os valores de pressão arterial média (cm Hg) obtidos.....	40
Tabela 7. Sintomatologia dia 7.....	42
Tabela 8. Sintomatologia dia 14.....	42
Tabela 9. Valores de norepinefrina sérica (pg/ml).....	43
Tabela 10. Níveis de norepinefrina sérica antes e após realização de hemodiálise no dia 0 e no dia 14.....	45
Tabela 11. Diferença entre o nível da concentração sérica de norepinefrina do dia 0 e 14 antes da realização de hemodiálise.....	47
Tabela 12. Diferença entre o nível da concentração sérica de norepinefrina no dia 0 e 14 após a realização de hemodiálise.....	49
Tabela 13. Quadro comparativo de trabalhos que correlacionam níveis de norepinefrina e evolução na hemodiálise.....	62

Lista de Figuras

Figura 1. Inervação simpática e sua correlação com o miócito e os vasos.....	06
Figura 2. Etiologia da insuficiência renal crônica.....	23
Figura 3. Cronograma do estudo.....	28
Figura 4. Ocorrência total de extra-sístoles cardíacas nos Dia 7 e Dia 14.....	34
Figura 5. Volume médio de ultrafiltrado durante hemodiálise.....	37
Figura 6. Valores da pressão arterial média obtidos antes e após a realização de hemodiálise nos dias 0 e 14.....	41
Figura 7. Valores de norepinefrina sérica.....	44
Figura 8. Níveis médios de norepinefrina sérica durante o estudo.....	46
Figura 9. Diferença entre o nível da concentração sérica de norepinefrina do dia 0 e 14 antes da realização de hemodiálise.....	48
Figura 10. Diferença entre o nível da concentração sérica de norepinefrina no dia 0 e 14 após a realização de hemodiálise.....	50

Resumo

Suh, JI. Efeito do uso de Carvedilol no Sistema Nervoso Simpático de pacientes submetidos à hemodiálise. São Paulo, 2007. Tese(Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

A hiperatividade do sistema nervoso simpático do paciente com insuficiência renal crônica em hemodiálise pode ser causada por vários fatores, entre eles a estimulação freqüente deste sistema pelas constantes alterações no “status volêmico” decorrentes do procedimento dialítico. Tal fato leva a alterações cardiovasculares que elevam a mortalidade destes pacientes, fazendo com que esta seja uma das maiores causas de óbito nesta população. Com o advento do uso de carvedilol, bloqueador adrenérgico de terceira geração, nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva, constatou-se melhora na sua morbi-mortalidade, fato que se repetiu ao se estudar o paciente renal crônico em hemodiálise. A correlação do seu efeito clínico com a influência nos níveis de norepinefrina sérica oriundos do uso de carvedilol durante a realização de procedimento hemodialítico nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal, foi o principal objetivo do estudo. Foram estudados prospectivamente 26 pacientes estáveis em regime de hemodiálise três vezes por semana durante 14 dias, todos os pacientes usaram placebo por 7 dias e carvedilol por mais 7 dias em doses crescentes, alcançando um máximo de 18, 75mg /dia no fim do estudo (dia 14). No dia 0 e no dia 14 foram dosados os níveis de Norepinefrina antes e depois da realização de hemodiálise. Os pacientes

responderam ao mesmo questionário a respeito da sintomatologia mais freqüente antes, durante e após hemodiálise nos dias 0, 7 e 14. A ocorrência de arritmias durante a hemodiálise foi registrada por holter no dia 0 e no dia 14. Todos os pacientes terminaram o estudo. Com o uso de placebo, os níveis médios de norepinefrina após a realização de hemodiálise aumentaram em relação ao seu nível inicial (253,50pg/ml x 336,50pg/ml, $p=0,01$), durante o uso de carvedilol as concentrações de Ne mantiveram-se constantes (350,00pg/ml x 333,50pg/ml, $p=0,809$). Houve menor ocorrência de arritmias ventriculares com o uso de carvedilol (17,50 x 1,00, $p=0,016$). Pôde-se então constatar que durante o uso de placebo houve aumento nos níveis de norepinefrina sérica após a realização de hemodiálise, que não foi verificado com o uso de carvedilol, sem haver, contudo, alteração na tolerância ao procedimento, melhorando assim o perfil do nível de Norepinefrina sérica e a ocorrência de extra-sístoles ventriculares.

Abstract

Suh, JI. Effect of Carvedilol in the Sympathetic Nervous System on dialysis patients. São Paulo, 2007. Tese(Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

Hemodialysis patients with chronic renal insufficiency always show evidence of hyperactivity of the Sympathetic Nervous System that causes cardiovascular alterations and consequently greater mortality. With the use of Carvedilol in patients with Congestive Heart Failure, improvement in its morbi-mortality was evidenced, that was also verified with the population of hemodialysis patients. The correlation of its clinical effect with the levels of Norepinephrine during hemodialysis, absent in other publications, was the objective of the present study. We prospectively studied 26 stable patients on hemodialysis three times a week during 14 days, all of them used Placebo for 7 days and Carvedilol for 7 more days in increasing doses, reaching a maximum of 18, 75mg /day at the end of the study (day 14). At day 0 and day 14 were measured Norepinephrine plasma levels before and after hemodialysis, patients answered the same questionnaire regarding symptoms before, during and after hemodialysis at day 0 , 7 and 14, the occurrence of arrhythmias during hemodialysis were recorded by Holter at day 0 and day 14. All patients completed the study. With Placebo, pre and post dialysis Norepinephrine was 253,50pg/ml and 336,50pg/ml ($p=0,01$), and with Carvedilol, was 350,00pg/ml and 333,50pg/ml ($p=0,81$) respectively. There were less ventricular

arrhythmias with the use of Carvedilol (17,50 x 1,50 , p=0,02). Hemodialysis increased Norepinephrine levels during Placebo whereas with Carvedilol, Norepinephrine plasma levels remained constant without changing tolerance during hemodialysis procedure.

Fisiologia do sistema nervoso simpático

O desencadeamento da resposta simpática se dá, em última análise, pelo aumento na concentração de norepinefrina sérica (Ne), clinicamente detectável pelo aumento na frequência cardíaca e da pressão arterial, decorrente da vasoconstrição periférica que esta substância causa.

Tal aumento ocorre, por exemplo, como resposta adaptativa ao choque circulatório, pois quando este se instala, há o estímulo de barorreceptores aórticos e carotídeos que enviam aferências ao sistema nervoso central, mais especificamente no núcleo de controle cardiovascular do hipotálamo, que por sua vez emite eferências aos vasos e à medula supra-renal liberando Ne (1,2).

A norepinefrina pode ser considerada o principal hormônio de ação autócrina e parácrina da classe das catecolaminas. É produzida na glândula supra renal, pars medular, mais especificamente nas células cromafins, onde é sintetizada e armazenada. Ao ser liberada na corrente sanguínea, tem a capacidade de influenciar na função de praticamente todos os tecidos do organismo.

É considerada um neurotransmissor adrenérgico, porque também é sintetizada e armazenada nas terminações nervosas simpáticas, sendo capaz de exercer seu efeito fisiológico localmente na maioria dos sistemas do organismo sob o comando do sistema nervoso central.

O modo de ação da norepinefrina se dá através de transdução neuroquímica, uma vez que converte a atividade nervosa elétrica numa resposta fisiológica.

A norepinefrina se caracteriza por ser sintetizada intracelularmente a partir do precursor l-tirosina, com conversão para l – dopa, dopamina e l-noradrenalina consecutivamente. As células da medula adrenal, os neurônios do sistema nervoso central e os gânglios do sistema nervoso periférico também podem utilizar a epinefrina como neurotransmissor. Para isso, a norepinefrina é armazenada em grânulos citoplasmáticos onde sofre a ação da feniletanolamina-n-metiltransferase dando origem à epinefrina.

Através da despolarização da membrana que ocorre durante o estímulo nervoso, pode ser liberada tanto a partir da medula adrenal quanto das terminações nervosas. Tal despolarização de membrana causa o aumento do fluxo de cálcio para o meio intracelular e este desencadeia a liberação de noradrenalina pela extrusão dos seus grânulos intracitoplasmáticos na fenda sináptica (2).

Outro meio facilitador da liberação de norepinefrina na fenda sináptica se dá através da ligação da própria molécula de Ne ao receptor de membrana celular beta dois adrenérgico pré sináptico (3,4)(figura 1).

Tal fato foi comprovado em estudos clínicos que mostraram diminuição local do aumento de norepinefrina arterial (5,6) e da medição da atividade do nervo simpático peroneal por meio de microneurografia com o uso de bloqueadores dos receptores beta dois adrenérgicos (7).

A norepinefrina pode, portanto, atingir o seu sítio de ação por meio de inervação simpática direta ou por via humoral.

Identificaram-se, pelo padrão de resposta fisiológica, dois grupos principais de receptores denominados alfa e beta. Estes se dividem, até o momento, em seis subtipos de receptores alfa adrenérgicos e três subtipos de receptores beta adrenérgicos(8).

Os receptores adrenérgicos de membrana celular beta exercem sua resposta fisiológica via acoplamento com a norepinefrina, ativando então a adenyl ciclase pela via das proteínas-G.

A maior ação da adenyl ciclase ocasiona o aumento dos níveis de AMPc, ativação da proteino kinase A e fosforilação de canais de cálcio, estes últimos por sua vez, causam a liberação de cálcio retido no reticulo sarcoplasmático para o meio intracelular, íon essencial para o aumento de atividade da célula efetora (8, 9).

Os receptores alfa tem uma gama maior do modo de ação e englobam a inibição da adenil ciclase, ativação de canais de cálcio e de potássio (8).

Podemos citar quatro tipos principais de receptores: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 .

O receptor α_1 encontra-se no sistema cardiocirculatório e tem atividade basicamente vasoconstritora; o receptor α_2 , situado nos neurônios simpáticos pré sinapticos, neurônios colinérgicos e em plaquetas, tem atividade antagônica à primeira; o receptor β_1 , sito nas células efetoras principalmente da estimulação do inotropismo e cronotropismo cardíaco, da lipólise e do relaxamento intestinal; os

receptores β_2 , que tem a propriedade de relaxar a musculatura uterina, ação vasodilatadora e broncodilatadora, além de modulação da liberação de norepinefrina (2).

As ações da noradrenalina na fenda sináptica podem ser interrompidas por três vias (figura 1):

1-Recaptação pelas terminações nervosas num processo mediado por receptores alfa dois pré sinápticos(8).

2-Uma vez na fenda sináptica, a norepinefrina pode extravasar ao sistema cardio vascular, fenômeno este conhecido como “spillover” (8, 10,11).

3-Oxidação através da monoamino-oxidase(na fenda sináptica) e da catecol-metil-transferase(circulante) a seus metabólitos inativos(8).

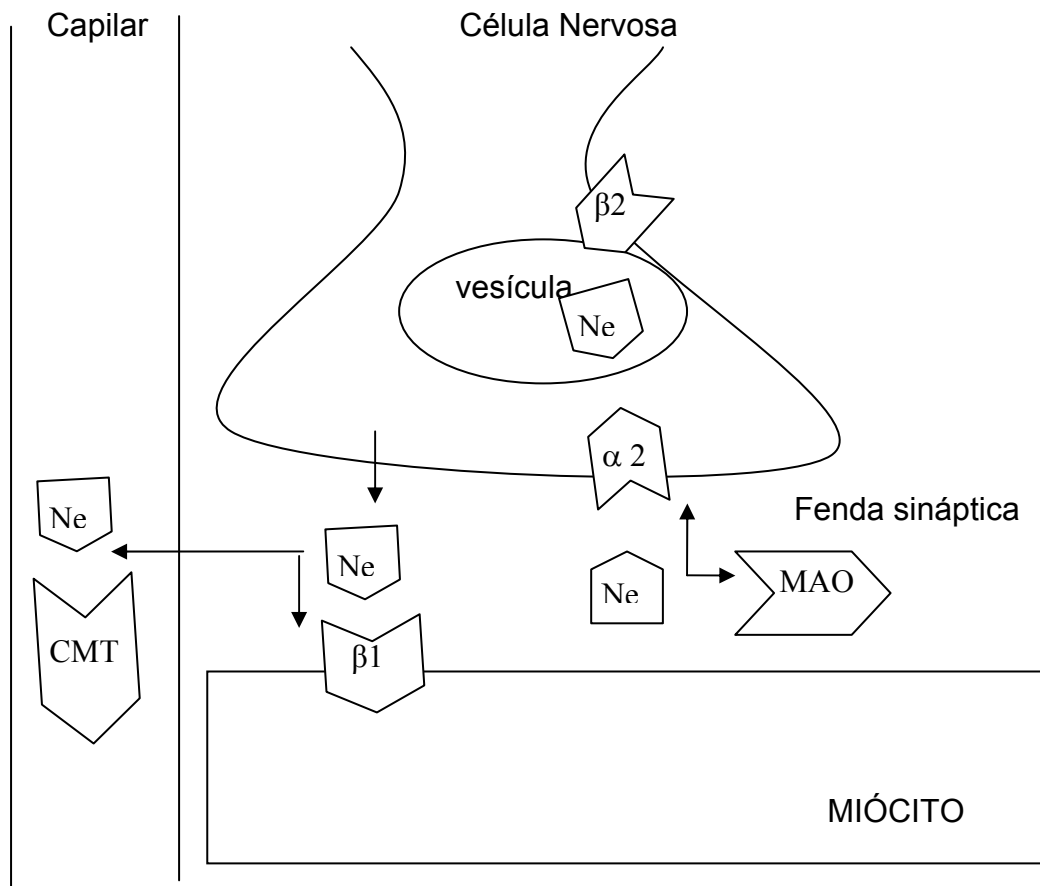


Figura 1: Inervação simpática e sua correlação com o miócito e os vasos. A molécula de Ne, ao ser liberada na fenda sináptica por um fenômeno mediado pelo receptor beta dois pré sináptico, pode se ligar ao receptor beta 1 pós sináptico, migrar à circulação sanguínea, ser recaptada através de receptores alfa dois pré sinápticos, ou ser degradada pelas enzimas monoamino-oxidase(MAO) ou catecol-metil transferase(CMT).

Insuficiência renal crônica e sistema nervoso simpático

A irct carrega a hipertensão arterial como importante comorbidade, inicialmente pensou-se nela apenas como conseqüência de hipervolemia e retenção de sódio na maioria dos casos. Posteriormente constatou-se que grande parte dos pacientes em diálise faz uso de algum tipo de anti-hipertensivo, mesmo quando corretamente dialisados e com peso seco adequado, sugerindo que a etiopatogenia da hipertensão na irct pode ter outros fatores contribuintes como, por exemplo, a hiperatividade simpática (12,13).

Tanto pela detecção da atividade aumentada do nervo muscular simpático quanto pelos níveis de catecolaminas séricas elevadas, foi constatado o aumento da atividade do sistema nervoso simpático na insuficiência renal crônica moderada e terminal (14,15).

Inicialmente a isquemia renal parece ser o principal fator desencadeante da hiperatividade simpática relacionada à hipertensão arterial sistêmica, uma vez que causa aumento na secreção de angiotensina II.

O aumento nos níveis de angiotensina II estimula o sistema nervoso simpático (sns), através da estimulação de nervos renais com aferências nos núcleos simpáticos centrais (12, 15, 16), causando aumento da atividade do nervo simpático autonômico muscular (indicador local de

atividade simpática central aumentada) e maior liberação de catecolaminas.

Um estudo dissonante foi realizado por Kalegrosoglou et al (13), que não achou correlação entre hipertensão arterial sistêmica e aumento nos níveis de norepinefrina, porém este foi realizado com número reduzido de pacientes e com metodologia de coleta incomum (através de punção com agulha nas linhas extracorpóreas sem especificação se na parte arterial ou venosa).

Há também evidências de desequilíbrio na atividade do óxido nítrico e da angiotensina II no hipotálamo, levando a estados de hiperatividade adrenérgica, com isso haveria aumento na concentração de catecolaminas séricas e na sua atividade, uma vez que a norepinefrina é um antagonista do efeito do óxido nítrico, e este último tem a sua concentração diminuída na irct (12,14).

Cumprir também o papel da dimetil-arginina assimétrica (ADMA) um inibidor endógeno da óxido nítrico sintase, que tem como efeito biológico o aumento da resistência vascular periférica e inibição da ação do óxido nítrico no sistema nervoso central, o que causaria ativação simpática (14).

Presume-se que com o aumento da atividade simpática e do desencadeamento de hipertensão arterial sistêmica, ocorra uma série de alterações adversas, tais como: dessensibilização de baroreceptores vasculares, despovoamento de receptores beta adrenérgicos, deficiência de acoplamento, redução da resposta inotrópica cardíaca, toxicidade

direta ao miócito, desencadeamento de apoptose, isquemia, hipertrofia, morte celular, remodelação, reparação fibrótica e alteração da atividade elétrica cardíaca (17) além de injúria glomerular (principalmente podocitária) e da microvasculatura renal (14).

A tradução clínica mais evidente dos danos que a hiperatividade simpática causa, é o fato do nível alto de norepinefrina plasmática ser fator preditor independente de eventos cardiovasculares e de sobrevivência nos pacientes com irct, com um risco relativo de 1,92 para complicações cardiovasculares quando o nível de norepinefrina é maior que 5,5 nmol/l (18).

Hemodiálise e sistema nervoso simpático

Desde a criação da terapia renal substitutiva feita através de bomba de sangue a que se denominou hemodiálise, houve uma dramática mudança tanto na morbidade quanto na mortalidade do paciente portador de insuficiência renal crônica terminal, além de acentuada melhora em sua qualidade de vida. Porém este, como qualquer outro procedimento médico, não está isento de complicações, sendo a hipotensão a mais prevalente (20 a 30%) (19). Esta pode se manifestar principalmente por tontura, náuseas, câimbras, rebaixamento do nível de consciência, falta de atenção, turvação da visão e sensação de mal estar inespecífico.

Conforme a recorrência e a intensidade destes sintomas há dificuldade na aderência do paciente ao tratamento, além dos cuidados

médicos e de enfermagem serem maiores, o que incorre em aumento do custo do tratamento nos pacientes suscetíveis a tal complicação (20).

As alterações hemodinâmicas justapostas às alterações do sistema nervoso simpático durante a hemodiálise podem ocorrer por serem reflexo da retirada de líquido do plasma, que se traduz em uma diminuição da pré-carga cardíaca, débito cardíaco diminuído pelo menor volume diastólico final e que, combinado a pequenas diminuições da resistência periférica total, podem precipitar hipotensão.

Durante o episódio hipotensivo, pode haver diminuição da perfusão tissular e conseqüente acúmulo de adenosina, esta por sua vez inibe a liberação de noradrenalina em uma alça de retroalimentação positiva que piora o episódio hipotensivo (19).

A interação da terapia dialítica com alterações cardiovasculares também foi estudada por Cice G et al (21), que descreveu a incidência aumentada de arritmias ventriculares durante a realização de hemodiálise, efeito este que se atenuou com a administração de carvedilol, porém tal estudo não quantificou a magnitude da interação desta droga com o sistema adrenérgico e seu efeito na ocorrência de arritmias, atribuindo-as a vários fatores, tais como alterações de potássio sérico, cardiopatia urêmica, uso de digital, níveis de catecolaminas séricas e distúrbios nos níveis de cálcio e fósforo.

A existência de correlação entre terapia dialítica e níveis de Ne também pôde ser exemplificada por estudo realizado por Elias AN et al (22), que observou aumento na concentração de Ne após a sessão de

hemodiálise. Heintz B et al (23) observou que além da influência da hemodiálise, o nível de pressão arterial antes da sessão também influiria na concentração de Ne.

Apesar de não estar bem estabelecido qual o estímulo mais importante para a liberação de norepinefrina no paciente com irct, uma vez que as taxas de ultrafiltração somente não mostraram correlação com a alteração dos níveis de norepinefrina sérica, se aceita consensualmente que os valores de norepinefrina sérica dependem do procedimento dialítico (13,22).

Um outro exemplo da importância do sistema nervoso simpático na regulação cardiovascular durante a sessão de hemodiálise está nos pacientes diabéticos que, devido à neuropatia autonômica, exibem uma resposta vasoconstritora diminuída causada pela pequena reatividade das terminações nervosas vasculares à norepinefrina plasmática (19,24).

O fato acima descrito causa o relaxamento dos esfíncteres pré capilares, seqüestro de sangue no compartimento venoso, diminuição da pré carga ventricular direita e hipotensão (19, 25).

Observa-se certa heterogeneidade nos níveis de norepinefrina medidos em tempos diferentes da sessão de hemodiálise, o que leva a formulação de diferentes teorias para explicar os níveis de norepinefrina dosados e a sua correlação com outros fatores ocorridos antes, após e durante a realização de hemodiálise (22). Segundo Heintz B et al (26), uma correlação poderia ser com o volume de sangue medido, outra, relatada pelo mesmo autor, com os níveis de pressão arterial (23).

O aumento nos níveis de noradrenalina sérica em alguns pacientes que desenvolvem hipotensão arterial pode guardar relação inversamente proporcional com o número de receptores alfa adrenérgicos. Isto pode causar responsividade vascular diminuída nos pacientes que desenvolvem hipotensão arterial durante hemodiálise, apesar dos altos níveis de catecolaminas plasmáticas, como foi observado por Daul e cols (27), sendo esta variação mais evidente quando a duração do tratamento era maior, o que consubstancia a hipótese de distúrbio hemodinâmico com alteração do estado de equilíbrio cardiovascular durante a realização de hemodiálise, devido em parte à alteração dos níveis séricos de norepinefrina plasmática decorrente da estimulação crônica do sistema nervoso autônomo que a hemodiálise pode causar.

Esta hiperatividade simpática não tratada pode causar um fenômeno chamado hipotensão crônica, entidade esta que tem sua fisiopatologia caracterizada pelo índice cardíaco, frequência cardíaca e volume vascular adequados, porém com resistência vascular periférica reduzida devida, provavelmente, a resposta cardíaca a agentes vasopressores (norepinefrina e angiotensina II) inadequada. Também contribuiria para a ocorrência de hipotensão crônica o aumento de substâncias vasodilatadoras como o óxido nítrico e adrenomedulina (20).

Outra consequência da hiperatividade simpática não tratada é a neuropatia autonômica cardíaca, que se caracteriza pelo aumento das concentrações séricas de catecolaminas plasmáticas (dopamina e norepinefrina), redução da taxa de variação de frequência cardíaca e

padrão heterogêneo durante a realização de I-metaiodobenzylguanidina (28). Esta neuropatia também causa hipotensão relacionada à hemodiálise, que pode ser agravada por sua associação a outras patologias cardíacas como hipertrofia miocárdica, aumento do retorno venoso devido à presença de fístula artério-venosa e até mesmo insuficiência cardíaca congestiva das mais variadas etiologias (chagásica, isquêmica, hipertrófica, idiopática ou tóxica).

Já que variáveis tradicionais como dislipidemia, diabetes, tabagismo, história familiar e hipertensão arterial sistêmica não justificam o grande número de eventos cardiovasculares nesta população, há a necessidade de se estabelecer índices que melhor caracterizem o perfil de risco cardiovascular nestes pacientes. Tal fato levou a introdução de variáveis novas como anemia, hiper-homocisteinemia, inflamação, desnutrição, hipoalbuminemia e hiperfosfatemia no painel de risco cardiovascular dos pacientes com insuficiência renal crônica em regime de hemodiálise (29).

Uma destas variáveis mais recentes é a norepinefrina sérica, que é uma boa indicadora da atividade do sistema nervoso simpático em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise (24), sendo este aumento relacionado como uma variável importante de mortalidade e também de eventos cardiovasculares como, por exemplo, arritmia, hipertrofia ventricular esquerda (30), morte súbita e insuficiência cardíaca congestiva (18).

Já os meios pela qual a alta concentração de norepinefrina causa maior número de eventos cardiovasculares ainda não é bem conhecido.

Carvedilol e hemodiálise

O carvedilol é uma arietanolamina que tem propriedade anti-hipertensiva pelo seu efeito vasodilatador, uma vez que causa a diminuição da resistência periférica total através do bloqueio nos receptores alfa um e da inibição de mecanismos compensatórios através de seu efeito como antagonista nos receptores beta do sistema cardiovascular.

Tem potência equivalente ao atenolol, é rapidamente absorvido por via oral (1 a 2 horas), sofre metabolização hepática e eliminação através dos ácidos biliares nas fezes.

Na população em geral, como demonstra estudo realizado após a liberação comercial do carvedilol, apenas 7% dos usuários apresentou efeitos colaterais que levaram ao abandono de seu uso, sendo vertigem, cefaléia, broncoespasmo, fadiga e reações de pele os mais comuns, inclusive sem interferência no metabolismo de carboidratos ou no perfil de tolerância à glicose (31) tão comum em outros anti-adrenérgicos. Há restrições quanto ao seu uso na insuficiência hepática severa (31), e na sua associação com outras classes de bloqueadores adrenérgicos (32,33).

Em estudo que dosou o nível sérico da droga e seu efeito clínico por quatro semanas, não houve acúmulo de seus metabólitos no sangue de pacientes com insuficiência renal crônica, nem tampouco influência da hemodiálise no mesmo, com a constatação de resposta anti-hipertensiva adequada e ausência de efeitos colaterais na dosagem de 10mg/dia (34), sendo considerado, portanto, uma droga segura e sem necessidade de ajuste durante sua administração a pacientes com insuficiência renal crônica (31, 34, 35).

São vários os relatos de benefícios com o uso de carvedilol e sua interação com o sistema adrenérgico. Dentre eles podemos citar efeito de atenuação da estimulação adrenérgica através da diminuição dos níveis de noradrenalina sérica após exercício em indivíduos saudáveis (36) e aumento no número de receptores beta de superfície celular com melhora na função do aparelho contrátil da célula cardíaca (9). Com o uso de carvedilol também se verificou diminuição da queda dos níveis de potássio sérico em indivíduos normais nos quais foi administrado epinefrina fato este que pode estar ligado ao bloqueio dos receptores de membrana (37).

O seu uso é recomendado principalmente nos casos de insuficiência cardíaca congestiva, pois esta droga mostrou efeito de melhora na morbidade, diminuição de episódios de morte súbita, número de internações, melhora na qualidade de vida, controle pressórico e também do controle do diabetes, inclusive com efetividade maior que outros beta bloqueadores como o metoprolol.

O carvedilol tem outros efeitos que podem trazer benefícios adicionais, dentre eles podemos citar o seu efeito antioxidante, de melhora da disfunção endotelial e prevenção de apoptose, todos estes, mecanismos que já mostraram fazer parte da fisiopatologia da insuficiência cardíaca congestiva. O carvedilol também parece causar melhora no perfil metabólico devido à melhora na sensibilidade ao uso de insulina em indivíduos diabéticos (38).

Packer M e cols (39) relataram melhora na função sistólica, reversão do fenômeno de remodelação, risco de morte e hospitalização, sem diferença alguma em nenhum subgrupo ajustado para idade, sexo, fração de ejeção ou etiologia da insuficiência cardíaca.

Cice G et al (40) mediu a influência do uso de carvedilol na população de pacientes em hemodiálise portadores de miocardiopatia dilatada. Este estudo constatou melhora na função ventricular medida por ecodoplercardiograma após dois anos de uso, além de melhora no estado clínico e diminuição de eventos cardiovasculares.

Em outro estudo realizado pelo mesmo autor, 98 pacientes portadores de irct em hemodiálise foram divididos em dois grupos principais, um com hipertensão e outro com doença coronariana. Após randomização com placebo ou carvedilol foi constatado diminuição na ocorrência de arritmias (21). Porém, nenhum destes dois estudos quantificou a influência do carvedilol nos níveis de norepinefrina sérica.

Assim toma importância o entendimento da influência da hemodiálise no sns, o impacto do uso de drogas moduladoras de receptores

adrenérgicos como o carvedilol, a magnitude de sua interação com o sistema nervoso simpático e seu efeito na sintomatologia clínica em pacientes com irct em hemodiálise.

Tal entendimento pode ajudar na investigação dos mecanismos ainda não esclarecidos que levam esta população de pacientes a ter elevado índice de eventos cardiovasculares como consequência da alteração crônica no nível de catecolaminas plasmáticas (24).

Objetivos

1-Determinar o nível sérico da norepinefrina plasmática antes e após a realização de hemodiálise.

2- Quantificar a influência do carvedilol em pequenas doses e de forma precoce no nível sérico da norepinefrina plasmática.

3- Verificar mudança na sintomatologia clínica antes, durante e após a realização de hemodiálise com uso de placebo e com uso de carvedilol.

4- Quantificar a ocorrência de arritmias durante a hemodiálise e a influência do uso de carvedilol.

Pacientes

Foram arrolados consecutivamente todos os pacientes acessíveis e que atendiam os critérios de inclusão no estudo, perfazendo um total de 26 pessoas que se submetiam regularmente à hemodiálise em clínica especializada, de um total de 100 matriculados no mesmo período. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da faculdade de medicina da USP em concordância com padrões internacionais de ética em pesquisa e com consentimento escrito formal e esclarecido.

Todos os pacientes realizavam hemodiálise regularmente três vezes por semana com duração média de quatro horas por insuficiência renal crônica terminal e foram selecionados independentemente de sua etiologia conforme os critérios de inclusão descritos abaixo.

Critérios de Inclusão:

Hemodiálise regular mais de seis meses.

Acesso adequado para hemodiálise.

KT/V de Uréia > 1,2 em três de quatro medidas consecutivas.

Hemoglobina acima de 10mg/dl.

Ausência de infecção.

Consentimento livre e esclarecido.

Excluíram-se 74 pacientes que apresentaram os critérios abaixo antes ou em qualquer momento no decorrer do período do estudo

Critérios de exclusão:

Não preenchimento de todos os critérios acima.

Insuficiência hepática severa.

Uso atual de beta bloqueador.

Internação durante o período de estudo.

Doença aguda ou crônica descompensada.

Os 26 pacientes que participaram do estudo tinham idade média de $56,88 \pm 15,23$ anos, apresentando como características principais a predominância do sexo masculino (tabela 1), sendo a glomerulonefrite crônica e a hipertensão arterial sistêmica as principais etiologias de irct (figura 2).

Figura 2: Etiologia da insuficiência renal crônica

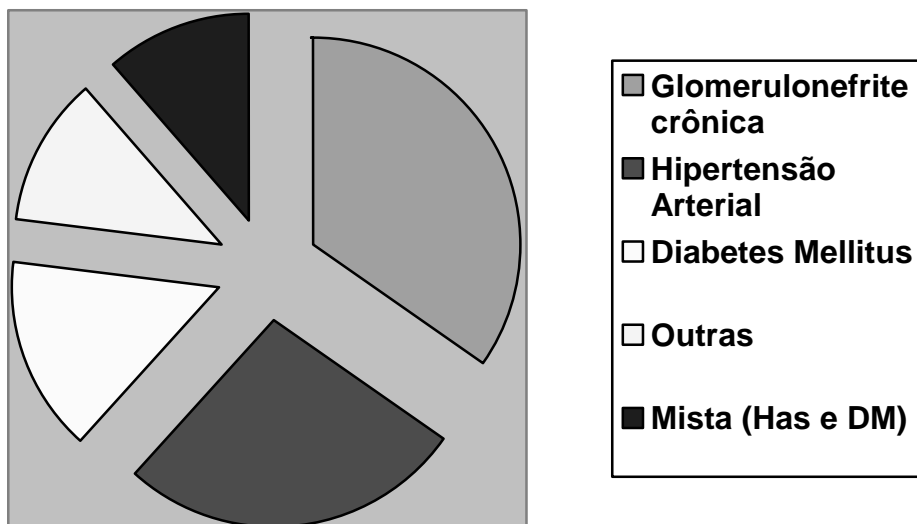


Tabela 1. Características da população estudada

	%	N
<u>Sexo</u>		
Masculino	57,69	15
Feminino	42,31	11
<u>Etiologia da insuficiência renal crônica</u>		
glomerulonefrite crônica	34,6	9
hipertensão arterial sistêmica	26,9	7
diabetes mellitus	15,3	4
Outras	11,5	3
Mista (HAS e DM)	11,5	3
<u>Doenças associadas</u>		
Ausente	57,69	15
Dislipidemia	3,8	1
Miocardiopatia dilatada	3,8	1
Outras	3,8	1
<u>Tempo em hemodiálise</u>		
1 a 2anos	30,76	8
2 a 5anos	61,53	16
<1ano	7,69	2
<u>Anti-hipertensivos</u>		
Inibidor de enzima de conversão	24,61	9
Bloqueador de canal de cálcio	23,07	6
Metildopa	3,84	1
Mais de um anti-hipertensivo	15,38	4

Métodos

Hemodiálise

A sessão de hemodiálise foi realizada de forma idêntica para todos os pacientes e em todas as sessões, com duração média de quatro horas, por aparelho de proporção marca JMS/SDS-20. A temperatura do dialisato foi constantemente monitorada e mantida a 36,7 graus celsius. O fluxo da bomba de sangue foi mantido entre 300 e 350 ml/min, o fluxo do dialisato era de 500ml/min, a constituição do concentrado polieletrólítico industrializado para hemodiálise era sódio: 138 mEq/l, potássio: 1 mEq/l, cálcio: 3,5 mEq/l, magnésio: 1,0 mEq/l, cloreto: 108,4 mEq/l, acetato de sódio: 3 mEq/l, bicarbonato de sódio: 32 mEq/l e solução de bicarbonato a 8,4%.

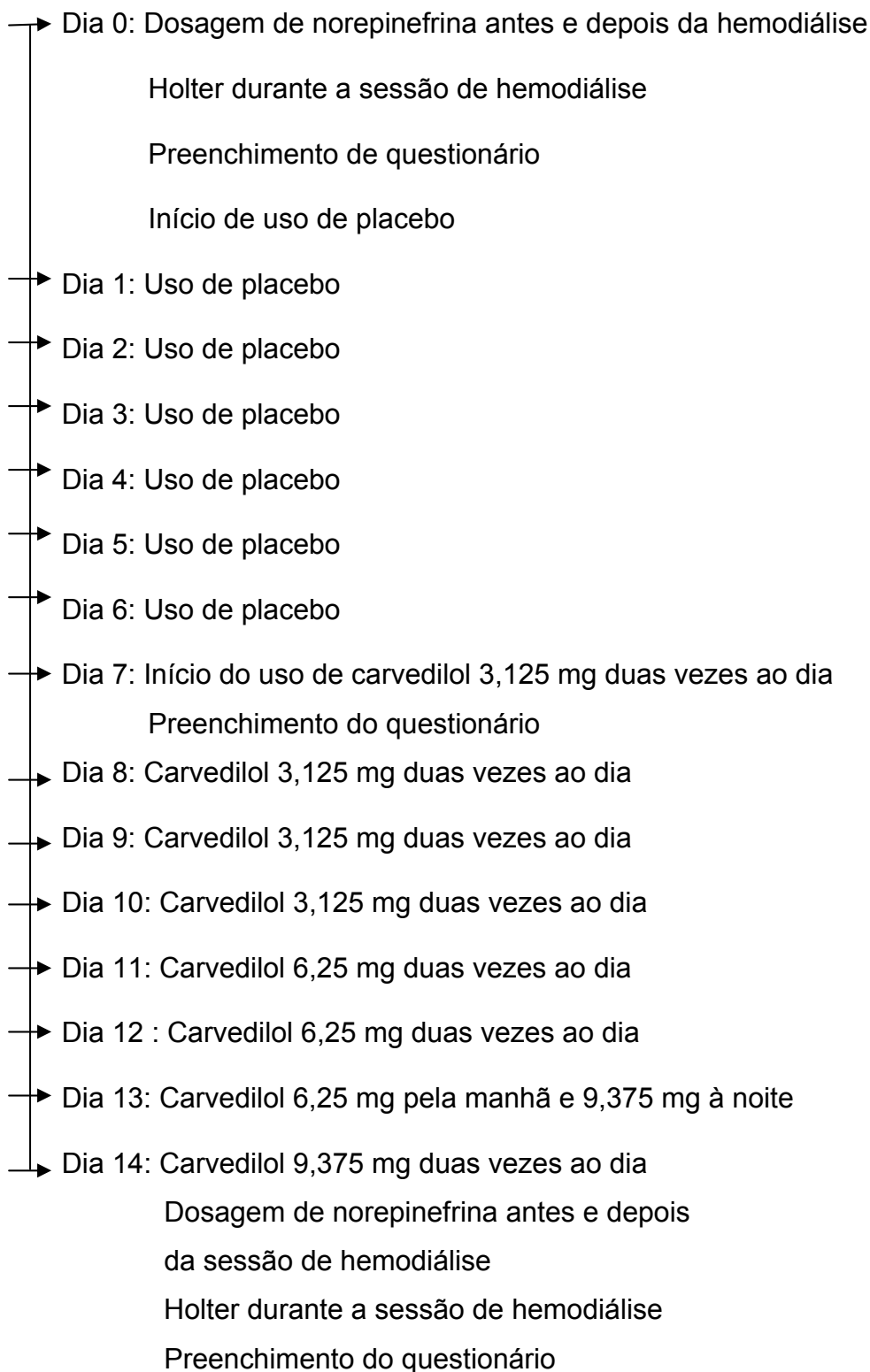
A taxa de ultrafiltração foi mantida constante durante todo o procedimento nos dias zero e 14, e a sua prescrição foi feita por profissional não ciente do conteúdo do estudo tendo como objetivo atingir o peso seco prescrito pelo médico nefrologista responsável por cada paciente.

Carvedilol e placebo

A utilização de placebo se deu nos sete primeiros dias do estudo, duas vezes ao dia (figura 3).

A prescrição de carvedilol (anexo V) obedeceu a princípio preconizada por Mactavish (31), na forma de comprimidos contendo 3,125 mg de princípio ativo cada, com o objetivo de se atingir a dose total de 9,375 mg a cada 12 horas nas últimas 24 horas de realização do estudo, de modo que o grupo controle fosse formado pelos mesmos pacientes do grupo tratado.

Figura 3: Cronograma do estudo



Medida de norepinefrina sérica

Mediante aceitação e preenchimento dos critérios de inclusão, este estudo foi iniciado com a realização da dosagem do nível de norepinefrina plasmática nos dias zero e 14 do estudo, através do método de cromatografia líquida de alta performance, já consagrado como adequado para medição de norepinefrina sérica no indivíduo normal e no portador de insuficiência renal crônica com clearance menor que 10ml/min(41,42,43), tendo sido padronizado a coleta da seguinte maneira:

Após repouso por meia hora em decúbito dorsal a 45 graus, foi realizada a retirada de seis ml de plasma sanguíneo no braço contralateral à punção arterial feita para o início da hemodiálise, sem garroteamento e menos de uma hora antes do início do procedimento. O material foi imediatamente acondicionado em frasco próprio a -4 graus celsius e em menos de 12 horas submetido a centrifugação e preservação em nitrogênio líquido até acondicionamento em refrigerador a 80 graus celsius até a realização das dosagens de catecolaminas séricas em laboratório especializado, conforme preconizado por Cledwiin LD e Stephen GM (41).

Nova coleta de sangue foi realizada com metodologia e posição idênticas à primeira, imediatamente após o término do procedimento hemodialítico.

Medidas de holter

Através de holter instalado antes do início da sessão de hemodiálise, foi registrada a ocorrência de arritmias cardíacas e sua correlação com níveis pressóricos durante a sessão, além de registradas todas as intercorrências durante o procedimento, que teve duração média de quatro horas.

Questionário

Os pacientes foram submetidos a questionário (anexo IV) nos dias zero, sete e 14 quanto à ocorrência de câimbras, náuseas, vômitos, sensação de mal estar, fadiga, disposição, apetite, cefaléia e capacidade para realização de atividades diárias antes, após e durante a sessão de hemodiálise.

Ecodoplercardiograma

Os achados de ecodoplercardiograma transtorácico foram registrados em dia no qual o paciente não era submetido à diálise, dentro do período de um ano do estudo, por médico treinado, experiente e não ciente do objetivo do estudo.

Análise estatística

As variáveis qualitativas são apresentadas em termos de seus valores absolutos e relativos, já as variáveis quantitativas são apresentadas em termos de seus valores de tendência central e de dispersão na forma de mediana e percentis, além das suas médias e do erro padrão.

A comparação quanto às variáveis quantitativas entre os grupos controle e tratamento foi realizada a partir da aplicação do Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon com o intuito de verificar possíveis diferenças entre os dois momentos de observação, com os pacientes sendo seus próprios controles. Foi considerado o valor de 5% como estatisticamente significativo.

Resultados

No dia zero do estudo todos os 26 pacientes realizaram holter cujo traçado foi passível de análise adequada, porém nove pacientes não apresentaram traçado satisfatório na medição do dia 14 e seus dados não puderam ser analisados. A ocorrência de extra-sístoles cardíacas durante a realização da sessão de Hemodiálise detectadas por holter apresentou a frequência descrita na tabela 2.

A comparação entre os dias sete e 14 mostrou diminuição estatisticamente significativa somente na ocorrência de extra-sístoles ventriculares (tabela 2, figura 4).

Tabela 2. Ocorrência de extra-sístoles cardíacas durante a realização de hemodiálise nos dia 0 e dia 14

	esv d0	essv d0	esv d14	essvd14
N	26	26	17	17
Média	144,64	75,82	95,06	253,65
Erro médio	86,61	45,22	77,07	151,89
Percentil 25	,00	,00	,00	,00
Percentil 50(Mediana)	17,50*	1,50	1,00	4,00
Percentil 75	201,25	18,50	12,00	54,50

*p=0,016 em relação esv d14

esv d0: extra-sístole ventricular dia 0

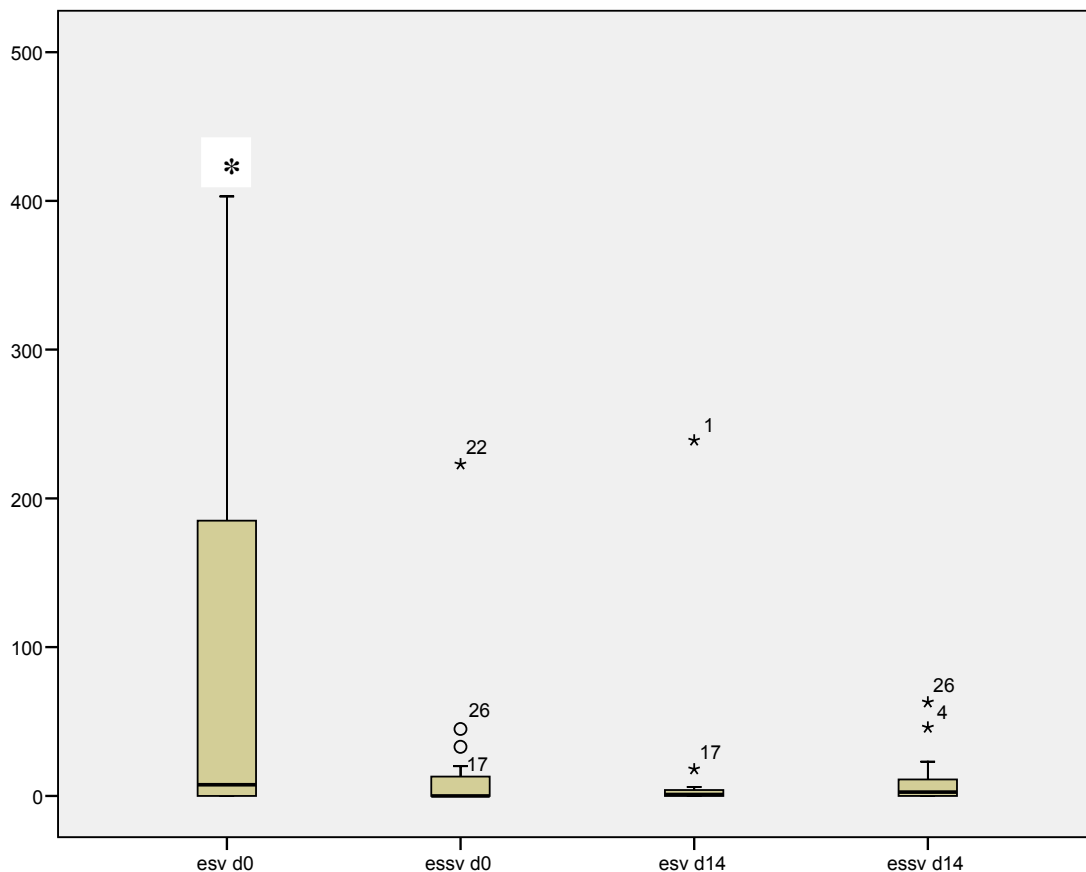
essv d0: extra-sístole supra ventricular dia 0

esv d14: extra-sístole ventricular dia 14

essv d14: extra-sístole supra ventricular dia 14

Figura 4: Ocorrência total de extra-sístoles cardíacas durante hemodiálise nos Dia 0 e Dia 14

Total de extra-sístoles



*p=0,016 em relação esv d14

esv d0: extra-sístole ventricular dia 0

essv d0: extra-sístole supra ventricular dia 0

esv d14: extra-sístole ventricular dia 14

essv d14: extra-sístole supra ventricular dia 14

Os achados ecocardiográficos foram normais em grande parte dos pacientes, porém verificou-se alta prevalência de hipertrofia e dilatação ventriculares leves (Tabela 3), um paciente negou-se a realizar o exame.

Tabela 3: Achados ecocardiográficos

Variável	n	%
Hipertrofia Ventricular ausente	11	44%
Hipertrofia Ventricular leve	11	44%
Hipertrofia Ventricular moderada	3	12%
Hipertrofia Ventricular importante	0	
Dilatação Ventricular ausente	18	72%
Dilatação ventricular leve	04	16%
Dilatação ventricular moderada	03	12%
Dilatação ventricular importante	0	

Classificação: Sociedade Americana de Ecocardiografia

Todas as sessões de hemodiálise tiveram duração de quatro horas. Não foram registradas intercorrências intradialíticas durante a realização do estudo.

As taxas de ultrafiltração foram semelhantes nos dias zero e 14, e a sua prescrição foi feita por profissional não ciente do conteúdo do estudo tendo como objetivo atingir o peso seco prescrito pelo médico nefrologista responsável pelo paciente (tabela 4, figura 5).

Tabela 4. Volume médio de ultrafiltrado por sessão de hemodiálise

	Uf d0	Uf d14
N	26	26
Média	2,83	2,61
Erro médio	0,16	0,16
Percentil 25	2,17	2,17
Mediana	2,80	2,55
Percentil 75	3,32	3,20

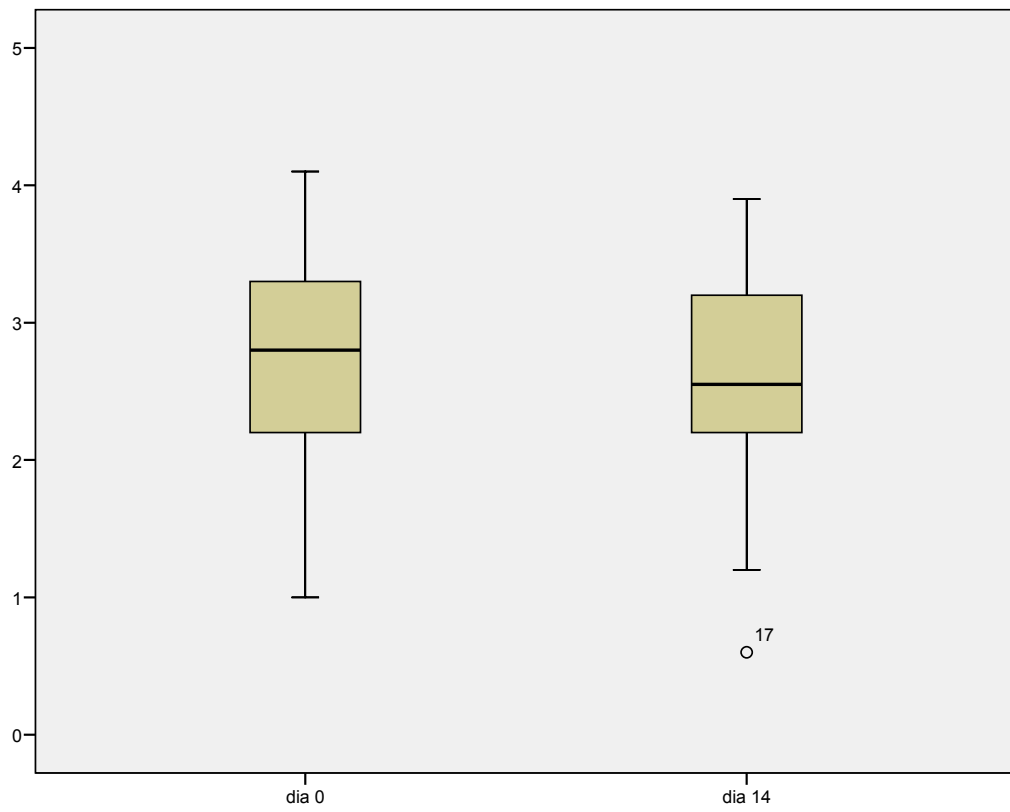
uf d0: ultrafiltração (em litros) realizada durante a hemodiálise no dia0

uf d14: ultrafiltração (em litros) realizada durante a hemodiálise no dia14

p=0,213

Figura 5: Volume médio de ultrafiltrado durante hemodiálise

Litros



Os valores da pressão arterial média antes e após a realização da sessão de hemodiálise foram calculados a partir dos registros de controle dos níveis pressóricos constantes na folha de controle dos pacientes nos dias zero e 14 do protocolo do estudo (tabela 5).

Tabela 5. Pressão arterial média(cm hg) obtida antes e após a realização de hemodiálise nos dias 0 e 14

	Pampre d0	Pampos d0	Pampre d14	Pampos d14
N	26	26	26	26
Média	10,87	10,22	10,28	9,71
Erro médio	0,16	0,22	0,25	0,20
Percentil 25	10,30	9,60	9,12	8,60
Mediana	10,60	10,00	10,30	9,80
Percentil 75	11,47	10,77	11,37	10,37
Pampre d0: Pressão arterial média obtida antes da realização de hemodiálise no dia 0				
Pamposd0: Pressão arterial média obtida após a realização de hemodiálise no dia 0				
Pampred14: Pressão arterial média obtida antes da realização de hemodiálise no dia 14				
Pamposd14: Pressão arterial média obtida após a realização de hemodiálise no dia 14				

As análises comparativas dos dados de pressão arterial média nos dias zero e 14 revelaram diminuição nos seus valores médios após a realização de hemodiálise em relação aos níveis de pressão antes da realização da mesma, houve também diminuição nos níveis de pressão arterial média com uso de carvedilol quando comparado com o uso de placebo antes e após realização de hemodiálise (Figura 6, tabela 6).

Tabela 6: Diferenças entre os valores de pressão arterial média (cm Hg) obtidos

Momento de observação	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Erro médio	Média	p
Pam pré d0	10,30	10,60	11,47	0,16	10,87	0,05
Pam pré d14	9,125	10,30	11,37	0,25	10,29	
Pam pós D0	9,60	10,00	10,78	0,22	10,22	0,03
Pam pós D14	8,60	9,80	10,37	0,20	9,71	
Pam pré D0	10,30	10,60	11,47	0,16	10,87	0,01
Pam pós D0	9,60	10,00	10,78	0,20	10,22	
Pam pré D14	9,125	10,30	11,37	0,25	10,29	0,02
Pam pós D14	8,60	9,80	10,37	0,20	9,71	

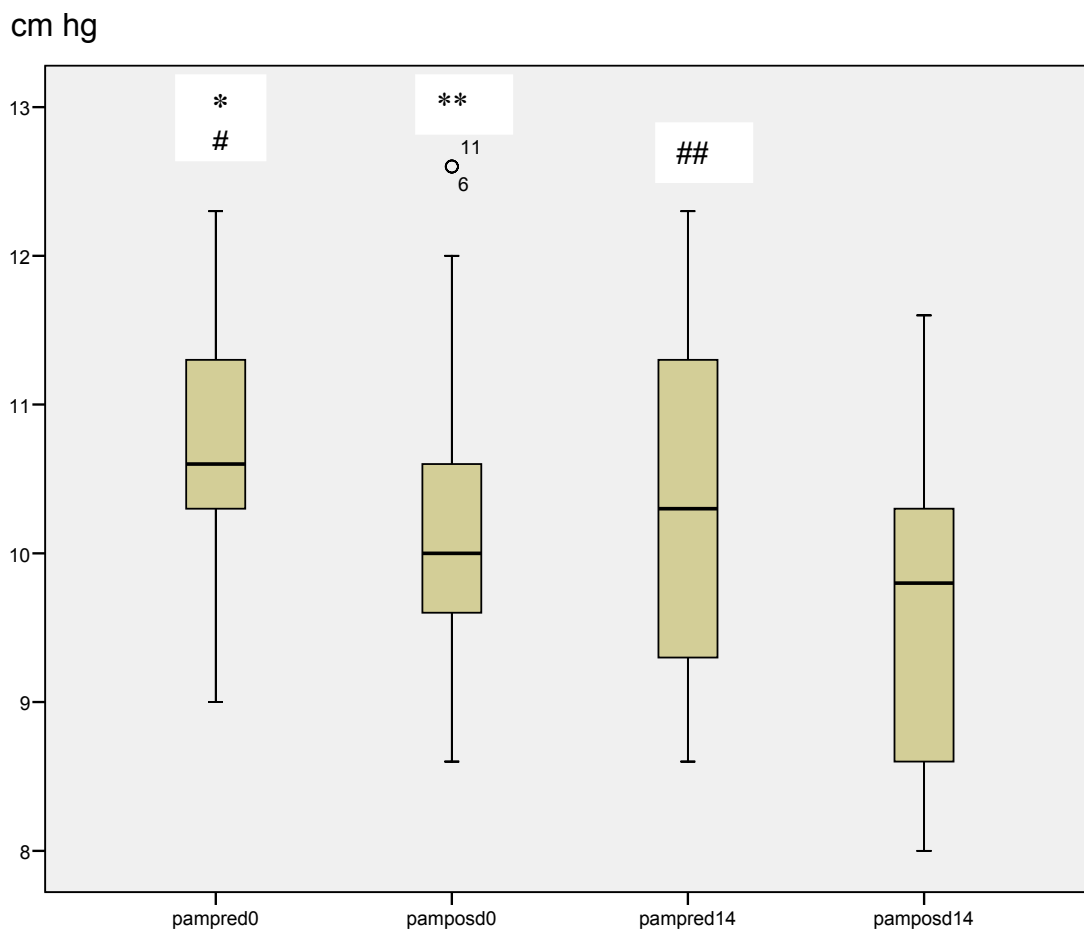
Pampre d0: Pressão arterial média obtida antes da realização de hemodiálise no dia 0

Pamposd0: Pressão arterial média obtida após a realização de hemodiálise no dia 0

Pampred14: Pressão arterial média obtida antes da realização de hemodiálise no dia 14

Pamposd14: Pressão arterial média obtida após a realização de hemodiálise no dia 14

Figura 6. Valores da pressão arterial média obtidos antes e após a realização de hemodiálise nos dias 0 e 14



* $p = 0,05$ em relação aos níveis de Pam pré D14

** $p = 0,03$ em relação aos níveis de Pam pós D14

$p = 0,01$ em relação aos níveis de Pam pós D0

$p = 0,02$ em relação aos níveis de Pam pós D14

Houve melhora referida no dia sete do estudo em pelo menos um tipo de sintoma por 13 pacientes (50%) em relação ao questionário aplicado no Dia 0, período em que foi oferecido apenas placebo, (tabela 7) e por seis pacientes(23,07%) no dia 14 do estudo (tabela 8), período em que se administrou apenas carvedilol.

Tabela 7. Sintomatologia dia 7

	n	%
Melhora	13	50
Piora	2	7,69
<u>Sem alterações</u>	<u>11</u>	<u>42,30</u>

n: número de pacientes; %:porcentagem.

Tabela 8. Sintomatologia dia 14

	n	%
Melhora	6	23,07
Piora	0	0
<u>Sem alterações</u>	<u>20</u>	<u>76,92</u>

n: número de pacientes; %:porcentagem.

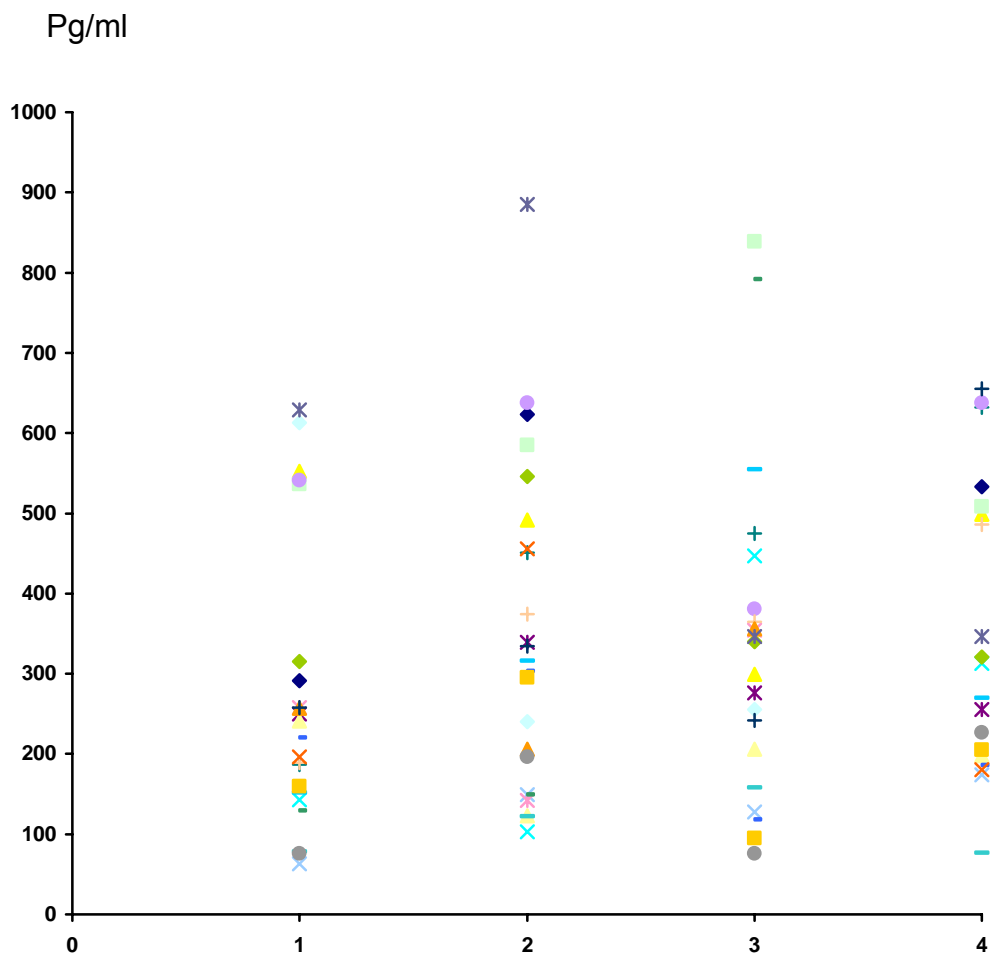
Os valores de norepinefrina sérica apresentaram os valores descritos abaixo (tabela 9, figura 7). Não puderam ser dosados os níveis de norepinefrina sérica em dois pacientes antes e em três pacientes diferentes após a realização da sessão de hemodiálise do dia 14 em decorrência de material inadequado por erro na coleta de sangue.

Tabela 9. Valores de norepinefrina sérica (pg/ml)

	Nepre d0	Nepos d0	Nepre d14	Nepos d14
N	26	26	24	22
Média	344,35	452,62	423,89	433,26
Erro médio	51,38	68,64	92,11	68,24
Percentil 25	158,00	184,25	215,00	203,25
Mediana	253,50	336,50	350,00	333,50
Percentil 75	543,75	594,50	535,00	594,50

Valor normal de Ne= 40 a 268 pg/ml

Figura 7: Valores de norepinefrina sérica



1 -Valores de norepinefrina antes da realização de hemodiálise Dia 0

2 -Valores de norepinefrina após a realização de hemodiálise Dia 0

3 -Valores de norepinefrina antes da realização de hemodiálise Dia 14

4 -Valores de norepinefrina após a realização de hemodiálise Dia 14

Observou-se o aumento do nível de norepinefrina sérica após realização de hemodiálise no dia zero, que não se repetiu no dia 14 durante o uso de carvedilol (Tabela 10, figura 8).

Tabela 10. Níveis de norepinefrina sérica (pg/ml) antes e após realização de hemodiálise nos dias 0 e 14:

Variável	Percentil 25	mediana	Percentil 75	Erro Médio	Média
NE PRE D0	158,00	253,50	543,75	51,38	344,35
NE POS D0	184,25	336,50*	594,50	68,84	452,62#
NE PRE D14	215,00	350,00	535,00	92,11	423,89
NE POS D14	203,25	333,50	594,50	68,24	433,26

NE PRE D0: Norepinefrina antes hemodiálise dia 0;

NE POS D0: Norepinefrina após hemodiálise dia 0;

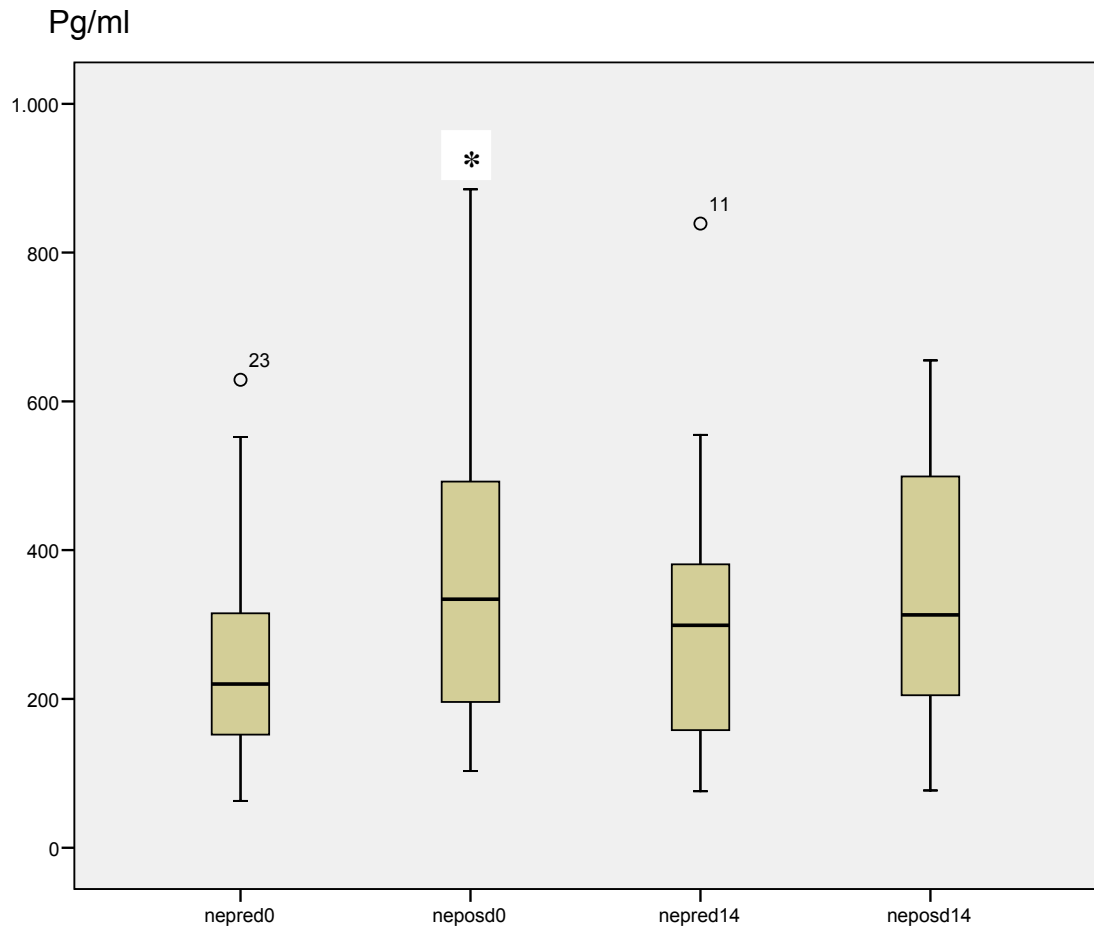
NE PRE D14: Norepinefrina antes hemodiálise dia 14;

NE POS D14: Norepinefrina após hemodiálise dia 14;

*p=0,01 em relação ao nível de NE PRE D0.

Intervalo de confiança (95%) da diferença das médias de norepinefrina no D0:-186,45 /-30,08.

Figura 8: Níveis médios de norepinefrina sérica durante o estudo



Nepred0: norepinefrina antes da hemodiálise dia 0;

Neposd0: norepinefrina após hemodiálise dia 0;

Nepred14: norepinefrina antes da hemodiálise dia 14;

Neposd14: norepinefrina após hemodiálise dia 14;

* $p=0,01$ em relação ao nível de Nepredo

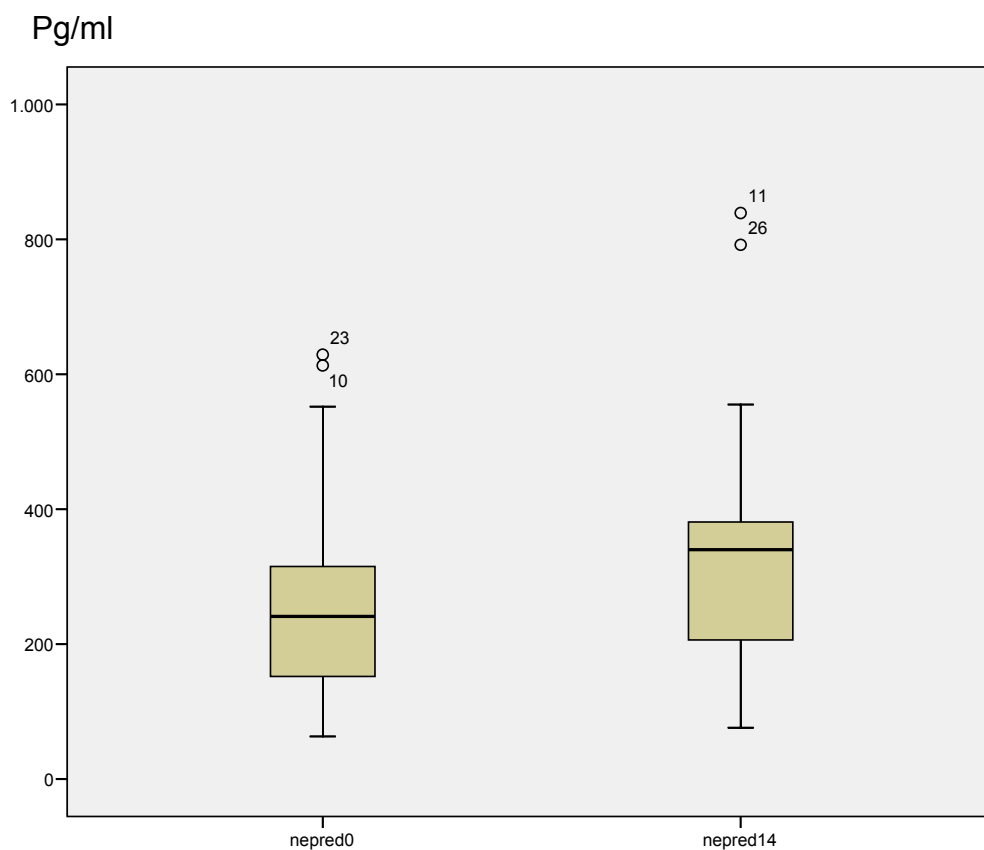
As comparações entre os níveis de norepinefrina plasmática antes da realização da hemodiálise nos dias zero e 14 mostrou aumento no seu valor médio, porém sem significância estatística (tabela 11, figura 9).

Tabela 11: Diferença entre o nível da concentração sérica de Norepinefrina nos dias 0 e 14 antes da realização de hemodiálise

	nepre d0	nepre d14
N	26	24
Média	344,35	426,57
Erro médio	51,38	92,11
Mediana	253,50	350,00
Percentil 25	158,00	215,00
Percentil 75	543,75	535,00

Nepre d0: Norepinefrina antes da realização de hemodiálise dia 0;
Nepre d14: Norepinefrina antes da realização de hemodiálise dia 14;
 $p=0,075$

Figura 9: Diferença entre o nível da concentração sérica de norepinefrina do dia 0 e 14 antes da realização de hemodiálise



Nepre d0: norepinefrina antes da realização de hemodiálise dia 0;
Nepre d14: norepinefrina antes da realização de hemodiálise dia 14
 $p=0,08$

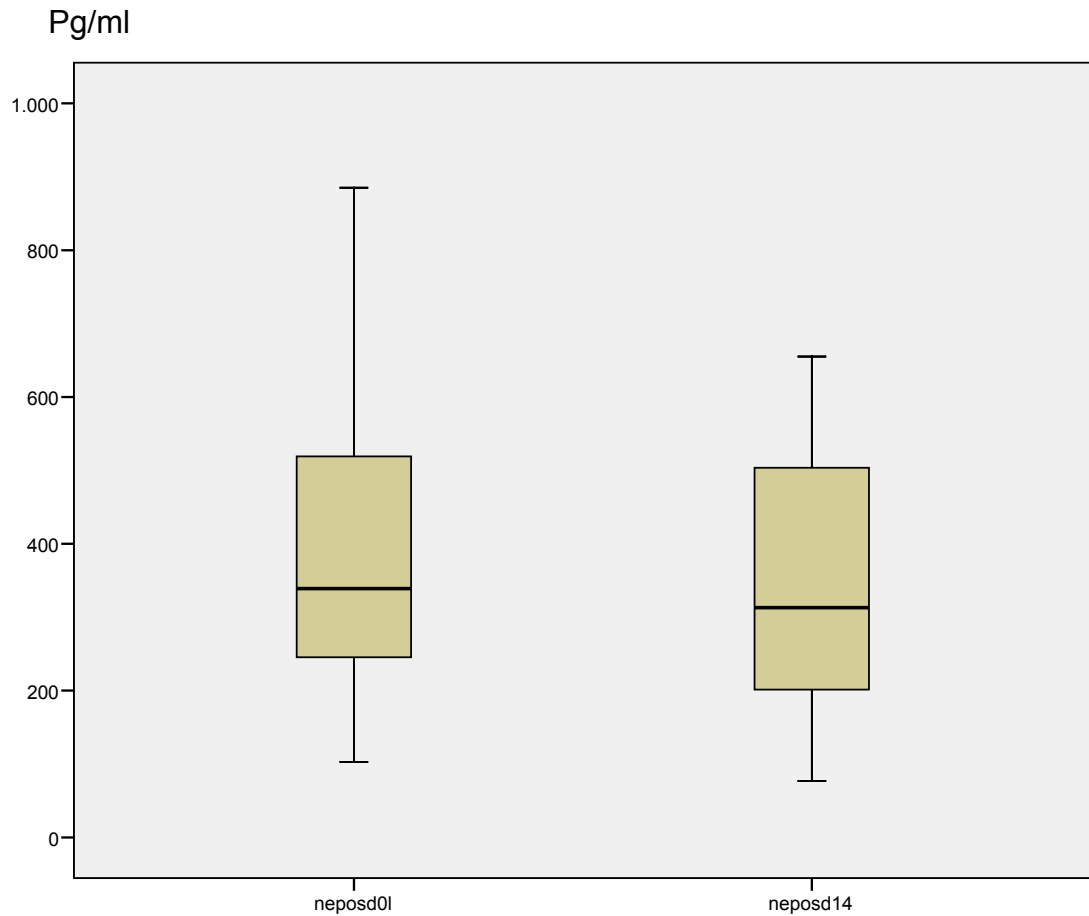
As comparações entre os níveis de norepinefrina plasmática após a realização da hemodiálise nos dias zero e 14 não mostraram alterações significativas nos seus valores médios (tabela 12, figura 10).

Tabela 12: Diferença entre o nível da concentração sérica de norepinefrina no dia 0 e 14 após a realização de hemodiálise:

	nepos d0	nepos d14
N	26	22
Média	452,62	425,95
Erro médio	68,83	68,23
Mediana	336,50	333,50
Percentil 25	184,25	203,25
Percentil 75	594,50	594,50

nepos d0: Norepinefrina após a realização de hemodiálise dia 0;
nepos d14: Norepinefrina após a realização de hemodiálise dia 14
 $p=0,274$

Figura 10: Diferença entre o nível da concentração sérica de norepinefrina no dia 0 e 14 após a realização de hemodiálise



nepos d0: Norepinefrina após a realização de hemodiálise dia 0;
nepos d14: Norepinefrina após a realização de hemodiálise dia 14
 $p=0,27$

Discussão

Caracterização da casuística

A ausência de doenças associadas na maioria dos pacientes e o tempo em diálise abaixo de cinco anos em todos os participantes pode ter ocorrido pelo fato de somente estes poderem preencher os critérios de inclusão e exclusão mais facilmente. Também pode ter exercido influência o fato da clínica de hemodiálise onde foi realizado o estudo em questão ter iniciado suas atividades há menos de três anos da realização do mesmo, causando aumento da incidência de pacientes que iniciaram terapia dialítica em um período de tempo inferior a cinco anos.

As principais etiologias de insuficiência renal crônica foram: hipertensão arterial sistêmica, glomerulonefrite crônica e diabetes mellitus, todas em proporções concordantes com publicações nacionais (44).

Conforme descrito em outros trabalhos (31, 34, 35 40), nenhum paciente apresentou efeito adverso relacionado ao uso do carvedilol, utilizando-o na dose prescrita e com boa aderência, fato este verificado pela contagem da quantidade dos comprimidos fornecidos. Também pode ter contribuído o fato da medicação ter sido prescrita de forma a ter seu aumento de dose de forma progressiva e lenta, atingindo dose total relativamente baixa.

O uso de medicação anti-hipertensiva e a sua dosagem foram determinados livremente antes do início do estudo pelos médicos

nefrologistas responsáveis por cada paciente, sendo prescrito em sua maioria inibidores de enzima de conversão de angiotensinogênio e de bloqueadores de canais de cálcio (tabela 1) com controle considerado satisfatório através do uso de apenas uma classe de anti-hipertensivo.

Aconteceu a exclusão de um paciente do estudo pela prescrição de beta bloqueador de primeira geração no decorrer do uso de Placebo.

Destacamos a baixa prevalência de uso prévio de beta bloqueadores, apenas 2,38% do total de pacientes, em comparação com outras séries(45), classe esta de droga que tem efeito benéfico tanto na população de pacientes com irct (40), quanto na população geral, estando bem determinadas todas as vantagens adicionais ao efeito anti-hipertensivo na insuficiência cardíaca congestiva, doença esta tão prevalente na população de pacientes com irct (45).

Efeito placebo

Um dos objetivos do estudo foi verificar tolerância à realização de hemodiálise através de sintomatologia referida por dor, fraqueza, apetite, náuseas, tontura, vômitos, palpitação, sudorese e câimbras (anexo IV).

Por esta gama de sintomas não estar necessariamente relacionada a variáveis precisamente quantificáveis como, por exemplo, pressão arterial e ocorrência de arritmias cardíacas, foi usado placebo com o intuito de isolar-se eventual efeito de intolerância à medicação ou ao procedimento dialítico relatado pelos pacientes em decorrência da

existência de receio em relação ao seu uso ou da própria participação no estudo. Também se evitou o contrário, ou seja, relatos de melhora da tolerância à realização de hemodiálise e na sintomatologia geral em decorrência do efeito placebo durante o uso de carvedilol.

Tal efeito pôde ser observado em 50% dos pacientes participantes do estudo (tabela 8 e 9) através da melhora referida em pelo menos um sintoma constante do questionário aplicado no dia sete em comparação ao dia 0, tal freqüência situa-se no intervalo classicamente descrito (46, 47), apesar de esta variar muito conforme o método de medição do sintoma, e da data de medição do mesmo (47, 48). Isto significa que quanto mais prolongado o seu uso, maior o seu efeito (47), tal ocorrência pode ser explicada por vários efeitos teóricos, como a diminuição da ansiedade, alcance das expectativas de atenção do paciente, resposta condicionada (46) e geração de opióides endógenos (48).

No dia 14 do estudo houve melhora referida em pelo menos um sintoma por seis pacientes, sendo que dois não haviam relatado melhora no dia 7 quando da aplicação do segundo questionário e quatro já a tinham referido. Um paciente relacionou melhora na palpitação, dois na ocorrência de insônia, um da dispnéia, um de tontura e outro de fraqueza. O paciente que relatou melhora na ocorrência de palpitação foi o que melhor mostrou relação com uma das variáveis quantificadas no estudo, pois apresentou ao holter realizado no dia 0, 257 extra-sístoles ventriculares e no dia 14, apenas uma extra-sístole ventricular durante as quatro horas de duração da sessão de hemodiálise.

Outros cinco pacientes não apresentaram alterações nas variáveis medidas neste estudo que pudessem corroborar de forma quantitativa evidente a referida melhora.

Durante o uso de placebo dois pacientes relataram piora da sintomatologia, um paciente relatou tontura e outro relatou tremores, mas sem apresentar alteração nos níveis pressóricos ou qualquer outra variável quantificada no estudo.

Pressão arterial média

O carvedilol causou diminuição dos níveis de pressão arterial média antes e após a realização de hemodiálise mesmo nas pequenas doses administradas (18,75 mg/24horas) (tabela 6), com boa tolerabilidade e aderência, comportamento este já relatado em outros estudos (31, 34, 35, 49). Não houve influência na tolerância à realização de hemodiálise. Pode ter contribuído para isto o fato dos pacientes do estudo terem apresentado média de pressão arterial acima da considerada normal (tabela 5), o que faz crer que os pacientes poderiam estar com a prescrição de anti-hipertensivos sub-ótima, facilitando a adição de outro anti-hipertensivo. Como já discutido, a etiopatogenia da hipertensão na irct pode ter como fator contribuinte a hiperatividade simpática (12,13), esta última também foi constatada no presente estudo, porém não conseguimos comprovar a correlação entre hipertensão arterial sistêmica e altos níveis de norepinefrina plasmática de forma clara.

Arritmias cardíacas

A gênese das arritmias cardíacas ventriculares frequentemente encontradas no paciente com irct durante a realização de hemodiálise é objeto de vários estudos e provavelmente muitos fatores compõem o escopo desta, como por exemplo, elevado produto cálcio x fósforo, alteração na concentração sérica de cálcio, magnésio, potássio, diminuição do volume sanguíneo circulante, alteração do equilíbrio ácido-básico durante a diálise, níveis altos de paratormônio, alterações cardíacas prévias, níveis de pressão arterial e a concentração de norepinefrina plasmática elevada (21, 50, 51,52).

Observou-se diminuição na ocorrência de arritmias ventriculares durante a sessão de hemodiálise com o uso de carvedilol no dia 14 do estudo ($p = 0,02$) (tabela 2, figura 4), apesar de não podermos descartar a possibilidade de variabilidade em sua ocorrência durante outros períodos do dia. Tal efeito de diminuição na ocorrência de extra sístoles ventriculares durante a sessão de hemodiálise já foi constatado por Cice G et al(21), mas conseguimos detectar que a diminuição na ocorrência de arritmias no dia 14 ocorreu junto a diminuição do fenômeno de “spillover”, ou seja, a estabilização da concentração sérica de norepinefrina no dia 14, além da diminuição dos níveis pressóricos dos pacientes do estudo.

A diminuição na ocorrência de arritmias durante a medição realizada com holter durante a sessão de hemodiálise no dia 14 pode ser creditada a vários motivos, entre eles o fato do nível de norepinefrina guardar relação de proporção direta com a ocorrência de extra-sístole ventricular (21), e o efeito anti-arritmico dos beta bloqueadores se basear no fato desta droga inibir a ligação da norepinefrina com seu receptor celular, impedindo o aumento de metabolismo da célula, o que clinicamente, além do efeito anti-arritmico, causa diminuição da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica e da pressão arterial (53).

No presente estudo foi constatado que o nível médio de norepinefrina sérica no final da sessão de hemodiálise ocorrida no dia 14 não teve diferença estatística em relação ao seu nível inicial ($p = 0,81$) (tabela 10), com isto podemos concluir que, além do efeito de bloqueio de receptores alfa adrenérgicos do carvedilol, o bloqueio dos receptores beta dois pré sinápticos pode ter contribuído para a diminuição na ocorrência de arritmias ventriculares, uma vez que impediu a liberação de norepinefrina e conseqüentemente impediu o aumento na sua concentração sérica no final da sessão de hemodiálise no dia 14.

Como houve diminuição estatisticamente significativa nos níveis pressóricos em todas as medições após a introdução de carvedilol (tabela 7), tal fato também pode ter contribuído para a diminuição na ocorrência de extra-sístoles ventriculares, uma vez que a ocorrência destas e os níveis de pressão arterial guardam correlação direta (21, 50, 51).

Outra potencial ação antiarrítmica do carvedilol deriva da inibição da adenilato ciclase da membrana celular, o que impede a ativação da bomba de sódio/potássio e a migração de potássio do meio extra para o meio intracelular, atenuando o efeito de diminuição dos níveis de potássio decorrentes da hemodiálise com a conseqüente diminuição da ocorrência de extra-sístoles ventriculares observada no presente estudo.

Assim, com a estabilização dos níveis de potássio, não ocorre prolongamento da repolarização ventricular o que contribui para a diminuição da instabilidade elétrica e o não desencadeamento da arritmia ventricular (1,21).

Um outro fator a ser considerado é que apesar dos pacientes participantes do estudo serem assintomáticos do ponto de vista de doença isquêmica cardíaca, esta tem prevalência comprovadamente maior nesta população e o uso de carvedilol pode ter atenuado efeito isquêmico silencioso causando diminuição na ocorrência de extra-sístoles ventriculares (53,50).

Conclui-se então que a observação da diminuição na ocorrência de extra-sístoles junto à manutenção dos níveis de norepinefrina observadas no dia 14 do estudo acresce evidências a favor da hipótese de distúrbio simpático causando alteração do equilíbrio cardiovascular durante a realização de hemodiálise, que por sua vez foi atenuado pelo efeito modulador simpático do carvedilol.

Níveis de norepinefrina

A medição dos níveis de norepinefrina sérica em longo prazo com uso de doses maiores de carvedilol já demonstrou a manutenção dos níveis de norepinefrina e estabilidade de sua concentração (10, 54, 55, 56), devido ao efeito de tolerância à atividade alfa bloqueadora do carvedilol (56) ou ao bloqueio de receptores beta dois adrenérgicos pré-juncionais facilitadores da liberação de norepinefrina (4, 10).

Optamos então, de forma inédita em estudos clínicos, pela medição precoce dos níveis de norepinefrina sérica (14 dias) nos pacientes com irct após introdução de pequenas doses de carvedilol, tendo como objetivo testar efeito descrito por Kurz T (57), que, de forma experimental, descreveu resposta bifásica na concentração de norepinefrina, com seu aumento quando em uso de pequenas doses de carvedilol, e diminuição dos níveis de norepinefrina sérica em doses maiores.

Tal ocorrência, segundo este autor, se deu pela combinação de efeitos dos seus isômeros e pela diferença de bloqueio no receptor conforme sua concentração com conseqüente bloqueio parcial dos receptores ao se usar pequenas doses de carvedilol.

Durante o presente estudo, os níveis de norepinefrina sérica apresentaram-se com médias elevadas (normal = 40 a 268 pg/ml) em todos os momentos medidos (tabela 9, figura 7).

Estes valores observados corroboram a noção existente de que o paciente com irct tem aumento no seu tônus adrenérgico (21). Ocorreu

também heterogeneidade nos níveis de Norepinefrina sérica entre os participantes em um mesmo momento de coleta, fato já verificado em outras publicações. Esta variação pode ocorrer em decorrência do padrão heterogêneo de pacientes e doenças subjacentes dos participantes do estudo (23, 26, 58), não existe, portanto, um valor considerado normal para a população de pacientes em hemodiálise, apesar de haver a noção de esta população poder exibir médias maiores que a população em geral.

Ao analisarmos separadamente os valores médios de norepinefrina sérica nos quatro momentos em que foram coletados, verificamos que os dados referentes aos seus níveis antes da realização de hemodiálise são variáveis na literatura. Esta variação pode ocorrer pelos mais variados motivos, como por exemplo, alterações na metodologia adotada para a dosagem de norepinefrina sérica de cada publicação e pelos grupos de pacientes não serem homogêneos.

Porém ao analisarmos publicações referentes somente aos níveis de norepinefrina sérica e a sua correlação com a sessão de hemodiálise ou com a evolução clínica de pacientes com irct, pudemos observar médias de norepinefrina sérica antes da realização de hemodiálise semelhantes a do presente estudo (tabela 14).

A comparação das médias de norepinefrina sérica após a realização de hemodiálise com os dados já publicados na literatura torna-se mais auspiciosa, não só pelo padrão heterogêneo das condições em que

foram realizadas as coletas e as populações estudadas, como também pelo fato da norepinefrina ser substância extremamente lábil.

Esta característica faz com que a norepinefrina tenha vida média relativamente curta, pois sua liberação pelos grânulos citoplasmáticos para o meio extracelular cessa uma vez que termina o estímulo para a sua liberação, com isso, uma diferença em potencial na metodologia da coleta poderia justificar resultados ainda mais conflitantes que as coletas de norepinefrina sérica antes da hemodiálise. Uma vez que parece existir influência da hemodiálise nos níveis de norepinefrina sérica, dever-se-ia padronizar o tempo de coleta após o final da sessão de terapia dialítica a fim de se realizar comparações mais precisas. Se junta a isso o fato de subgrupos de pacientes poderem ter padrões de liberação de Norepinefrina diferentes como, por exemplo, os pacientes cronicamente hipotensos ou diabéticos (19,24). Também é possível que ocorra interferência da taxa de ultrafiltração utilizada durante a sessão de hemodiálise, no nível de Norepinefrina sérica e do sítio de coleta da amostra de sangue (linha de diálise arterial, linha de diálise venosa e punção venosa periférica), e estas diferirem nos estudos já publicados (22). Apesar dessas ressalvas, ao realizarmos a comparação dos valores de norepinefrina sérica após a sessão de hemodiálise de outras séries, podemos encontrar valores semelhantes aos obtidos no estudo (tabela13).

Tabela 13. Quadro comparativo de trabalhos que correlacionam níveis de norepinefrina e evolução na hemodiálise

Autor	Valor de Ne	Momento da coleta	n	População em hemodiálise
Yoshihara F e cols (60)	473pg/ml	Pré Hemodiálise	67	Portadores de doença cardiovascular
Mallamaci F e cols (59)	324pg/ml	Pré hemodiálise	9	Heterogênea
	825pg/ml	Após hemodiálise	9	Heterogênea
Grekas D(13)	260pg/ml	Pré hemodiálise	10	Hipertensos
	138pg/ml	Pré hemodiálise	10	Normotensos
	210pg/ml	Após hemodiálise	10	Hipertensos
	94,88pg/ml	Após hemodiálise	10	Normotensos
Zoccali C e cols(18)	2,92nmol/l	Pré hemodiálise	102	Heterogênea
Kurata C e cols(28)	3,19nmol/l	Pré hemodiálise	44	Heterogênea
Nakayama H e cols(24)	114pg/ml	Pré hemodiálise	22	Diabéticos
	232pg/ml	Pré hemodiálise	24	Não diabéticos
Heintz B e cols(23)	148pg/ml	Após hemodiálise	13	heterogênea
Elias AN e cols(22)	427pg/ml	Pré hemodiálise	11	heterogênea
	445pg/ml	Após hemodiálise	11	heterogênea
Zoccali C e cols (30)	3,12nmol/l	Pré hemodiálise	197	heterogênea

1nmol/l=84pg/ml

n= numero de pacientes participantes no trabalho

Ao compararmos as médias de norepinefrina obtidas entre si, não verificamos diferença no nível médio de norepinefrina sérica antes da sessão de hemodiálise com o uso de carvedilol em relação ao nível médio de norepinefrina sérica antes da sessão de hemodiálise com o uso de placebo, ($p=0,08$, figura 9). Tal ausência de diferença nos níveis de Ne sérica pode ser devido ao fato das baixas doses de carvedilol usadas não terem bloqueado os receptores alfa de modo a provocar vasodilatação suficiente a fim de estimular a liberação de norepinefrina por meio dos barorreceptores aórticos e carotídeos.

Na medição realizada no dia zero, houve aumento do nível médio de norepinefrina sérica após o término da sessão de hemodiálise (figura 8), indicando que pode ter havido influência da mesma, fato que encontra guarita em várias publicações referentes ao tema.

O aumento na concentração de substâncias vasoativas após a realização de hemodiálise pode ser influenciado por vários fatores relacionados a ela de forma concomitante, como por exemplo, a taxa de ultrafiltração da sessão, o contato com o sistema extra corpóreo, a alteração de temperatura e alterações de pressão arterial (59).

Porém ainda não foi identificado com exatidão qual o fator pertencente ao processo da realização de hemodiálise que é o maior determinante na sua variação (23, 26, 27, 59, 60).

Analisando o aumento nos níveis médios de norepinefrina sérica após a hemodiálise sem o uso de carvedilol (dia 0), poderíamos deduzir que tal aumento seria uma resposta adaptativa decorrente, por exemplo,

da realização de ultrafiltração durante a terapia dialítica, conforme já descrito por outros autores (19), porém quando do uso de carvedilol no dia 14, com taxas de ultrafiltração semelhantes (tabela 4), tal aumento não ocorreu e não houve nenhuma alteração na tolerância ao procedimento.

Isto nos leva a concluir que, na maioria dos pacientes, este aumento não seria essencial do ponto de vista adaptativo e sim reacional, contribuindo apenas para a piora no perfil de catecolaminas séricas do paciente com irct.

Assim, pôde ser demonstrado que, ao usar carvedilol, os pacientes participantes do estudo não apresentaram aumento no nível de norepinefrina após a sessão de hemodiálise.

Um possível mecanismo que pode explicar tal ausência de aumento encontra-se em publicações referentes ao aumento do nível de norepinefrina no seio coronário após estímulo mecânico ou farmacológico no coração, bem como observações em relação ao efeito do carvedilol, que ao bloquear receptores beta-adrenérgicos pré sinápticos, inibe a liberação da norepinefrina na fenda sináptica após estímulo farmacológico ou mecânico, tanto em cardiopatas (10, 56, 61), quanto em indivíduos sãos (36).

Outros estudos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em repouso, sugerem ação de modulação simpática do carvedilol evidenciada pela diminuição da frequência cardíaca e da concentração da norepinefrina no seio coronário (62, 63).

Pesquisas clínicas em pacientes cardiopatas com o uso de carvedilol indicam o seu efeito modulador da atividade simpática como um potencial fator contribuinte para a diminuição na mortalidade dos pacientes estudados (38,39) além de efeito favorável na mortalidade precoce (64) e na qualidade de vida (65).

Apesar da dificuldade de comparações dadas às características muito diferentes das populações estudadas em tais estudos e pelo predomínio de publicações abordando pacientes cardiopatas e não com ict, pode-se inferir que estes mecanismos fisiológicos de liberação de norepinefrina no plasma são comuns.

Com isso podemos explicar a variação da Ne no dia zero do estudo, uma vez que os pacientes, ao se submeterem à terapia dialítica, têm estímulo para a liberação de norepinefrina dos grânulos pré sinápticos através de eferências simpáticas aumentadas, que são características destes (15,16).

Por sua vez os receptores beta dois adrenérgicos responsáveis pela liberação de catecolaminas na fenda sináptica (figura 1), ao serem bloqueados pelo carvedilol no dia 14, como já foi demonstrado nos estudos com cardiopatas, poderiam inibir este aumento.

Assim o efeito de bloqueio dos receptores beta dois adrenérgicos pré sinápticos facilitadores da liberação de norepinefrina junto ao bloqueio parcial de receptores alfa adrenérgicos promovido pelo carvedilol, poderia explicar o achado da ausência de aumento nos níveis

de norepinefrina sérica após a realização de hemodiálise no dia 14 (quando do uso de carvedilol em baixas doses).

Este efeito modulador do sistema nervoso simpático sugere uma capacidade de atenuação dos efeitos da estimulação adrenérgica do paciente com insuficiência renal crônica terminal advindos da hemodiálise.

Resta saber se este efeito de melhora no perfil da norepinefrina sérica que os pacientes apresentaram no dia 14 do estudo pode ajudar a explicar a diminuição de mortalidade constatada pelo uso de carvedilol em longo prazo nos pacientes com irct (40) e se esta diminuição pode estar relacionada à diminuição na ocorrência de extra-sístoles ventriculares observada no estudo.

Urge, portanto, a necessidade de realização de estudos posteriores para melhor entendimento da modulação do sistema simpático do paciente com insuficiência renal crônica terminal em hemodiálise e sua interação com bloqueadores de receptores adrenérgicos.

Limitações do estudo

Número limitado de pacientes no estudo.

Os grupos estudados não foram idênticos.

Dificuldade para comparação das médias de norepinefrina sérica obtidas com os dados da literatura em virtude da heterogeneidade dos pacientes bem como de metodologia adotadas.

A população em estudo foi heterogênea e não foi possível o estudo de populações com características mais específicas tais como somente cardiopatas ou somente de diabéticos.

Conclusões

No presente estudo observou-se que:

- 1- A hemodiálise teve influência nos níveis de norepinefrina causando o seu aumento imediatamente após o término da sessão de hemodiálise durante o uso de placebo.
- 2- Durante o uso de carvedilol os pacientes não apresentaram aumento no nível de norepinefrina após a sessão de hemodiálise.
- 3- A manutenção dos níveis de norepinefrina sérica após o término da hemodiálise com o uso de carvedilol não foi acompanhado por alteração da tolerância e da sintomatologia clínica ao procedimento.
- 4- Houve diminuição da ocorrência de arritmias ventriculares durante a sessão de hemodiálise durante o uso de carvedilol.
- 5- O carvedilol causou diminuição do nível de pressão arterial média mesmo em pequenas doses.

ANEXO I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE.....

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :.....

SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO:.....CIDADE.....

.....

CEP:.....TELEFONE:DDD(... ..).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:..... Nº

..... APTO:

BAIRRO:

CIDADE:

CEP:

TELEFONE:DDD(.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISAEfeito do uso de Carvedilol no Sistema Nervoso Simpático de pacientes renais crônicos em Terapia Renal Substitutiva (Hemodiálise).

PESQUISADOR:João Isuk Suh

CARGO/FUNÇÃO: ...Medico..... INSCRIÇÃO
CONSELHO REGIONAL Nº85817

UNIDADE DO HCFMUSP:
.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA :Total estimado em 2 anos.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

O objetivo da pesquisa é verificar se a pessoa que faz Hemodiálise tem queixas como mal estar, fraqueza, tontura, náuseas e sonolência, mesmo sem alterações da Pressão Arterial e se existe aumento de uma substância no sangue, que é a Norepinefrina, quando a pessoa passa mal. Também é verificar se quando você tomar o remédio que vamos dar de graça, você se sentirá melhor ou se esta substância que é a Norepinefrina diminui no sangue ou não. Também iremos verificar se ocorrem batimentos anormais do coração (Arritmias) durante a hemodiálise com o uso de um Holter

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Uma vez aceito participar do estudo e verificado se o paciente não apresenta nada que possa fazer mal a ele (critérios de exclusão) e que ele pode participar do estudo (critérios de inclusão), os pacientes preencherão um questionário com várias perguntas sobre o que ele pode estar sentindo antes de usar o remédio, e novamente o mesmo questionário 7 dias após o uso da medicação e de novo, 14 dias após o início do uso do remédio. Também será coletado (por 2 vezes, no intervalo de 14 dias) uma amostra de sangue que será usado para sabermos qual a quantidade de Norepinefrina nele antes e depois do início da Hemodiálise o que pode causar a dor de uma picada de agulha 30x7 durante a coleta, Também iremos usar um Holter que é um aparelho parecido com uma caixa 15x5 cm que tem fios que colam na pele e medem o batimento cardíaco, parecido com um Eletrocardiograma, só que registra o batimento do coração por um tempo maior para verificarmos se ocorreram batimentos cardíacos alterados durante a sessão de Hemodiálise e se o uso da medicação diminuiu estes batimentos.

3. desconfortos e riscos esperados

A dor de uma picada de agulha 30x7 durante a coleta de sangue 2 vezes no intervalo de 14 dias, diminuição da pressão arterial com o uso do remédio

4. benefícios que poderão ser obtidos

Melhor controle da Pressão Arterial.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não existem

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

SIM

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

SIM

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

SIM

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

SIM

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

SIM

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Nome: João Isuk Suh

Telefone: 68295133

Endereço: Hospital Estadual Mario Covas

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal
do pesquisador

assinatura

(carimbo ou nome Legível)

ANEXO II

Questionário

Identificação

Ficha: _____ N prontuário: _____ Sexo: (M) (F) Idade: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Raça: (1) branca (2) negra (3) parda (4) amarela

Profissão: (1) serviços (2) indústria (3) agrícola (4) do lar (5) estudante
(6) aposentado (7) desempregado (8) não informado.

Escolaridade: (1) não alfabetizado (2) alfabetizado

Hábitos: (1) fumante (2) etilista (3) uso de drogas ilícitas

Medicação em uso:

Anti hipertensivos-

Medicação de alto custo-

Hipoglicemiante-

Suplemento vitamínico-

Anti agregante plaquetário-

Outros-

Tempo de uso:

(1) 0 a 5 anos (2) 5 a 10 anos (3) >10 anos

Doenças associadas

(1) HAS (2) DM insulino dependente (3) DM insulino independente (4) LES

(4) Insuficiência Coronária (5) Insuficiência Cardíaca Congestiva

(6) Insuficiência Arterial (7) AVC (8) Dislipidemia (9) DPOC (10) Outras

Tempo de uso

(1) 6 a 12 meses (2) 1 a 2 anos (3) 2 a 5 anos (4) >5 anos

Etiologia

(1) HAS (2) DM (3) Glomerulonefrite (4) Nefrite túbulo intersticial

(5) Obstrutiva (6) Rim policístico

Critérios de Inclusão:

() Hemodiálise > 6 meses

- Acesso adequado para hemodiálise
- KT/V de Uréia > 1,2 em 3 de 4 medidas
- Hemoglobina acima de 10mg/dl
- Ausência de infecção
- Consentimento livre e esclarecido

Critérios de Exclusão:

- Não preenchimento de todos os critérios acima
- Insuficiência Hepática severa
- Uso atual de Beta bloqueador
- Internação durante o período de estudo
- Doença ativa aguda
- Doença Crônica Descompensada

Questionário

Dor sim não

Local: Cabeça Tórax Abdomen Membros

Frequência: Pós hemodiálise Pré hemodiálise Durante hemodiálise

Duração: <30min >30min

Fraqueza: ausente pouca muita

pós hemodiálise pré hemodiálise durante hemodiálise

Apetite: normal pouco muito

pós hemodiálise pré hemodiálise durante hemodiálise

Náuseas: pós hemodiálise pré hemodiálise durante hemodiálise

Tontura: pós hemodiálise pré hemodiálise durante hemodiálise

Vômitos: pós hemodiálise pré hemodiálise durante hemodiálise

Palpitação(batedeira): pós hemodiálise pré hemodiálise durante hemodiálise

Sudorese: pós hemodiálise pré hemodiálise durante hemodiálise

Desmaio: pós hemodiálise pré hemodiálise durante hemodiálise

Falta de ar: pós hemodiálise pré hemodiálise durante hemodiálise

Câimbras: pós hemodiálise pré hemodiálise durante hemodiálise

Outras:

ANEXO III

Cronograma do estudo

Dia 0: Preenchimento do questionário

Início do uso de Placebo

Uso de Holter durante Hemodiálise

Coleta de sangue antes e após hemodiálise

Dia 1 a 6: Uso de Placebo monitorado

Dia 7: Início do uso de Carvedilol 3,125mg duas vezes ao dia

Preenchimento do questionário

Dia 8 a 10: Uso de Carvedilol 3,125mg duas vezes ao dia

Dia 11 e 12: Uso de Carvedilol 6,25mg duas vezes ao dia

Dia 13: Uso de Carvedilol 6,25mg pela manhã e 9,375mg à noite

Dia 14: Uso de Carvedilol 9,375mg duas vezes ao dia

Preenchimento do questionário

Uso de Holter durante Hemodiálise

Coleta de sangue antes e após hemodiálise

Encerramento do estudo

Bibliografia

1. Choque circulatório e Fisiologia de seu tratamento. In Guyton AC, editor. Tratado de Fisiologia Médica. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara;1986. p.262-69.
2. Landsberg L, Young JB. Catecolaminas e Medula Adrenal. In Wilson JD, Foster DW, editores. Tratado de Endocrinologia. 7ed. São Paulo: Manole LTDA; 1988. vol2:1113-1204.
3. Newton GE, Parker JD. Acute effects of β 1-Selective and Nonselective β - Adrenergic Receptor Blockade on Cardiac Sympathetic activity in Congestive Heart Failure. Circulation. 1996; 94:353-358.
4. Bristow MR. β - Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation. 2000; 101:558-569.
5. Vincent HH, Man In't Veld AJ, Boomsma F, Wenting GJ, Schalekamp MADH. Elevated plasma noradrenaline in response to beta adrenoreceptor stimulation in man. Br J Pharmac. 1982; 13:717-721.

6. Chang PC, Grossman E, Kopin IJ, Goldstein DS. On the existence of functional beta adrenoreceptors on vascular sympathetic nerve endings in the human forearm. *J Hypertens.* 1994; 12:681-690.
7. Persson B, Anderson OK, Hjemdahl P, Wysocki M, Agerwall S, Wallin G. Adrenaline infusion in man increases muscle sympathetic nerve activity and noradrenaline overflow to plasma. *J Hypertens.* 1989; 7:747-756.
8. Hooffman BB, LefkowitzRJ. Catecolaminas, Drogas simpatomiméticas e Antagonistas de receptor adrenérgico. In Hardman JG, Goodman Gilman, Limbird LE, editores. *A base Farmacológica da terapêutica.* McGraw-Hill; 1996. p. 146-182.
9. Reiken S, Wehrens XHT, Vest JA, Barbone A, Klotz S, Mancini D, Burkhoff D, Marks AR. Beta blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation.* 2003; 107: 2459-2466.
10. Azevedo ER, Kubo T, Mak S, Al-Hesayen A, Schofield A, Allan R, et al.. Nonselective versus selective beta-adrenergic receptor blockade in congestive heart failure, Differential effects on sympathetic activity. *Circulation.* 2001; 104(18): 2194-9.

11. Chizzola PR. Efeito do antagonismo do receptor beta adrenérgico no remodelamento autonômico simpático cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.
12. Joles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension*. 2004; 43(4):699-706.
13. Grekas D, Kalevrosoglou I, Karamouzis M, Geropoulou E, Kabouris H, Tourkantonis A. Effect of sympathetic and plasma renin activity on hemodialysis hypertension. *Clinical Nephrology*. 2001. 55 (2):115-120.
14. Blankestijin PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:1354-57.
15. Boero R, Pignataro A, Ferro M, Quarello F. Sympathetic nervous system and chronic renal failure. *Clin Exp Hypertens*. 2001 Jan-Feb; 23(1-2): 69-75.
16. Converse RL Jr, Jacobson TN, Toto RD, Jost CM, Consentino F, Fouad Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients

with chronic renal failure. N Engl J Med. 1992 Dec 31, 327(27):1912-8.

17. Almeida DR, Diniz RVZ, Carvalho ACC. Benefícios potenciais de novos agentes bloqueadores de sistemas neuro humorais. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2004; 1:116-26.
18. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma Norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end stage renal disease. Circulation. 2002 ;105(11):1354-9.
19. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Complicações durante a Hemodiálise. in Daugirdas JT editor. Manual de Diálise. 3ed. Guanabara: Rio de Janeiro; 2003. p151-72.
20. Cases A, Coll E. Chronic Hypotension in the dialysis patient. J Nephrol. 2002 Jul-Aug;15(4):331-5.
21. Cice G, Tagliamare E, Ferrara L, Di Benedetto A, Iacono A. Aritmie ventricolare complesse e carvedilolo: efficacia in pazienti uremici emodializzati. Cardiologia. 1998 Jun;43(6):597-60.

22. Elias An, Vaziri ND, Masky M. Plasma Norepinephrine, Epinephrine, and Dopamine levels in End Stage Renal Disease. Effect of Hemodialysis. Arch Intern Med. 1985 Jun; 145(6): 1013-5.
23. Heintz B, Reiners K, Gladziwa U, Kirsten R, Nelson K, Wieland D, et al. Response of vasoactive substances to reduction of blood volume during hemodialysis in hypotensive patients. Clin nephrol. 1993 Apr;39(4):198-204.
24. Nakayama H, Inagaki M, Ito S, Gotoh Y, Oguchi K. Measurement of Catecholamine metabolites: Assessment of Autonomic Impairment in Diabetic Patients Treated by hemodialysis. Nephron. 2000 Nov; 86(3):409-10.
25. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an up date. Am J Kidney Dis. 2001 Oct;28(4 Suppl 4):S11-7.
26. Heintz B, konigs F, Dakshinamurty KV, Kierdorf H, Gladziwa U, Kirsten R, et al. Response of vasoactive substances to intermitent ultrafiltration in normotensive hemodialysis patients. Nephron. 199;65:266-72.
27. Daul AE, Wang XL, Michel MC, Brode OE. Arterial hypotension in chronic hemodialyzed patients. Kidney Int. 1987 Nov;32(5):728-35.

28. Kurata C, Uehara A, Sugi T, Ishikawa A, Fujita K, Yonemura K, et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron*. 2000 Apr;84(4):312-9.
29. Eknoyan G. On the epidemic of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease and progressive renal failure: a first step to improve the outcomes. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32 :S1-S4.
30. Zocali C, Mallamaci F, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, et al. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end stage renal disease. *Hypertension*. 2002 Jul; 40(1):41-6.
31. Mctavish D, Campoli-Richards D, Sorkin EM. Carvedilol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1993 45(2):232-58.
32. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2007-18.
33. Klein L, OConnor CM, Gattis WA, Zampino M, de Luca L, Vitarelli A, et al. Pharmacologic therapy for patients with chronic heart failure and reduced systolic function: review of trials and practical considerations. *Am J Cardiol*. 2003 May; 91(9A); 18F-40F.

34. Masumura H, Miki S, Kaifu Y, Kitajima W, Abe Y. Pharmacokinetics and efficacy of Carvedilol in hypertensive patients with chronic renal failure and hemodialysis patients. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1992 19(Suppl. 1):S102-07.
35. Deetjen A, Heidland A, Pangerl A, Meyer-Sabellek W, Schaefer RM. Antihypertensive treatment with a vasodilating beta-blocker, Carvedilol, in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1995 Jan;43(1):47-52.
36. Herman RB, Jesudason PJ, Mustafa AM, Husain R, Choy AMJ, Lang CC. Differential effects of Carvedilol and Atenolol on plasma noradrenaline during exercise in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:134-38.
37. Hansen O, Johansson BW, Nilsson Ehle P, Eklund B, Ohlsson I, Palenmark E, et al. Effects of Carvedilol on the metabolic, hemodynamic and electrocardiographic responses to increased plasma epinephrine in normal subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994 Dec;24(60):853-9.

38. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Lenarda AD, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of Carvedilol and Metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 362:7-13.
39. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *New Engl J Med*. 2001; 344:1651-58.
40. Cice G, Ferrara L, DAndrea A, Dllsa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41 (9): 1438-1444.
41. Cledwin LD, Stephen GM. Routine determination of plasma catecholamines using reverse-phase, ion-pair high performance liquid chromatography with electroquemical detection. *J Cromatography*. 1982;231:41-51.
42. Bouloux P, Perrett D and Besser GM. Methodological considerations in the determination of plasma catecholamines by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Ann. Clin. Biochem.* . 1985;22:194-203.

43. Dutton J, Hodgkinson AJ, Hutchinson G, Roberts NB. Evaluation of a new method for the analysis of free catecholamines in plasma using automated sample trace enrichment with dialysis and High performance liquid chromatography. Clin Chem. 1999 Mar;45(3):394-9.
44. Draibe S, Cendoroglo M. Epidemiologia da Insuficiência Renal Crônica no Brasil. International Braz J Urol. 2004; 29 Suppl 2:3-6.
45. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Iaina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. Cur Opin Nephrol Hypertens. 2004; 13(2):163-170.
46. Bostrom H. Placebo-the forgotten drug. Scand J Work Environ Health. 1997; 23 Suppl 3:53-7.
47. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression. JAMA. 2002; 287:1840-47.
48. Sauro MD, Greenberg RP. Endogenous opiates and the placebo effect: a meta-analytic review. J Psychosom Res. 2005; 58(2):115-20.

49. Gehr TWB, Tenero DM, Boyle DA, Qian Y, Sica DA, Shusterman NH. The pharmacokinetics of carvedilol and its metabolites after single and multiple dose oral administration in patients with hypertension and renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 55: 269-277.
50. Meier P, Vogt P, Blanc E. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in end stage renal disease patients on chronic hemodialysis. *Nephron.* 2001; 87: 199-214.
51. Erem C, Kulan K, Tuncer C, Bostan M, Mocan Z, Komsuoglu B. Cardiac Arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Cardiologica.* 1997; 52(1):25-36.
52. Kimura K, Tabei K, Asano Y, Hosoda S. Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients - A study of incidence and contributory factors. *Nephron.* 1989;53:201-7.
53. American Heart Association. *Suporte Avançado de Vida em Cardiologia.* 1997.
54. Hryniewicz K, Androne AS, Hudaihed A, Katz SD. Partial reversal of cachexia by beta-adrenergic receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2003;9(6):464-8.

55. Castro P, Perez O, Grieg D, Diaz Araya G, Moraga F, Chiong M, et al. Effects of Carvedilol on functional capacity, left ventricular function, catecholamines and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Nov;57(11):10053-58.
56. Hryniewicz K, Androne AS, Hudaihed A, Katz SD. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on regional vascular responses to adrenergic stimuli in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2003; 108: 971-76.
57. Kurz T, Richardt D, Gorge B, Hartmann F, Tölg R, Katus HA, Richardt G. Differential effects of Carvedilol on Norepinephrine release in normoxic and ischemic heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2000; 36:96-100.
58. Cuhe JL, Prinsean J, Selz F, Ruget G, Baglin A. Plasma free, sulfo and glucuro conjugated catecholamines in uremic patients. *Kidney int*. 1986; 30(4): 566-72.
59. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Cutrupi S, Triepi G, Postorino M. Plasma adrenomedullin during acute changes in intravascular volume in hemodialysis patients. *Kidney International*. 1998; 54: 1697-1703.

60. Yoshirara F, Horio T, Nakamura S, Yoshii M, Chinami O, Nakahama H, Inenaga T, Kangawa K, Kawano Y. Adrenomedullin reflects cardiac dysfunction, excessive blood volume, and inflammation in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2005; 68: 1355-1363.
61. Kubo T, Parker JD, Azevedo ER, Atchison DJ, Newton GE, Picton P, Floras JS. Vagal heart rate responses to chronic beta blockade in human heart failure relate to cardiac Norepinephrine spillover. *The European J of Heart Failure*. 2005; 7:878-881.
62. Bullinga JR, Alharethi R, Schram MS, Bristow MR, Gilbert EM. Changes in heart rate variability are correlated to hemodynamic improvement with chronic Carvedilol therapy in heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2005; 11:693-99.
63. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation*. 1996; 94: 2817-2825.
64. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, et al. Effects of initiating Carvedilol in patients with severe

chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *Jama*. 2003; 289 (6): 712-8.

65. Cleland JG, Charlesworth A, Lubsen J, Swedberg K, Remme WJ, Erhardt L, et al. A comparison of the effects of Carvedilol and metoprolol on well being, morbidity and mortality (the “patient journey”) in patients with heart failure: a report from the Carvedilol or Metoprolol European trial (COMET). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(8): 1612-4.