

Avaliação preliminar da relação entre pressão arterial e pressão intracraniana em pacientes de diferentes estágios da doença renal crônica

Preliminary assessment of the relationship between blood pressure and intracranial pressure in patients with different stages of chronic kidney disease

Evaluación preliminar de la relación entre la presión arterial y la presión intracraneal en pacientes con diferentes estadios de enfermedad renal crónica

Recebido: 30/05/2022 | Revisado: 11/06/2022 | Aceito: 12/06/2022 | Publicado: 24/06/2022

Edimara Rafaelli Balzer

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-9958>
State University of Ponta Grossa, Brazil
E-mail: edimara_1199@hotmail.com

Mariana Schechtel Koch

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-5987>
State University of Ponta Grossa, Brazil
E-mail: mari_koch92@hotmail.com

Bianca Drewnowski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-9387>
State University of Ponta Grossa, Brazil
E-mail: biancadrewnowski@gmail.com

Fábio André dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0347-0270>
State University of Ponta Grossa, Brazil
E-mail: fasantos@uepg.br

Gilberto Baroni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-2181>
State University of Ponta Grossa, Brazil
E-mail: gbaroninefro@gmail.com

Adriana Fatima Menegat Schuinski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0772-6846>
State University of Ponta Grossa, Brazil
E-mail: adrimenegat_@hotmail.com

José Carlos Rebuglio Velloso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4747-9197>
State University of Ponta Grossa, Brazil
E-mail: vellosajcr@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Verificar se há perturbação da autorregulação da complacência intracraniana em pacientes com doença renal crônica (DRC), quando estes apresentam alteração de pressão arterial (PA). **Metodologia:** Foram realizadas monitorizações da pressão intracraniana (PIC) em pacientes renais crônicos por meio de um sensor não invasivo, desenvolvido pela empresa Brain4care®. Os dados dos pacientes monitorizados foram analisados estatisticamente e testou-se a correlação entre os parâmetros de PIC com pressão arterial (PA) e batimentos por minuto (BPM), correlação entre a filtração glomerular com PA e BPM, e comparação entre os grupos DRC em relação à PA, BPM e PIC. **Resultados:** Não se observou diferença entre os estágios da DRC, e não houve correlação entre a PIC (razão P2/P1 e TTP) e a PA. Entretanto, houve forte correlação entre as pressões sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e os parâmetros da PIC. **Conclusão:** Como houve forte correlação entre as pressões sistólica e diastólica e os parâmetros da PIC, há indício de prejuízo na complacência intracraniana destes pacientes, evidenciando que o portador da DRC tem sua homeostasia prejudicada quando em presença HAS.

Palavras-chave: Autorregulação; Taxa de filtração glomerular; Volume sanguíneo cerebral.

Abstract

Objective: To verify if there is a disturbance in the autoregulation of intracranial compliance in patients with chronic kidney disease (CKD), when they have altered blood pressure (BP). **Methodology:** Intracranial pressure (ICP) monitoring was performed in patients with chronic kidney disease using a non-invasive sensor, developed by the company Brain4care®. Data from monitored patients were statistically analyzed and the correlation between ICP parameters with blood pressure (BP) and beats per minute (BPM), correlation between glomerular filtration with BP and BPM, and comparison between CKD groups in relation to BP, BPM and PIC. **Results:** There was no difference

between the stages of CKD, and there was no correlation between ICP (ratio P2/P1 and TTP) and BP. However, there was a strong correlation between systolic (SBP) and diastolic (SBD) pressures and ICP parameters. Conclusion: As there was a strong correlation between systolic and diastolic pressures and ICP parameters, there's evidence of impairment in intracranial compliance in these patients, showing that CKD patients have their homeostasis impaired in the presence of SAH.

Keywords: Self-regulation; Glomerular filtration rate; Cerebral blood volume.

Resumen

Objetivo: Verificar si existe alteración en la autorregulación de la distensibilidad intracraneal en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), cuando presentan alteración de la presión arterial (PA). Metodología: Se realizó monitoreo de la presión intracraneal (PIC) en pacientes con enfermedad renal crónica mediante un sensor no invasivo, desarrollado por la empresa Brain4care®. Los datos de los pacientes monitorizados fueron analizados estadísticamente y la correlación entre los parámetros de PIC con la presión arterial (PA) y los latidos por minuto (LPM), la correlación entre la filtración glomerular con BP y BPM, y la comparación entre los grupos de ERC en relación con BP, BPM y PIC. Resultados: No hubo diferencia entre los estadios de la ERC, y no hubo correlación entre la PIC (relación P2/P1 y TTP) y la PA. Sin embargo, hubo una fuerte correlación entre las presiones sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y los parámetros de la PIC. Conclusión: Como hubo una fuerte correlación entre las presiones sistólica y diastólica y los parámetros de la PIC, hay evidencia de deterioro en la distensibilidad intracraneal de estos pacientes, lo que demuestra que los pacientes con ERC tienen su homeostasis alterada en presencia de HSA.

Palabras clave: Autorregulación; Tasa de filtración glomerular; Volumen sanguíneo cerebral.

1. Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a consequência de uma série de fatores, e se caracteriza pela elevação e manutenção dos níveis altos de pressão arterial (PA) que cursa frequentemente com alterações na função e/ou estrutura dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos (SBC et al., 2010). A HAS, juntamente com o diabetes, é uma das principais causas da doença renal crônica (DRC) (Hall, et al., 2003). Por definição, a DRC é estabelecida na presença de três fatores: um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); um componente funcional (baseado na taxa de filtração glomerular - TFG) e um componente temporal. Desta forma, é considerado portador de DRC qualquer indivíduo que, independentemente da causa, apresente TFG <60 mL/min/1,73m² ou a TFG >60 mL/min/1,73m² associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso, presente há pelo menos três meses (Abreu, 2019). Com base nesta definição, foi definida a classificação por estágios para a DRC, apresentada na Tabela 1 (NKF, 2002).

Tabela 1. Classificação dos estágios da doença renal crônica.

Estágio da DRC	Função renal	TFG (ml/min/1,73m ²)
0	Grupos de risco com a função renal normal	>90
1	Lesão renal de qualquer espécie, com função preservada. Pacientes com fatores de risco	>90
2	Lesão renal com insuficiência renal leve	60-89
3	Lesão renal com insuficiência renal moderada	30-59
4	Lesão renal com insuficiência renal severa	15-29
5	Lesão renal com insuficiência renal terminal ou dialítica	<15

Fonte: Adaptado de Cadernos de Atenção Básica - n.º 14 Série A. Normas e Manuais Técnicos Brasília - DF 2006 p. 24.

A DRC se caracteriza por um conjunto de distúrbios que afetam os rins tanto na sua estrutura quando na sua função (Levey & Coresh, 2011), e foi designada como um problema mundial de saúde pública, em que a importância de ser tratada desde seus estágios iniciais foi reconhecida (Hall, et al., 2003).

A HAS aparece constantemente nos casos de DRC, porque, além de constituir uma das causas mais importantes para a ocorrência e o desenvolvimento da doença, a HAS é uma consequência da DRC, ou seja, uma pode ser causada pela outra (Agarwal & Andersen, 2005). A HAS e a DRC são estados fisiopatológicos intimamente ligados, de modo que a HAS sustentada pode levar ao agravamento da função renal e o comprometimento da função renal pode, inversamente, levar ao agravamento do controle da PA (Ku et al., 2019). A fisiopatologia da HAS na DRC é complexa e é uma seqüela de diversos fatores como redução da massa de néfrons, retenção de sódio aumentada e expansão do volume extracelular, sistema nervoso simpático hiperativo, ativação de hormônios, especialmente, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e disfunção endotelial (Simões e Silva & Flynn, 2012).

O descontrole hipertensivo pode levar à morbidade e mortalidade cardiovascular, além de, acelerar a progressão para doença renal em estágio terminal. Embora o controle intensivo da PA não tenha demonstrado em ensaios clínicos retardar a progressão da DRC, o controle rigoroso da PA é muito importante para que a progressão da DRC seja ao menos minimizada, além de diminuir o risco da doença cardiovascular (Izzo et al., 2000).

A DRC está associada ao aumento da atividade do SRAA. Há redução do fluxo sanguíneo nos capilares dos glomérulos esclerosados. Como resultado desse fluxo sanguíneo reduzido, os glomérulos nessas regiões aumentam a secreção de renina, aumentando assim os níveis circulantes de angiotensina II. A angiotensina II tem efeito vasoconstritor direto, o que faz aumentar a resistência vascular sistêmica e a PA (Ku et al., 2019).

A angiotensina II também promove a reabsorção de sódio no túbulo proximal e (por meio da aldosterona) no ducto coletor. Além disso, a perda líquida da TFG geral prejudica a excreção de sódio, o que também leva à retenção deste eletrólito. A retenção de sódio causa HAS por meio de mecanismos dependentes e independentes do volume. O excesso de volume extracelular leva ao aumento da perfusão dos tecidos periféricos, o que estimula a vasoconstrição, aumenta a resistência vascular periférica e, portanto, aumenta a PA. Os mecanismos independentes de volume incluem aumento da rigidez vascular e aumento do fluxo simpático central (uma seqüela direta do aumento do sódio extracelular) (Rodriguez-Iturbe et al., 2007).

A hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS) na DRC estimula a produção de renina pelas células justaglomerulares renais. Além da ativação do SNS por retenção de sódio, a isquemia renal também leva à excitação do nervo aferente renal por meio da adenosina. Finalmente, estudos experimentais e clínicos sugerem que os níveis de angiotensina II (que são mais elevados em pacientes com DRC, conforme detalhado acima) estimulam diretamente a atividade do SNS (Neumann et al., 2004).

Disfunção endotelial (incluindo produção de óxido nítrico prejudicada), estresse oxidativo e níveis elevados de endotelina também estão implicados na patogênese da HAS em pacientes com DRC (Salzer et al., 2008).

Vários fatores relacionados às complicações da DRC também podem contribuir para a alta prevalência de HAS entre pacientes com DRC e, embora a DRC contribua para o desenvolvimento da HAS, a HAS também é um fator importante na progressão da DRC (Ku et al., 2019). Normalmente, as alças capilares glomerulares são protegidas das pressões arteriais sistêmicas elevadas por um processo denominado autorregulação. Mudanças no calibre da arteríola aferente em resposta à pressão sistêmica (reflexo miogênico) e liberação de cloreto de sódio para a mácula densa (*feedback* tubuloglomerular) fazem parte do processo autorregulatório que ajuda a manter a pressão intraglomerular e, portanto, a TFG. No entanto, em pacientes hipertensos, as pressões arteriais sistêmicas cronicamente elevadas causam remodelamento da arteríola aferente e reduzem sua capacidade de contrair e dilatar. Com o tempo, as pressões arteriais sistêmicas elevadas transmitidas ao rim levam à hipertensão glomerular, nefrosclerose e perda progressiva da função renal (Salzer et al., 2008).

No estudo de Rickli et al. (2021) foi relatado que parte dos pacientes portadores de DRC no estágio final submetidos à hemodiálise, apresentaram alteração na pressão intracraniana (PIC) antes da realização do procedimento. A relação entre o conteúdo da caixa intracraniana e o seu volume determina a PIC (Carlotti Jr et al., 1998). A onda da PIC apresenta morfologia

própria e é dividida em três picos: o pico (P1) resulta da transmissão do pulso de onda arterial para o plexo coroide, o pico (P2) é determinado pela complacência cerebral, e o pico (P3) está relacionado ao fechamento cardíaco da válvula aórtica. Fisiologicamente, estes picos são decrescentes, mas quando existe uma complacência intracraniana inadequada, apresentam-se picos P2 aumentados, elevando a razão P2/P1 (Adams et al., 2010).

Segundo Stefanits et al. (2019) a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é a capacidade da vasculatura do cérebro em manter estável o fluxo sanguíneo cerebral apesar de mudanças na pressão de perfusão cerebral (PPC). A PPC é calculada pela diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a PIC (Carlotti Jr et al., 1998). Quando a autorregulação está intacta, um aumento da pressão arterial (PA) produz vasoconstrição, diminuição do volume sanguíneo cerebral e diminuição da PIC. Já, quando há uma diminuição da PA, os efeitos são contrários, em busca de manter a PPC fisiológica. Entretanto, quando esse mecanismo sofre alguma perturbação, os aumentos da PA são transmitidos para o compartimento intracraniano, aumentando a PIC (Stefanits et al., 2019).

A morfologia de ondas da PIC se divide basicamente em duas situações: forma de onda normal ($P1 > P2$) e forma de onda anormal ($P2 > P1$). A razão P2/P1 é relação entre as amplitudes dos picos P2 e P1; TTP se trata do tempo para atingir o pico, definido como o tempo, desde o início do pulso, no qual a forma de onda PIC atinge seu pico mais alto (Harary et al., 2018). É importante observar que a PIC média é uma média de tempo da forma de onda ou uma medida em mmHg. A PIC elevada também afeta as características da sua forma de onda. Por exemplo, um aumento nas amplitudes dos três picos indica um aumento da PIC; uma redução na amplitude de P1 sugere diminuição da perfusão cerebral; e um aumento em P2 indica perda de complacência cerebral. A fusão dos picos P1, P2 e P3 em associação com alta amplitude média é um indicador de perda de autorregulação cerebrovascular e prejuízo de perfusão cerebral (Czosnyka & Pickard, 2004).

Na maioria dos hospitais, para a monitorização da PIC, atualmente, ainda se utilizam sensores que são introduzidos no interior do cérebro do paciente em um processo cirúrgico (Morgado, 2011), podendo ser monitorizada por via intraventricular, subaracnóideia e extra dural. Embora a monitoração invasiva da PIC forneça informações importantes, estes procedimentos são um risco em potencial ao paciente (Cangussú, 2006). Novas tecnologias vêm sendo desenvolvidas e avaliadas para procedimentos com menor infecção ou outras taxas de complicação, mas com um custo muito maior e incapacidade de recalibração e ajustes após implante. Um outro obstáculo dos métodos convencionais é o fato de medirem a PIC localizada, porém, são feitas presunções de que a PIC obtida neste método se reflete por todo o cérebro (Steiner & Andrews, 2006). A monitorização ideal é aquela em que o resultado seja confiável, preciso, com baixo custo e que cause mínima morbidade ao paciente, porém, todas as técnicas invasivas da atualidade trazem um dano (mesmo mínimo) ao paciente (Morgado, 2011). Devido a todos esses inconvenientes, são muitas as iniciativas para desenvolver equipamentos não invasivos para o monitoramento da PIC.

A doutrina Monro-Kellie afirma que após o fechamento das fontanelas depois do nascimento, o volume dentro do crânio permanece constante em todos os momentos, que não há deformação do crânio causada por mudanças de PIC e que o crânio é um compartimento não expansível, portanto, o volume total de seu conteúdo permanece constante (Monro, 1783; Kellie, 1824; Cushing, 1926). Qualquer aumento de seus componentes como o sangue, o líquido cérebro-espinhal e parênquima cerebral faria com que outro diminuísse como mecanismo compensatório; do contrário, o valor de PIC aumentaria (Carlotti et al., 1998; Czosnyka & Pickard, 2004). No entanto, as questões decorrentes desta afirmação criaram novos estudos no campo do monitoramento de PIC. Para elaboração de um sistema de monitorização não invasivo da PIC, comprovou-se que os crânios apresentam sim alterações volumétricas, como consequência de variações pressóricas (Mascarenhas et al., 2012). A partir deste estudo, se tornou possível medir a complacência intracraniana a partir da morfologia das ondas e não somente pelos valores de pressão em mmHg, como nos métodos invasivos. Isto porque as variáveis sangue, fluido e parênquima cerebral causam aumento da pressão e mudanças nas dimensões cranianas (Czosnyka & Pickard, 2004).

Na tecnologia desenvolvida pela empresa Brain4care®, o monitoramento responde prontamente às variações da PIC, com aumentos ou diminuições, sem atrasos ou rebotes, confirmando assim que não ocorre histerese óssea (isto é, a tendência de um sistema de preservar uma deformação efetuada por um estímulo) (Vilela et al., 2016). Assim, as deformações micrométricas dos ossos do crânio que são causadas e se correlacionam linearmente com as mudanças na PIC podem ser detectadas.

O método não invasivo desenvolvido pela startup Brain4care® consiste de um sistema acoplado a uma faixa, e um sensor que é mantido em contato com a cabeça do paciente, e permite analisar as pequenas deformações da superfície do crânio, causadas por variações na pressão interna do crânio, apontando ondas de morfologias normais ou não (Moraes & Sampaio, 2021). No estágio atual de desenvolvimento, o dispositivo não exibe valores de pressão calibrados em mmHg, mas pode fornecer informações contínuas e em tempo real sobre a forma de onda de PIC e, conseqüentemente, a complacência cerebral. As informações mostram grande semelhança com as curvas obtidas por meio de métodos invasivos, comparando com o método não invasivo Brain4care®.

2. Metodologia

Esta pesquisa, de caráter observacional quantitativa (Fontelles et al., 2009), com aprovação do comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa, parecer 4.039.453, foi realizada com voluntários do Centro de Terapia Renal Substitutiva, da Santa Casa de Misericórdia, em Ponta Grossa/PR, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, feito em duas vias. Foram monitorizados 80 pacientes no período entre novembro de 2019 e agosto de 2021, mas destes, foi possível analisar o total de 76, em virtude de algumas dificuldades, como: falta de informações laboratoriais, não permitindo classificar o estágio da DRC do paciente; monitorizações que não deram certo, por conta de o paciente estar agitado e não permitir a gravação correta das ondas de PIC. Os monitoramentos foram feitos utilizando o sensor não invasivo desenvolvido pela empresa Brain4care®. Antes da consulta ambulatorial de nefrologia, os pacientes foram acolhidos numa sala onde se dava início ao procedimento, explicando a pesquisa desenvolvida pelas pesquisadoras, bem como seu intuito. Foi aplicado um questionário, por meio do qual obteve-se informações gerais sobre o voluntário da pesquisa. Após a conclusão do questionário, foi feita a aferição da PA com monitor de pulso devidamente calibrado e higienizado. Em seguida, para o monitoramento da PIC, escolhia-se a faixa (previamente higienizada com álcool 70% e algodão) de tamanho mais adequado para a cabeça do paciente e colocava-se o sensor externamente. A monitorização iniciava quando se achava o sinal das ondas da PIC, que possuem uma morfologia padrão. Achado o sinal, monitorava-se e gravava-se essas ondas durante cinco minutos. Os arquivos foram salvos na memória do equipamento e posteriormente analisados a partir de uma ferramenta desenvolvida pela empresa fornecedora do equipamento. Após essas medições, realizou-se uma relação dos pacientes monitorizados juntamente com seus aspectos individuais, clínicos, incluindo nesses dados: exames laboratoriais, valores de PA, *time to peak* (TTP) e razão P2/P1. Após a compilação dos dados, foram realizadas análises estatísticas dos valores obtidos para os parâmetros morfológicos de onda da PIC e relacionados com a pressão arterial do paciente no momento da monitorização, buscando uma possível correlação (Correlação de Pearson para P2/P1 x PA média; P2/P1 x PAS; P2/P1 x PAD). Destaca-se que, para este projeto, as pesquisadoras obedeceram a todas as normas de segurança vigentes, garantindo a saúde e integridade das mesmas e dos pacientes em estudo.

Os dados dos pacientes foram agrupados de acordo com o estágio da DRC, a saber “Estágio 1 e 2”, “Estágio 3” e “Estágio 4 e 5”. Dados referentes às características gerais da amostra, como idade, índice de massa corporal (IMC) e filtração glomerular foram comparados com ANOVA e pós-teste de Tukey (variáveis quantitativas).

As variáveis nominais como gênero, uso de anti-hipertensivos, uso de diuréticos e prática de atividade física foram analisados com o teste χ^2 (qui-quadrado). As variáveis raça/cor e comorbidades são apresentadas de forma descritiva. Para a

análise das variáveis quantitativas pressão arterial (PAS e PAD), batimento por minuto (BPM), PIC não invasiva (razão P2/P1) e TTP para grupos (de acordo com os estágios da doença renal crônica) foram comparados por meio da ANOVA com pós-teste de Tukey. A correlação entre as variáveis de PIC com PA e BPM e a correlação entre filtração glomerular com os parâmetros de PA e PIC foram investigadas com o Teste de Correlação de Pearson.

A normalidade dos dados foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk ($p > 0,05$). As variáveis com PAD, IMC não apresentaram distribuição normal. No entanto, após a transformação logarítmica, os dados foram ajustados à distribuição normal, sendo adequado o emprego de modelos paramétricos.

O nível de significância adotado foi de 5%. Todos os cálculos foram realizados com dois programas específicos (IBM-SPSS versão 21, IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS, Armonk, NY: IBM Corp, USA; e GraphPad Prism version 9.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

3. Resultados

Dos 76 voluntários estudados nesta pesquisa, 25 foram incorporados ao grupo “Estágios 1 e 2 da DRC”, 32 voluntários no grupo “Estágio 3” e 19 voluntários no grupo “Estágio 4 e 5”. Entre os grupos, não houve diferença significativa em relação ao gênero e IMC. A idade média dos pacientes variou significativamente entre os grupos “estágios 1 e 2” e “estágio 3”, que não variaram significativamente em relação ao grupo “estágio 4 e 5”. Sobre a idade, nota-se que a idade média do grupo “estágio 3” é maior em comparação com os estágios mais avançados, o 4 e 5.

Conforme apresenta a Tabela 2 houve variação significativa na taxa de filtração glomerular entre os grupos. A Tabela 2 apresenta os dados de comorbidades presentes na população do estudo, assim como o percentual de voluntários em uso de diuréticos, anti-hipertensivos e prática de atividades físicas, não havendo diferença significativa entre esses grupos. O uso de medicamentos anti-hipertensivos é muito importante nesses pacientes para a preservação da função renal, sendo denominada “terapia conservadora”.

Tabela 2. Características gerais da amostra de pacientes de diferentes estágios da doença renal crônica.

Variáveis	Sedação			Valor de P
	Estágios 1 e 2 (n=25)	Estágio 3 (n=34)	Estágio 4 e 5 (n=17)	
Idade em anos (média±DP) [‡]	50,6 ± 16,8 ^a	65,3 ± 13,6 ^b	60,0 ± 15,3 ^{ab}	0,002 ^(s)
Gênero (%) [†]				0,228 ^(ns)
Masculino	15 (60)	13 (38)	7 (41)	
Feminino	10 (40)	21 (62)	10 (59)	
Total	25 (100)	34 (100)	17 (100)	
Raça/Cor (%) ^{††}				- - -
Branca	24 (96)	33 (97)	16 (94)	
Preta	1 (4)	1 (3)	1 (6)	
Total	25 (100)	34 (100)	17 (100)	
IMC (média±DP) [‡]	26,9 ± 5,2	30,1 ± 10,7	27,1 ± 4,6	0,279 ^(ns)
Filtração Glomerular (média±DP) [‡]	81,1 ± 15,2 ^a	45,3 ± 10,3 ^b	19,4 ± 6,8 ^c	<0,0001 ^(s)
Comorbidades (%) ^{††}				- - -
Ausente	5 (20)	1 (3)	0 (0)	
Hipertensão	8 (32)	13 (38)	8 (47)	
Diabetes	1 (4)	2 (6)	2 (12)	
Hipertensão + Diabetes	7 (28)	14 (41)	6 (35)	
Glomerulonefrite	1 (4)	1 (3)	0 (0)	
Outras	3 (12)	3 (9)	1 (6)	
Total	25 (100)	34 (100)	17 (100)	
Uso de anti-hipertensivos (%) [†]				0,054 ^(ns)
Não	7 (28)	2 (6)	2 (12)	
Sim	18 (72)	32 (94)	15 (88)	
Total	25 (100)	34 (100)	17 (100)	
Uso de diuréticos (%) [†]				0,080 ^(ns)
Não	14 (56)	18 (53)	4 (23)	
Sim	11 (44)	16 (47)	13 (77)	
Total	25 (100)	34 (100)	17 (100)	
Prática de atividade física (%) [†]				0,077 ^(ns)
Não	23 (92)	23 (68)	12 (71)	
Sim	2 (8)	11 (32)	5 (29)	
Total	25 (100)	34 (100)	17 (100)	

[‡]ANOVA e pós Teste de Tukey; [†] χ^2 .

^(ns)Diferença não significativa ($p>0,05$).

^(s)Diferença significativa ($p\leq 0,05$).

^{††}somente estatística descritiva.

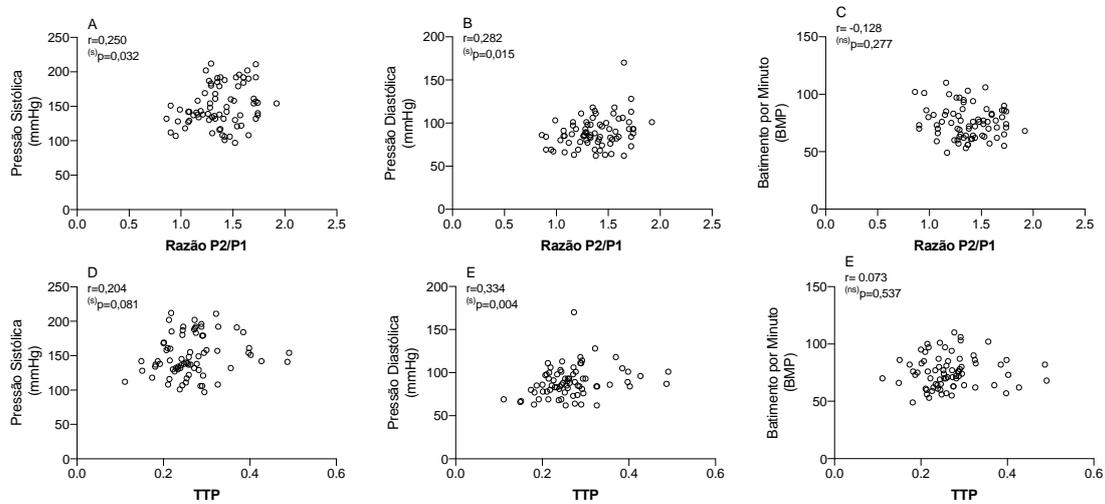
IMC: Índice de Massa Corporal

Nota: 4 pacientes foram excluídos nesta análise por não apresentarem parâmetros válidos de filtração glomerular.

Fonte: Autores (2021).

A Figura 1 apresenta as relações estatísticas entre razão P2/P1 e PAS, PAD e BPM, e as relações entre TTP, a PAS, PAD e BPM. Foram observadas as seguintes correlações: razão P2/P1 e PAS e PAD; e TTP e PAD.

Figura 1. Correlação entre os parâmetros de pressão intracraniana não invasiva: razão P2/P1(D) e *time to peak* TTP) e PAS, PAD, batimento por minuto.

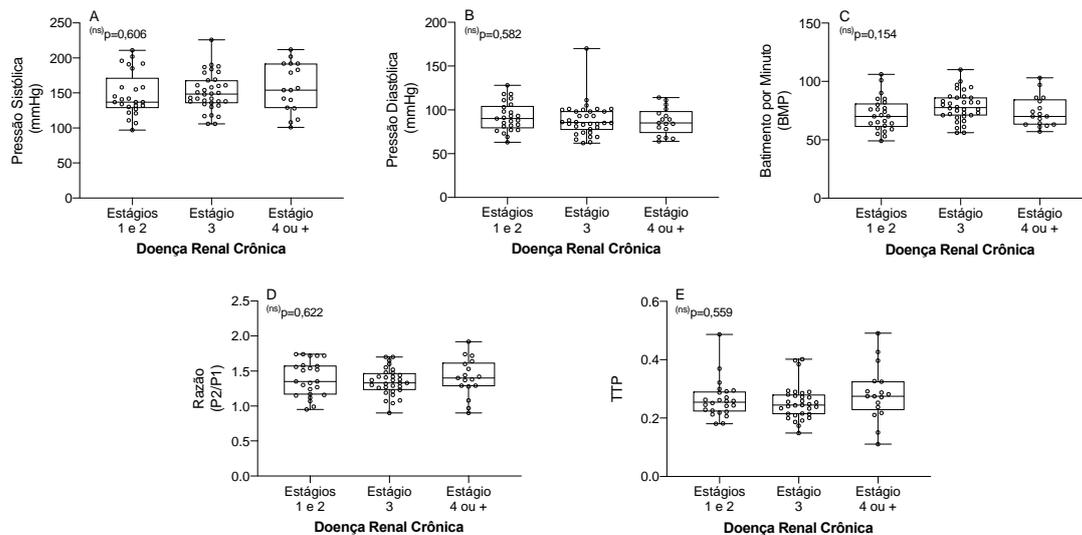


Fonte: Autores (2021).

Houve uma correlação significativa^(s) entre (A) razão P2/P1 com PAS; (B) razão P2/P1 com PAD; e (E) *time to peak* (TTP) com PAD. Correlação de Pearson (pares válidos n=74). Nota: 6 pacientes foram excluídos por não apresentarem todos os parâmetros pressão arterial e intracraniana válidos.

A Figura 2 apresenta os gráficos com comparações das relações entre a DRC e a PAS, PAD, batimentos por minuto (BPM), razão P2/P1 e TTP entre os grupos de estudo. Não houve diferença significativa entre essas comparações.

Figura 2. Box-plot com a mediana e intervalo interquartílico dos valores de PAS (A), PAD (B), batimento por minuto (C), intracraniana não invasiva: razão P2/P1(D) e *time to peak* (TTP) (E); obtidos de pacientes com diferentes estágios de doença renal crônica

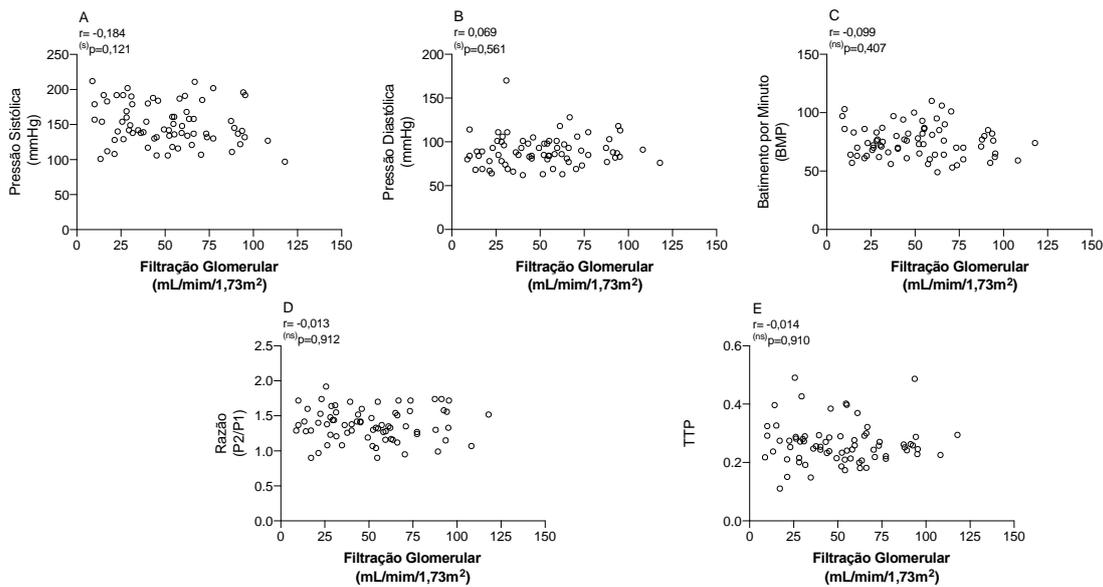


Fonte: Autores (2021).

Comparação entre os grupos, ^(ns)diferença não significativa ($p > 0,05$). ANOVA. Círculos representam cada voluntário. Nota: 3 pacientes não foram incluídos no Grupo Estágio 3 por não apresentarem parâmetros válidos de pressão intracraniana não invasiva.

A Figura 3 ilustra estatisticamente as correlações entre Filtração Glomerular e os parâmetros PAS, PAD, batimentos por minuto (BPM), razão P2/P1 e TTP entre os grupos de estudo. Não houve diferença significativa entre as comparações e também não se observou uma relação direta na piora da DRC e alteração na DRC.

Figura 3. Correlação entre filtração glomerular e os parâmetros de PAS (A), PAD (B), batimento por minuto (C) e pressão intracraniana não invasiva: razão P2/P1(D) e *time to peak* (E).



Fonte: Autores (2021).

Não foram observadas correlação significativas. Correlação de Pearson (pares válidos $n=72$). Nota: 8 pacientes foram excluídos por não apresentarem todos os parâmetros de filtração glomerular, pressão arterial e intracraniana válidos.

4. Discussão

Como se pode notar, os pacientes mais jovens estão nos estágios 1 e 2 da DRC, o que oferece um melhor prognóstico a eles, pois, como a sintomatologia dessa doença só aparece nos estágios mais avançados (Bastos & Kirsztajn, 2011). Os dados obtidos mostram que os pacientes descobriram a doença já nos primeiros estágios, tendo a chance de obter uma evolução melhor, com acompanhamento médico e tratamento corretos. Pode-se inferir também que estes pacientes conseguiram descobrir a doença mais precocemente e, portanto, a sua evolução não foi tão expressiva. Em contrapartida, os pacientes dos estágios 4 e 5, analiticamente mais jovens, provavelmente demoraram a ter o diagnóstico de DRC, não controlando a PA, diabetes e demais fatores que contribuem para o agravamento da DRC, estando clinicamente piores mesmo sendo mais jovens que os pacientes do grupo “estágio 3”.

Conforme apresenta a Tabela 2, houve variação significativa na taxa de filtração glomerular entre os grupos, o que era esperado, pois conforme a progressão da DRC ocorre, essa taxa diminui (Shen et al., 2016).

Algumas classes de medicamentos anti-hipertensivos, independentemente da PA, são capazes de reduzir o risco cardiovascular e desacelerar a progressão da doença renal (Pugh et al., 2019). A 6ª Diretriz Brasileira de Hipertensão (SBC et al., 2010), recomenda que pacientes com alto risco cardiovascular devem fazer uso de terapia combinada a partir do início do

tratamento para que se mantenham dentro das metas recomendadas. Desta maneira, indivíduos com DRC, devem fazer uso de terapia combinada o mais breve possível (Pugh et al., 2019). Na DRC não diabética, pode ser utilizada qualquer classe de fármaco para que a meta seja atingida, isso porque a redução da PA é a conduta mais eficaz no retardamento da perda da função renal; entretanto, caso haja albuminúria, os fármacos de escolha são os bloqueadores do SRAA, por seus efeitos renoprotetores, e a redução da PA deve ser agressiva, mantendo-se <130 x 80 mmHg. Já na DRC diabética, os bloqueadores do SRAA devem ser obrigatoriamente utilizados, por serem efetivos tanto no controle da PA quanto na redução da albuminúria na DRC (Williams et al., 2018).

A Figura 1 traz as relações estatísticas entre razão P2/P1 e PAS, PAD e BPM, e as relações entre TTP, a PAS, PAD e BPM. Foram observadas as seguintes correlações: entre a razão P2/P1 e pressões sistólica e diastólica; entre TTP e PAD. Isso condiz com a literatura, pois a PIC é intimamente dependente da PA. O TTP indica o tempo do início da onda até o aparecimento do maior pico e representa a resistência da entrada do sangue no encéfalo. Como a PAD é uma indicação da facilidade com que o sangue flui das arteríolas para dentro dos capilares, ou da resistência periférica, a correlação entre os dois parâmetros indica maior resistência da entrada do sangue nos componentes intracranianos (McArdle et al., 2003).

O componente diastólico é a resistência periférica, que regula o suprimento sanguíneo periférico devido ao escoamento dos vasos durante a diástole. Um paciente com PA alterada, inicialmente tem os valores de PAS elevados. Na medida em que o tempo passa e o organismo acostuma-se com esses valores, para que o novo “padrão” seja mantido, gera-se maior resistência vascular. Assim, um aumento na resistência vascular resulta em um aumento na PAD. Durante a diástole, a PA diminui para cerca de 70 ou 80mmHg (Malachias, 2016). Quando a resistência periférica é alta, a pressão dentro das artérias após a sístole não é dissipada rapidamente, dessa maneira, continua aumentada durante grande parte do ciclo cardíaco (Powers & Howley, 2000).

O *time to peak* (TTP) é um parâmetro auxiliar na determinação da complacência cerebral, que indica na onda da PIC qual o tempo até o pico de maior amplitude. Quanto maior o valor de TTP, maiores as chances do maior pico ser o pico P2, indicando complacência intracraniana prejudicada. É um parâmetro proposto pela metodologia Brain4care®. Dessa forma, como P2 é o pico que indica complacência cerebral, este estudo mostra que uma diástole alterada nos pacientes acometidos pela DRC se traduz em um TTP também alterado, indicando que a complacência cerebral se encontra prejudicada, o que pode ser explicado devido à presença da DRC e de agravantes como a HAS e diabetes.

Além de ser causadora da DRC, a HAS também é um efeito desta, assim como contribui para a progressão da doença, à medida que TFG, incidência e a severidade da HAS aumentam (Gansevoort et al., 2013). Complementarmente, a DRC e a HAS são isoladamente fatores de risco para a doença cardiovascular, e quando as duas subsistem o risco de morbidade e mortalidade da doença cardiovascular aumenta consideravelmente, tanto que se estima que para aqueles pacientes em estágio 3 e 4 da DRC, o risco de morte por doença cardiovascular é maior do que o risco de avançar para o estágio final da doença renal (Agarwal & Andersen, 2005).

Conforme apresentado na figura 2, não houve diferença significativa na PA entre os diferentes estágios da DRC. Entretanto, este resultado pode ser atribuído à terapia medicamentosa realizada pelos pacientes, embora não tenha sido possível realizar análise mais aprofundada sobre a terapêutica.

Os estágios da DRC são calculados com base na idade e filtração glomerular do paciente, deste modo, a Figura 3 é intimamente ligada a Figura 2. A filtração glomerular piora com a progressão da doença e piora do quadro geral do paciente (NKF, 2002). O presente trabalho evidenciou que os pacientes portadores de DRC deste estudo possuem complacência intracraniana alterada. Percebe-se correlação significativa entre a razão P2/P1 com PAS; razão P2/P1 com PAD; e TTP com PAD. Os pacientes portadores da DRC apresentaram correlação entre o parâmetro de TTP com PAD e, também, correlação entre a razão P2/P1 com a PAS e a PAD, podendo-se dizer que os parâmetros de PIC são perturbados por conta das

complicações da DRC. Os dados são coerentes com o conhecimento bioquímico sobre a DRC na qual, segundo Rodriguez-Iturbe et al. (2007), o descontrole na produção e eliminação de diferentes substâncias favorece vasoconstrição e resistência vascular periférica e, portanto, aumenta a PA.

Os mecanismos independentes de volume incluem aumento da rigidez vascular (Rodriguez-Iturbe et al., 2007), e isso influi diretamente no fluxo sanguíneo cerebral e por sua vez na PIC. Além disso, a DRC está associada ao aumento da atividade do SRAA. Os glomérulos aumentam a secreção de renina, aumentando assim os níveis circulantes de angiotensina II. A angiotensina II tem efeito vasoconstritor direto, que aumenta a resistência vascular sistêmica e a PA (Ku et al., 2019).

Além da PA, vários fatores contribuem para os distúrbios neurológicos na DRC, incluindo o acúmulo de toxinas urêmicas, distúrbios metabólicos e hemodinâmicos, estresse oxidativo, complicações do diabetes, inflamação, barreira hematoencefálica prejudicada, desequilíbrios hidroeletrólíticos, toxicidade farmacológica, entre outros (Mahoney & Arieff, 1982). A uremia provoca também uma espécie de doença vascular, tanto em nível macrovascular quanto em microvascular, sendo associada a uma diminuição na capacidade de complacência das artérias, em que a permeabilidade do vaso e a expressão de moléculas de adesão estariam alteradas (Harper & Bates, 2003). Isso explica o fato de que a PAD, diretamente proporcional à resistência vascular, aparece, neste estudo, relacionada às alterações intracranianas. Além disso, conforme a fórmula do cálculo da pressão arterial média (PAM) (Nora & Grobocopatel, 1995), a PAD influencia mais que a PAS, onde $PAM = PAD + \frac{PAS - PAD}{3}$. Sabendo disso, lembra-se do cálculo da pressão de perfusão cerebral, onde $PPC = PAM - PIC$, portanto, PIC e PA alteradas pela DRC e HAS em conjunto, além do diabetes, pode favorecer a ocorrência de pressão de perfusão cerebral prejudicada (Carlotti et al., 1998).

Neste estudo, portanto, foi observada alteração da complacência cerebral dos doentes renais crônicos, visto que a maioria apresenta razão P2/P1 superior a 1,0 e TTP superior a 0,25. Não foi observada correlação entre os diferentes estágios, ou seja, a P2/P1 não aumentou conforme o avanço da DRC. Este trabalho demonstrou que pacientes com DRC podem apresentar importantes alterações neurológicas, visto que houve alteração da complacência intracraniana na grande maioria dos sujeitos do estudo. Além disso, ressalta-se a importância do controle da PA nestes pacientes, considerando a correlação positiva entre parâmetros de PIC e pressão sistólica e diastólica observada nesta pesquisa.

5. Conclusão

Devido ao fato de que houve forte correlação entre as pressões sistólica e diastólica e parâmetros da PIC, há indício de prejuízo na complacência intracraniana destes pacientes, evidenciando que o portador da DRC tem sua homeostasia prejudicada quando em presença da hipertensão arterial sistêmica e/ou diabetes, devido a diferentes fatores anteriormente citados, dentre os quais destacam-se lesão endotelial, estresse oxidativo e resistência vascular aumentada.

Estudos prospectivos que incluam avaliações complementares abrangendo outros parâmetros clínicos e fisiológicos podem ser úteis no esclarecimento da relação entre PIC e PA.

Agradecimentos

À Brain4Care® pelo aparelho e todo apoio técnico-científico.

Ao ambulatório de Nefrologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia.

Ao CNPq/CAPES pela bolsa de iniciação Científica.

À Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Referências

- Abreu, L. A. et al. (2019). Importância do diagnóstico precoce da Doença Renal Crônica: uma revisão de literatura: uma revisão de literatura. *Revista Atenas Higeia*, 1(2), 19 - 23. Recuperado de <http://www.atenas.edu.br/revista/index.php/higeia/article/view/22>
- Adams, J. P., Bell, D., & Mckinlay. (2010). *J. Neurocritical care: a guide to practical management*. Springer, Londres.
- Agarwal, R., & Andersen, M. J. (2005). Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 46(3), 514–520. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000178102.85718.66>
- Bastos, M. G., & Kirsztajn, G. M. (2011). Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *Jornal brasileiro de nefrologia: orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 33(1), 93–108. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013>
- Cangussú, S. R. (2006). *Infecção na monitoração intraventricular da pressão intracraniana com drenagem contínua do líquido cefalorraquiano*. (Dissertação de Mestrado em Enfermagem na Saúde do Adulto) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo. <https://doi.org/10.11606/D.7.2006.tde-03102006-104624>
- Carlotti Jr, C. G., Colli, B. O., & Dias, L. A. A. (1998). Hipertensão intracraniana. *Medicina*, 31, 552-562. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v31i4p552-562>
- Cushing, H. (1926). *Studies in intracranial physiology & surgery : the third circulation, the hypophysis, the gliomas / by Harvey Cushing*. Oxford University Press, Londres, Reino Unido.
- Czosnyka, M., & Pickard, J. D. (2004). Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(6), 813–821. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.033126>
- Fontelles, M. J., Simões, M. G., Farias, S. H., & Fontelles, R. G. S. (2009). Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa. *Rev. para. Med.* 23(3).
- Gansevoort, R. T. et al. (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet (London, England)*, 382(9889), 339–352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
- Hall, J. E. et al. (2003). Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 12(2), 195–200. <https://doi.org/10.1097/00041552-200303000-00011>
- Harary, M., Dolmans, R., & Gormley, W. B. (2018). Intracranial Pressure Monitoring-Review and Avenues for Development. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 18(2), 465. <https://doi.org/10.3390/s18020465>
- Harper, S. J., & Bates, D. O. (2003). Endothelial permeability in uremia. *Kidney international. Supplement*, (84), S41–S44. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s84.15.x>
- Izzo, J. L., Jr, Levy, D., & Black, H. R. (2000). Clinical Advisory Statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*, 35(5), 1021–1024. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.5.1021>
- Kellie, G. (1824). Appearance observed in the dissection of two individuals, death from cold and congestion of the brain. *Trans Med Chir Soc Edinburgh*, 1-84.
- Ku, E., Lee, B. J., Wei, J., & Weir, M. R. (2019). Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 74(1), 120–131. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.044>
- Levey, A. S., & Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. *Lancet (London, England)*, 379(9811), 165–180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60178-5)
- Mahoney, C. A., & Arieff, A. I. (1982). Uremic encephalopathies: clinical, biochemical, and experimental features. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 2(3), 324–336. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(82\)80090-5](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(82)80090-5)
- Malachias, M. V. B. (2016). 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro, 107 (3), 1-104. <https://doi.org/10.5935/abc.20160151>
- Mascarenhas, S. et al. (2012). The new ICP minimally invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 114, 117–120. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0956-4_21
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2003). *Fisiologia do Exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. 5° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Monro, A. (1783). Observations on the structure and functions of the nervous system: illustrated with tables. Edinburgh, Reino Unido: Creech e Johnson. <https://digi.ub.uni-heidelberg.de/diglit/monro1783> <https://doi.org/10.11588/diglit.4812>
- Moraes, F. M., & Silva, G. S. (2021). Noninvasive intracranial pressure monitoring methods: a critical review. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 79(5), 437–446. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0300>
- Morgado, L. (2011). Monitorar sem invadir. *Instituto Ciência Hoje*. http://www.cienciahoje.org.br/noticia/v/ler/id/1607/n/monitorar_sem_invadir
- National Kidney Foundation. (2002). *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. Feb,39 (2 Suppl 1): S1-266.

- Neumann, J., Ligtenberg, G., Klein, I. I., Koomans, H. A., & Blankestijn, P. J. (2004). Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney international*, 65(5), 1568–1576. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00552.x>
- Nora, F. S., & Grobocopatel, D. (1995) - Methods of Arterial Blood Pressure Measurement. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, ano 1996, 46 (4), 295-301.
- Powers, S. K., & Howley, E. T. (2000). *Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento físico e ao desempenho*. 3° ed. São Paulo: Manole.
- Pugh, D., Gallacher, P. J., & Dhaun, N. (2019). Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*, 79(4), 365–379. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1064-1>
- Rickli, C. et al. (2021). Use of non-invasive intracranial pressure pulse waveform to monitor patients with End-Stage Renal Disease (ESRD). *PLoS one*, 16(7), e0240570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240570>
- Rodríguez-Iturbe, B., Romero, F., & Johnson, R. J. (2007). Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 50(4), 655–672. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.05.025>
- Salzer, D. A., Medeiros, P. J., Craen, R., & Shoemaker, J. K. (2008). Neurogenic-nitric oxide interactions affecting brachial artery mechanics in humans: roles of vessel distensibility vs. diameter. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 295(4), R1181–R1187. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90333.2008>
- Shen, J. et al. (2016). Protection against death and renal failure by renin-angiotensin system blockers in patients with diabetes and kidney disease. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*, 17(3), 1470320316656481. <https://doi.org/10.1177/1470320316656481>
- Simões E Silva, A. C., & Flynn, J. T. (2012). The renin-angiotensin-aldosterone system in 2011: role in hypertension and chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 27(10), 1835–1845. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2002-y>
- Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. (2010). *VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão*. Arq Bras Cardiol. 95(1supl.1): 1-51. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010001700001>
- Stefanits, H., Reinprecht, A., Klein, K. U., Mashour, G. A. & Engelhard, K. (2019) Intracranial Pressure. In: Oxford Textbook of Neuroscience and Anaesthesiology. United Kingdom: Oxford University Press.
- Steiner, L. A., & Andrews, P. J. (2006). Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *British journal of anaesthesia*, 97(1), 26–38. <https://doi.org/10.1093/bja/ael110>
- Vilela, G. H. et al. (2016). Validation of a New Minimally Invasive Intracranial Pressure Monitoring Method by Direct Comparison with an Invasive Technique. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 122, 97–100. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22533-3_19
- Williams, B. et al. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>