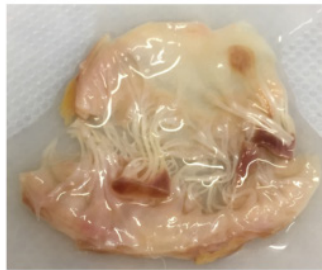
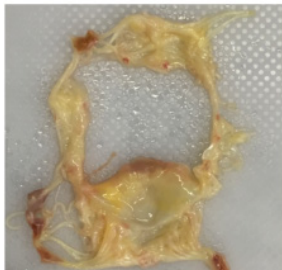


Controles



Valvas mitrais reumáticas

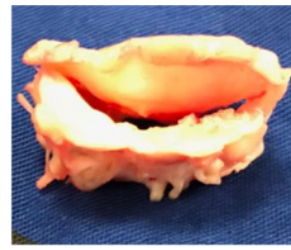
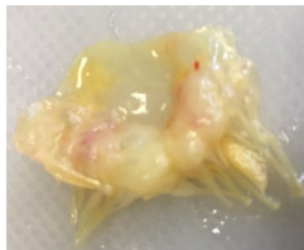
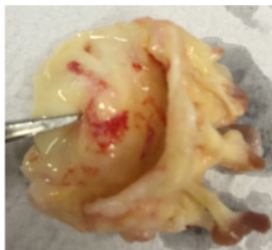


Figura 1 da Pág. 407.

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

Alexandre Colafranceschi

Gláucia Moraes

Ieda Jatene

Marcio Bittencourt

Marina Okoshi

Maurício Scanavacca

Nuno Bettencourt

Paulo Jardim

Pedro Lemos

Ricardo Stein

Ruhong Jiang

Tiago Senra

Vitor Guerra

O Método e o Mantra

Prognóstico de linhas B na insuficiência cardíaca

Síndrome hemofagocítica e insuficiência cardíaca

Doença da valva mitral reumática

mir-34a e mir-125b na morte de células cardíacas

Risco Cardiovascular na População Brasileira

Reabilitação Cardíaca e volume plaquetário médio

Terapia com infliximabe em hipertensão resistente

Validação do algoritmo para TV

Gensini, carga trombótica e SYNTAX no no-reflow

Sumário - Contents

Editorial

O Método e o Mantra

The Method and the Mantra

Andre d'Avila e Marcos F. Vidal Melo

.....página 367

Artigo Original - Original Article

Redução na Hospitalização e Aumento na Mortalidade por Doenças Cardiovasculares durante a Pandemia da COVID-19 no Brasil

Reduction in Hospitalization and Increase in Mortality Due to Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Pandemic in Brazil

Paulo Garcia Normando, José de Arimatéia Araujo-Filho, Gabriela de Alcântara Fonseca, Rodrigo Elton Ferreira Rodrigues, Victor Agripino Oliveira, Ludhmila Abrahão Hajjar, André Luiz Cerqueira Almeida, Edimar Alcides Bocchi, Vera Maria Cury Salemi, Marcelo Melo

.....página 371

Minieditorial - Short Editorial

Eventos Cardiovasculares Evitáveis: Um Sério Efeito Colateral da Pandemia de COVID-19

Avoidable Cardiovascular Events: A Serious Side Effect of the COVID-19 Pandemic

Fernando H. Y. Cesena

.....página 381

Artigo Original - Original Article

Valor Prognóstico da Ultrassonografia Pulmonar para Resultados Clínicos em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Uma Revisão Sistemática e Metanálise

Prognostic Value of Lung Ultrasound for Clinical Outcomes in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Yushu Wang, Di Shi, Fuqiang Liu, Ping Xu, Min Ma

.....página 383

Minieditorial - Short Editorial

Existe um Papel para a Ultrassonografia Pulmonar no Prognóstico de Pacientes com Insuficiência Cardíaca?

Is There a Role for Lung Ultrasonography in the Prognosis of Heart Failure Patients?

Mônica Samuel Avila e Deborah De Sá Pereira Belfort

.....página 393

Artigo Original - Original Article

Interação Letal entre Síndrome Hemofagocítica e Insuficiência Cardíaca Recentemente Desenvolvida

Mortal Interaction Between Hemophagocytic Syndrome and Newly Developed Heart Fail

Devrim Bozkurt, Sukriye Miray Kilincer Bozgul, Omer Emgin, Osman Butun, Timur Kose, Evrim Simsek, Mine Hekimgil, Salih Kilic

.....página 395

Minieditorial - Short Editorial

Síndrome Hiperinflamatória como Mecanismo de Lesão Cardíaca

Hyperinflammatory Syndrome as a Cardiac Injury Mechanism

Silvia Moreira Ayub-Ferreira e Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira

.....página 402

Artigo Original - Original Article

Caracterização Histológica das Lesões da Valva Mitral de Pacientes com Cardiopatia Reumática

Histopathological Characterization of Mitral Valvular Lesions from Patients with Rheumatic Heart Disease

Nayana F. A. Gomes, Marcelo A. Pascoal-Xavier, Livia S. A. Passos, Thiago Mendonça Nunes Paula, João Marcelo de Souza Aguiar, Felipe Vieira Guarçoni, Maria Cecília Landim Nassif, Claudio Leo Gelape, Renato Braulio, Paulo Henrique N. Costa, Luiz Guilherme Passaglia, Raquel Braga Martins, Walderez O. Dutra, Maria Carmo P. Nunes

.....página 404

Minieditorial - Short Editorial

Caracterização Histopatológica das Lesões Valvares Mitrais em Pacientes com Cardiopatia Reumática: A Inflamação Também é Responsável pela Progressão da Valvopatia Crônica?

Histopathological Characterization of Mitral Valvular Lesions in Patients With Rheumatic Heart Disease: Is Inflammation Also to Blame for Chronic Valvular Heart Disease Progression?

Vitor Emer Egypto Rosa

.....página 413

Artigo Original - Original Article

A Inibição do Metabolismo da Glicose por miR-34a e miR-125b Protege contra a Morte Celular de Cardiomiócitos Causada por Hiperglicemia

Inhibiting Glucose Metabolism By miR-34a and miR-125b Protects Against Hyperglycemia-Induced Cardiomyocyte Cell Death

Chao-rui Xu e Qiu-ju Fang

.....página 415

Artigo Original - Original Article

Estimativas do Risco Cardiovascular em Dez Anos na População Brasileira: Um Estudo de Base Populacional

Cardiovascular Risk Estimates in Ten Years in the Brazilian Population, a Population-Based Study

Deborah Carvalho Malta, Pedro Cisalpino Pinheiro, Renato Azeredo Teixeira, Isis Eloah Machado, Filipe Malta dos Santos, Antônio Luiz Pinho Ribeiro

.....página 423

Minieditorial - Short Editorial

“Conheça o seu Inimigo e a si Mesmo”. Risco Cardiovascular na Pesquisa Nacional de Saúde

“Know the Enemy and Know Yourself”. Cardiovascular Risk in the National Health Survey

Itamar S. Santos

..... página 432

Artigo Original - Original Article

Reabilitação Cardíaca Baseada em Exercícios Fortemente Relacionada com Redução do Volume Plaquetário Médio

Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Has a Strong Relationship with Mean Platelet Volume Reduction

İsmet Durmuş, Ezgi Kalaycıoğlu, Mustafa Çetin, Hanife Baykal Şahin, Tuncay Kırış

..... página 434

Minieditorial - Short Editorial

Redução na Ativação Plaquetária: Um Potencial Efeito Benéfico do Exercício Regular na Doença Arterial Coronariana

Reduction in Platelet Activation: A Potential Mechanistic Link between Regular Exercise and Its Benefits for Coronary Artery Disease

Christina Grüne de Souza e Silva

..... página 441

Artigo Original - Original Article

Efeitos da Terapia com Anti-TNF alfa na Pressão Arterial em Pacientes com Hipertensão Resistente: Um Estudo Piloto Randomizado, Duplo-Cego e Controlado por Placebo

Effects of Anti-TNF alpha Therapy on Blood Pressure in Resistant Hypertensive Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study

Ana Paula de Faria, Alessandra M. V. Ritter, Arthur Santa-Catharina, Débora P. Souza, Estephania P. Naseri, Manoel B. Bertolo, Mariana Rodrigues Pioli, Caio C. Carvalho, Rodrigo Modolo, Heitor Moreno

..... página 443

Minieditorial - Short Editorial

Novas Perspectivas no Tratamento da Hipertensão

New Perspectives in the Treatment of Hypertension

Heno F. Lopes

..... página 452

Artigo Original - Original Article

Validação de um Algoritmo Simples para Detecção de Taquicardia Ventricular no Eletrocardiograma

Validation of a Simple Electrocardiographic Algorithm for Detection of Ventricular Tachycardia

Francisco Santos Neto, Cristiano F. Pisani, Francisco Carlos da Costa Darrieux, Celia M. F. Cirino, Denise Tessariol Hachul, Astrid M. Santos, Andrés Ricardo Pérez-Riera, Raimundo Barbosa-Barros, Mauricio Scanavacca

..... página 454

Minieditorial - Short Editorial

Algoritmo Simplificado para o Diagnóstico Diferencial das Taquicardias com QRS Largo. Seria Essa a Melhor Forma de Treinar os Jovens Médicos?

Simplified Algorithm for Differential Diagnosis of Tachycardias with Wide QRS. Is this the Best Way to Train Young Doctors?

Enrique Indalécio Pachón Mateo

..... página 464

Artigo Original - Original Article

O Escore Gensini e a Carga Trombótica Adicionam Valor Preditivo ao Escore SYNTAX na Detecção de No-Reflow após Infarto do Miocárdio

Gensini Score and Thrombus Burden Add Predictive Value to the SYNTAX Score in Detecting No-Reflow after Myocardial Infarction

Luís Carlos V. Matos, Luiz Sergio Carvalho, Rodrigo Modolo, Simone Santos, José Carlos Quinaglia e Silva, Osório Luis Rangel de Almeida, Andrei C. Sposito

..... página 466

Minieditorial - Short Editorial

Escores Angiográficos na Predição de No-Reflow, a Injúria Miocárdica pode não se Encerrar com a Reperusão

Angiographic Scores in Prediction of No-Reflow, Myocardial Injury May not end with Reperfusion

Adriano Ossuna Tamazato, Thais Chang Valente Tamazato, Cristiano Guedes Bezerra

..... página 473

Artigo Original - Original Article

Alterações da Rigidez Arterial em Pacientes com Estenose Aórtica Grave Submetidos à Cirurgia de Troca Valvar

Arterial Stiffness Changes in Severe Aortic Stenosis Patients Submitted to Valve Replacement Surgery

Renata Raimundo, Francisca Saraiva, Raquel Moreira, Soraia Moreira, Ana Filipa Ferreira, Rui J. Cerqueira, Mario Jorge Amorim, Paulo Pinho, António Sousa Barros, André P. Lourenço, Adelino Leite-Moreira

..... página 475

Minieditorial - Short Editorial

Rigidez Arterial na Estenose Aórtica

Arterial Stiffness in Aortic Stenosis

Henrique Murad

..... página 483

Artigo Original - Original Article

Doença de Kawasaki: Preditores de Resistência à Imunoglobulina Intravenosa e Complicações Cardíacas

Kawasaki Disease: Predictors of Resistance to Intravenous Immunoglobulin and Cardiac Complications

Diogo Faim, Cláudio Henriques, Ana Brett, Andreia Francisco, Fernanda Rodrigues, António Pires

..... página 485

Minieditorial - Short Editorial

Doença de Kawasaki: Preditores de Resistência à Imunoglobulina Intravenosa e Complicações Cardíacas: Novas Perspectivas?

Kawasaki Disease: Predictors of Intravenous Immunoglobulin Resistance and Cardiac Complications: New Perspectives?

Isabel Cristina Britto Guimarães

..... página 492

Artigo de Revisão - Review Article

GDF-15 como Biomarcador em Doenças Cardiovasculares

GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease

Bruna Miers May, Mauricio Pimentel, Leandro Ioschpe Zimmerman, Luis Eduardo Rohde

..... página 494

Carta Científica - Research Letter

Quais os Valores de Normalidade mais Adequados para Monitorização Residencial da Pressão Arterial?

What are the Optimal Reference Values for Home Blood Pressure Monitoring?

Audes D. M. Feitosa, Marco A. Mota-Gomes, Fernando Nobre, Decio Mion Jr., Annelise M.G. Paiva, Fábio Argenta, Weimar K.S. Barroso, Roberto D. Miranda, Eduardo C. D. Barbosa, Andréa A. Brandão, Thiago S.V. Jardim, Paulo C.B.V. Jardim, Wilson Nadruz

.....página 501

Carta Científica - Research Letter

Comparação entre a Relação Neutrófilo-Linfócito Precoce e Tardia na Predição de Eventos Adversos em Pacientes com IAMCSST submetidos à ICP Primária

Early vs. Late Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio for the Prediction of Adverse Outcomes in Patients with STEMI Undergoing Primary PCI

Guilherme Pinheiro Machado, Gustavo Neves de Araujo, Daniele Maltauro, Julia Custodio, Victoria Milan, Marco Wainstein

.....página 504

Carta Científica - Research Letter

Impressão de Protótipo Tridimensional (P3d) de Coração para Aplicação na Cardiologia Pediátrica: Uma Experiência Inicial

Three-Dimensional-Printed Heart Prototype for Application in Pediatric Cardiology: An Initial Experiment

Maíra Levorato Basso, Alessandra Möbius Gebran, Julia Dullius Oliveira, Katrin Möbius Gebran, Letícia Carlota Bonatto, Maria Cecília Knoll Farah

.....página 507

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Níveis Séricos do BDNF na Proteção Cardiovascular e em Resposta ao Exercício

Serum Levels of BDNF in Cardiovascular Protection and in Response to Exercise

Carla Paixão Miranda, Fernando Antônio Botoni, Manoel Otávio da Costa Rocha

.....página 510

Imagem - Image

Infarto Agudo do Miocárdio com Trombose Coronária em um Paciente com Covid-19 sem Fatores de Risco para Doença Cardiovascular

Acute Myocardial Infarction with Coronary Thrombosis in a Covid-19 Patient without Risk Factors for Cardiovascular Disease

Tainá Viana, Mariana Lins Baptista Guedes Bezerra, Rodrigo Morel Vieira de Melo, Cristiano Guedes Bezerra, Vítor Mamédio, Gabriela Pio Dourado, Clara Salles Figueiredo, Luiz Carlos Santana Passos

.....página 511

Diretrizes - Guidelines

Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020

Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020

Weimar Kunz Sebba Barroso, Cibele Isaac Saad Rodrigues, Luiz Aparecido Bortolotto, Marco Antônio Mota-Gomes, Andréa Araujo Brandão, Audes Diógenes de Magalhães Feitosa, Carlos Alberto Machado, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo, Celso Amodeo, Décio Mion Júnior, Eduardo Costa Duarte Barbosa, Fernando Nobre, Isabel Cristina Britto Guimarães, José Fernando Vilela-Martin, Juan Carlos Yugar-Toledo, Maria Eliane Campos Magalhães, Mário Fritsch Toros Neves, Paulo César Brandão Veiga Jardim, Roberto Dischinger Miranda, Rui Manuel dos Santos Póvoa, Sandra C. Fuchs, Alexandre Alessi, Alexandre Jorge Gomes de Lucena, Alvaro Avezum, Ana Luiza Lima Sousa, Andrea Pio-Abreu, Andrei Carvalho Sposito, Angela Maria Geraldo Pierin, Annelise Machado Gomes de Paiva, Antonio Carlos de Souza Spinelli, Armando da Rocha Nogueira, Nelson Dinamarco, Bruna Eibel, Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz, Claudia Regina de Oliveira Zanini, Cristiane Bueno de Souza, Dilma do Socorro Moraes de Souza, Eduardo Augusto Fernandes Nilson, Elisa Franco de Assis Costa, Elizabete Viana de Freitas, Elizabeth da Rosa Duarte, Elizabeth Silaid Muxfeldt, Emilton Lima Júnior, Erika Maria Gonçalves Campana, Evandro José Cesarino, Fabiana Marques, Fábio Argenta, Fernanda Marciano Consolim-Colombo, Fernanda Spadotto Baptista, Fernando Antonio de Almeida, Flávio Antonio de Oliveira Borelli, Flávio Danni Fuchs, Frida Liane Plavnik, Gil Fernando Salles, Gilson Soares Feitosa, Giovania Vieira da Silva, Grazia Maria Guerra, Heitor Moreno Júnior, Helius Carlos Finimundi, Isabela de Carlos Back, João Bosco de Oliveira Filho, João Roberto Gemelli, José Geraldo Mill, José Marcio Ribeiro, Leda A. Daud Lotaif, Lilian Soares da Costa, Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães, Luciano Ferreira Drager, Luis Cuadrado Martin, Luiz César Nazário Scala, Madson Q. Almeida, Marcia Maria Godoy Gowdak, Marcia Regina Simas Torres Klein, Marcus Vinícius Bolívar Malachias, Maria Cristina Caetano Kuschner, Maria Eliete Pinheiro, Mario Henrique Elesbão de Borba, Osni Moreira Filho, Oswaldo Passarelli Júnior, Otavio Rizzi Coelho, Priscila Valverde de Oliveira Vitorino, Renault Mattos Ribeiro Junior, Roberto Esporcatte, Roberto Franco, Rodrigo Pedrosa, Rogerio Andrade Mulinari, Rogério Baumgratz de Paula, Rogério Toshiro Passos Okawa, Ronaldo Fernandes Rosa, Sandra Lia do Amaral, Sebastião R. Ferreira-Filho, Sergio Emanuel Kaiser, Thiago de Souza Veiga Jardim, Vanildo Guimarães, Vera H. Koch, Wille Oigman, Wilson Nadruz

.....página 516

Posicionamento - Statement

Posicionamento sobre Indicações e Reintrodução dos Métodos de Imagem Cardiovascular de Forma Segura no Cenário da COVID-19 – 2021

Position Statement on Indications and the Safe Reintroduction of Cardiovascular Imaging Methods in the COVID-19 Scenario – 2021

Adenvalva Lima de Souza Beck, Silvio Henrique Barberato, André Luiz Cerqueira de Almeida, Claudia R. Pinheiro de Castro Grau, Marly Maria Uellendahl Lopes, Ronaldo de Souza Leão Lima, Rodrigo Júlio Cerci, Ana Cristina Lopes Albricker, Fanilda Souto Barros, Alessandra Joslin Oliveira, Edgar Bezerra de Lira Filho, Marcelo Haertel Miglioranza, Marcelo Luiz Campos Vieira, José Luiz Barros Pena, Tânia Mara Varejão Strabelli, David Costa de Souza Le Bihan, Jeane Mike Tsutsui, Carlos Eduardo Rochitte

.....página 659



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Fernando Bacal

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos

Não-Invasivos

Nuno Bettencourt

Pesquisa Básica ou

Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e

Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior – Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia GO – Brasil

Alfredo José Mansur – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho – Instituto de Cardiologia do Espírito Santo, Vitória, ES – Brasil

Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

Ana Clara Tude Rodrigues – Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

André Labrunie – Hospital do Coração de Londrina (HCL), Londrina, PR – Brasil

Andrei Carvalho Sposito – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil

Angelo Amato Vincenzo de Paola – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Augusto Barbosa Lopes – Instituto do Coração InCor Hc Fmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Carlos de Camargo Carvalho – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Antônio Carlos Palandri Chagas – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Carlos Pereira Barretto – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Cláudio Lucas da Nóbrega – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Antonio de Padua Mansur – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Ari Timerman (SP) – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil

Ayrton Pires Brandão – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Beatriz Matsubara – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São Paulo, SP – Brasil

Brivaldo Markman Filho – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE – Brasil

Bruno Caramelli – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Carisi A. Polanczyk – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Carlos Eduardo Rochitte – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina (INCOR HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Eduardo Suaide Silva – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Vicente Serrano Júnior – Instituto do Coração (InCor HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Celso Amodeo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

Charles Mady – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Claudio Gil Soares de Araujo – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Cláudio Tinoco Mesquita – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Cleonice Carvalho C. Mota – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Clerio Francisco de Azevedo Filho – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Dalton Bertolim Prêcoma – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC/PR), Curitiba, PR – Brasil

Dário C. Sobral Filho – Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE – Brasil

Décio Mion Junior – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Denilson Campos de Albuquerque – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Djair Brindeiro Filho – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE – Brasil

Edmar Atik – Hospital Sírio Libanês (HSL), São Paulo, SP – Brasil

Emílio Hideyuki Moriguchi – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) Porto Alegre, RS – Brasil

Enio Buffolo – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Eulógio E. Martinez Filho – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil

Evandro Tinoco Mesquita – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Expedito E. Ribeiro da Silva – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Fábio Vilas Boas Pinto – Secretaria Estadual da Saúde da Bahia (SESAB), Salvador, BA – Brasil

Fernando Bacal – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Flávio D. Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Cilson Soares Feitosa – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil

Glaucia Maria M. de Oliveira – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hans Fernando R. Dohmann, AMIL – ASSIST. MEDICA INTERNACIONAL LTDA., Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Humberto Villacorta Junior – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Ines Lessa – Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA – Brasil

Iran Castro – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

Jarbas Jakson Dinkhuysen – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

João Pimenta – Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP – Brasil

Jorge Ilha Guimarães – Fundação Universitária de Cardiologia (IC FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

José Antonio Franchini Ramires – Instituto do Coração Incor Hc Fmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

José Augusto Soares Barreto Filho – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE – Brasil

José Carlos Nicolau – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil

José Lázaro de Andrade – Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP – Brasil

José Pérciles Esteves – Hospital Português, Salvador, BA – Brasil

Leonardo A. M. Zornoff – Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP – Brasil

Leopoldo Soares Piegas – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ) São Paulo, SP – Brasil

Lucia Campos Pellanda – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS – Brasil

Luís Eduardo Paim Rohde – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Luís Cláudio Lemos Correia – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil

Luiz A. Machado César – Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC – Brasil

Luiz Alberto Piva e Mattos – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil

Marcia Melo Barbosa – Hospital Socor, Belo Horizonte, MG – Brasil

Marcus Vinícius Bolívar Malachias – Faculdade Ciências Médicas MG (FCMMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Maria da Consolação V. Moreira – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Mario S. S. de Azeredo Coutinho – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC – Brasil

Maurício Ibrahim Scanavacca – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Max Grinberg – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Michel Batlouni – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil

Murilo Foppa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS – Brasil

Nadine O. Clausell – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Orlando Campos Filho – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Otávio Rizzi Coelho – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil

Otoni Moreira Gomes – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Paulo Andrade Lotufo – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo Cesar B. V. Jardim – Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasília, DF – Brasil

Paulo J. F. Tucci – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo R. A. Caramori – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS – Brasil

Paulo Roberto B. Évora – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo Roberto S. Brofman – Instituto Carlos Chagas (FIOCRUZ/PR), Curitiba, PR – Brasil

Pedro A. Lemos – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Protásio Lemos da Luz – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Reinaldo B. Bestetti – Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, SP – Brasil

Renato A. K. Kalil – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

Ricardo Stein – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS), Porto Alegre, RS – Brasil

Salvador Rassi – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM/GO), Goiânia, GO – Brasil

Sandra da Silva Mattos – Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE – Brasil

Sandra Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Sergio Timerman – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (INCOR HC FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Silvio Henrique Barberato – Cardioeco Centro de Diagnóstico Cardiovascular (CARDIOECO), Curitiba, PR – Brasil

Tales de Carvalho – Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC – Brasil

Vera D. Aiello – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da (FMUSP, INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Walter José Gomes – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Weimar K. S. B. de Souza – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FMUFG), Goiânia, GO – Brasil

William Azem Chalela – Instituto do Coração (INCOR HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Wilson Mathias Junior – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Exterior

Adelino F. Leite-Moreira – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Alan Maisel – Long Island University, Nova York – Estados Unidos

Aldo P. Maggioni – ANMCO Research Center, Florença – Itália

Ana Isabel Venâncio Oliveira Galrinho – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Ana Maria Ferreira Neves Abreu – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

Hugo Grancelli – Instituto de Cardiología del Hospital Español de Buenos Aires – Argentina

James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – Estados Unidos

João A. Lima, Johns – Johns Hopkins Hospital, Baltimore – Estados Unidos

John G. F. Cleland – Imperial College London, Londres – Inglaterra

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

Manuel de Jesus Antunes – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal

Marco Alves da Costa – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal

Maria João Soares Vidigal Teixeira Ferreira – Universidade de Coimbra, Coimbra – Portugal

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

Peter A. McCullough – Baylor Heart and Vascular Institute, Texas – Estados Unidos

Peter Libby – Brigham and Women's Hospital, Boston – Estados Unidos

Roberto José Palma dos Reis – Hospital Polido Valente, Lisboa – Portugal

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Vice-Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

Brivaldo Markman Filho

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Carlos Romerio Costa Ferro

SBC/AM – Kátia do Nascimento Couceiro

SBC/BA – Gilson Soares Feitosa Filho

SBC/CE – Gentil Barreira de Aguiar Filho

SBC/DF – Alexandra Oliveira de Mesquita

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Leonardo Sara da Silva

SBC/MA – Mauro José Mello Fonseca

SBC/MG – Henrique Patrus Mundim Pena

SBC/MS – Gabriel Doreto Rodrigues

SBC/MT – Marcos de Thadeu Tenuta Junior

SBC/NNE – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/PA – Dilma do Socorro Moraes de Souza

SBC/PB – Lenine Angelo Alves Silva

SBC/PE – Fernando Ribeiro de Moraes Neto

SBC/PI – Luiz Bezerra Neto

SBC/PR – Raul DAurea Mora Junior

SOCERJ – Wolney de Andrade Martins

SBC/RN – Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva

SOCERON – Daniel Ferreira Mugrabi

SOCERGS – Mario Wiehe

SBC/SC – Amberson Vieira de Assis

SBC/SE – Eryca Vanessa Santos de Jesus

SOCESP – João Fernando Monteiro Ferreira

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Antonio Carlos Palandri Chagas

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Klebia Magalhães Pereira
Castello Branco

SBC/DCM – Celi Marques Santos

SBC/DECAGE – Izo Helber

SBC/DEIC – Evandro Tinoco Mesquita

SBC/DERC – Gabriel Leo Blacher Grossman

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa

SBC/DIC – Carlos Eduardo Rochitte

SBCCV – Eduardo Augusto Victor Rocha

SOBRAC – Ricardo Alkmim Teixeira

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GAPO – Danielle Menosi Gualandro

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatté

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GECCN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GEECG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECRA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 116, Nº 3, Março 2021

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM),
SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

<http://abccardiol.org/>

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Internal Design Department

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço:
www.arquivosonline.com.br.



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



O Método e o Mantra

The Method and the Mantra

Andre d'Avila¹  e Marcos F. Vidal Melo²

Hospital SOS Cardio,¹ Florianópolis, SC - Brasil

Harvard Medical School - Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital,² Boston, Massachusetts - EUA

Introdução

Na época de minha residência em Cardiologia, um paciente optou por se tornar vegetariano após implantar uma válvula cardíaca metálica. Até aquele dia, ele anunciava orgulhoso que só comia carne, arroz e feijão. Ele passou muitos anos sem comer uma folha de alface, mas como um amigo sugerira que esse tipo de dieta aumentava o risco de calcificação de outras valvas cardíacas, optou pela mudança antes mesmo de checar a veracidade da informação. Ele havia sido avisado de que uma dieta rica em vegetais poderia dificultar o manuseio da anticoagulação, mas não teve dúvida: encontrara motivação para viver uma vida mais saudável depois da cirurgia pela qual passou.

Ativo, eliminou todos os tipos de carnes e passou a consumir apenas vegetais. Sentia-se muito melhor e já não tinha mais falta de ar. Convicto dos benefícios do seu novo estilo de vida, faleceu seis meses depois da cirurgia por conta de uma hemorragia intracraniana, já que passou a tomar mais anticoagulantes para compensar a dieta. Nosso paciente acertou no mantra, mas errou no método. Ele optou por uma vida supostamente mais saudável, mas colocada em prática de maneira indevida, na hora errada e não foi capaz de usufruir de sua disciplina e de seu novo estilo de vida.

O mantra representa uma convicção pessoal profunda, resumida em uma frase, palavra ou atitude que se repete e visa alcançar um estado de comunhão consigo mesmo e com o meio em que vivemos. Já o método é um processo organizado, uma técnica ou uma maneira de fazer algo de acordo com um plano lógico, com a intenção de atingir um objetivo previamente definido. Ele deve ser claro o bastante para ser reproduzido. O mantra é menos tangível, mais conceitual.

Método e mantra podem ser responsabilizados pelo sucesso ou fracasso de inúmeras iniciativas. Mais frequentemente que o mantra, o método costuma ser questionado e de modo geral, devemos assumir que o método precisa ser revisto quando um objetivo não foi alcançado. Discutimos menos o mantra por ele estar fundamentado em axiomas. No entanto, mantra e método são inseparáveis.

Palavras-chave

COVID-19; Pandemia; Faculdades de Medicina; Ciências da Saúde; Tecnologia e Inovação; Educação Médica; Doutorado.

Correspondência: Andre d'Avila •

Hospital SOS Cardio - Cardiac Arrhythmia Service - SC 401.121. CEP

88030-000, Florianópolis, SC - Brasil

E-mail: adavila@bidmc.harvard.edu

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201013>

Desencontros na pandemia

Num momento de completa irracionalidade em relação à pandemia da covid-19, que se caracteriza pelo desencontro de opiniões, condutas e a busca por uma solução redentora, além do triste número de fatalidades,¹ vale a pena indagar sobre o que deu errado. Mantra ou método? Ou estariam, ambos, equivocados?

Ainda que apresentando efeitos que vão muito além das questões sanitárias, a pandemia é essencialmente um problema médico. Todavia, a incapacidade e o despreparo dos sistemas de saúde em propor soluções efetivas ficou evidente em todo o mundo. Todo o treinamento, conhecimento e experiência com situações historicamente semelhantes parece ter sido esquecido ou aparenta ser insuficiente e inadequado para lidar com a situação atual.

Não sou capaz de provar, mas se um plano de ação coordenado tivesse sido implementado, melhores resultados teriam sido obtidos, menos vidas seriam perdidas e estaríamos com menos sequelas. O desastre poderia ter sido ainda maior se não dispuséssemos da dedicação quase que instintiva dos abnegados profissionais de saúde, esses os verdadeiros heróis nessa confusão.

Na crise financeira de 2009, um plano coeso e a ação rápida e coordenada dos bancos centrais minimizou a crise. O problema foi sanado pelo conjunto dos técnicos em finanças. O que está dando errado na pandemia, então? Porque os sistemas de saúde e suas lideranças não conseguem propor uma ação ordenada? Mantra e método parecem irremediavelmente desconectados aqui.

Mantras recorrentes, métodos propostos e suas consequências

Há tempos, escutamos três mantras recorrentes relativos à prática médica e à medicina no Brasil. Para cada mantra, um método foi proposto. O primeiro sugere que o país seja carente de médicos e, portanto, mais profissionais são imprescindíveis. Problema resolvido: inúmeras faculdades de Medicina foram abertas em todo o país.

O segundo mantra foca na necessidade de aperfeiçoamento acadêmico dos médicos: mais ciência para melhor servir. Em resposta, no ano de 1983 foi criado o TCC e a pós-graduação apresentou um substancial crescimento.

Por último, o mais recente dos mantras recomenda complementar a formação médica com cursos de aprimoramento em negócio para facilitar a comunicação entre médicos e administradores. Médicos e gestores juntos, falando a mesma língua – marketing, finanças, recursos humanos, contabilidade – inevitavelmente aperfeiçoariam a assistência. Consequentemente, nunca tantos médicos cursaram *Master in Business Administration* (MBA) como nos últimos anos.

As três vertentes poderiam ter convergido para um bem maior: mais médicos com melhor preparo acadêmico, sintonizados e trabalhando em conjunto com gestores! Mantra e método em consonância. Entretanto, o cenário que vemos é bem diferente do que foi imaginado. Parece-me que ocorreu o oposto: mais médicos com treinamento inadequado, sem nenhuma aptidão ao método científico e incapazes de entender o rigor da pesquisa, trabalhando, não em parceria, mas sob o comando dos gestores de saúde. Mantra e método em dissonância.

Tentaremos avaliar como essas variáveis podem ter separadamente ou em conjunto influenciado o resultado na completa desarticulação que ocorre continuamente durante a pandemia. Estas são peculiaridades da realidade brasileira e que não explicam a pífia capacidade dos sistemas de saúde de muitos países (mas não em todos) em reagir. Talvez estejamos, inclusive, usando a pandemia como pretexto para essa reflexão e seremos acusados de oportunismo ao tentar debater assuntos não necessariamente conectados a ela, mas vamos aos fatos.

Número inadequado de médicos no Brasil

O Brasil tem cerca de 502.475 médicos, quase que simetricamente divididos entre homens e mulheres: 2,4 médicos para cada 1.000 habitantes,² o que parece um número bastante razoável. Para tanto, em um país com 211,8 milhões de habitantes, temos 346 faculdades de medicina, 141 públicas e 205 privadas. Os Estados Unidos possuem 317,6 milhões de habitantes e 184 escolas médicas; a China tem 1,3 bilhão de habitantes e 158 escolas médicas. No Brasil, nos últimos cinco anos, formamos, em média, 30.000 novos médicos a cada 12 meses. São 10,4 médicos para cada 100 mil habitantes por ano, número distante de países como a Dinamarca que, em 2020, tinha 23 graduandos para cada 100 mil habitantes.

Aparentemente, os números não conversam entre si, dada a enorme discrepância. Isso acontece porque não deve existir um “número mágico”, tudo depende da estrutura dos sistemas de saúde em cada país. Entretanto, existe um coeficiente mínimo que compromete a qualidade da assistência e outro acima do qual ela não melhora. Esse número varia entre países, regiões e sistemas de saúde.

Não pretendemos determinar aqui qual seja o número adequado para o Brasil, mas supomos que seja de 2,5 médicos para cada 1.000 habitantes. Assumimos que este número se refira a médicos bem formados, mas essa informação não é conhecida ou sequer discutida. Como em todas as profissões, o serviço de dez profissionais mal qualificados pode ser feito por um bem qualificado. Portanto, de nada adianta a relação médico/habitante ser adequada se a qualidade do profissional não for.

Certo ou errado, dada a competição acirrada pelas vagas, o sistema de acesso aos cursos de Medicina continua a selecionar um grupo de jovens talentosos que acabam subaproveitados por falta de oportunidade dentro das universidades. Em muitas delas, não existe, por exemplo, a proximidade entre escolas de Medicina e hospitais para oferecer ao estudante o treinamento necessário. Em outras, não existem programas de

residência médica (parte fundamental do treinamento médico) suficientes para acomodar todos os egressos.

A causa desse mau desempenho, portanto, não parece ser culpa dos alunos, mas da péssima qualidade de muitas faculdades, que não estão preparadas para a complexa tarefa de formar um médico em seis anos. Além disso, o Brasil sempre será carente de médicos enquanto for obrigação exclusiva destes trocar uma receita, preencher uma solicitação de exame ou fazer uma avaliação de pré-natal, um teste ergométrico ou um ultrassom de abdome. Jamais alcançaremos o número ideal de profissionais enquanto o “ato médico” – criado pelos próprios profissionais – continuar a justificar a abertura não planejada de cursos de Medicina por todo país. O mantra e o método precisam, portanto, mudar. Esquecer a obsessão pelo número – assumindo que todos os problemas podem ser resolvidos se houver profissionais suficientes – e focar na melhoria da qualidade para, então, redimensionar o tamanho da força de trabalho.

Incentivo à pesquisa

Diante desse quadro desfavorável, foi criado um subterfúgio, ao meu ver incompreensível, chamado Trabalho de Conclusão de Curso (TCC). Ele não faz parte das Diretrizes Curriculares Nacionais para o curso de Medicina, mas vem sendo utilizado em faculdades privadas (e em algumas públicas) como regra institucional local. Em tese, trata-se de um trabalho acadêmico obrigatório e instrumento de avaliação final de um curso superior, elaborado em forma de dissertação, visando a iniciação e envolvimento do aluno com a pesquisa científica. Qual teria sido a premissa dessa exigência que não seja aludir que a realização de pesquisa ou de um trabalho científico melhora a qualificação do médico?

Não posso afirmar que acontece em outras disciplinas, mas julgo que nada pode ser mais equivocado do que aplicar esse conceito à Medicina. São inúmeros os exemplos de médicos de imenso talento que não possuem aptidão para pesquisa, bem como de excelentes pesquisadores que não se sentem confortáveis em interagir com pacientes. Ocasionalmente, os dois interesses podem convergir em um mesmo profissional sem que isso o torne necessariamente melhor em quaisquer das frentes. A excelência clínica não depende de excelência em pesquisa. Médicos podem e devem aprender a interpretar artigos científicos sem que para isso precisem realizar tais pesquisas, o que seria vital para evitar que em crises como a atual, posturas anticidência fossem adotadas. Quem sabe não teríamos que passar pelo constrangimento de disputar a importância e o papel de ensaios clínicos randomizados com estudos observacionais.

Nesse sentido, o TCC pouco ajuda: os médicos que gostam de pesquisar não precisam dele para continuar fazendo. Os médicos que não gostam se sentem usados e o interesse, que já era pequeno, desaparece. O TCC deveria ser opcional e os melhores trabalhos devidamente reconhecidos, promovidos e premiados com o intuito de inspirar outros alunos.

A exigência do TCC contrasta frontalmente com a relativa facilidade de aceitação para participar em um doutorado em Medicina. Em alguns programas, a tese de doutorado será o primeiro e único trabalho apresentado pelo autor.

Muitas vezes, o trabalho e a bolsa de pesquisa a ele associada servem exclusivamente para manter a relação do médico com a instituição hospitalar e não para alcançar a finalidade primordial do doutoramento: o avanço do conhecimento em uma área específica, através da produção de conhecimento inédito e de alto nível, feito por alguém que busca aprofundamento científico e/ou acadêmico sob a orientação de pessoas e grupos que dotam de profundo conhecimento em suas áreas de estudo. O doutorado deveria representar o ápice da carreira e não uma finalidade em si. Por isso, não deve ser utilizado como instrumento de incentivo à pesquisa.

Além disso, poucas universidades brasileiras adotam o sistema de compilação da obra do autor dentro de uma determinada linha de pesquisa. Posso citar como exemplo uma abordagem diferente para o doutoramento, acontecida recentemente, em que um dos autores participou de duas bancas de médicos australianos. O trabalho foi enviado por e-mail: um compêndio de mais de 500 páginas reunindo várias contribuições do autor (trabalhos inéditos publicados em revistas científicas, com revisores independentes) sobre o tema abordado e um resumo final conectando todas as observações coletadas em uma conclusão relevante. Dessa forma, o avaliador não interage com o aluno, o que mantém a impessoalidade e a concentração no valor do trabalho, que são próprias nessa circunstância. As considerações do avaliador são enviadas para a universidade, que decide se o aluno merece ou não o título.

Tal experiência contrasta com a de algumas universidades nacionais nas quais, por vezes, amigos e familiares participam da apresentação do trabalho de doutoramento sem que este e seu autor(a) tenham passado pelo crivo científico adequado, o que, em tese, seria o papel da aula de qualificação. É comum, entretanto, que o time escalado para a qualificação não tenha o peso dos membros da banca final. O ideal seria exatamente o oposto: as maiores autoridades no tema deveriam formar a banca da aula de qualificação e os jovens pesquisadores, como uma maneira de prestigiá-los, avaliar a apresentação final da tese. Insistimos em atuar ao contrário, porque existe uma expectativa de validação do processo, antes que tenha sido realmente validado. Talvez por isso exista um enorme interesse na obtenção de um título de PhD em Medicina no Brasil. Em outros países, médicos de grande proeminência acadêmica não possuem doutorado e ou se interessam pelo título. Mais importante do que a titulação em si é a contribuição para o conhecimento.

A qualidade da pesquisa, entretanto, agregada ou não a programas de pós-graduação, é fundamental para avaliar hospitais e instituições de ensino. Invariavelmente, o naipe da instituição está associado à realização de pesquisa: quanto mais se pesquisa, melhor a universidade. Por isso, grandes hospitais incentivam o convívio entre médicos e pesquisadores. No Brasil, a equação se mostra mais complicada, já que a maioria da produção científica médica nacional é realizada em faculdades públicas ou em hospitais ligados a estas faculdades que, a rigor, contam com menos recursos e não conseguem oferecer o mesmo nível de atendimento dos hospitais privados, nos quais a produção acadêmica é pequena. Desse modo, não há

estímulo para a pesquisa em hospitais e faculdades desta categoria. Obviamente existem exceções, mas esta é a regra e torcemos para que estas inspirem o planejamento estratégico das demais. O mantra é apropriado, mas o método é equivocado: há uma completa inversão de valores no que diz respeito ao estímulo à pesquisa no Brasil.

MBA para médicos

Para complicar ainda mais toda essa conjuntura, outro desencontro nos parece evidente: muitos médicos, ao longo da carreira, legitimamente se interessam em aprender sobre gestão; inúmeras oportunidades de aperfeiçoamento estão disponíveis nesta área. Vários profissionais são convidados a fazer tais cursos, algumas vezes oferecidos pelo próprio hospital em que exercem as suas atividades. Isso parece válido, mas talvez uma abordagem mais razoável e equilibrada fosse possível: para cada médico cursando MBA, um gestor seria matriculado em um curso de mesma duração para aprender e compreender o fundamento do pensamento médico.

Por enquanto, o mantra insiste em dizer que os médicos precisam compreender melhor a intrincada relação comercial envolvida na prestação do serviço. Somos médicos, não provedores. Não temos clientes, temos pacientes. A perspectiva de médicos e gestores é completamente diferente, pois a decisão em relação ao indivíduo, à sua saúde e à sua vida é sempre mais complexa. Muitos gestores não conhecem esse ponto de vista: o grupo é impessoal, ao contrário do indivíduo. O erro ou acerto do gestor impacta a sua bonificação. A decisão do médico traz outras consequências.

Embora pareça razoável sugerir ao médico que aprenda a linguagem do gestor para melhorar a qualidade e eficiência do serviço prestado, a hipótese inversa não pode ser afastada. Infelizmente, a maioria dos médicos-gestores invariavelmente assumem o papel de representante dos gestores frente ao grupo de médicos, nunca ao contrário. Ao invés de inovar, se transformam em meros zeladores de processos pré-existentes e a colaboração é interrompida.

O que fazer?

Vamos precisar redesenhar o mantra e o método para compatibilizar os interesses entre médicos, pacientes, população e gestores. O conceito geral é simples: melhores escolas médicas, que incentivem o talento natural de cada aluno, relacionadas ou não à pesquisa e que criem uma identidade profissional que nos permita interagir em igualdade com outros atores envolvidos na prestação de serviço médico, centrados em instituições que valorizem a pesquisa visando nortear seu planejamento estratégico e que, por essa razão, se tornem referência. Dessa forma, talvez tenhamos melhor sorte na próxima pandemia.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a Dra. Fatima Dumas Cintra e ao Sr. Júlio Tude d'Ávila pelas sugestões e revisão crítica deste artigo.

Referências

1. D'Ávila A, Melo MFV, Lopes RD. Pandemonium during the pandemic: what is the role of health and science professionals? *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(5): 753-4.
2. Conselho Federal de Medicina.(CFM). Demografia médica no Brasil – estudo de projeção: concentração de médicos no Brasil em 2020. [Citado em 9 fevereiro,2021] Disponível em: https://portal.cfm.org.br/images/stories/pdf/estudo_demografia_junho.pdf



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Redução na Hospitalização e Aumento na Mortalidade por Doenças Cardiovasculares durante a Pandemia da COVID-19 no Brasil

Reduction in Hospitalization and Increase in Mortality Due to Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Pandemic in Brazil

Paulo Garcia Normando,¹ José de Arimatéia Araujo-Filho,³ Gabriela de Alcântara Fonseca,¹ Rodrigo Elton Ferreira Rodrigues,¹ Victor Agripino Oliveira,¹ Ludhmila Abrahão Hajjar,⁴ André Luiz Cerqueira Almeida,⁵ Edimar Alcides Bocchi,² Vera Maria Cury Salemi,² Marcelo Melo¹

Universidade Federal da Paraíba,¹ João Pessoa, PB - Brasil

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Centro de Diagnóstico por Imagem,² São Paulo, SP - Brasil

Hospital Sírio Libanês,³ São Paulo, SP - Brasil

Instituto de Coração - Cardiopneumologia,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana - Cardiologia,⁵ Feira de Santana, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: Na pandemia pela COVID-19, o aumento da ocorrência e da mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) vem sendo reconhecido no mundo. No Brasil, é essencial que o impacto da COVID-19 na DCV seja analisado.

Objetivos: Avaliar o impacto desta pandemia nos números de internações hospitalares (IH), óbitos hospitalares (OH) e letalidade intra-hospitalar (LH) por DCV a partir de dados epidemiológicos do Sistema Único de Saúde (SUS).

Métodos: Estudo observacional de séries temporais por meio da análise comparativa das taxas de IH, OH e LH por DCV registrados entre janeiro e maio de 2020, usando como referência os valores obtidos no mesmo período entre 2016 e 2019 e os valores projetados por métodos de regressão linear para o ano de 2020. O nível significância estatística utilizado foi de 0,05.

Resultados: Em comparação com o mesmo período de 2019, houve um decréscimo de 15% na taxa de IH e de 9% no total de OH por DCV entre março e maio de 2020, acompanhado de um aumento de 9% na taxa de LH por esse grupo de doenças, sobretudo entre pacientes com idade de 20-59 anos. As taxas de IH e LH registradas em 2020 diferiram significativamente da tendência projetada para o corrente ano ($p=0,0005$ e $0,0318$, respectivamente).

Conclusões: Durante os primeiros meses da pandemia, observou-se um declínio na IH associado a um aumento da LH por DCV no Brasil. Esses dados possivelmente são consequência do planejamento inadequado no manejo das DCV durante a pandemia, sendo necessária a implementação de ações imediatas para modificar esse cenário. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):371-380)

Palavras-chave: COVID-19; Betacoronavírus; Pandemia; Doenças Cardiovasculares/complicações; Epidemiologia; Hospitalização; Mortalidade; Comorbidades; Sistema Único de Saúde (SUS).

Abstract

Background: In the COVID-19 pandemic, the increase in the incidence of cardiovascular diseases (CVD) and mortality from them has been recognized worldwide. In Brazil, the impact of COVID-19 on CVD must be evaluated.

Objectives: To assess the impact of the current pandemic on the numbers of hospital admissions (HA), in-hospital deaths (ID), and in-hospital fatality (IF) from CVD by use of national epidemiological data from the Brazilian Unified Public Health System.

Methods: bTime-series observational study using comparative analysis of the HA, ID, and IF due to CVD recorded from January to May 2020, having as reference the values registered in the same period from 2016 to 2019 and the values projected by linear regression methods for 2020. The statistical significance level applied was 0.05.

Results: Compared to the same period in 2019, there was a 15% decrease in the HA rate and a 9% decrease in the total ID due to CVD between March and May 2020, followed by a 9% increase in the IF rate due to CVD, especially among patients aged 20-59 years. The HA and IF rates registered in 2020 differed significantly from the projected trend for 2020 ($p = 0.0005$ and 0.0318 , respectively).

Correspondência: Marcelo Melo •

Universidade Federal da Paraíba - Jardim Universitário, S/N. CEP 58051-900, Campus I, Castelo Branco, João Pessoa, PB - Brasil

E-mail: marcelot@alumni.usp.br

Artigo recebido em 25/07/2020, revisado em 22/09/2020, aceito em 14/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200821>

Conclusions: During the first months of the pandemic, there were a decline in HA and an increase in IF due to CVD in Brazil. These data might have resulted from the inadequate planning of the CVD management during the pandemic. Thus, immediate actions are required to change this scenario. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):371-380)

Keywords: COVID-19; Betacoronavirus; Pandemics; Cardiovascular Diseases/complications; Epidemiology; Hospitalization; Mortality; Comorbidities; Unified Health System.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A COVID-19 (sigla do inglês *Coronavirus Disease - 2019*) foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020. Em julho de 2020, o Brasil era o segundo país do mundo em número de casos e mortes por COVID-19. Dados do dia 24 de julho de 2020 registraram 2.276.860 casos confirmados da doença no país, responsável por 84.551 mortes.¹⁻³

Considerando que a transmissão se dá principalmente por gotículas expelidas durante a fala, tosse e espirro ou pela contaminação de superfícies,⁴ restrições à circulação e contato entre pessoas foram propostas pelas autoridades governamentais e de saúde pública na maioria dos países ocidentais. No Brasil, os desafios logísticos para atender à demanda de pacientes incluíram a ampliação de leitos em unidades de terapia intensiva e enfermarias, a suspensão de atendimentos e da realização de exames complementares e de procedimentos eletivos, bem como o direcionamento dos recursos públicos para o atendimento dessa doença.⁵⁻⁷

Estudos populacionais em outros países registraram uma redução relativa nas admissões hospitalares por doenças cardiovasculares (DCV) durante a corrente pandemia,^{8,9} associada a um aumento nas taxas de letalidade previamente relacionadas a esse grupo de doenças,^{10,11} motivo de grande preocupação entre a comunidade médica e científica internacional.

Diante do exposto, testamos a hipótese de que, durante a pandemia da COVID-19, um menor número de atendimentos e de intervenções cardiovasculares tenha ocorrido e tal fato poderia resultar em uma maior letalidade intra-hospitalar por DCV na população geral. Utilizando bases de dados de domínio público do Sistema Único de Saúde (SUS), o presente estudo teve o objetivo de avaliar o impacto da pandemia nos números de internações hospitalares e na letalidade intra-hospitalar por DCV no território nacional entre janeiro e maio de 2020, em comparação com o mesmo período dos quatro anos anteriores, englobando a busca de elementos clínicos pré-hospitalares, incluindo procedimentos eletivos, que corroboram essas evidências.

Métodos

Este é um estudo observacional de séries temporais, que compreende as internações, óbitos hospitalares, taxa de letalidade intra-hospitalar (percentual de óbitos dentre as internações) e procedimentos hospitalares e ambulatoriais realizados – sendo os dois primeiros divididos nos grupamentos infanto-juvenil (faixa etária de 0 até 19 anos), adulto (20 a 59 anos) e idosos (60 anos ou mais) – em razão de condições relacionadas ao sistema cardiovascular nos serviços próprios

e conveniados ao SUS entre janeiro e maio dos anos de 2016 a 2020. Os dados foram coletados em 9 de julho de 2020 mediante busca nos Sistemas de Informações Hospitalares e Ambulatoriais do SUS (SIH e SIA/SUS, respectivamente), disponíveis na plataforma DATASUS e, portanto, públicos e anônimos em conformidade com o artigo I da resolução 510/2016 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Vale ressaltar que atualizações de internações passadas podem ocorrer na plataforma e, portanto, não há como se certificar que todos os dados estão consolidados, independentemente do ano.

Para a análise dos procedimentos, foram utilizados os códigos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS (SIGTAP). Foram somadas as produções hospitalar e ambulatorial de cada procedimento selecionado, considerando todos os códigos de procedimento correlacionados, sendo eles:

Procedimentos diagnósticos: cateterismo cardíaco, ecocardiografia (de estresse, transesofágica e transtorácica), eletrocardiograma, implante de marca-passo cardíaco, monitoramento pelo sistema Holter 24 horas, monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA), teste de esforço/ergométrico.

Procedimentos cirúrgicos: cirurgias cardiovascular, endovascular e vascular.

Para o número de internações, óbitos hospitalares e letalidade intra-hospitalar, foram selecionados, para cada uma das três faixas etárias, os registros dos diagnósticos secundários relacionados a patologias cardiovasculares correspondentes à Lista de Morbidade da Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). As seguintes categorias de doenças foram consideradas: acidente vascular cerebral (AVC), doenças hipertensivas (hipertensão arterial essencial e outras doenças hipertensivas), doenças reumáticas (febre reumática aguda e doença reumática crônica do coração), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca, malformações congênitas do aparelho circulatório e transtornos de condução e arritmias.

Análise Estatística

Uma vez que os dados de procedimentos e cirurgias estão discriminados no sistema apenas quanto à sua natureza (ambulatorial ou hospitalar), uma análise descritiva de como tais procedimentos se dividiam nessas categorias foi realizada. Com relação aos dados de internação e óbitos hospitalares, variáveis como gênero, faixa etária, cor/raça e caráter de atendimento (urgência ou emergência) foram consideradas.

Tendo como objetivo entender o possível impacto da pandemia na dinâmica dos procedimentos, internações e óbitos hospitalares relacionados às DCV, foram comparados os montantes relativos aos meses de março, abril e maio – meses mais afetados no presente ano pela pandemia no Brasil – para os anos de 2016 a 2020. Foram confrontados os valores registrados entre 2019 e 2020 e a variação percentual correspondente entre eles. Vale ressaltar que uma variação na quantidade de internações e óbitos hospitalares entre um ano e outro ou uma mudança na média dos anos anteriores com relação ao ano atual não é causada necessariamente pela pandemia. Consideramos essa variação hipotética uma possível consequência de uma tendência já estabelecida nos anos anteriores. Finalmente, o valor esperado para o ano de 2020 foi estimado, por meio de regressão linear. Tal análise permite presumir se a quantidade de procedimentos, de cirurgias, de internações e de óbitos hospitalares ou a taxa de letalidade intra-hospitalar que vinha sendo observada nos anos anteriores a 2020 apresentava uma tendência de crescimento ou redução. Portanto, a análise realizada capturou tanto a tendência dos anos quanto as variações estatísticas que ocorreram nos anos anteriores.

Embora testes de normalidade não tenham sido realizados, assumiu-se a normalidade dos dados ao longo do tempo considerando-se o teorema central do limite, visto que o dado de cada ano é uma totalização de diversas variáveis aleatórias. A homocedasticidade não pode ser completamente verificada, uma vez que o DATASUS não fornece os dados inteiramente individualizados.

Tais análises estatísticas foram realizadas tanto com o montante de cirurgias e procedimentos, como individualmente para cada procedimento/cirurgia. Da mesma maneira, essas análises foram feitas para internações, óbitos hospitalares e letalidade intra-hospitalar, tanto considerando cada morbidade estudada individualmente como considerando a soma de todas elas, ou seja, uma análise das causas cardiovasculares de uma forma geral.

Como a regressão linear apresenta um erro gaussiano, foi realizado o teste *t* de Student para média de uma amostra de modo a comparar os valores projetados com os registrados em 2020, sendo rejeitada a hipótese nula com um $p < 0,05$ (intervalo de confiança de 95%). Os programas Microsoft® Excel® e Scilab® 6.1.0 foram utilizados para realizar as análises estatísticas descritas e confecção das tabulações e gráficos.

Resultados

Análise Descritiva

A partir dos dados coletados referentes aos meses de janeiro a maio dos anos de 2016 a 2020, foram levantados 35.744.058 procedimentos, 1.336.472 internações e 142.157 óbitos hospitalares, sendo os dois últimos divididos por região, gênero, faixa etária, raça/cor e caráter de atendimento conforme dados demonstrados na Tabela 1. Os dados completos que ilustram a variação dos números iniciando em março de 2020 são apresentados nas figuras do material suplementar.

Análise Gráfica

A Figura 1A apresenta os dados relativos aos procedimentos diagnósticos e cirúrgicos pesquisados entre os anos 2016 e 2020, para os meses de março a maio. Também são expostas as projeções para 2020 que foram calculadas utilizando-se os dados de 2016 a 2019. Nota-se uma tendência de crescimento do número de procedimentos diagnósticos e cirúrgicos (linhas pontilhadas) para o ano de 2020. No entanto, os dados reais mostram uma queda expressiva quando comparados aos realizados no ano anterior.

A Figura 1B apresenta a quantidade de internações e óbitos hospitalares registrados, considerando todas as morbidades pesquisadas. Também são expostas as projeções para 2020, que foram calculadas utilizando os dados de 2016 a 2019. O comportamento observado é semelhante ao do gráfico anterior, onde existe uma tendência de crescimento não confirmada no ano de 2020, quando se observa uma queda acentuada. Com relação ao número de óbitos, a tendência projetada seria de manutenção, o que contrasta com a intensa redução no número de óbitos hospitalares registrados nos meses de março a maio de 2020.

A Figura 1C destaca a taxa de letalidade intra-hospitalar geral por DCV registrada. Pode ser percebido um drástico aumento na taxa de letalidade intra-hospitalar em 2020 se comparado aos números registrados nos anos anteriores. Nesse caso, a direção da variação é oposta às observadas para internações e óbitos hospitalares, que apresentaram decréscimo em 2020.

Tal análise foi replicada para cada tipo de procedimento e cirurgia, assim como para internações, óbitos hospitalares e taxa de letalidade intra-hospitalar em cada patologia estudada. Esses resultados são sumarizados nas Tabelas 2 e 3, apresentando o registro de 2019 e 2020 para a diferença percentual entre esses anos, o valor projetado para 2020 (que indica a tendência de 2016 a 2019), o intervalo de confiança e o valor de *p* dessa projeção. Os resultados detalhados por faixa etária são apresentados no material suplementar do artigo.

Procedimentos Diagnósticos e Cirúrgicos

A Tabela 2 apresenta a comparação do número de procedimentos diagnósticos e cirúrgicos realizados nos meses de março, abril e maio dos anos de 2019 e 2020, percebendo-se uma queda total de 45% em todos os procedimentos pesquisados no ano de 2020. Os procedimentos que tiveram diminuição mais expressiva foram: MAPA (redução de 74%), teste ergométrico (59%) e Holter 24hs (51%). Eletrocardiograma e ecocardiograma apresentaram queda de 41% e 42%, respectivamente. Os que apresentaram menor declínio foram o cateterismo e o implante de marca-passo, com redução de 27% e 11%, respectivamente.

O número total de cirurgias apresentou uma queda de 20% com relação ao ano anterior, o que não foi estatisticamente significativo ($p = 0,0854$). No entanto, quando se consideram apenas as cirurgias cardio- e endovasculares, quedas de 13% e 32% foram registradas, ambas com significância estatística ($p < 0,05$).

Tabela 1 – Análise descritiva do número de procedimentos, cirurgias, internações e óbitos hospitalares nos meses de janeiro a maio dos anos de 2016 a 2020

	HOSPITALARES		AMBULATORIAIS	
	Quantidade	Percentual	Quantidade	Percentual
Procedimentos				
Cateterismo adulto	209.926	3,66%	252.162	0,87%
Ecocardiografia	989.776	17,24%	2.751.796	9,53%
Eletrocardiograma	4.461.799	77,71%	21.587.674	74,75%
Implante de marca-passo	48.666	0,85%	-	-
MAPA	-	-	2.763.748	9,57%
Monitoramento Holter	26.119	0,45%	513.471	1,78%
Teste ergométrico	5.630	0,10%	1.010.144	3,50%
Total	5.741.916	100,00%	28.878.995	100,00%
Cirurgias				
Cardiovascular	193.787	36,45%	-	-
Endovascular	48.024	9,03%	-	-
Vascular	289.815	54,51%	591.521	100,00%
Total	531.626	100,00%	591.521	100,00%
Procedimentos				
Região				
Norte	179.761	3,13%	1.442.382	4,99%
Nordeste	896.916	15,62%	5.551.764	19,22%
Sudeste	3.071.586	53,49%	15.271.343	52,88%
Sul	1.236.067	21,53%	4.285.803	14,84%
Centro-Oeste	357.586	6,23%	2.327.703	8,06%
Brasil	5.741.916	100,00%	28.878.995	100,00%
Cirurgias				
Região				
Norte	13.676	2,57%	13.774	2,33%
Nordeste	98.475	18,52%	442.540	74,81%
Sudeste	239.747	45,10%	81.777	13,82%
Sul	140.536	26,44%	43.469	7,35%
Centro-Oeste	39.192	7,37%	9.961	1,68%
Brasil	531.626	100,00%	591.521	100,00%
	INTERNAÇÕES		ÓBITOS	
	Quantidade	Percentual	Quantidade	Percentual
Morbidade				
AVC	357.040	26,72%	52.239	36,75%
Doenças Hipertensivas	153.048	11,45%	2.920	2,05%
Doenças Reumáticas	19.125	1,43%	1.329	0,93%
IAM	242.143	18,12%	24.753	17,41%
Insuficiência cardíaca	399.416	29,89%	43.906	30,89%
Malformações congênitas	33.939	2,54%	2.370	1,67%
Transtornos de condução e arritmias	131.761	9,86%	14.640	10,30%
Total	1.336.472	100,00%	142.157	100,00%

Continuação

Região					
	Norte	77.577	5,80%	8.578	6,03%
	Nordeste	327.515	24,51%	35.749	25,15%
	Sudeste	563.293	42,15%	63.609	44,75%
	Sul	270.995	20,28%	23.624	16,62%
	Centro-Oeste	97.092	7,26%	10.597	7,45%
	Total	1.336.472	100,00%	142.157	100,00%
Sexo					
	Masculino	704.163	52,69%	73.227	51,51%
	Feminino	632.309	47,31%	68.930	48,49%
	Total	1.336.472	100,00%	142.157	100,00%
Raça/Cor					
	Branca	491.422	36,77%	48.962	34,44%
	Preta	58.968	4,41%	6.301	4,43%
	Parda	435.848	32,61%	46.276	32,55%
	Amarela	28.768	2,15%	2.764	1,94%
	Indígena	1.025	0,08%	107	0,08%
	Sem informação	320.441	23,98%	37.747	26,55%
	Total	1.336.472	100,00%	142.157	100,00%
Faixa etária (anos)					
	0-19	44.658	3,34%	3.241	2,28%
	20-59	415.122	31,06%	29.245	20,57%
	60+	876.692	65,60%	109.671	77,15%
	Total	1.336.472	100,00%	142.157	100,00%
Caráter de atendimento					
	Eletivo	104.229	7,80%	5.454	3,84%
	Urgência	1.232.243	92,20%	136.703	96,16%
	Total	1.336.472	100,00%	142.157	100,00%

AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; MAPA: medição ambulatorial da pressão arterial.

Internações

Quanto ao número de internações hospitalares por razões cardiovasculares, foi registrada, nos meses de março, abril e maio de 2020, uma redução de 15% em relação ao mesmo período do ano anterior (Tabela 3). Os dados de todas as doenças analisadas individualmente também apresentaram redução estatisticamente significativa. As maiores diferenças foram internações por doenças hipertensivas, seguidas pelas reumáticas, com queda de 33% e 29%, respectivamente. Destaca-se que o IAM apresentou a menor queda (4%).

De modo geral, todas as doenças apresentaram decréscimo entre os anos 2019 e 2020 para todas as faixas etárias. Destacam-se o IAM, cuja diferença nas internações apresentou significância estatística apenas para o grupo dos idosos, a insuficiência cardíaca, na qual os grupos extremos (infantojuvenil e idosos) foram os mais impactados, e os transtornos de condução e outras arritmias que apresentaram redução estatisticamente significativa

apenas para os idosos. Ao considerar internações por AVC, os adultos e os idosos apresentaram uma redução significativa (11% e 12%, respectivamente). Para as internações por doenças hipertensivas, todas as faixas etárias apresentaram diminuição estatisticamente significativa.

Óbitos Hospitalares e Taxa de Letalidade Intra-hospitalar

Ao se analisar o número absoluto de mortes por DCV, houve um decréscimo de 8% no total entre março e maio de 2020 em comparação ao mesmo período de 2019 (Tabela 3). Os óbitos ocorridos associados a doenças hipertensivas na faixa etária de 20-59 anos apresentaram um acréscimo de 21% no ano de 2020 ($p < 0,05$; arquivo suplementar).

Já com relação às taxas de letalidade geral, pôde-se observar um aumento global de 9%, comparando-se os mesmos meses de 2019 e 2020. Com exceção do IAM, que apresentou queda de 5%, todas as demais patologias apresentaram crescimento.

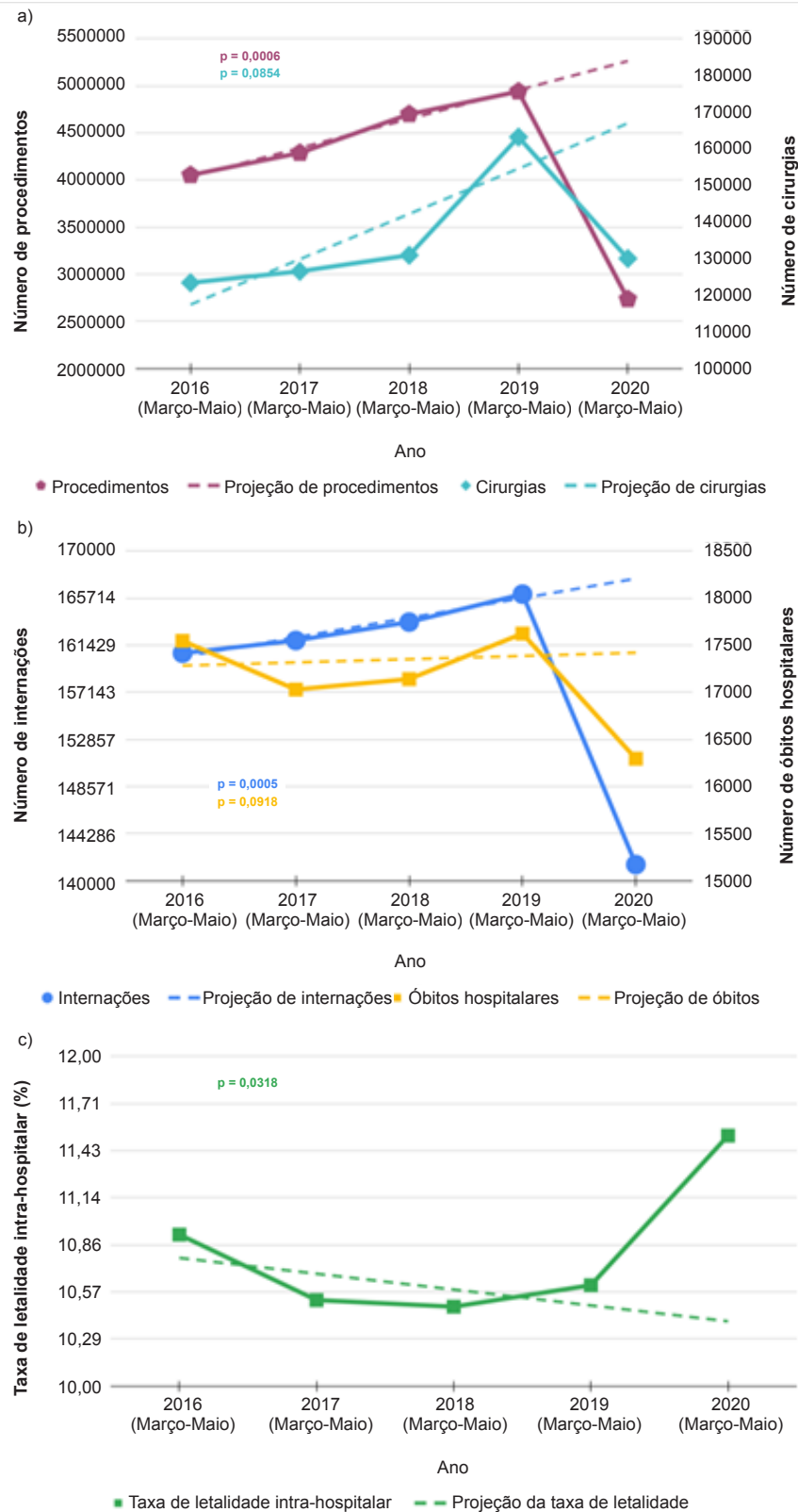


Figura 1 – Análise da tendência do número de (a) procedimentos, cirurgias; (b) internações, óbitos; e (c) taxa de letalidade intra-hospitalar nos meses de março a maio dos anos de 2016 a 2020. p-valor calculado a partir da diferença entre o valor projetado e o registrado em 2020 utilizando a distribuição t de Student.

Artigo Original

Tabela 2 – Análise estatística da redução do número de procedimentos e cirurgias nos meses de março a maio comparando-se os anos de 2019 e 2020

	Quantidade de procedimentos		Diferença percentual 2020 - 2019	Quantidade de procedimentos estimados em 2020 (março-maio)	Intervalo de confiança (IC 95%)	p-valor
	2019 março-maio	2020 março-maio				
Procedimentos						
Cateterismo adulto	61.502	44.652	-27%	63.823	68.921 – 58.724	0,0041
Ecocardiografia	530.448	307.221	-42%	568.014	599.663 – 536.364	0,0009
Eletrocardiograma	3.624.680	2.153.969	-41%	3.795.712	3.952.567 – 3.638.856	0,0005
Implante de marca-passo	5.993	5.315	-11%	6.129	6.711 – 5.546	0,0276
MAPA	498.923	127.730	-74%	609.445	748.875 – 470.014	0,0048
Monitoramento Holter	79.792	38.815	-51%	84.592	93.971 – 75.212	0,0024
Teste ergométrico	137.678	56.501	-59%	134.673	149.970 – 119.375	0,0022
Todos	4.939.016	2.734.203	-45%	5.262.388	5.516.598 – 5.008.177	0,0006
Cirurgias						
Cardiovascular	23.907	20.744	-13%	24.045	26.897 – 21.191	0,0388
Vascular	101.694	83.786	-18%	104.654	159.586 – 49.720	0,1914
Endovascular	37.547	25.461	-32%	38.208	45.145 – 31.269	0,0165
Todas	163.148	129.991	-20%	166.906	218.270 – 115.540	0,0854
TOTAL	5.102.164	2.864.194	-44%	5.429.294	5.670.710 – 5.187.876	0,0005

MAPA: medição ambulatorial da pressão arterial. Intervalos de confiança e p-valor calculados utilizando a distribuição t de Student, considerando as diferenças entre o valor projetado e o registrado em 2020.

Com relação às patologias individuais, destacam-se doenças hipertensivas e insuficiência cardíaca, com 29% e 8% de aumento na taxa de letalidade intra-hospitalar, respectivamente, entre 2019 e 2020 ($p < 0,05$).

Na divisão por faixas etárias, o aumento da letalidade intra-hospitalar nas internações por DCV foi estatisticamente significativo apenas entre os adultos. Considerando as doenças individualmente, ressalta-se que esse aumento observado na letalidade intra-hospitalar das doenças hipertensivas foi associado a significância estatística apenas para os adultos; quanto aos dados para insuficiência cardíaca, os adultos e idosos apresentaram diferença estatística ($p < 0,05$; Tabelas 2 e 3 do suplemento).

Discussão

Nosso estudo demonstra uma redução da assistência à saúde cardiovascular da população brasileira atendida pelo SUS durante o período da pandemia da COVID-19, que teve como consequências a redução do número de internações por DCV e o aumento da taxa de letalidade intra-hospitalar decorrente dessas.

Nossos resultados têm semelhanças com os achados de um estudo realizado na Itália ao longo de sete dias do mês de março de 2020, que demonstrou que a proporção de pacientes com IAM foi reduzida em 13,3%, comparada à mesma semana de 2019. Ainda, foi constatado um aumento de 39,2% nas síndromes coronarianas agudas, enquanto o tempo entre o contato médico

e a revascularização coronariana aumentou em 31,5%.¹² Com relação ao número de internações do nosso estudo, houve redução em todas as morbidades e faixas etárias analisadas, principalmente nos meses de abril e maio, possivelmente um reflexo da pandemia da COVID-19. Outros estudos realizados em diferentes países registraram achados semelhantes.^{13–15} O receio da população em contrair o vírus e a sistematização da assistência, priorizando a pandemia, justificam esse impacto inicial.^{16,17} Essa redução também ocorreu para outras doenças, como mostram os estudos com AVC na Itália¹⁸ e na China.¹⁹

A realocação dos recursos humanos no enfrentamento à COVID-19 foi similar em diversos países, apesar de possuírem uma heterogeneidade em seus sistemas de saúde.¹² Países como Austrália e Nova Zelândia, no intuito de preparar o hospital para prestar atendimento a um grande volume de pacientes com COVID-19, mantiveram um fornecimento de atendimentos cirúrgicos limitado a casos de emergência e eletivos de alta prioridade.²⁰ Em hospital da região norte da Itália, um dos epicentros da pandemia no país, as atividades cirúrgicas planejadas foram interrompidas para aumentar o número de intensivistas disponíveis para pacientes com COVID-19, além de as ambulatoriais terem sido reduzidas pela metade.²¹ Era de se esperar que tal rearranjo no modelo assistencial apresentasse um impacto na mortalidade por outras enfermidades, uma vez que tais medidas reduziram o fluxo habitual de seu atendimento, favorecendo desconcompensações clínicas, atraso diagnóstico e progressão de doença.

Tabela 3 – Análise estatística do número de internações, óbitos hospitalares e taxa de letalidade intra-hospitalar nos meses de março a maio comparando-se os anos de 2019 e 2020

	Dados registrados em		Diferença percentual 2020 - 2019	Estimativas para 2020 março-maio	Intervalo de confiança (IC 95%)	p-valor
	2019 março - maio	2020 março - maio				
Internações						
Acidente vascular cerebral	45.214	39.900	-12%	46.199	48.586 – 43.811	0,0082
Doenças hipertensivas	18.278	12.229	-33%	18.053	20.331 – 15.773	0,0088
Doenças reumáticas	2.403	1.701	-29%	2.266	2.683 – 1.847	0,0294
Infarto agudo do miocárdio	31.566	30.298	-4%	33.084	35.550 – 30.616	0,0405
Insuficiência cardíaca	47.250	39.667	-16%	46.077	49.847 – 42.305	0,0191
Malformações cardiovasculares	4.489	3.692	-18%	4.602	4.883 – 4.320	0,0055
Transtornos de condução e arritmias cardíacas	16.875	13.977	-17%	17.212	18.316 – 16.107	0,0067
Comorbidades cardiovasculares	166.075	141.464	-15%	167.491	169.772 – 165.209	0,0005
Óbitos hospitalares						
Acidente vascular cerebral	6411	5871	-8%	6363	7364 - 5361	0,1439
Doenças hipertensivas	336	289	-14%	309	361 - 256	0,1926
Doenças reumáticas	180	144	-20%	161	262 - 58	0,3414
Infarto agudo do miocárdio	3081	2805	-9%	3094	3500 - 2686	0,0872
Insuficiência cardíaca	5356	4845	-10%	5212	5612 - 4811	0,0579
Malformações cardiovasculares	307	288	-6%	297	382 - 210	0,3995
Transtornos de condução e arritmias cardíacas	1952	2053	5%	1986	2582 - 1388	0,3863
Comorbidades cardiovasculares	17623	16295	-8%	17420	19062 - 15777	0,0918
Taxa de letalidade intra-hospitalar						
Acidente vascular cerebral	14,18	14,71	4%	13,72%	15,33 - 12,10	0,1067
Doenças hipertensivas	1,84	2,36	29%	1,72%	2,11 - 1,34	0,0198
Doenças reumáticas	7,49	8,47	13%	7,08%	10,19 - 3,97	0,1616
Infarto agudo do miocárdio	9,76	9,26	-5%	9,20%	10,21 - 8,18	0,4363
Insuficiência cardíaca	11,34	12,21	8%	11,31%	12,01 - 10,60	0,0322
Malformações cardiovasculares	6,84	7,80	14%	6,40%	8,26 - 4,54	0,0798
Transtornos de condução e arritmias cardíacas	11,57	14,69	27%	11,57%	14,90 - 8,24	0,0559
Comorbidades cardiovasculares	10,61	11,52	9%	10,39%	11,26 - 9,52	0,0318

AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; Intervalos de confiança e p-valor calculados utilizando a distribuição t de Student, considerando as diferenças entre o valor projetado e o registrado em 2020.

Apesar da redução em números absolutos de óbitos hospitalares, houve aumento da taxa de letalidade intra-hospitalar nas internações por DCV. A redução do número de óbitos pode ser reflexo da falta de notificação adequada, da falta de estrutura do sistema de saúde em atribuir a causa do óbito relacionado à COVID-19 como cardiovascular. A interação COVID-19 e sistema cardiovascular atualmente é bastante reconhecida, após 7 meses da doença no mundo. A COVID-19 está relacionada a alta prevalência de lesão cardíaca, arritmias, miocardite, síndrome

coronária aguda, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e eventos tromboembólicos.²² O aumento da letalidade nas internações por DCV reflete o potencial de gravidade da COVID-19 nas DCV e possivelmente o retardo do paciente em procurar assistência médica, sendo admitido no hospital em condição mais grave. O aumento da letalidade no paciente internado por DCV atingiu a parcela mais economicamente ativa da população (20-59 anos), agregando mais uma preocupação à crise econômica vigente. Apesar de outros estudos observarem o

Artigo Original

impacto similar da pandemia no atendimento hospitalar,^{13,15,20-23} nosso estudo talvez seja um dos primeiros a demonstrar um aumento da taxa de letalidade intra-hospitalar cardiovascular.¹²

O estudo apresenta como limitação a avaliação apenas de uma parcela da população brasileira, a que tem acesso apenas ao SUS. Portanto, não se pode extrapolar tais dados para toda a população do país. É possível realçar que o impacto demonstrado na letalidade dos brasileiros esteja superestimado, uma vez que a população assistida pelo serviço público de saúde, sendo socialmente mais desprovida de recursos, apresenta pior controle dos fatores de risco cardiovasculares, além de acesso a medicação de qualidade inferior e de forma insatisfatória.²⁴ Tais fatores *per se* tornam-na mais vulnerável para descompensação clínica, com consequente maior letalidade intra-hospitalar. Ademais, a restrição de internações eletivas pode ter tido certa influência na letalidade intra-hospitalar, apesar desse tipo de atendimento representar apenas 7,80% do total de internações (Tabela 1). É importante destacar o curto período analisado (3 meses). Novos estudos, portanto, devem validar esses achados ao compará-los com outros períodos.

Conclusões

Nosso estudo é o primeiro a avaliar o impacto na saúde cardiovascular no SUS em todo o Brasil durante a pandemia da COVID-19. Esses dados fundamentam preocupações de que a assistência possa estar sendo adiada ou abreviada durante a pandemia da COVID-19.

Referências

1. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020 Mar 28;30(3):313-24.
2. Almeida IM de, Almeida IM de. Proteção da saúde dos trabalhadores da saúde em tempos de COVID-19 e respostas à pandemia. *Rev Bras Saúde Ocupacional* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 9];45. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0303-76572020000101500&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
3. Brasil, Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil. Brasília;2020.
4. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-93.
5. Castro MC, Carvalho LR de, Chin T, et al. Demand for hospitalization services for COVID-19 patients in Brazil. *medRxiv*. 2020 Apr 1;2020.03.30.20047662.
6. Cimerman S, Chebabo A, Cunha CA, Rodríguez-Morales AJ. Deep impact of COVID-19 in the healthcare of Latin America: the case of Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2020 Mar 1;24(2):93-5.
7. Rache B, Rocha R, Nunes L, Spinola P, Massuda A. Para além do custeio: necessidades de investimento em leitos de UTI no SUS sob diferentes cenários da COVID-19 [Internet]. IEP. 2020 [citado jul 2020] Disponível em: <https://ieps.org.br/pesquisas/para-alem-do-custeio-necessidades-de-investimento-em-leitos-de-uti-no-sus-sob-diferentes-cenarios-da-covid-19/>
8. Brasil, Ministério da Saúde. DATASUS. Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS) [Internet]. 2020. [Citado em 20 jul 2020] Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/morbidade-hospitalar-do-sus-sih-sus/>

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Análise estatística: Normando PG, Fonseca GA, Rodrigues REF, Oliveira VA, Melo M; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Normando PG, Araujo-Filho JA, Fonseca GA, Rodrigues REF, Oliveira VA, Hajjar LA, Almeida ALC, Bocchi EA, Salemi VMC, Melo M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Araujo-Filho JA, Hajjar LA, Almeida ALC, Bocchi EA, Salemi VMC, Melo M.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

9. Toniolo M, Negri F, Antonutti M, Masé M, Facchin D. Unpredictable fall of severe emergent cardiovascular diseases hospital admissions during the COVID-19 pandemic: Experience of a single large center in northern Italy. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jul 7;9(13):e017122.
10. Alsaied T, Aboulhosn JA, Cotts TB, Daniels CJ, Etheridge SP, Feltes TF, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic implications in pediatric and adult congenital heart disease. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jun 16;9(12):e017224.
11. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-10.
12. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabro MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*. 2020 07;41(22):2083-8.
13. Laccourreye O, Mirghani H, Evrard D, Bonnefont P, Brugel L, Tankere F, et al. Impact of the first month of Covid-19 lockdown on oncologic surgical activity in the Ile de France region university hospital otorhinolaryngology departments. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020 Sep;137(4):273-6.
14. Lantelme P, Couray Targe S, Metral P, Bochaton T, Ranc S, Zaimi MB, et al. Worrying decrease in hospital admissions for myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Arch Cardiovasc Dis Arch Cardiovasc Dis*. Jun-Jul 2020;113(6-7):443-7.
15. Bromage DI, Cannata A, Rind IA, Gregorio C, Piper S, Shah AM, et al. The impact of COVID-19 on heart failure hospitalization and management: report from a Heart Failure Unit in London during the peak of the pandemic. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jun;22(6):978-84.

16. Changes in hospital admissions for urgent conditions during COVID-19 pandemic. *Am J Manag Care.* 2020;26(8):327-8.
17. Mantica G, Riccardi N, Terrone C, Gratarola A. Non-COVID-19 visits to emergency departments during the pandemic: the impact of fear. *Public Health.* 2020 Jun 1;183:40-1.
18. Morelli N, Rota E, Terracciano C, Immovilli P, Spallazzi M, Colombi D, et al. The baffling case of ischemic stroke disappearance from the casualty Department in the COVID-19 Era. *Eur Neurol.* 2020;83(2):213-5.
19. Tam C-CF, Cheung K-S, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020 Apr;13(4):e006631
20. McBride KE, Brown KC, Fisher OM, Steffens D, Yeo DA, Koh CE. Impact of the COVID-19 pandemic on surgical services: early experiences at a nominated COVID-19 centre. *ANZ J Surg.* 2020;90(5):663-5.
21. Maniscalco P, Poggiali E, Quattrini F, Ciatti C, Magnacavallo A, Caprioli S, et al. The deep impact of novel CoVID-19 infection in an Orthopedics and Traumatology Department: the experience of the Piacenza Hospital. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2020 May 11;91(2):97-105.
22. Costa IB, Bittar CS, Rizk SI, Araujo Filho AE, Santos KA, Machado TI, et al. The heart and COVID-19: What cardiologists need to know. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):805-16.
23. Bravo MJ, Pereda DC, Vega DS, Diaz SP, Ruiz JM, Gomes JL, et al. Heart failure in the time of COVID-19. *Cardiology.* 2020;145(8):481-4.
24. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D. Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke.* 2006 May;37(5):1248-53.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Eventos Cardiovasculares Evitáveis: Um Sério Efeito Colateral da Pandemia de COVID-19

Avoidable Cardiovascular Events: A Serious Side Effect of the COVID-19 Pandemic

Fernando H. Y. Cesena 

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Redução na Hospitalização e Aumento na Mortalidade por Doenças Cardiovasculares durante a Pandemia da COVID-19 no Brasil

Logo após o início da pandemia de COVID-19, um sentimento geral surgiu entre os médicos: muitos pacientes teriam desfechos desfavoráveis devido à demora na procura por serviços médicos por medo de contaminação. Pacientes com infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca descompensada ou acidente vascular cerebral (AVC) permaneceriam em casa ou iriam para o hospital tardiamente. A investigação de doenças possivelmente graves como o câncer seria adiada. Além disso, o colapso do sistema de saúde seria um fator contribuinte para o cuidado inadequado de doenças outras que não a COVID-19.

Levou alguns meses para que os pesquisadores coletassem dados sobre as nuances desse fenômeno. Diversas publicações têm confirmado as expectativas, lançando luz sobre um aspecto que deve ser discutido e divulgado.

Nesse contexto, este número do ABC publica uma análise do impacto dos primeiros meses da pandemia sobre o número de procedimentos médicos, internações e óbitos intra-hospitalares por doenças cardiovasculares no âmbito do serviço público de saúde brasileiro.¹ Os números esperados para março a maio de 2020, baseados nas tendências de 2016 a 2019, foram confrontados com os números observados durante a pandemia. Os principais resultados indicam que o número de procedimentos, cirurgias, internações e óbitos hospitalares foi muito inferior ao esperado. Os autores descrevem uma redução de 15% nas internações por doenças cardiovasculares. Os óbitos hospitalares por doenças cardiovasculares também diminuíram, mas não na mesma proporção (-8%). Como consequência, a letalidade intra-hospitalar aumentou 9%.¹

O número reduzido de procedimentos cardíacos e internações hospitalares devido a urgências cardiovasculares é compatível com outros relatos do Brasil e de outros países.²⁻⁴ Essa observação, por si só, não seria um problema se desfechos relevantes como óbitos, insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio e incapacidades pós-AVC não tivessem aumentado.

Palavras-chave

COVID-19; Betacoronavírus; Pandemia; Infarto do Miocárdio; Insuficiência Cardíaca; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Vacinação.

Correspondência: Fernando Cesena •

Hospital Israelita Albert Einstein

Avenida Brasil, 953. CEP 01431-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: fernando.cesena@einstein.br, cesenaf@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210113>

Infelizmente, não é o caso. Brant et al.⁵ publicaram uma análise abrangente do excesso de mortalidade cardiovascular de março a maio de 2020 nas seis capitais brasileiras com maior número de óbitos por COVID-19. Os autores encontraram um excesso no total de óbitos cardiovasculares na maioria das cidades, principalmente devido a causas cardiovasculares não especificadas, que foram correlacionadas com um aumento nos óbitos domiciliares.⁵

As questões relacionadas às consequências indiretas e nocivas da pandemia não se restringem às doenças cardiovasculares. Várias publicações têm destacado demanda reduzida por serviços oncológicos e menor número de exames diagnósticos e procedimentos terapêuticos para o câncer durante a pandemia.⁶⁻⁹

Portanto, os danos colaterais da pandemia de COVID-19 são claros e alarmantes, e estratégias para minimizar eventos evitáveis devem ser desenvolvidas e implementadas. Isto é especialmente verdadeiro no contexto das doenças cardiovasculares, principal causa de óbitos no mundo e no Brasil.¹⁰

Obviamente, a solução ideal é controlar a própria pandemia, o que leva tempo e dependerá do sucesso do programa de vacinação, que está sempre ameaçado pelo surgimento de novas variantes do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Enquanto a transmissão comunitária do vírus estiver em níveis elevados, outras iniciativas podem ajudar.

Em primeiro lugar, é obrigatório alertar os médicos e pacientes para o perigo de delongas no diagnóstico e no tratamento de doenças cardiovasculares, malignidades e outros processos patológicos. Os médicos devem dominar a tarefa frequentemente difícil de equilibrar os benefícios e riscos de encaminhar pacientes para procedimentos diagnósticos e internações hospitalares. O correto discernimento sobre a urgência depende de um misto de educação continuada, capacitação e bom senso. Campanhas públicas voltadas para leigos também podem ser úteis.

Em segundo lugar, os serviços de saúde devem estar preparados para minimizar os riscos aos pacientes e profissionais de saúde durante a pandemia. As sociedades médicas têm o papel de orientar os profissionais de saúde para a realização de procedimentos com segurança, como a Sociedade Brasileira de Cardiologia tem feito por meio da emissão de documentos com recomendações específicas.¹¹⁻¹³ Hospitais de referência e ensino também podem contribuir compartilhando suas experiências e protocolos que podem ser utilizados por centros menores.¹⁴

Em terceiro lugar, devemos tirar proveito do atendimento de saúde remoto para preencher parcialmente a lacuna de acesso restrito à assistência médica nestes tempos de pandemia. Uso inteligente da telemedicina,¹⁵ visitas da equipe de saúde e coleta de sangue em domicílio, bem como teletransmissão do eletrocardiograma são alguns exemplos de práticas que podem ser adotadas.

Em conclusão, agora está claro que os impactos da pandemia de COVID-19 vão muito além dos óbitos por

pneumonia viral e aspectos socioeconômicos. Os pacientes estão mais relutantes e têm adiado investigações médicas, em grande parte devido ao medo de serem infectados pelo SARS-CoV-2. Embora compreensíveis do ponto de vista do paciente, essas atitudes apresentam riscos elevados, principalmente quando se trata de doenças cardiovasculares e câncer. Esforços devem ser feitos para limitar os eventos evitáveis e para minimizar as consequências trágicas dessa pandemia em curso ou outras tragédias que possam nos atingir futuramente.

Referências

1. Normando PG, Araujo-Filho JA, Fonseca GA, Rodrigues REF, Oliveira VA, Hajjar, LA, et al. Reduction in Hospitalization and Increase in Mortality Due to Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Pandemic in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):371-380.
2. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet.* 2020;396(10248):381-9.
3. Almeida ALC, Santo TMDE, Mello MSS, Cedro AV, Lopes NL, Ribeiro APMR, et al. Repercussions of the COVID-19 pandemic on the care practices of a Tertiary Hospital. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):862-70.
4. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabro MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2083-88.
5. Brant LCC, Nascimento BR, Teixeira RA, Lopes MACQ, Malta DC, Oliveira GMM, et al. Excess of cardiovascular deaths during the COVID-19 pandemic in Brazilian capital cities. *Heart.* 2020;106(24):1898-905.
6. Lai AG, Pasea L, Banerjee A, Hall G, Denaxas S, Chang WH, et al. Estimated impact of the COVID-19 pandemic on cancer services and excess 1-year mortality in people with cancer and multimorbidity: near real-time data on cancer care, cancer deaths and a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(11):e043828.
7. Morris EJA, Goldacre R, Spata E, Mafham M, Finan PJ, Shelton J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the detection and management of colorectal cancer in England: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(3):199-208.
8. Araujo SEA, Leal A, Centrone AFY, Teich VD, Malheiro DT, Cypriano AS, et al. Impact of COVID-19 pandemic on care of oncological patients: experience of a cancer center in a Latin American pandemic epicenter. *Einstein (Sao Paulo).* 2020 Dec 21;19:eAO6282.
9. Riemann S, Speck I, Gerstacker K, Becker C, Knopf A. Collateral damage of the COVID-19 pandemic: an alarming decline in critical procedures in otorhinolaryngology in a German university hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Dec 15;1-7. [Epub ahead of print].
10. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Cardiovascular statistics - Brazil 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(3):308-439.
11. Grossman GB, Sellera CAC, Hossri CAC, Carreira LTF, Avanza Jr AC, Albuquerque PF, et al. Position statement of the Brazilian Society of Cardiology Department of Exercise Testing, Sports Exercise, Nuclear Cardiology, and Cardiovascular Rehabilitation (DERC/SBC) on activities within its scope of practice during the COVID-19 pandemic. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(2):284-91.
12. Costa IBSD, Rochitte CE, Campos CM, Barberato SH, Oliveira GMM, Lopes ACQ, et al. Cardiovascular imaging and interventional procedures in patients with novel coronavirus infection. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(1):111-26.
13. Bittencourt MS, Generoso G, Melo PHMC, Peixoto D, Miranda EJFP, Mesquita ET, et al. Statement - protocol for the reconnection of cardiology services with patients during the COVID-19 pandemic - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):776-99.
14. Chamié D, Oliveira F, Braga S, Costa JR, Siqueira DAA, Staico R, et al. Adapted catheterization laboratory practices during the COVID-19 pandemic: The Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Protocol. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(3):558-68.
15. Nascimento BR, Brant LC, Castro ACT, Froes LEV, Ribeiro ALP, Cruz LV, et al. Impact of a large-scale telemedicine network on emergency visits and hospital admissions during the coronavirus disease 2019 pandemic in Brazil: Data from the UNIMED-BH system. *J Telemed Telecare.* 2020 Oct 25;1357633X20969529.



Valor Prognóstico da Ultrassonografia Pulmonar para Resultados Clínicos em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Uma Revisão Sistemática e Metanálise

Prognostic Value of Lung Ultrasound for Clinical Outcomes in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Yushu Wang,¹ Di Shi,¹ Fuqiang Liu,¹ Ping Xu,² Min Ma^{1,3}

Chengdu City First People's Hospital,¹ Chengdu, Sichuan - China

Zigong Fourth People's Hospital,² Zigong, Sichuan - China

Chengdu Sixth People's Hospital,³ Chengdu - China

Resumo

Fundamento: Existem informações conflitantes sobre se a ultrassonografia pulmonar avaliada por linhas B tem valor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca (ICa).

Objetivos: Avaliar o valor prognóstico da ultrassonografia pulmonar avaliada por linhas B em pacientes com ICa.

Métodos: Quatro bases de dados (PubMed, EMBASE, Cochrane Library e Scopus) foram sistematicamente pesquisadas para identificar artigos relevantes. Reunimos a razão de risco (RR) e o intervalo de confiança de 95% (IC) de estudos elegíveis e realizamos análises de heterogeneidade, avaliação de qualidade e vies de publicação. Os dados foram agrupados usando um modelo de efeitos fixos ou de efeito aleatório. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado para indicar significância estatística.

Resultados: Nove estudos envolvendo 1.212 participantes foram incluídos na revisão sistemática. As linhas B > 15 e > 30 na alta hospitalar foram significativamente associadas ao aumento do risco de desfecho combinado de mortalidade por todas as causas ou hospitalização por ICa (RR, 3,37, IC de 95%, 1,52-7,47; $p = 0,003$; RR, 4,01, IC de 95%, 2,29-7,01; $p < 0,001$, respectivamente). O ponto de corte da linha B > 30 na alta foi significativamente associado ao aumento do risco de hospitalização por ICa (RR, 9,01, IC de 95%, 2,80-28,93; $p < 0,001$). Além disso, o ponto de corte da linha B > 3 aumentou significativamente o risco de desfecho combinado de mortalidade por todas as causas ou hospitalização por ICa em pacientes ambulatoriais com ICa (RR, 3,21, IC de 95%, 2,09-4,93; $I^2 = 10\%$; $p < 0,00001$).

Conclusão: As linhas B podem prever mortalidade por todas as causas e hospitalizações por ICa em pacientes com ICa. Outros grandes ensaios clínicos randomizados são necessários para explorar se lidar com as linhas B melhoraria o prognóstico nos ambientes clínicos. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):383-392)

Palavras-chave: Pulmão/Ultrassonografia; Linhas B; Prognóstico; Insuficiência Cardíaca; Revisão; Metanálise.

Abstract

Background: There is conflicting information about whether lung ultrasound assessed by B-lines has prognostic value in patients with heart failure (HF).

Objectives: To evaluate the prognostic value of lung ultrasound assessed by B-lines in HF patients.

Methods: Four databases (PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and Scopus) were systematically searched to identify relevant articles. We pooled the hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) from eligible studies and carried out heterogeneity, quality assessment, and publication bias analyses. Data were pooled using a fixed-effects or random-effect model. A P value < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results: Nine studies involving 1,212 participants were included in the systematic review. B-lines > 15 and > 30 at discharge were significantly associated with increased risk of combined outcomes of all-cause mortality or HF hospitalization (HR, 3.37, 95% CI, 1.52-7.47; $P = 0.003$; HR, 4.01, 95% CI, 2.29-7.01; $P < 0.001$, respectively). A B-line > 30 cutoff at discharge was significantly associated with increased risk of HF hospitalization (HR, 9.01, 95% CI, 2.80-28.93; $P < 0.001$). Moreover, a B-line > 3 cutoff significantly increased the risk for combined outcomes of all-cause mortality or HF hospitalization in HF outpatients (HR, 3.21, 95% CI, 2.09-4.93; $I^2 = 10\%$; $P < 0.00001$).

Correspondência: Min Ma •

Chengdu Sixth People's Hospital - Chengdu Sixth People's Hospital, No.16 Construction South Street, Chenghua District, 610051 Chengdu 610051 - China

E-mail: found_hope@163.com

Artigo recebido em 25/02/2019, revisado em 25/11/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190662>

Conclusion: B-lines could predict all-cause mortality and HF hospitalizations in patients with HF. Further large randomized controlled trials are needed to explore whether dealing with B-lines would improve the prognosis in clinical settings.

Keywords: Lung/ultrasonography; B Lines; Prognosis; Heart Failure; Review; Meta-Analysis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A insuficiência cardíaca (ICa) continua sendo a principal causa de hospitalização nas últimas décadas devido a sua alta prevalência, morbidade e mortalidade.¹ A congestão pulmonar pode prever tanto a mortalidade quanto a morbidade em pacientes com ICa,² e a descongestão é um dos principais objetivos da gerenciamento de ICa durante a hospitalização.³

A ultrassonografia pulmonar (USP) é uma ferramenta simples, amigável para o paciente, confiável e sensível para detectar a congestão pulmonar avaliada por linhas B.^{4,5} A linha B é um tipo de artefato de cauda de cometa que aparece como reverberação hiperecoica vertical discreta semelhante a lasers, surge da linha pleural, se estende até a parte inferior da tela, se move em sincronia com o deslizamento do pulmão e apaga as linhas A.⁶ As linhas B representam septos interlobulares espessados. A soma das linhas B em todos os espaços escaneados produz uma pontuação que denota a extensão do fluido extravascular no pulmão, e zero é definido como uma ausência completa de linhas B na área investigada.⁷ A USP à beira do leito foi reconhecida em uma declaração científica da *European Society of Cardiology* como um dos elementos-chave na mensuração da congestão clínica desde 2010,⁸ e foi recomendada em 2015 para avaliar edema pulmonar em pacientes com suspeita de ICa aguda.⁹

Uma técnica baseada em ultrassom para avaliar a congestão pulmonar tem servido como um auxílio na diferenciação das causas da dispneia aguda, principalmente em situações de acidente e emergência,¹⁰ mas também como uma avaliação em outras condições.^{11,12} Estudos em animais têm apoiado o uso da ultrassonografia torácica e detecção de linhas B como técnicas de diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico em cães.¹³ Além disso, ao USP foi identificada como uma ferramenta reprodutível e confiável para a detecção de congestão pulmonar, identificação do início de descompensação de ICa e avaliação da eficiência terapêutica para essa síndrome em camundongos.¹⁴ As linhas B fornecem um biomarcador útil para avaliar o curso de tempo das alterações extravasculares da água do pulmão após as intervenções. Após o tratamento médico adequado da ICa, o padrão de linha B desaparece quase por completo, o que representa uma abordagem diagnóstica alternativa e fácil de usar para avaliar a congestão pulmonar em pacientes com ICa descompensada.¹⁵ O número de linhas B mais alto foi associado a um risco aumentado de morbidade e mortalidade em outras configurações de doença, como a síndrome coronariana aguda¹⁶ e a diálise.¹⁷ No entanto, sua eficácia em pacientes com ICa não está bem estabelecida.

Devido ao número limitado de estudos clínicos sobre este tópico, acreditamos que vale a pena avaliar cuidadosamente as evidências acumuladas. Na presente meta-análise, examinamos sistematicamente o valor prognóstico da congestão pulmonar transmitida por linhas B em pacientes com ICa.

Métodos

Busca bibliográfica

Este estudo foi realizado sob a orientação da declaração de Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Metanálises (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA).¹⁸ A lista de verificação PRISMA 2009 foi listada no arquivo suplementar. Isso foi registrado com o PROSPERO (CRD 42019138780). Pesquisamos PubMed, EMBASE, *Cochrane Library* e *Scopus* desde sua data de início até julho de 2019 para identificar estudos elegíveis, usando palavras-chave e/ou termos de título de assunto médico como: “B lines” ou “lung ultrasound” ou “ultrasound lung comets” ou “pulmonary congestion”) e (“heart failure” ou “cardiac dysfunction” ou “cardiac failure” ou “cardiac insufficiency”. Não foram utilizadas restrições de idioma. As referências de literaturas relevantes também foram pesquisadas em busca de mais estudos elegíveis.

Critérios de inclusão e exclusão do estudo

Os critérios de inclusão nesta revisão e metanálise fizeram referência aos participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho do estudo (PICOS) conforme descrito no protocolo PRISMA, sendo:

- (1) inscrição de pacientes com ICa (seja de nova ICa ou agravamento da ICC exigindo hospitalização);
- (2) o uso de cometas pulmonares de ultrassom para avaliar a congestão pulmonar em pacientes com ICa;
- (3) razões de risco relatadas (RR) para medidas de resultados possíveis (mortalidade por todas as causas, hospitalização por ICa ou desfechos combinados); e
- (4) estudos de acompanhamento, incluindo análise post hoc de ensaios clínicos randomizados.

Os critérios de exclusão foram:

- (1) revisões, metanálises, estudo não-humano, cartas, relatos de caso e conferências; e
- (2) estudos que não fornecem resultados em pacientes com ICa.

Extração de dados e avaliação de qualidade

Dois investigadores (Y.W. e X.P.) examinaram independentemente todos os títulos, resumos e artigos de texto completo extraídos de bancos de dados para estudos potencialmente relevantes. Qualquer discrepância foi resolvida por discussão entre todos os autores. Os seguintes dados foram extraídos de cada estudo: sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, país onde o estudo foi realizado, os tipos de estudo envolvidos, o número de participantes, períodos de

Artigo Original

acompanhamento e desfechos de interesse. Uma escala de qualidade de Newcastle-Ottawa (*Newcastle-Ottawa Quality scale – NOS*) variando de zero (mais baixa) a nove (mais alta) foi aplicada para avaliar a qualidade metodológica para estudos de coorte, conforme recomendado pelo *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group*.¹⁹ Uma pontuação de ≥ 5 foi considerado de alta qualidade. Além disso, a ferramenta *Quality In Prognosis Studies* (QUIPS) foi aplicada para examinar o viés e a validade nos artigos de fatores prognósticos.²⁰

Análise Estatística

Os softwares RevMan 5.3 (*The Cochrane Collaboration*, Oxford) e Stata, versão 11 (StataCorp), foram usados adequadamente em todas as análises estatísticas. A estatística Cochrane Q e a estatística I^2 foram calculadas para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. O teste estatístico Cochrane Q com um valor $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os valores de I^2 de 25, 50 e 75% corresponderam a graus de heterogeneidade baixo, moderado e alto, respectivamente.²¹ Se I^2 fosse maior que 50%, optamos por usar um modelo de efeitos aleatórios (DerSimonian e método de Laird) para combinar os resultados e se I^2 fosse inferior a 50% criamos um modelo de efeitos fixos (método de Mantel-Haenszel).²² O uso de um modelo de efeitos aleatórios também foi considerado quando o número de

estudos era pequeno. Combinamos as razões de risco (RR) entre os estudos usando ponderação de variância inversa genérica e um intervalo de confiança de 95% (IC) para cada desfecho. O log geral (RR) com seu IC de 95% foi usado como o resumo do tamanho do efeito geral. Além disso, realizamos análises de subgrupos com base no número de linhas B na alta nos estudos incluídos. As análises de sensibilidade foram conduzidas excluindo um estudo envolvido nesta revisão e metanálise de cada vez para refletir o efeito do conjunto de dados específicos na RR geral. O viés de publicação foi analisado quantitativamente pelo teste de correlação de postos de Begg²³ e teste de regressão linear de Egger.²⁴ Um valor de $p < 0,05$ foi considerado para indicar significância estatística.

Resultados

Resultados da Busca

Nossa estratégia de busca foi delineada na Figura 1. Nossa busca na literatura identificou 847 artigos potencialmente relevantes. Foram excluídos 455 estudos com base na triagem dos títulos e resumo desses artigos. Cinquenta e oito artigos foram excluídos após a revisão do texto completo e, finalmente, os 9 artigos restantes²⁵⁻³³ foram incluídos na metanálise.

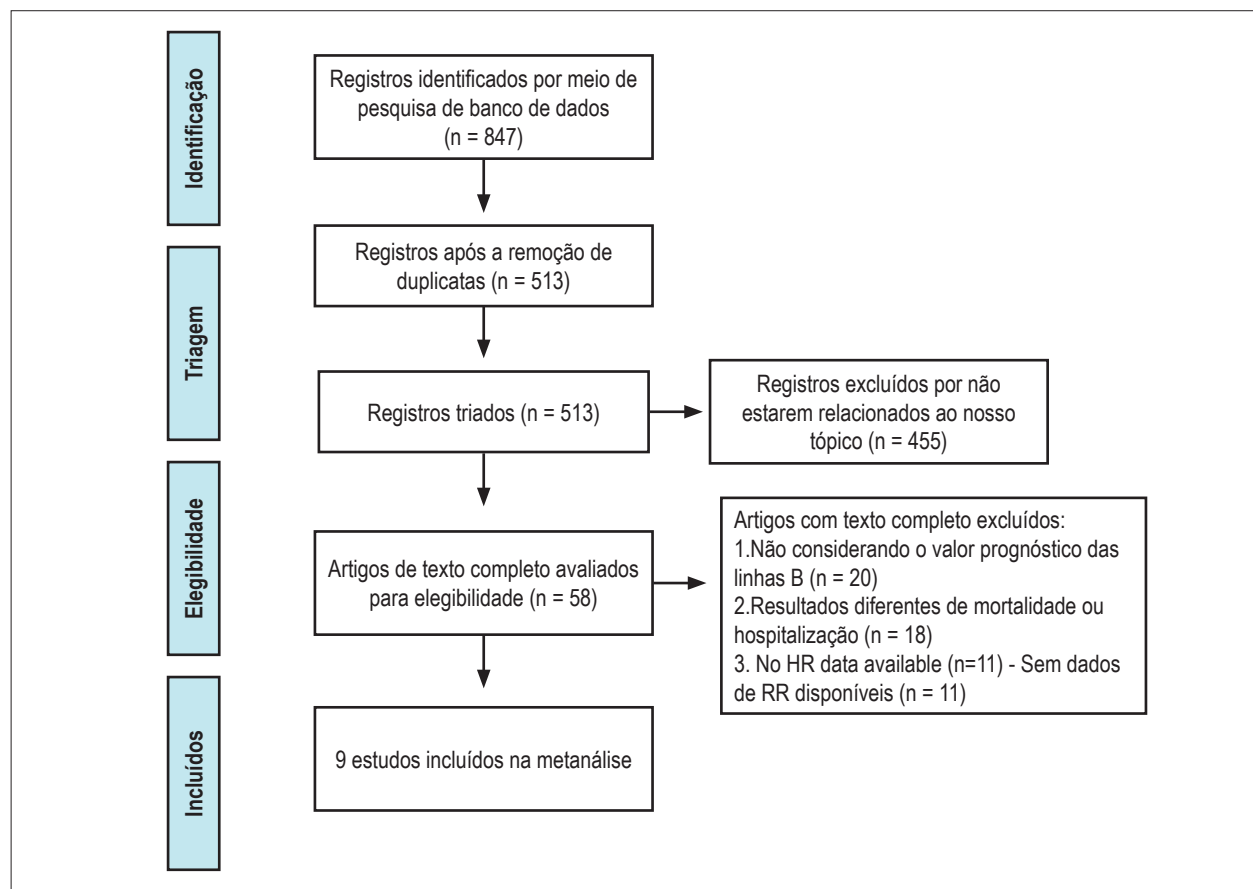


Figura 1 – Fluxograma do processo seletivo.

Características do estudo e avaliação da qualidade

Os 9 estudos incluídos variaram de 54 a 342 pacientes, com uma população final de 1.212 pacientes. Destes, sete estudos foram realizados na Europa e um nos Estados Unidos. A Tabela 1 representa as características basais dos artigos incluídos nesta metanálise. Desses, oito estudos eram prospectivos^{25-30,32,33} e um estudo retrospectivo.³¹ Cinco de nove estudos^{27,29,30,32,33} inscreveram um total de 792 pacientes ambulatoriais com ICa e os outros quatro estudos envolveram 420 pacientes hospitalizados por ICa. Além disso, quatro estudos^{26,28,31,32} tiveram períodos de acompanhamento de 3 ou 4 meses e os outros cinco, de não menos de 6 meses. Os dados de hospitalização por ICa estavam disponíveis para apenas dois estudos, enquanto a maioria dos estudos relatou dados sobre o desfecho combinado de morte ou hospitalização por ICa. A idade média dos pacientes variou de 53 a 81 anos. Os pacientes nos estudos incluídos eram predominantemente do sexo masculino. As principais características dos pacientes foram resumidas na Tabela 2. De acordo com a NOS apresentada na Tabela 3, todos os estudos incluídos foram considerados de alta qualidade. No entanto, quatro artigos receberam pontuação 8 devido à duração relativamente curta do acompanhamento. A Tabela 4 mostra a avaliação da qualidade geral dos estudos incluídos usando a ferramenta QUIPS. Os sete artigos elegíveis eram geralmente de risco de viés baixo a moderado em termos de atrito de estudo, fator prognóstico e medição de resultados, participação no estudo, definição de resultados e análise estatística e relatórios. Além disso, alguns estudos apresentavam alto risco de viés porque relataram análise não ajustada ou não relataram análise ajustada.

Linhas B de alta hospitalar e desfecho combinado de mortalidade por todas as causas ou hospitalização por ICa

Três estudos^{26,28,31} relataram a associação entre linhas B de alta hospitalar e desfecho combinado de óbito ou hospitalização por ICa. Estimativas agrupadas mostraram que houve uma forte tendência para a associação entre linhas B de alta e aumento do risco de desfecho combinado de morte ou hospitalização por ICa (RR, 1,08, IC de 95%, 0,99-1,19; $I^2 = 91\%$; $P = 0,09$; Figura 2). A análise de subgrupo^{28,31} com base no número de linhas B na alta revelou que as linhas B > 15 na alta foram significativamente associadas ao aumento do risco de morte ou hospitalização por ICa (RR, 3,37, IC 95%, 1,52-7,47; $I^2 = 0\%$; $p = 0,003$; Figura 3). Além disso, as linhas B > 30 na alta se correlacionaram significativamente com aumento do risco de desfecho combinado de morte ou hospitalização por ICa (RR, 4,01, IC 95%, 2,29-7,01; $I^2 = 0\%$; $p < 0,001$; Figura 3). A análise de sensibilidade restrita a dois estudos prospectivos^{26,28} demonstrou que as linhas B > 30 se correlacionaram significativamente com o desfecho combinado de morte ou hospitalização por ICa (RR, 3,46, IC 95%, 1,86-6,47; $I^2 = 0\%$; $p = 0,0001$). A análise de sensibilidade pela omissão de qualquer estudo único produziu resultados semelhantes.

Linhas B de alta hospitalar e hospitalização por ICa

Dois estudos^{25,26} relataram a associação entre linhas B de alta e hospitalização por ICa. As estimativas gerais

demonstraram que as linhas B de alta foram significativamente associadas à hospitalização por ICa (RR, 1,05, IC 95%, 1,01-1,09; $p = 0,01$; Figura 4), com heterogeneidade substancial ($I^2 = 87\%$). Além disso, a análise de subgrupo indicou que as linhas B > 30 na alta aumentaram significativamente o risco de hospitalização por ICa (RR, 9,01, IC 95%, 2,80-28,93; $p < 0,001$; Figura 4), sem heterogeneidade ($I^2 = 0\%$).

Linhas B e desfechos combinados de morte e hospitalização por ICa em pacientes ambulatoriais com ICa

Cinco estudos^{27,29,30,32,33} avaliaram a associação entre linhas B e desfecho combinado de morte e hospitalização por ICa em pacientes ambulatoriais com ICa. As RR agrupadas mostraram que as linhas B > 3 aumentaram significativamente o risco de desfecho combinado de morte ou hospitalização por ICa em pacientes ambulatoriais com ICa (RR, 3,21, IC 95%, 2,09-4,93; $I^2 = 10\%$; $p < 0,00001$; Figura 5). A análise de sensibilidade restrita a três estudos^{27,30,32,33} conduzidos fora da América demonstrou que as linhas B > 3 se correlacionaram significativamente com o desfecho combinado de morte ou hospitalização por ICa (RR, 2,96, IC 95%, 1,69-5,16; $I^2 = 22\%$; $p < 0,001$). A análise de sensibilidade foi conduzida pela omissão de qualquer estudo único que não alterou significativamente as estimativas de efeito geral.

Viés de publicação

Os testes de Egger e Begg não sugeriram viés de publicação significativo de desfecho combinado de morte ou hospitalização por ICa em pacientes internados (Egger $p = 0,15$ e Begg $p = 1,00$) e ambulatoriais (Egger $p = 0,33$ e Begg $p = 1,0$).

Discussão

A presente metanálise indicou que em pacientes com ICa, os pontos de corte das linhas B > 15 e > 30 na alta foram preditivas do desfecho composto de mortalidade por todas as causas ou readmissão por ICa em pacientes hospitalizados. Além disso, um ponto de corte de linha B > 30 na alta foi preditivo de hospitalização por ICa. Em pacientes ambulatoriais com ICa, as linhas B > 3 previram fortemente o desfecho composto de mortalidade por todas as causas ou readmissão por ICa. Dada a heterogeneidade entre os estudos incluídos e o tamanho limitado da amostra, esses resultados devem ser considerados como geradores de hipóteses para pesquisas futuras.

Uma revisão sistemática recente sugeriu que muitas linhas B em pacientes com ICa descompensada identificaram alto nível de risco para eventos adversos.³⁴ No entanto, essa revisão consistiu em apenas cinco estudos sobre avaliação do valor prognóstico da USP na ICa e não realizou metanálise com base em diferentes números de linhas B na alta. Outra revisão apoiou o uso de USP no tratamento da ICa descompensada aguda, tanto como modalidade diagnóstica quanto no monitoramento da terapia para ICa.³⁵ Em um ambulatório de ICa sistólica moderada a grave, um estudo demonstrou que as linhas B estavam significativamente associadas a mais parâmetros clinicamente estabelecidos de descompensação, como

Artigo Original

Tabela 1 – Características principais dos estudos incluídos

Primeiro autor	Ano de publicação	País	Tipo de estudo	Participantes do estudo	Número de pacientes, n	Períodos de acompanhamento	Mortes por todas as causas, n	Hospitalização por ICa, n	Morte por todas as causas ou hospitalização por ICa, n	Desfechos reportados	Qualidade do estudo	Nível de significância adotado
Gargani ²⁵	2015	Itália	Coorte prospectiva	Pacientes internados	100	6 meses	4	14	NA	Hospitalização por ICa	9	p <0,05
Coiro ²⁶	2015	França	Coorte prospectiva	Pacientes internados	60	3 meses	10	15	18	Morte por todas as causas ou hospitalização por ICa	8	p <0,05
Gustafsson ²⁷	2015	Suécia	Coorte prospectiva	Pacientes ambulatoriais	104	6 meses	14	18	24	Morte por todas as causas ou hospitalização por ICa	9	p <0,05
Cogliati ²⁸	2016	Itália	Coorte prospectiva	Pacientes internados	150	100 dias	11	23	34	Morte por todas as causas ou hospitalização por ICa	8	p <0,05
Platz ²⁹	2016	América	Coorte prospectiva	Pacientes ambulatoriais	195	6 meses	15	48	54	Morte por todas as causas ou hospitalização por ICa	9	p <0,05
Villanueva ³⁰	2016	Espanha	Coorte prospectiva	Pacientes ambulatoriais	54	6 meses	NA	18	NA	Morte por todas as causas ou hospitalização por ICa	9	NR
Coiro ³¹	2016	França	Coorte retrospectiva	Pacientes internados	110	3 meses	16	26	33	Morte por todas as causas ou hospitalização por ICa	8	p <0,05
Miglioranza ³²	2017	Brasil	Coorte prospectiva	Pacientes ambulatoriais	97	4 meses	3	23	NA	Morte por todas as causas, hospitalização por ICa, ECAM	8	p <0,05
Pelliconi ³³	2018	Reino Unido	Coorte prospectiva	Pacientes ambulatoriais	342	12 meses	25	35	NA	Morte por todas as causas ou hospitalização por ICa	9	p <0,05

ICa: insuficiência cardíaca; ECAM: eventos cardíacos adversos maiores; NA: não aplicável; NR: não relatado.

Tabela 2 – Características de base dos pacientes dos estudos incluídos

Estudos	Idade, média/mediana, anos	Homens, %	FEVE, média/mediana, %	Razão e/e'	DAC, %	HTN, %	DM, %	IECA/BRA, %	β-bloqueadores, %	ARM, %	Diuréticos, %	Digoxina, %
Gargani 2015	70	73	37	NA	NA	57	39	63	60	60	100	NA
Coiro 2015	72	68	38	19,11 ± 9,5	32	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gustafsson 2015	72	72	NA	NA	40	57	24	95	89	31	78	NA
Cogliati 2016	81	42	48	NA	42	62	34	69	66	39	96	24
Platz 2016	NA	61	32	NA	NA	71	49	67	89	29	92	21
María 2016	79	54	NA	NA	33	94	54	72	57	NA	100	17
Coiro 2016	73	55	39	16 ± 1	46	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Miglioranza 2017	53	61	28	17 (13,30)	30	53	23	66	95	53	62	50
Pellicori 2018	NA	67	NA	NA	49	55	29	85	73	49	75	NA

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DAC: doença arterial coronariana; HTN: hipertensão; DM: diabetes mellitus; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; ARM: antagonista do receptor mineralocorticóide; NA: não aplicável.

Tabela 3 – Avaliação da qualidade do estudo usando a Escala de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte

Primeiro autor, ano de publicação (referência)	Seleção				Comparabilidade	Avaliação de desfechos	Desfecho		
	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Apuração da exposição	Resultado de interesse ausente no início do estudo			Acompanhamento por tempo suficiente para que os resultados ocorram	Adequação do acompanhamento	Pontuação total
Gargani 2015	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Coiro 2015	*	*	*	*	**	*	-	*	8
Gustafsson 2015	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Cogliati 2016	*	*	*	*	**	*	-	*	8
Platz 2016	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Villanueva 2016	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Coiro 2016	*	*	*	*	**	*	-	*	8
Miglioranza 2017	*	*	*	*	**	*	-	*	8
Pellicori 2018 ³³	*	*	*	*	**	*	*	*	9

Asteriscos são as classificações por estrelas de acordo com a Escala de Newcastle-Ottawa; * e ** indicam as classificações mais altas para essas categorias.

a porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), a pontuação de congestão clínica e razão E/e', e a pontuação de corte da linha B ≥ 15 sugeriram descompensação de ICa.³⁶ No entanto, o valor prognóstico de linhas B, incremental aos fatores de risco bem como àqueles indicadores estabelecidos de congestão clínica em pacientes com ICa, requer investigação adicional.

Existem poucos dados que descrevem as características das linhas B e suas diferenças em pacientes com ICa com função sistólica ventricular preservada (HFpEF) e reduzida (HFrEF). Os estudos incluídos envolveram pacientes com ICa, mas demonstraram seus resultados sem estratificação por FE. Embora a congestão melhore substancialmente durante a hospitalização em resposta à terapia padrão como único

Artigo Original

Tabela 4 – Avaliação da qualidade do nível do estudo usando a ferramenta Quality In Prognosis Studies

Estudo	Participação no estudo	Atrito de estudo	Medição do fator prognóstico	Medição de resultado	Viés de confusão do estudo	Análise estatística e relatórios
Gargani 2015 ²⁵	B	B	B	B	A	B
Coiro 2015 ²⁶	B	M	B	B	A	B
Gustafsson 2015 ²⁷	B	B	B	B	B	B
Cogliati 2016 ²⁸	B	B	B	B	A	B
Platz 2016 ²⁹	B	B	B	B	B	B
Villanueva 2016 ³⁰	B	B	M	B	A	B
Coiro 2016 ³¹	B	M	B	B	B	B
Miglioranza 2017 ³²	B	B	B	B	B	B
Pellicori 2018 ³³	B	B	B	B	B	B

B: baixo; M: moderado; A: alto

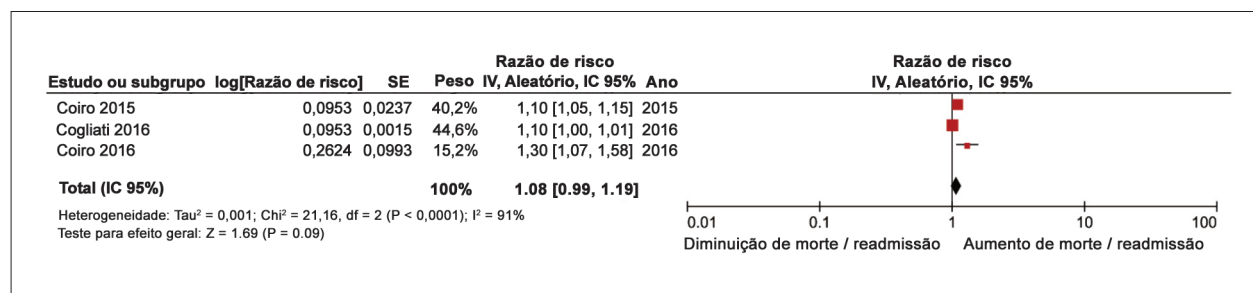


Figura 2 – Gráficos para linhas B de alta hospitalar e desfecho combinado de mortalidade por todas as causas ou hospitalização por ICa.

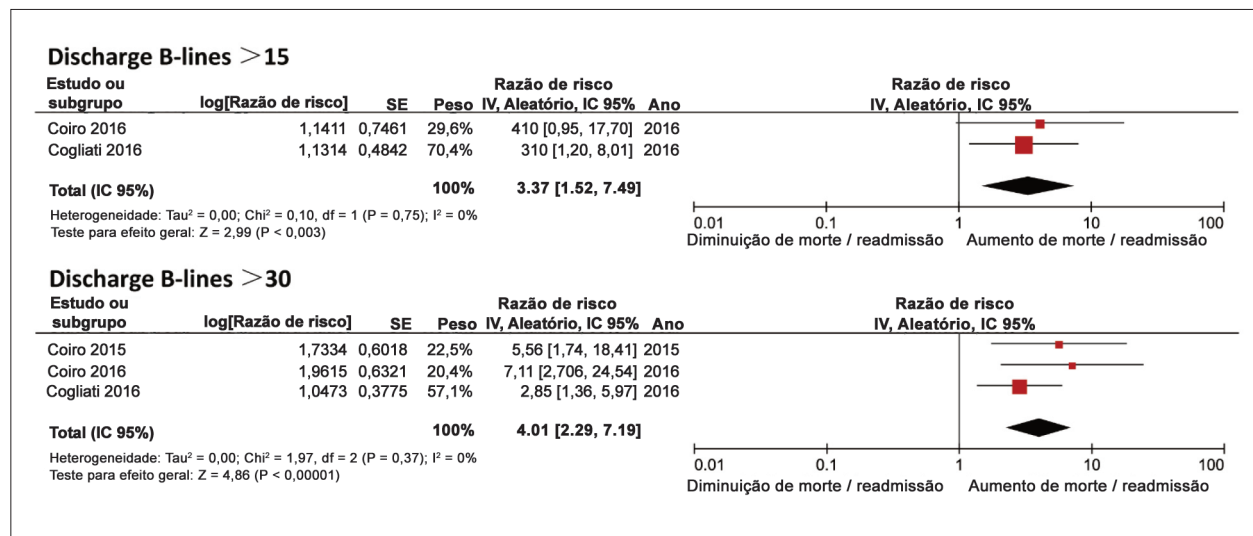


Figura 3 - Análise de subgrupo das linhas B de alta e desfecho combinado de mortalidade por todas as causas ou hospitalização por ICa.

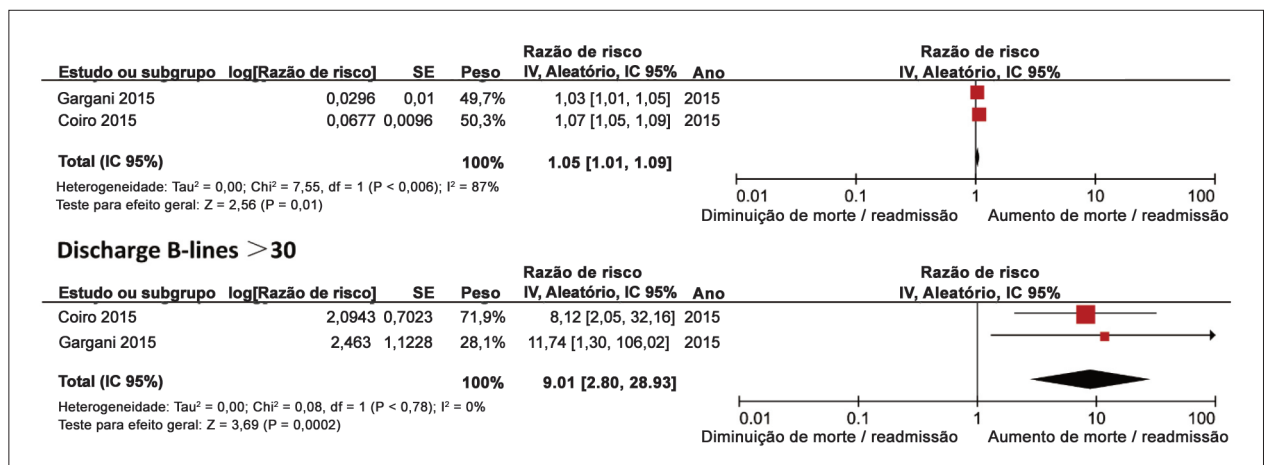


Figura 4 – Gráficos para linhas B e hospitalização por ICa.

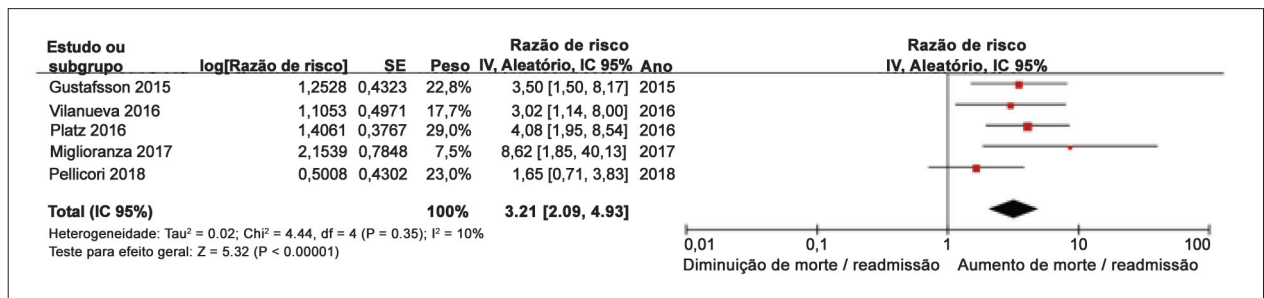


Figura 5 – Gráficos para linhas B e desfecho combinado de mortalidade por todas as causas ou hospitalização por ICa em pacientes ambulatoriais com ICa.

método, pacientes com HFrEF e sinais e sintomas de repouso ausentes ou mínimos avaliados pelo BNP e a pontuação de congestão clínica ainda experimentaram uma alta taxa de mortalidade e readmissão.³⁷ É importante notar que o estudo por Coiro et al. demonstrou que a adição de ≥ 15 e ≥ 30 linhas B ao BNP e ao padrão New York Health Association (NYHA) melhoraram a classificação de risco e as linhas B previram de maneira independente a mortalidade e hospitalização por ICa.²⁶ A ausência ou uma pequena quantidade de linhas B identificou aqueles com risco extremamente baixo de ICa por re-hospitalização, mas se lidar ou não com essa congestão pulmonar residual melhoraria o desfecho do paciente deve ser objeto de investigação adicional.³⁸

O padrão ouro ainda não foi estabelecido para a avaliação quantitativa da congestão pulmonar. É importante observar que o posicionamento do paciente pode afetar o número de linhas B em pacientes com ICa, por exemplo, o número de linhas B foi menor na posição sentada do que na posição supinada.³⁹ Além disso, dois estudos^{25,27} incluídos nesta revisão e metanálise usaram ambos os métodos das 28 e 8 regiões de varredura para exames de USP. Esses dois métodos foram recomendados como úteis na avaliação do edema pulmonar.⁴⁰ No entanto, ao relatar os achados de USP, é importante que os dados contínuos e categóricos sejam padronizados para apresentar medidas de USP (por exemplo, número de regiões pulmonares) para facilitar a comparação

de resultados em estudos de ICa. No presente trabalho, os estudos incluídos indicaram o valor prognóstico das linhas B em pacientes com ICa internados e ambulatoriais. No entanto, devido aos diferentes desfechos de interesse (hospitalização por ICa versus desfechos combinados de hospitalização e mortalidade) e diferentes períodos de acompanhamento clínico (3 versus 6 meses), há uma ligeira diferença no ponto de corte ideal relatado para as linhas B; entretanto, eles variaram entre 15 e 30. Ensaios clínicos randomizados maiores são necessários para investigar até que ponto o uso de USP beneficiaria pacientes com ICa. Além disso, mais estudos são necessários para descobrir se a USP pode ser usada para identificar diferentes fenótipos de pacientes com ICa e para ser adaptada às necessidades individuais do paciente.

Limitações

Devido ao seu desenho, nossa análise não permitiu a demonstração da superioridade das linhas B em comparação com outros biomarcadores de ICa, como a classificação NYHA, o NT-proBNP ou o teste de caminhada de 6 min, nem avaliamos o valor prognóstico incremental das linhas B sobre os marcadores estabelecidos para congestão. Além disso, até onde sabemos, embora estejamos fornecendo a primeira revisão e metanálise das linhas B em pacientes com ICa, mais estudos são necessários para o tratamento

ideal de pacientes com ICa no que diz respeito ao valor integrativo das linhas B associado ao BNP ou a fatores de risco. Em terceiro lugar, existe uma heterogeneidade substancial nesta revisão e metanálise entre os estudos. Os artigos incluídos com diferentes características dos pacientes, quantificação de linhas B e risco de viés podem contribuir para a heterogeneidade entre os estudos. Além disso, o número de pacientes incluídos em nossa metanálise foi relativamente pequeno, o que pode ter impacto na quantificação exata do valor prognóstico das linhas B. Além disso, os estudos incluídos consideraram diferentes desfechos. Apenas um estudo²⁴ forneceu valores de linhas B tanto na admissão quanto na alta para o desfecho combinado de mortalidade por todas as causas ou hospitalização por ICa. Seria interessante examinar as mudanças entre os números ou posições das linhas B na admissão e antes da alta.

Conclusões

A presente metanálise demonstrou que as linhas B podem prever mortalidade por todas as causas e hospitalizações por ICa em pacientes com ICa. Outros grandes ensaios clínicos randomizados são necessários para explorar se lidar com as linhas B melhoraria o prognóstico nos ambientes clínicos.

Referências

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69.
2. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(5):423-33.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
4. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound.* 2011 Feb 27;9:6.
5. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, et al. Ultrasound comet-tail images: a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest.* 2005;127(5):1690-5.
6. Lichtenstein DA, Mezière GA, Lagoueyte JF, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest.* 2009;136(4):1014-20.
7. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(3):356-63.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Wang Y, Ma M; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Shi D, Liu F; Obtenção de financiamento: Wang Y, Xu P; Redação do manuscrito: Wang Y, Shi D, Ma M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Xu P, Ma M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

8. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, et al. Assessing and grading heart failure in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(5):423-33.
9. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock FW, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):544-58.
10. Cibinel GA, Casoli G, Elia F, Padoan M, Pivetta E, Lupia E, et al. Diagnostic accuracy and reproducibility of pleural and lung ultrasound in discriminating cardiogenic causes of acute dyspnea in the Emergency Department. *Intern Emerg Med.* 2012;7(1):65-70.
11. Gargani L, Doveri M, d'Errico L, Frassi F, Bazzichi ML, Sedie AD, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology.* 2009;48(11):1382-7.
12. Baldi G, Gargani L, Abramo A, D'Errico L, Caramella D, Picano E, et al. Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2013;39(1):74-84.
13. Rademacher N, Pariaut R, Pate J, Saelinger C, Kearney MT, Gaschen L. Transthoracic lung ultrasound in normal dogs and dogs with cardiogenic pulmonary edema: a pilot study. *Vet Radiol Ultrasound.* 2014;55(4):447-52.
14. Villalba-Orero M, López-Olañeta MM, González-López E, Padrón-Barthe L, Gómez-Saliner JM, García-Prieto J, et al. Lung ultrasound as a translational approach for non-invasive assessment of heart failure with reduced or preserved ejection fraction in mice. *Cardiovasc Res.* 2017;113(10):1113-23.

15. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, Mussa A, Bar F, Frascisco MF. Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med*. 2008;26(5):585-91.
16. Bedetti G, Gargani L, Sicari R, Gianfaldoni ML, Molinaro S, Picano E. Comparison of prognostic value of echocardiographic risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;106(12):1709-16.
17. Zoccali C, Torino C, Tripepi R, et al. Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(4):639-46.
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):e1-34.
19. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Petterson JE, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [acesso 13 nov. 2016]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
20. Hayden JA, Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280-6.
21. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
22. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
23. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-101.
24. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
25. Gargani L, Pang PS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini FL, Landi P, et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13(40):1-9.
26. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1172-81.
27. Gustafsson M, Alehagen U, Johansson P. Imaging congestion with a pocket ultrasound device: prognostic implications in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2015;21(7):548-54.
28. Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, Torzillo D, Furlotti S, Bossi I, et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 1;218:104-8.
29. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37(15):1244-51.
30. Villanueva MDCT, López MF, Lebrato JC, Bartolomé JAS, Prado ASM, Gaviria AZ. Use of lung ultrasound as a prognostic tool in outpatients with heart failure. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(1):13-5.
31. Coiro S, Porot G, Rossignol P, Ambrosio1 G, Carluccio E, Tritto I, et al. Prognostic value of pulmonary congestion assessed by lung ultrasound imaging during heart failure hospitalisation: a two-centre cohort study. *Sci Rep*. 2016;6(39426):1-8.
32. Miglioranza MH, Picano E, Badano LP, Sant'Anna R, Rover M, Zaffaroni F, et al. Pulmonary congestion evaluated by lung ultrasound predicts decompensation in heart failure outpatients. *Int J Cardiol*. 2017 Aug 1;240:271-8.
33. Pellicori P, Shah P, Cuthbert J, Urbinati A, Zhang J, Kallvikbacka-Bennett A, et al. Prevalence, pattern and clinical relevance of ultrasound indices of congestion in outpatients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):904-16.
34. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1154-63.
35. Ang SH, Andrus P. Lung ultrasound in the management of acute decompensated heart failure. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(2):123-36.
36. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(11):1141-51.
37. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013;34(11):835-43.
38. Gargani L. Prognosis in heart failure: look at the lungs. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1086-8.
39. Frasure SE, Matlisky DK, Siadecki SD, et al. Impact of patient positioning on lung ultrasound findings in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(4):326-32.
40. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Existe um Papel para a Ultrassonografia Pulmonar no Prognóstico de Pacientes com Insuficiência Cardíaca?

Is There a Role for Lung Ultrasonography in the Prognosis of Heart Failure Patients?

Mônica Samuel Avila¹  e Deborah De Sá Pereira Belfort¹ 

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Valor Prognóstico da Ultrassonografia Pulmonar para Resultados Clínicos em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Uma Revisão Sistemática e Metanálise

As hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) são mais comumente motivadas por congestão sistêmica e pulmonar, levando a uma taxa de mortalidade de 5–15% e a uma taxa de reinternação de até 50% em 90 dias.¹ Embora a meta usual durante a hospitalização seja a descongestão completa, 30% dos pacientes apresentam congestão residual quando da alta.² Sinais de congestão, altas pressões de enchimento e níveis elevados de peptídeos natriuréticos estão associados a maiores taxas de mortalidade e reinternação, e a congestão residual na alta também está associada a pior prognóstico.^{3,4}

A avaliação da congestão geralmente é difícil devido à baixa sensibilidade e/ou especificidade dos resultados da anamnese.¹ A radiografia de tórax e os peptídeos natriuréticos podem melhorar a avaliação, mas a ultrassonografia pulmonar (USP) tem sido usada recentemente como uma ferramenta sensível nesse cenário.⁵ Ela pode estimar a pressão atrial direita usando o diâmetro e a variação da veia cava e avaliar a congestão pulmonar por meio da contagem de linhas B nas zonas torácicas. As linhas B são artefatos hiperecoicos no USP que aparecem como linhas verticais da linha pleural até a parte inferior da tela e representam o espessamento dos septos interlobulares. Dados recentes relatam a associação de linhas B na USP com maiores taxas de mortalidade e hospitalização.⁶

Neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, uma revisão sistemática e metanálise avaliou o valor prognóstico da congestão pulmonar representada pelas linhas B em pacientes com IC.⁷ A metanálise incluiu 8 estudos envolvendo pacientes hospitalizados e ambulatoriais e três análises diferentes foram executadas. Primeiro, entre pacientes com IC hospitalizados, >15 e >30 linhas B na alta se correlacionaram significativamente com risco aumentado de óbito ou hospitalização por IC em três estudos (FC, 3,37, IC 95%, 1,52–7,47; $I^2=0\%$ $p=0,003$ e FC, 4,01, IC 95% 2,29–7,01; $I^2=0\%$, $p<0,001$, respectivamente). Segundo,

as linhas B na alta estiveram associadas a maior risco de hospitalização em dois outros estudos (FC, 1,05, IC 95% 1,01–1,09, $I^2=87\%$, $p=0,01$), com maior associação e menor heterogeneidade na análise de subgrupo considerando as linhas B >30 na alta (FC, 9,01, IC 95%, 2,08–28,93, $I^2=0\%$, $p<0,001$). Terceiro, entre pacientes ambulatoriais, as linhas B >3 aumentaram significativamente o risco de óbito ou hospitalização por IC em cinco estudos (FC, 3,21, IC 95%, 2,09–4,93, $I^2=10\%$, $p<0,00001$).

Algumas limitações devem ser destacadas: a heterogeneidade dos estudos não permitiu aos autores definir um único desfecho primário para incluir todos os estudos, limitando, assim, o número de pacientes para cada análise. Existem diferentes protocolos para avaliação das linhas B e o manejo de pacientes com IC não foi avaliado. Nenhum dos estudos estratificou a IC por fração de ejeção, embora a fração de ejeção média de todos os estudos fosse inferior a 50%. Grandes ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar esses achados.

Por outro lado, essa metanálise nos permite formular uma hipótese. A avaliação da congestão na alta costuma ser falha, mas, ao mesmo tempo, a descongestão é fundamental.⁸ Portanto, uma ferramenta extra poderia ser usada para ajudar na descongestão. Essa foi a justificativa para o ensaio PRIMA II, um ensaio randomizado que avaliou a porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético tipo B como alvo para dar alta a pacientes com IC descompensada aguda, mas nenhuma diferença foi encontrada em óbitos ou hospitalizações em 180 dias.⁹ Mas quais seriam os efeitos da avaliação da USP na alta visando um determinado número de linhas B? Ajudaria a orientar a terapia para a descongestão completa? Em última análise, reduziria as hospitalizações e a mortalidade na IC? Definitivamente, mais dados são necessários, e este é um campo promissor.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Prognóstico; Hospitalização; Mortalidade; Pulmão/ultrassonografia; Peptídeos Natriuréticos.

Correspondência: Mônica Samuel Avila •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas
Instituto do Coração – Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000,
São Paulo, SP – Brasil
E-mail: mo_avila@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201283>

Referências

1. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* May 2010;12(5):423-33.
2. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;258(5):185-91.
3. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110(15):2168-74.
4. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA.* Oct 2005;294(13):1625-33.
5. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr.* Mar 2006;19(3):356-63.
6. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail.* 09 2017;19(9):1154-63.
7. Wang Y, Shi D, Liu F, Xu P, Ma M. Prognostic Value of Lung Ultrasound for Clinical Outcomes in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):383-392.
8. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail.* 2015;8(4):741-8.
9. Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, Pol P, Kortz RA, et al. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation.* 04 2018;137(16):1671-83.



Interação Letal entre Síndrome Hemofagocítica e Insuficiência Cardíaca Recentemente Desenvolvida

Mortal Interaction Between Hemophagocytic Syndrome and Newly Developed Heart Fail

Devrim Bozkurt,¹ Sukriye Miray Kilincer Bozgul,¹ Omer Emgin,¹ Osman Butun,¹ Timur Kose,² Evrim Simsek,³ Mine Hekimgil,⁴ Salih Kilic⁵

Ege University Faculty of Medicine - Department of Internal Medicine, Intensive Care Unit Section,¹ Izmir - Turquia

Ege University Faculty of Medicine - Department of Biostatistics and Informatics,² Izmir - Turquia

Ege University Faculty of Medicine - Cardiology,³ Izmir - Turquia

Ege University Faculty of Medicine - Department of Pathology,⁴ Izmir - Turquia

Health Sciences University, Adana Research and Training Hospital - Department of Cardiology,⁵ Adana - Turquia

Resumo

Fundamento: A síndrome hemofagocítica (SHF) é uma síndrome hiperinflamatória debilitante. O status da insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFEP) está intimamente relacionado ao aumento da inflamação sistêmica e intramiocárdica.

Objetivos: este estudo pretende determinar os preditores de mortalidade e os parâmetros de monitoramento confiáveis nos casos de SHF que desenvolveram a ICFEP durante seu curso clínico.

Métodos: Trinta e nove pacientes, diagnosticados com SHF de acordo com os critérios diagnósticos do estudo HLH 2004 com Hscore ≥ 169 , e com aspiração ou biópsia de medula óssea comprovada, foram recrutados retrospectivamente. Foram investigados retrospectivamente os fatores de risco tradicionais, como proteína C reativa sérica, níveis de albumina e ferritina com contagens de linfócitos e plaquetas, e fatores não tradicionais, como relação neutrófilo-linfócito (NLR), relação linfócito-monócito (MLR), volume plaquetário médio (MPV) e pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NTproBNP). Analisou-se a relação entre os valores laboratoriais alterados ao longo do tempo entre si e com a mortalidade. O nível de significância geral foi de 5%.

Resultados: Foi demonstrado que a alteração temporal dos níveis de índice cardiorácico (ICT), NTproBNP sérico, ferritina, PCR e albumina foram detectados como sendo preditores de mortalidade ($p < 0,05$, para todos) em análise univariada. As contagens de linfócitos e plaquetas com valores de NLR e MPV também foram significativos ($p < 0,05$). A relação entre NT-proBNP e o aumento dos marcadores inflamatórios sistêmicos também foi considerada significativa. Além de fatores de risco tradicionais, os níveis de ferritina sérica, e os níveis de NLR, MLR e MPV foram considerados significativamente correlacionados entre si.

Conclusão: Acompanhado de parâmetros de monitoramento confiáveis, o diagnóstico rápido e o tratamento anti-inflamatório agressivo com controle rígido de volume podem salvar vidas de pacientes com SHF que sofrem de complicações por ICFEP. O monitoramento rígido da inflamação pode prever o resultado do paciente que sofre de ICFEP. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):395-401)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Linfo-Histiocitose Hemofagocítica; Inflamação; Mortalidade.

Abstract

Background: Hemophagocytic syndrome (HPS) is a devastating hyperinflammatory syndrome. Heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) status is closely correlated with increased inflammation, both systemic and intramyocardial.

Objectives: This study sought to determine mortality predictors and reliable follow-up parameters in HPS that developed HFpEF during the clinical course.

Methods: Thirty-nine patients, diagnosed as HPS, according to HLH 2004 diagnostic criteria, with an HScore of ≥ 169 and proven bone marrow aspiration or biopsy, were recruited retrospectively. Both traditional, serum C-reactive protein, albumin and ferritin levels with lymphocyte, and platelet counts, as well as non-traditional risk factors, neutrophil-to-lymphocyte count (NLR), monocyte-to-lymphocyte count (MLR), mean

Correspondência: Salih Kilic •

Health Sciences University, Adana Research and Training Hospital - Department of Cardiology, Adana Turkey - E-mail: kilicshh@gmail.com

Artigo recebido em 25/09/2019, revisado em 03/01/2020, aceito em 09/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190642>

platelet volume (MPV), and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP), were investigated retrospectively. The relationship between time-changed laboratory values both among themselves and with mortality. The overall significance level was set at 5%.

Results: This study showed that temporal change of cardiothoracic ratio (CTR), serum NTproBNP, ferritin, CRP, and albumin levels were detected as mortality predictors ($p < 0.05$, for all) in the univariate analysis. Lymphocyte and platelet counts with NLR and MPV values were also significant ($p < 0.05$). The relationship between NT-proBNP and increased systemic inflammatory markers proved to be significant. In addition to traditional risk factors, serum ferritin levels, NLR, MLR, and MPV levels also proved to be significantly correlated with each other.

Conclusion: Accompanied by reliable follow-up parameters, rapid diagnosis and aggressive anti-inflammatory treatment with tight volume control can be life-saving in HPS patients who suffer from HFpEF. Close monitoring of inflammation may predict the outcome of patients suffering from HFpEF. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):395-401)

Keywords: Heart failure; Hemaphgocytic Lymphohistiocytosis, Inflammation, Mortality.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A síndrome hemofagocítica (SHF) é um protótipo debilitante de hiperinflamação sistêmica grave. É uma síndrome clínica que frequentemente é letal como consequência da invasão de órgãos e tecidos por linfócitos T aumentados com excesso de citocina por inflamação contínua em indivíduos com distúrbio de eliminação de patógeno. O diagnóstico dos pacientes pode ser confundido com o de sepse devido a achados inespecíficos, tais como, febre, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, enzimas hepáticas elevadas e citopenias. Os índices de mortalidade são altos devido tanto a isso quanto ao diagnóstico tardio.¹ Nessa síndrome, que é caracterizada por tempestade de citocinas excessiva, muitos órgãos podem ser danificados irreversivelmente, e, na ausência de um tratamento anti-inflamatório e/ou anticitocinas, a morte é inevitável. O coração, inquestionavelmente afetado pelo aumento da inflamação, é o órgão mais proximamente associado ao sistema imune dentro de todos os sistemas de órgãos. A relação entre a supressão miocárdica e o aumento da inflamação é um fato conhecido. Outro protótipo de estudos de inflamação aumentada nos indivíduos com sepse demonstrou que a maioria dos pacientes têm mais manifestação clínica de insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFEP) nos estágios iniciais.

Como consequência disso, os sinais e sintomas de pacientes com SHF são muitos e podem levar à internação hospitalar com insuficiência cardíaca descompensada. A ICFEP, em aproximadamente metade dos pacientes com internação hospitalar devido à insuficiência cardíaca, é diagnosticada com base nos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, função sistólica ventricular esquerda normal ou apenas levemente anormal (fração de ejeção ventricular esquerda $> 50\%$), e evidências de disfunção diastólica. As pressões de enchimento ventricular elevadas são a anormalidade hemodinâmica proeminente em insuficiência cardíaca crônica e aguda. Muitos estudos anteriores demonstraram alto nível de status pró-inflamatório na circulação periférica e no coração de pacientes de IC. Além disso, esses estudos enfatizaram que a existência de um estado repetitivo e progressivo de ativação imunoinflamatória está fortemente associada à progressão da disfunção diastólica ventricular e da ICFEP.²⁻⁹

Se aceitamos a SHF como o protótipo de inflamação sistêmica grave, não é surpresa que a ICFEP se desenvolva no curso da SHF. Ainda temos poucas informações sobre o tratamento comprovadamente eficiente para pacientes de

ICFEP além das medidas de suporte, incluindo modificação do estilo de vida, gestão da hipertensão, e controle metabólico de diabetes e obesidade. Recentemente, a estimulação da via da proteína quinase G parece abrir o horizonte para o futuro. Após esse entendimento, houve complicações de pacientes de SHF pela insuficiência cardíaca, este estudo desejou investigar a presença de possíveis parâmetros de inversão ou quaisquer preditores nesses pacientes que foram acompanhados no passado. Levantou-se a hipótese de que a inflamação é a principal fonte de depressão miocárdica e, se o estado hiperinflamatório for parado, a desintegração do miocárdio pode ser revertida.⁹ Nesse contexto, este estudo pretende determinar os preditores de mortalidade e os parâmetros de monitoramento confiáveis nos casos de SHF que desenvolveram a ICFEP durante seu curso clínico.

Materiais e Métodos

Pacientes

Dados de pacientes ($n=63$) que foram hospitalizados devido a SHF de acordo com os critérios diagnósticos do estudo HLH 2004 entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018 foram coletados retrospectivamente.^{10,11} Pacientes com SHF com aspiração ou biópsia de medula óssea comprovada, com relatórios de ecocardiogramas detalhados, maiores de 18 anos, e hospitalizados por mais de 3 dias com score de hemofagocitose (Hscore)⁶ de 169 ou mais forma incluídos no estudo. O grupo portador de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) foi definido de acordo com as Diretrizes ESC de 2016.¹⁰ O histórico médico detalhado de cada paciente, incluindo os primeiros achados clínicos e laboratoriais referentes à SHF, foi registrado retrospectivamente. Por fim, trinta e nove pacientes, que têm resultados de análises hemobioquímicas e novos sintomas de insuficiência cardíaca, desenvolvidos durante a internação hospitalar, foram incluídos no estudo. Pacientes com internação hospitalar ≤ 3 dias, com histórico de malignidade ou quimioterapia prévios e sem dados suficientes, inclusive relatório de eletrocardiogramas e valores laboratoriais para o diagnóstico de SHF, foram excluídos do estudo.

Fontes de dados

Dados de pacientes foram avaliados retrospectivamente por quatro médicos especialistas, incluindo cardiologista,

hematologista, reumatologista e intensivista. As características clínicas, o histórico médico, e os parâmetros laboratoriais foram registrados dos registros dos pacientes e do sistema de dados digital do hospital retrospectivamente. O tempo (T-a-t, em dias) entre o primeiro sintoma ou dados laboratoriais que sugerem SHF e o início do tratamento efetivo também foi determinado. No momento do diagnóstico, o Hscore foi calculado de acordo com o relatório de Fardet et al.,⁶ Relatórios de hemogramas completos, incluindo a contagem de leucócitos polimorfonucleares (PMN), contagem de monócitos, contagem de linfócitos (L) contagem de plaquetas (PLT) e volume plaquetário médio (MPV) foram registrados. Todos os níveis de pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NTproBNP) durante a internação hospitalar foram registrados. A NLR foi obtida dividindo-se a contagem de neutrófilos circulantes absoluta pela contagem de linfócitos. A MLR foi obtida dividindo-se a contagem de monócitos pela contagem de linfócitos. Os relatórios de exames ecocardiográficos transtorácicos foram realizados por um cardiologista experiente conforme recomendado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*)¹² e coletados retrospectivamente. Além disso, o índice cardiotorácico (ICT) para pacientes com insuficiência cardíaca também foi calculado de acordo com radiografias torácicas registradas anteriormente.¹³ O ICT foi calculado dividindo-se a largura horizontal máxima do coração pelo diâmetro interno da caixa torácica. A análise foi feita pela mesma equipe operacional utilizando-se software de computação para garantir a precisão da medida. Os dois valores laboratoriais dos pacientes no momento da internação hospitalar (linha de base, B) e no final da hospitalização (final, F), seja por óbito ou por alta, foram examinados. Alterações temporais de todos os valores durante a internação hospitalar foram representadas por 'Δ'.

Este estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo comitê de ética médica do Hospital Universitário da Universidade Ege, em Izmir, na Turquia.

Análise estatística

A compatibilidade das variáveis contínuas com a distribuição normal foi verificada separadamente em cada um dos grupos pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram definidas como uma contagem resumida, em forma de porcentagem, enquanto as variáveis contínuas foram definidas como uma média resumida, faixa interquartil (FIQ). Optou-se por utilizar métodos não paramétricos, já que a maioria das variáveis numéricas não apresentam distribuição normal (teste U de Mann Whitney e análise de correlação de Spearman). Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Qui-quadrado, e as variáveis numéricas foram analisadas pelo teste U de Mann-Whitney. As diferenças entre os grupos de mortalidade e não mortalidade foram avaliadas pelo teste U de Mann Whitney. Foram realizadas análises de correlação de Spearman entre os parâmetros do grupo de mortalidade. O nível de significância geral é 5%. O IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), Statistics for Windows, Version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), foi utilizado para a análise.

Resultados

Um total de 39 pacientes (n=25, 64,1% mulheres), idade média 45,0 (22,0) anos foram incluídos no estudo. Entre eles, 10 (25,6%) pacientes evoluíram a óbito (grupo de mortalidade) e 29 pacientes receberam alta do hospital (grupo de sobrevivência). As características clínicas de linha de base e os parâmetros laboratoriais dos dois grupos foram resumidos na Tabela 1. Não houve diferenças significativas entre os grupos em termos de parâmetros laboratoriais. Não houve histórico médico de pacientes, exceto por dois pacientes hipertensos no grupo de sobrevivência. As etiologias subjacentes eram: doença infecciosa (n=10), doenças reumatológicas (n=20), malignidade (n=3), e origem idiopática (n=6). Quatro pacientes com etiologia de doença infecciosa, 2 pacientes com doença reumatológica, 3 com malignidade, e 1 com origem idiopática morreram. Durante o período de internação hospitalar, sete pacientes passaram por procedimento de hemodiálise, especialmente para atingir a ultrafiltração adequada, e 25 pacientes receberam infusão de diurético de alça devido a hipervolemia.

Não houve diferença significativa no volume líquido (em litros) da ultrafiltração entre o grupo da mortalidade e o grupo da sobrevivência (11,5 (3,8) e 10,5 (6,0) p=0,408, respectivamente). Os valores laboratoriais finais de pacientes vivos ou falecidos com toda a população do estudo foram apresentados na Tabela-2. O tempo médio decorrido entre os primeiros sintomas e o início de um tratamento anti-inflamatório adequado (T-a-t), ICT, NT-proBNP, PCR, ferritina, LDH, MLR e MPV final foram significativamente mais altos no grupo da mortalidade que no grupo da sobrevivência. Além disso, a albumina média, a contagem de linfócitos, e a contagem de plaquetas foram estatisticamente significativamente mais baixas no grupo de mortalidade que no grupo de sobrevivência. Durante a internação em CTI, a alteração temporal de ICT, e de níveis de NTproBNP sérico, ferritina, PCR e albumina, foram detectados como preditores de mortalidade (p<0,05, para todos). As contagens de linfócitos e plaquetas com valores de NLR e MPV também foram significativas (p<0,05 para todos) (Tabela 3). As alterações temporais do valor de MLR não atingiram a significância estatística (p=0,052). A análise de correlação de Spearman demonstrou correlações significativas entre os parâmetros de risco tradicionais e não tradicionais com alteração temporal (Tabela 4). Este estudo esquematizou a interação letal entre SHF e ICPEP via marcadores laboratoriais e o eixo cardiorrenal na figura 1.

Discussão

O presente estudo demonstrou que a alteração temporal de marcadores laboratoriais tradicionais (níveis de PCR sérico, albumina e ferritina com contagens de linfócitos e plaquetas), e não tradicionais (contagens de NLR, MPV, NTproBNP e ICT) de inflamação aumentada estão significativamente associados à mortalidade de pacientes com SFH durante o período de acompanhamento. A relação entre NT-proBNP e o aumento dos marcadores de inflamação sistêmica também foi considerada significativa.¹⁴ Além de fatores de risco tradicionais, as alterações temporais dos níveis de ferritina sérica, e dos níveis de NLR, MLR e MPV foram consideradas significativamente correlacionados entre si.¹⁵⁻¹⁷

Tabela 1 – Comparação de características de linha de base e parâmetros laboratoriais

Variável	Grupo de mortalidade Média (FIQ) (n=10)	Grupo de sobrevivência Média (FIQ) (n=29)	p
Idade, anos	47,0 (29,0)	44,5 (22,0)	0,764
Sexo, feminino %	60 (n=6)	63,3 (19)	0,855
Pressão sanguínea sistólica	96,5 (27,0)	96,5 (21)	0,464
Pressão sanguínea sistólica	59,0 (17,0)	60,0 (15,0)	0,173
Hscore	223 (100)	229,0 (39,0)	0,868
Duração da internação hospitalar, dias	10,0 (6,0)	15,0 (15,0)	0,379
NT-proBNP (ng/L)	2390 (69930)	4000 (69960)	0,746
Ferritina (mcg/L)	4303 (169700)	21110 (98300)	0,216
Fibrinogênio (mg/mL)	257 (171)	318 (272)	0,289
Sedimentação (horas)	65,0 (46,0)	66,0 (41,0)	0,553
RNI	1,1 (1,9)	1,1 (1,2)	0,161
Albumina (mg/dL)	2,9 (3,0)	3,0 (2,4)	0,842
Globulina (mg/dL)	2,6 (0,8)	3,3 (1,0)	0,088
Ureia (mg/dL)	44,0 (122)	349,0 (268)	0,128
Creatinina (mg/dL)	0,73 (6,04)	0,8 (11,11)	0,202
LDH	583,0 (8840)	404,0 (5540)	0,197
PCR	6,32 (34,26)	8,4 (36,54)	0,406
Hemoglobina (g/dL)	9,7 (11,1)	8,7 (6,9)	0,204
Plaqueta X 10 ³	66 (442,0)	115,5 (749,0)	0,479
Neutrófilos	3500,0 (27200)	5800,0 (7800,0)	0,606

Foram realizados teste U de Mann Whitney para variáveis contínuas, e teste Qui-quadrado para variáveis categóricas. PCR: proteína C-reativa, FIQ: faixa interquartil, LDH: desidrogenase láctica, NTproBNP: Pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal.

Tabela 2 – Valores laboratoriais finais de pacientes falecidos e vivos durante internação hospitalar

Variável	Grupo de mortalidade (n=10) Média (FIQ)	Grupo de sobrevivência (n=29) Média (FIQ)	p
T-a-t (em dias):	24,0 (60,0)	10,0 (28,8)	0,001
ICT (%)	56,0 (37,0)	50,0 (56,71)	0,026
NTproBNP (x10 ³ ng/L)	2,7 (70,0)	1,1 (25,7)	0,023
Albumina (mg/dL)	2,7 (2,5)	3,3 (2,1)	0,035
PCR (mg/dL)	7,9 (41,7)	1,4 (19,0)	0,005
Ferritina (x10 ³ mcg/L)	2,58 (120,0)	0,64 (1,53)	0,047
LDH (x10 ³ U/L)	0,56 (5,9)	0,2 (0,8)	<0,001
L (x103/μL)	0,77 (9,4)	1,5 (4,2)	0,010
PLT (x10 ³ /μL)	47,0 (418,0)	188,5 (546,0)	<0,001
NLR	7,6 (52,2)	2,79 (14,4)	<0,001
MPV			
Linha de base	11,7 (7,1)	11,7 (6,40)	0,035
Final	11,8 (9,1)	10,5 (5,1)	0,027
MLR	1,0 (1,0)	0,5 (0,2)	<0,001

PCR: Proteína C reativa; ICT: Índice cardiorácico; FIQ: faixa interquartil; NLR: Relação neutrófilo-linfócito; L: Contagem de linfócitos; LDH: Desidrogenase láctica; MPV: Volume plaquetário médio; MLR: Relação linfócito-monócito; NTproBNP: Pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal; PLT: Contagem de plaquetas; T-a-t (em dias): Tempo decorrido até o início do tratamento. Foi realizado o teste U de Mann Whitney para variáveis contínuas.

Tabela 3 – Alteração temporal de preditores de mortalidade

Parâmetros	Grupo de sobrevivência (n=29)	Grupo de mortalidade (n=10)	p
	Média (FIQ)	Média (FIQ)	
ΔNTproBNP (x10 ³ ng/L)	-4,67 (12,35)	28,26 (49,91)	0,007
Δ ICT (%)	-10,1 (4,00)	4,0 (10,00)	0,001
Δ Ferritina (x10 ³ mcg/L)	-3,42 (18,08)	42,11 (179,83)	0,020
Δ LDH (x10 ³ U/L)	-0,31 (0,43)	-2,0 (3,68)	0,571
Δ PCR (mg/dL)	-6,8 (16,98)	0,0 (11,15)	0,001
Δ Albumina (g/dL)	0,40 (0,95)	-0,35 (0,75)	0,026
Δ L (x10 ³ /μL)	0,53 (0,75)	-0,85 (660)	0,001
Δ PLT (x10 ³ /μL)	68,05 (119,00)	-29,5 (56,25)	0,001
Δ NLR	-2,77 (8,37)	4,6 (12,09)	0,001
Δ MPV	-1,2 (1,92)	0,85 (1,8)	0,040
Δ MLR	-0,11 (0,57)	0,34 (1,61)	0,052

Δ' (Delta) significa a alteração em qualquer valor de parâmetro laboratorial durante a internação hospitalar. Ele é calculado como valor final, alta ou óbito, menos o valor de linha de base que é são os primeiros dados bioquímicos laboratoriais. PCR: Proteína C reativa; ICT: Índice cardiorrácico; FIQ: faixa interquartil; NLR: Relação neutrófilo-linfócito; L: Contagem de linfócitos; LDH: Desidrogenase láctica; MPV: Volume plaquetário médio; MLR: Relação linfócito-monócito; NTproBNP: Pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal; PLT: Contagem de plaquetas. Foi realizado o teste U de Mann Whitney para variáveis contínuas.

Tabela 4 – Análise de correlação de Spearman entre parâmetros de risco

	CC (R ²)	p		CC (R ²)	p
Δ NTproBNP			Δ ICT		
Δ ICT	0,432	0,095	Δ NLR	0,461	0,031
Δ Ferritina	0,587	0,027	Δ MPV	0,561	0,004
Δ Albumina	-0,520	0,022	Δ MLR	0,404	0,041
Δ PCR	0,498	0,039	Δ PLT	-0,651	0,001
Δ PLT	-0,488	0,047	Δ PCR	0,411	0,041
Δ NLR	0,705	0,001	Δ NLR		
Δ MLR	0,478	0,038	Δ PCR	0,597	0,001
Δ Albumina			Δ Ferritina	0,592	0,002
Δ NLR	-0,417	0,013	Δ PLT	-0,601	0,002
Δ MPV	-0,334	0,046	Δ L		
Δ Ferritina	-0,397	0,049	Δ Ferritina	-0,507	0,010
Δ PLT	0,341	0,039	Δ CRP	-0,531	0,001

Delta (Δ') reflete a alteração temporal de qualquer parâmetro durante a internação hospitalar. PCR: Proteína C reativa; ICT: Índice cardiorrácico; NLR: Relação neutrófilo-linfócito; L: Contagem de linfócitos; LDH: Desidrogenase láctica; MPV: Volume plaquetário médio; MLR: Relação linfócito-monócito; NTproBNP: Pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal; PLT: Contagem de plaquetas.

O fato de que a contagem de plaquetas, que é o reagente positivo da fase aguda, pareça ser um reagente negativo da fase aguda neste estudo está relacionado à interrupção do consumo de plaquetas no caso de hemofagocitose possivelmente controlada. A relação entre a contagem de linfócitos e o bem-estar, que foi demonstrada em várias condições inflamatórias clínicas, também foi confirmada neste estudo.^{18,19} Esses são os primeiros parâmetros de triagem de pacientes com ICfEP. A principal causa de mortalidade entre os pacientes portadores de ICfEP se deve a motivos não cardíacos.^{20,21} As diretrizes não apresentam

outro tratamento além do tratamento com diuréticos ou do tratamento com foco nas causas subjacentes até o momento.^{9,21} Recentemente, mostrou-se que o pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) pode ter algumas vantagens.^{10,22} O NT-proBNP é uma ferramenta bem estabelecida para previsão da mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou reduzida. Entretanto, há poucos dados sobre a relação entre esse parâmetro e a sobrevivência de pacientes durante a internação hospitalar. Neste estudo, mostrou-se que a alteração temporal do NT-proBNP está intimamente

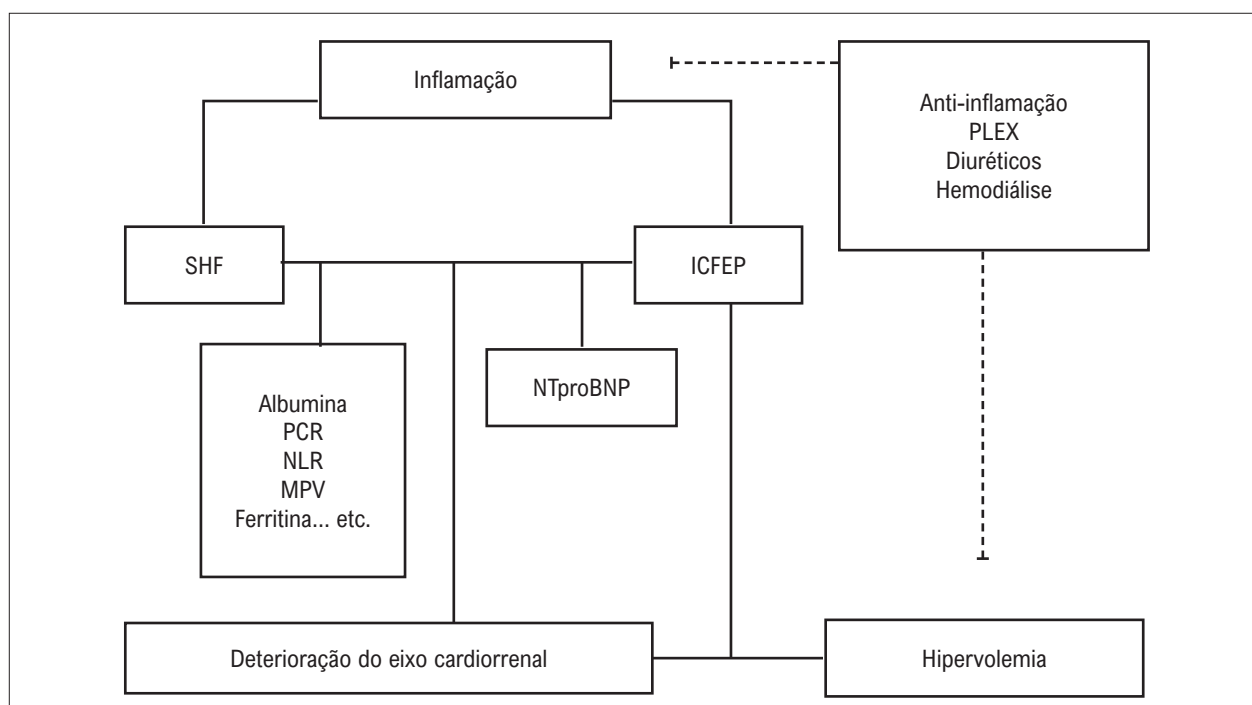


Figura 1 - Cruzamento entre SHF e ICfEP. SHF, síndrome hemofagocítica. NTproBNP: Pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal; PCR: proteína C reativa; NLR: razão neutrófilo-linfócito; MPV: volume plaquetário médio; ICfEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; PLEX: plasmafereze.

associada à mortalidade de pacientes. O principal objetivo na ICfEP relacionada a SHF é impedir a presença de um status pró-inflamatório aumentado o mais breve possível. Do contrário, a morte é inevitável. O tempo decorrido desde o surgimento dos primeiros sintomas até o início do tratamento afeta diretamente a sobrevivência de pacientes, conforme demonstrado acima. Nos casos em que o tratamento rápido e eficiente foi iniciado, foi atingido um índice de mortalidade mais baixo, em comparação com os existentes na literatura.²² Na população do estudo, o índice de mortalidade geral é de 25,6%, e o índice de mortalidade causado por malignidade é de 19,4%. A deterioração do eixo cardiorrenal é outro cenário importante em pacientes de ICfEP.²³ Devido ao aumento das pressões de enchimento ventricular, a maioria dos pacientes tem pressão venosa central e pressão intra-abdominais elevadas. O aumento da ativação do sistema renina-angiotensina e a redução do fluxo de plasma renal podem piorar as funções renais. Além disso, o carregamento inadequado de volumes leva ao aumento de pré-carregamento, com aumento dos sistemas de insuficiência e piora das funções renais. Também demonstrou-se que o equilíbrio de fluido positivo durante a disfunção diastólica está intimamente relacionado à mortalidade.^{24,25} Foi possível alcançar o controle rígido de volume, com procedimentos de infusão diurética contínua e ultrafiltração. Da mesma forma, a melhoria nos testes de função renal apresentou benefícios para a sobrevivência. Isso reflete a recuperação da lesão renal aguda. Entretanto, nenhuma alteração atingiu significância estatística. O número pequeno de pacientes do estudo pode ser uma das causas. Com controle precoce e efetivo da inflamação e da hipervolemia, é certo que a sobrevivência vai aumentar nessa população.

Limitações

Há algumas limitações neste estudo, uma das quais é o desenho retrospectivo. O risco de tendência do estudo não pode ser ignorado. Entretanto, os dados foram coletados por quatro pesquisadores que são especialistas em suas respectivas áreas. A etiologia de doença heterogênea pode ter um risco de mortalidade diferente. Entretanto, acredita-se que este estudo é muito importante para se determinar o risco de insuficiência cardíaca no curso da SHF, e para identificar os marcadores que afetarão a sobrevivência no monitoramento dos pacientes. Mesmo que não houvesse testes genéticos, medição de níveis de citocina, ou resultados de medições laboratoriais específicas, os pacientes foram metodosamente selecionados, de acordo com os critérios do estudo HLH 2004 e com resultados do score de hemofagocitose.^{11,26} Deve-se observar que, devido às várias etiologias de SHF (incluindo lúpus eritematoso sistêmico, aparecimento da doença de Still do adulto, artrite reumatoide, doença mista do tecido conjuntivo, e causas infecciosas), o estudo enfrentou uma heterogeneidade inevitável.

Conclusão

O presente estudo demonstrou que parâmetros sanguíneos simples e baratos, que podem ser obtidos com facilidade, podem ser um alerta precoce para os médicos durante o acompanhamento rotineiro de pacientes de SHF com complicação por ICfEP. Os parâmetros de monitoramento não tradicionais são valiosos nos casos de SHF com complicações por ICfEP, que é geralmente difícil de tratar e leva a altos índices de mortalidade. O estudo também propõe a interrupção da inflamação assim que possível para proteger o coração.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bozkurt D; Obtenção de dados: Bozgul SMK, Emgin O, Butun O, Simsek E, Hekimgil M; Análise e interpretação dos dados: Emgin O, Butun O, Hekimgil M; Análise estatística: Kose T; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bozkurt D, Kilic S.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Michot J, Hie M, Galicier L, Lambotte O, Michel M, Queyrat CB, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Rev Med Interne*. 2013; 34(2):85-93.
2. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;95(11):3-8.
3. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circulation*. 2002; 91(11): 988-98.
4. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *European journal of heart failure*. *Eur J Heart Fail*. 2001 Oct;3(5):517-26.
5. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996 Feb 15;93(4):704-11.
6. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 1998 May;19(5):761-5.
7. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999 Feb 1;83(3):376-82.
8. Aukrust P, Ueland T, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aas H, et al. Elevated circulating levels of CC chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1998 Mar 31;97(12):1136-43.
9. Tschope C, Birner C, Bohm M, Bruder O, Frantz S, Luchner A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies : Expert opinion on the behalf of the Nucleus of the "Heart Failure Working Group" of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol*. 2018 Jan;107(1):1-19.
10. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):803-69.
11. Henter JL, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-31.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70.
13. Hirakata H, Nitta K, Inaba M, Shoji T, Fujii H, Kobayashi S, et al. Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for management of cardiovascular diseases in patients on chronic hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2012 Oct;16(5):387-435.
14. Myhre PL, Vaduganathan M, Clagett BL, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC, et al. Association of natriuretic peptides with cardiovascular prognosis in heart

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de professor associado de Devrim Bozkurt pela Ege University Faculty of Medicine.

- failure with preserved ejection fraction: secondary analysis of the TOPCAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018 Oct 1;3(10):1000-5.
15. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017 Nov 1;29(9):401-9.
16. Hwang SY, Shin TG, Jo JJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med*. 2017 Feb;35(2):234-9.
17. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators Inflamm*. 2018 Jul 15;2018:3758068.
18. Kuwae N, Kopple J, Kalantar-Zadeh K. A low lymphocyte percentage is a predictor of mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2005 Jan;63(1):22-34.
19. Zhang Q, Li L, Zhu L, Zhu J, Yang X, Zhou D, et al. Adult onset haemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single-institution series of 174 patients. *Swiss Med Wkly*. 2018;148(3738).
20. Lam CS, Voors AA, Boer RA, Solomon SD, Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J*. 2018 Aug 7;39(30):2780-92.
21. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1868-77.
22. Lachmann G, Spies C, Schenk T, Brunkhorst FM, Balzer F, Rosee P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: potentially underdiagnosed in intensive care units. *Shock*. 2018 Aug;50(2):149-55.
23. Agrawal A, Naranjo M, Kanjanahattakij N, Rangaswami J, Gupta S. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction—an under-recognized clinical entity. *Heart Fail Rev*. 2019 Jul;24(4):421-37.
24. Lanspa MJ, Olsen TD, Wilson EL, Leguyader ML, Hirshberg EL, Anderson JL, et al. A simplified definition of diastolic function in sepsis, compared against standard definitions. *J intensive care*. 2019. 7(1):14.
25. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russel JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):259-65.
26. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2613-20.



Síndrome Hiperinflamatória como Mecanismo de Lesão Cardíaca

Hyperinflammatory Syndrome as a Cardiac Injury Mechanism

Silvia Moreira Ayub-Ferreira¹  e Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira¹ 

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Interação Letal entre Síndrome Hemofagocítica e Insuficiência Cardíaca Recentemente Desenvolvida

A síndrome hemofagocítica (SHF) ou linfohistiocitose hemofagocítica (LHH) é uma doença inflamatória sistêmica aguda e rapidamente progressiva caracterizada por citopenia, produção excessiva de citocinas e hiperferritinemia. As manifestações clínicas comuns da LHH são febre aguda contínua, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e falência de múltiplos órgãos. Consiste em duas manifestações distintas que podem ser difíceis de distinguir: uma forma primária é vista principalmente em crianças e é causada por diversas mutações com herança genética e sua forma secundária pode ser maligna, infecciosa ou autoimune/autoinflamatória sem um gatilho genético subjacente identificável.^{1,2}

O estado imune hiperinflamatório é causado pela ausência de infrarregulação normal por macrófagos e linfócitos ativados. A maioria dos pacientes com LHH apresenta comprometimento da função citotóxica de células exterminadoras naturais ou células NK (*natural killer cells*) e linfócitos citotóxicos (LCTs), juntamente com ativação excessiva de macrófagos.³ A falta de regulação por feedback resulta em atividade excessiva dos macrófagos e altos níveis de interferon gama e outras citocinas. A produção excessiva de citocinas por macrófagos, células NK e LCTs é um mediador primário de dano tecidual.⁴

Pode-se suspeitar da LHH em bebês, crianças ou adultos com citopenia de causa desconhecida, hepatite ou achados inflamatórios do sistema nervoso central. Os pacientes apresentam febre de causa desconhecida, hepatoesplenomegalia, histórico de episódios semelhantes a LHH, histórico familiar de LHH ou doença genética conhecida associada a LHH.⁵ O desfecho da síndrome de LHH não tratada costuma ser fatal. A complexidade clínica, a raridade e a diversidade das causas exigem que os médicos prestem muita atenção a essa possibilidade diagnóstica. O reconhecimento imediato da síndrome de LHH e o diagnóstico das causas subjacentes da LHH são vitais para permitir o tratamento imediato e apropriado.²

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, os autores avaliaram dados retrospectivos de 39 pacientes com diagnóstico de LHH secundária de acordo com os critérios

diagnósticos da LHH de 2004.⁶ Eles mostraram que marcadores laboratoriais não tradicionais de inflamação aumentada estão significativamente associados à mortalidade dos pacientes durante o seguimento. Entre os marcadores, tanto o valor final da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) quanto os valores da variação dos parâmetros laboratoriais durante a internação apresentaram maior mortalidade. Esse marcador é útil para prever mortalidade por insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e reduzida. Portanto, este estudo mostra a relação entre o NT-proBNP e a sobrevida do paciente durante a hospitalização.⁶

O NT-proBNP está associado a dano miocárdico, estresse, fibrose e inflamação sistêmica. Níveis elevados de NT-proBNP constituem um critério diagnóstico independente para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.^{7,8} Sabe-se que estados inflamatórios podem desencadear lesões cardíacas, como a insuficiência cardíaca, descrita nos casos de COVID-19 e também em outras doenças com alto índice de inflamação.⁹ No entanto, é importante entender que níveis moderadamente altos de NT-proBNP em pacientes com inflamação devem ser interpretados com cautela: tal estado inflamatório pode elevar a razão NT-proBNP/BNP e superestimar a gravidade da IC. A inflamação pode aumentar o *clearance* mediada por protease ou receptor de BNP e NT-proBNP, que não é afetado por esses mecanismos de *clearance*, resultando em um aumento da razão NT-proBNP/BNP.¹⁰

Em outros acometimentos que não a LHH, níveis elevados de NT-proBNP estão correlacionados com desfechos desfavoráveis. Uma revisão sistemática de 46 estudos de choque séptico concluiu que níveis elevados de BNP e NT-proBNP estiveram associados a aumento da mortalidade, independentemente da disfunção cardíaca. Além disso, esse marcador pode ser usado para distinguir entre choque séptico e cardiogênico.¹¹ Em outro estudo com pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo (MM), os níveis de NT-proBNP aumentaram significativamente, assim como outros marcadores de gravidade da doença. O MM pode causar lesão cardíaca como amiloidose cardíaca, mas, em alguns casos, o NT-proBNP sugere inflamação como a ligação entre o MM e o comprometimento cardíaco funcional.¹²

Conforme apresentado neste editorial, o NT-proBNP é um marcador de disfunção cardíaca, mas também está associado a condições inflamatórias graves. Essa correlação pode ajudar os médicos a identificar altos estados inflamatórios a fim de introduzir tratamento imediato. Além disso, se o paciente apresentar disfunção cardíaca, o marcador desempenha um papel importante no diagnóstico dessa condição, possibilitando prevenir danos ao coração como hipervolemia ou o uso de medicamentos depressores cardíacos.⁶

Palavras-chave

Hemofagocítico; Insuficiência Cardíaca; NT-proBNP; Hiperinflamação

Correspondência: Silvia Ayub •

Instituto do Coração - HCFMUSP - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44
Bloco II – Andar Ambulatório. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: silvia.ayub@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210146>

Referências

- 1 Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo M, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1503-1516.
- 2 Al-Samkari H, Berliner M. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018 Jan 24;13:27-49.
- 3 Dalal BI, Vakili AP, Khare NS, Wang SY, Richards MJ, Chen LY. Abnormalities of the lymphocyte subsets and their immunophenotype, and their prognostic significance in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol*. 2015 Jul;94(7):1111-7.
- 4 Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Jan;16(1 Suppl):S82-9.
- 5 Zhang Z, Wang J, Ji B, Greenwood TB, Zhang Y, Wang Y, et al. Clinical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults is less typical than in children. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 Apr;71(4):205-9.
- 6 Bozkurt D, Bozgul SMK, Emgin O, Butun O, Kose T, Simsek E, et al. Mortal Interaction Between Hemophagocytic Syndrome and Newly Developed Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):395-401.
- 7 Tanase DM, Radu S, Shurbaji A, Baroi GL, Costea CF, Turliuc MD, et al. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2019 May 28;20(11):2629.
- 8 Maisel A, Mueller C, Adams Jr K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008 Sep;10(9):824-39.
- 9 Costa IB, Bittar CS, Rizk SI, Araujo Filho AE, Santos KA, Machado TI, et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol*. 2020 May 11;114(5):805-16.
- 10 Jensen J, Ma L, Fu ML, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio. *Clin Res Cardiol*. 2010 Jul;99(7):445-52.
- 11 Kakoullis L, Giannopoulou E, Papachristodoulou E, Pantzaris ND, Karamouzos V, Kounis NG, et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2019 Jul;73(7):e13374.
- 12 Pavo N, Cho A, Wurm R, Strunk G, Krauth M, Agis H, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is associated with disease severity in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest*. 2018 Apr;48(4).



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Caracterização Histológica das Lesões da Valva Mitral de Pacientes com Cardiopatia Reumática

Histopathological Characterization of Mitral Valvular Lesions from Patients with Rheumatic Heart Disease

Nayana F. A. Gomes,¹ Marcelo A. Pascoal-Xavier,¹ Livia S. A. Passos,¹ Thiago Mendonça Nunes Paula,¹ João Marcelo de Souza Aguiar,¹ Felipe Vieira Guarçoni,¹ Maria Cecília Landim Nassif,¹ Claudio Leo Gelape,¹ Renato Braulio,¹ Paulo Henrique N. Costa,¹ Luiz Guilherme Passaglia,¹ Raquel Braga Martins,¹ Walderez O. Dutra,¹ Maria Carmo P. Nunes¹

Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamentos: Os mecanismos subjacentes pelos quais a doença cardíaca reumática (DCR) levam à disfunção valvar grave não são totalmente compreendidos.

Objetivo: O presente estudo avaliou as alterações histopatológicas nas valvas mitrais (VM) buscando uma associação entre o padrão de disfunção valvar predominante e os achados histopatológicos.

Métodos: Em 40 pacientes submetidos à troca da VM devido a DCR e em 20 controles submetidos a transplante cardíaco, foram analisados os aspectos histológicos da VM excisada. Dados clínicos e ecocardiográficos também foram coletados. As análises histológicas foram realizadas usando coloração com hematoxilina-eosina. Determinou-se inflamação, fibrose, neoangiogênese, calcificação e metaplasia adiposa. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: A idade média dos pacientes com DCR foi de 53 ± 13 anos, sendo 36 (90%) do sexo feminino, enquanto a idade média dos controles foi de 50 ± 12 anos, semelhante aos casos, sendo a maioria do sexo masculino (70%). O endocárdio valvar reumático apresentou espessura maior que os controles ($1,3 \pm 0,5$ mm versus $0,90 \pm 0,4$ mm, $p = 0,003$, respectivamente), e infiltrado inflamatório mais intenso no endocárdio (78% versus 36%; $p = 0,004$), com predominância de células mononucleares. Ocorreu fibrose moderada a acentuada mais frequentemente em válvulas reumáticas do que em válvulas controle (100% vs. 29%; $p < 0,001$). Ocorreu calcificação em 35% das valvas reumáticas, principalmente entre as valvas estenóticas, associada à área valvar mitral ($p = 0,003$).

Conclusões: Apesar do intenso grau de fibrose, o processo inflamatório permanece ativo na valva mitral reumática, mesmo em doença tardia com disfunção valvar. A calcificação predominou em valvas estenóticas e em pacientes com disfunção ventricular direita. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):404-412)

Palavras-chave: Doenças Reumáticas; Calcificação; Fibrose; Inflamação; Febre Reumática; Miocardite; Histologia; Estenose Mitral; Ecocardiografia/métodos.

Abstract

Background: The underlying mechanisms by which rheumatic heart disease (RHD) lead to severe valve dysfunction are not completely understood.

Objective: The present study evaluated the histopathological changes in mitral valves (MV) seeking an association between the pattern of predominant valvular dysfunction and histopathological findings.

Methods: In 40 patients who underwent MV replacement due to RHD, and in 20 controls that underwent heart transplant, histological aspects of the excised MV were analyzed. Clinical and echocardiographic data were also collected. Histological analyses were performed using hematoxylin-eosin staining. Inflammation, fibrosis, neoangiogenesis, calcification and adipose metaplasia were determined. A p value < 0.05 was considered to be statistically significant.

Results: The mean age of RHD patients was 53 ± 13 years, 36 (90%) were female, whereas the mean age of controls was 50 ± 12 years, similar to the cases, with the majority of males (70%). The rheumatic valve endocardium presented greater thickness than the controls (1.3 ± 0.5 mm versus 0.90 ± 0.4 mm, $p = 0.003$, respectively), and a more intense inflammatory infiltrate in the endocardium (78% versus 36%; $p = 0.004$), with predominance of mononuclear cells. Moderate to marked fibrosis occurred more frequently in rheumatic valves than in control valves (100% versus 29%; $p < 0.001$). Calcification occurred in 35% of the rheumatic valves, mainly among stenotic valves, associated with the mitral valve area ($p = 0.003$).

Correspondência: Maria Carmo P. Nunes •

Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Medicina - Professor Alfredo Balena, 190. CEP 30130-100, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: mcarmo@waymail.com.br

Artigo recebido em 26/02/2020, revisado em 06/08/2020, aceito em 12/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200154>

vs. 29%; $p < 0.001$). Calcification occurred in 35% of rheumatic valves, especially among stenotic valves, which was associated with the mitral valve area ($p = 0.003$).

Conclusions: Despite intense degree of fibrosis, the inflammatory process remains active in the rheumatic mitral valve, even at late disease with valve dysfunction. Calcification predominated in stenotic valves and in patients with right ventricular dysfunction. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):404-412)

Keywords: Rheumatic Disease; Calcification; Fibrosis; Inflammation; Rheumatic Fever; Myocarditis; Histology; Mitral Valve Stenosis; Echocardiography/methods.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A doença cardíaca reumática (DCR) continua sendo um grande problema de saúde pública, principalmente em países de baixa e média renda, onde é a principal causa de morte cardiovascular em crianças e jovens.¹⁻³ Estima-se que 33 milhões de indivíduos vivam atualmente com DCR, sendo responsável por mais de um milhão de mortes prematuras anualmente.¹ A DCR tem o maior índice de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (em inglês, *Disability Adjusted Life Years* — DALY) relacionado a doenças cardiovasculares em crianças em todo o mundo.⁴ Grande parte da morbidade e mortalidade da DCR pode ser prevenida, mas se não tratada, insuficiência cardíaca e óbito são inevitáveis.^{5,6} A maioria dos óbitos ocorre em jovens, que de outra forma estariam nos anos mais produtivos de suas vidas, indicando o impacto devastador dessa doença.^{6,7}

A DCR é uma sequela pós-infecciosa da febre reumática aguda (FRA) resultante de uma resposta imune anormal a uma faringite estreptocócica que desencadeia dano valvar.⁸ Ao contrário do miocárdio e do pericárdio, o tecido valvar frequentemente sofre dano permanente após a cardite inicial ativa.⁹ No estágio final da DCR, a inflamação crônica contínua segue ocasionando a remodelação patológica da valva que perpetua o dano valvar com o tempo.^{10,11} A DCR afeta, de maneira mais usual e severa, a valva mitral (VM) que, com o tempo, torna-se disfuncional, contribuindo para o aumento do risco de óbito e outros desfechos adversos importantes.

Apesar do progresso observado nas pesquisas sobre a patogênese da DCR, permanece uma série de questões científicas importantes.^{12,13} Especificamente, os mecanismos subjacentes envolvidos no desenvolvimento da disfunção valvar grave não são completamente compreendidos.¹⁴ Um processo inflamatório ativo e a ativação endotelial são fundamentais para perpetuar a remodelação progressiva do folheto fibrótico e posterior disfunção valvar.¹⁵ Portanto, uma melhor compreensão desse processo patológico que leva ao desenvolvimento de disfunção valvar severa fornecerá *insights* sobre a patogênese da doença e poderá, em última instância, levar a estratégias terapêuticas mais eficazes para prevenir danos valvares irreversíveis. No presente estudo, supomos que o processo inflamatório persista mesmo em estágios mais avançados da doença, o que contribui para a lesão valvar progressiva na DCR. O objetivo deste estudo é avaliar as alterações histopatológicas das valvas mitrais em um estágio final da disfunção valvar, buscando uma associação entre o padrão de disfunção valvar predominante e os achados histopatológicos.

Métodos

População de Estudo

Foram coletadas 60 valvas mitrais de janeiro de 2015 a 2018, sendo que 40 eram de pacientes com DCR e 20 do grupo controle, que incluiu todos os pacientes submetidos a transplante cardíaco por insuficiência cardíaca grave, sem lesão valvar primária.

Foram elegíveis para o estudo pacientes encaminhados ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) com diagnóstico de valvopatia mitral reumática, apresentando estenose ou regurgitação, e com indicação de cirurgia de troca valvar mitral.

Os pacientes foram informados sobre o estudo e convidados a participar, voluntariamente, durante o seguimento, antes do procedimento cirúrgico. Ofereceu-se tratamento a todos os pacientes, independentemente de sua disposição em participar do estudo, e todos os que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

Realizou-se consulta clínica, anamnese e exame físico para coleta de dados clínicos prévios à cirurgia. O ecocardiograma foi feito no Setor de Ecocardiografia do HC-UFGM, para coleta de dados ecocardiográficos e de imagem.

O manejo dos pacientes e a indicação de troca valvar mitral seguiram as diretrizes recomendadas para valvopatia.^{16,17}

As cirurgias foram realizadas no Centro Cirúrgico do HC-UFGM e as válvulas encaminhadas ao Serviço de Patologia do HC-UFGM para exame histopatológico convencional, conforme rotina estabelecida pelo Serviço de Cirurgia Cardiovascular e Cardiovascular do HC-UFGM, bem como do Laboratório de Patologia Molecular (LPM) do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da FM-UFGM, para a realização deste estudo.

Avaliação Ecocardiográfica

Imagens de ecocardiografia bidimensional (2D) e Doppler foram realizadas usando um sistema comercialmente disponível (Philips ie33, Andover, MA ou GE Vivid-q Horten, Noruega) em todos os pacientes. Os ecocardiogramas padrão foram obtidos de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹⁸ Foram medidos os índices convencionais para avaliação da gravidade da estenose mitral, incluindo área da valva mitral, gradientes de pressão da valva transmitral e pressão sistólica da artéria pulmonar, conforme recomendado.

Análise Histológica

As valvas recebidas no LMP foram examinadas e encaminhadas para processamento histológico de acordo com os protocolos laboratoriais de rotina, incluindo fixação, inclusão em parafina, coloração com hematoxilina-eosina e análise microscópica. A análise semiquantitativa das amostras foi realizada por meio de uma escala.

Foram avaliados os parâmetros de intensidade da inflamação, identificação do tipo celular predominante e intensidade da fibrose, além da presença de neoangiogênese, calcificação e metaplasia adiposa.

A espessura endocárdica foi determinada em milímetros. A intensidade da inflamação e fibrose foi classificada de forma semiquantitativa como ausente, leve, moderada e grave por 2 observadores independentes com análise subsequente por um patologista experiente que fez a classificação final. A presença de neoangiogênese, calcificação e metaplasia adiposa foi definida como ausente ou presente.

Análise estatística

Variáveis categóricas, expressas como números e porcentagens, foram comparadas usando o teste qui-quadrado. A normalidade das variáveis contínuas foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk, e os dados com distribuição normal foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP) e as diferenças entre as categorias de intensidade da inflamação, área valvar e espessura do folheto foram

avaliadas pelo teste t de Student não pareado. A área média valvar e a espessura do folheto foram comparadas em 3 categorias de inflamação, usando o teste ANOVA de uma via e a análise post hoc com o teste de Tuckey. Valores de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas. A análise estatística foi realizada com o programa Statistical Package for Social Sciences for Windows, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Resultados

Características dos pacientes

A média de idade dos pacientes foi 53 ± 13 anos e 36 (90%) eram do sexo feminino. As características da população estudada comparando pacientes com controles estão resumidas na Tabela 1. A maioria dos pacientes encontrava-se em classe funcional III e IV da NYHA (60%). A Figura 1 mostra fotos representativas das características anatômicas das valvas mitrais de controles e pacientes.

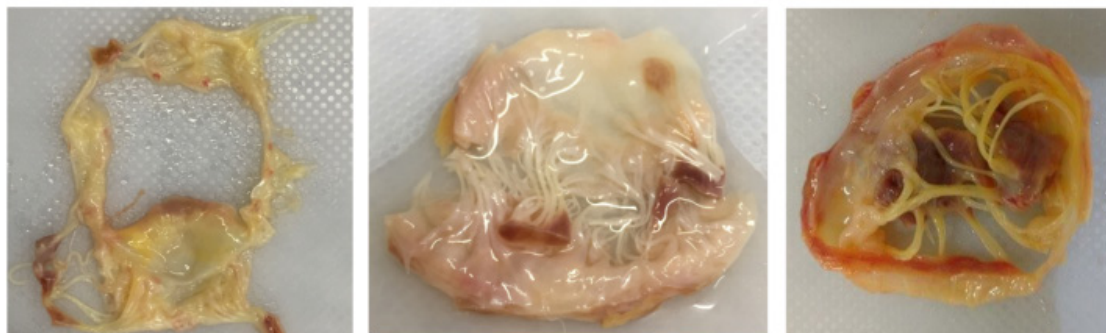
Os medicamentos pré-operatórios mais usados foram diuréticos (60%) e betabloqueadores (55%). Pacientes com fibrilação atrial e/ou AVC prévio faziam uso de anticoagulantes. Treze pacientes (33%) faziam uso de penicilina benzatina para prevenção secundária da febre reumática. A média de idade desses pacientes foi $47,9 \pm 11,3$. Nenhum dos pacientes incluídos no estudo tinha evidência clínica de febre reumática aguda ativa.

Tabela 1 – Dados demográficos, clínicos e ecocardiográficos dos pacientes submetidos à troca valvar mitral devido a cardiopatia reumática comparando-se com controles submetidos a transplante cardíaco

Variáveis*	Valvas mitrais reumáticas (n=40)	Controles (n=20)	Valor de p
Idade (anos)	$53 \pm 13,2$	$50 \pm 11,6$	0,334
Sexo feminino	36 (90)	6 (30)	<0,001
Classe funcional da NYHA, III/IV	24 (60)	16 (80)	0,003
Insuficiência cardíaca direita	12 (30)	12 (60)	0,030
Valvoplastia mitral prévia	22 (55)	...	...
Histórico de febre reumática aguda	27 (68)	...	...
Uso de profilaxia antibiótica	13 (33)	...	...
Fibrilação atrial	24 (60)	5 (25)	0,003
Acidente vascular cerebral prévio	12 (30)	4 (20)	0,102
Hospitalização prévia por insuficiência cardíaca	17 (43)	20 (100)	<0,001
Parâmetros ecocardiográficos			
Diâmetro diastólico final ventricular esquerdo (mm)	$51,7 \pm 10,9$	$66,3 \pm 7,6$	<0,001
Diâmetro sistólico final ventricular esquerdo (mm)	$35,8 \pm 8,6$	$57,1 \pm 8,2$	<0,001
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	$60,6 \pm 10,5$	$26,5 \pm 7,5$	<0,001
Área da valva mitral (cm ²)	$1,18 \pm 0,37$	...	...
Diâmetro atrial esquerdo (mm)	$55,1 \pm 10,5$	$48,9 \pm 6,4$	0,006
Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg)	$46,5 \pm 18,3$	$39,7 \pm 16,8$	0,292
Disfunção ventricular direita	16 (40)	9 (45)	0,785

*Os dados são expressos como média $\pm$ DP ou número (porcentagem) de pacientes.

Controles



Valvas mitrais reumáticas

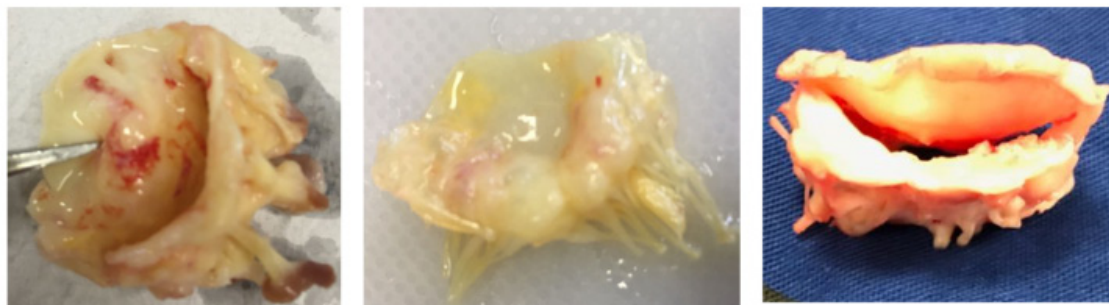


Figura 1 – Aspectos morfológicos macroscópicos das valvas mitrais de controles e pacientes com cardiopatia reumática. Observe que as valvas reumáticas e os folhetos mitrais anterior e posterior se fundem nas comissuras. Cordoalhas encurtadas e fundidas.

Em relação ao padrão de envolvimento valvar, 18 pacientes (45%) apresentavam estenose mitral pura, 14 pacientes (35%) apresentavam valvopatia mitral mista e 8 pacientes (20%) apresentavam regurgitação mitral, predominantemente. Detectou-se lesão aórtica no ecocardiograma de 15 pacientes (38%). Havia sido realizada valvoplastia em 22 pacientes (55%), incluindo intervenção percutânea ou cirúrgica. A indicação cirúrgica para complicações da valvoplastia percutânea ocorreu em 6 pacientes (15%), 4 dos quais devido a insuficiência mitral grave relacionada a comprometimento de folheto ou aparelho subvalvar. Entre aqueles que desenvolveram insuficiência mitral grave, 2 pacientes apresentaram ruptura do folheto anterior e foram submetidos à cirurgia de emergência para troca valvar. Dois pacientes apresentaram laceração dos *scallops* P3 e A3 em contiguidade com comissura posteromedial e folheto posterior no local do *scallop* central (P3), respectivamente, e foram submetidos a cirurgia eletiva para troca valvar. Os outros 2 pacientes apresentaram piora da regurgitação mitral após o procedimento com abertura valvar subótima.

O grupo controle foi constituído por 20 pacientes submetidos a transplante cardíaco, com média de idade de 50 ± 12 anos, semelhante aos casos de DCR, sendo a maioria do sexo masculino (70%). As causas da insuficiência cardíaca foram cardiomiopatia dilatada chagásica (9 pacientes), cardiomiopatia pós-miocardite (3), cardiomiopatia isquêmica

(3), cardiomiopatia dilatada idiopática (4) e retransplante por rejeição autoimune ao enxerto (1). Encontrou-se regurgitação mitral secundária moderada a grave em 7 pacientes (35%). Os outros dados demográficos são apresentados na Tabela 1.

Análise histopatológica de valvas mitrais reumáticas

O endocárdio com valvas mitrais reumáticas era mais espesso ($1,3 \pm 0,5$ vs. $0,9 \pm 0,4$ mm) com maior intensidade de fibrose e infiltrado inflamatório em comparação com os controles (Figuras 2A e B). Os achados histológicos das valvas mitrais reumáticas em comparação aos controles encontram-se na Tabela 2. No geral, as valvas reumáticas apresentavam inflamação de intensidade leve, distribuição focal e predomínio de células mononucleares e fibrose de intensidade moderada a grave (Figuras 2C e D). Entre os pacientes em uso de penicilina benzatina, 9 (69%) apresentaram inflamação leve. A neoangiogênese foi mais frequente nas valvas mitrais reumáticas do que nos controles (Figuras 2E e F).

Nenhuma das valvas do grupo controle apresentou calcificação, enquanto 35% das valvas reumáticas apresentaram calcificação (Figura 2G). Apenas uma pequena porção das valvas em ambos os grupos apresentava metaplasia adiposa (Figura 2H).

De acordo com o tipo de lesão valvar mitral reumática, a calcificação foi mais frequente na estenose mitral pura

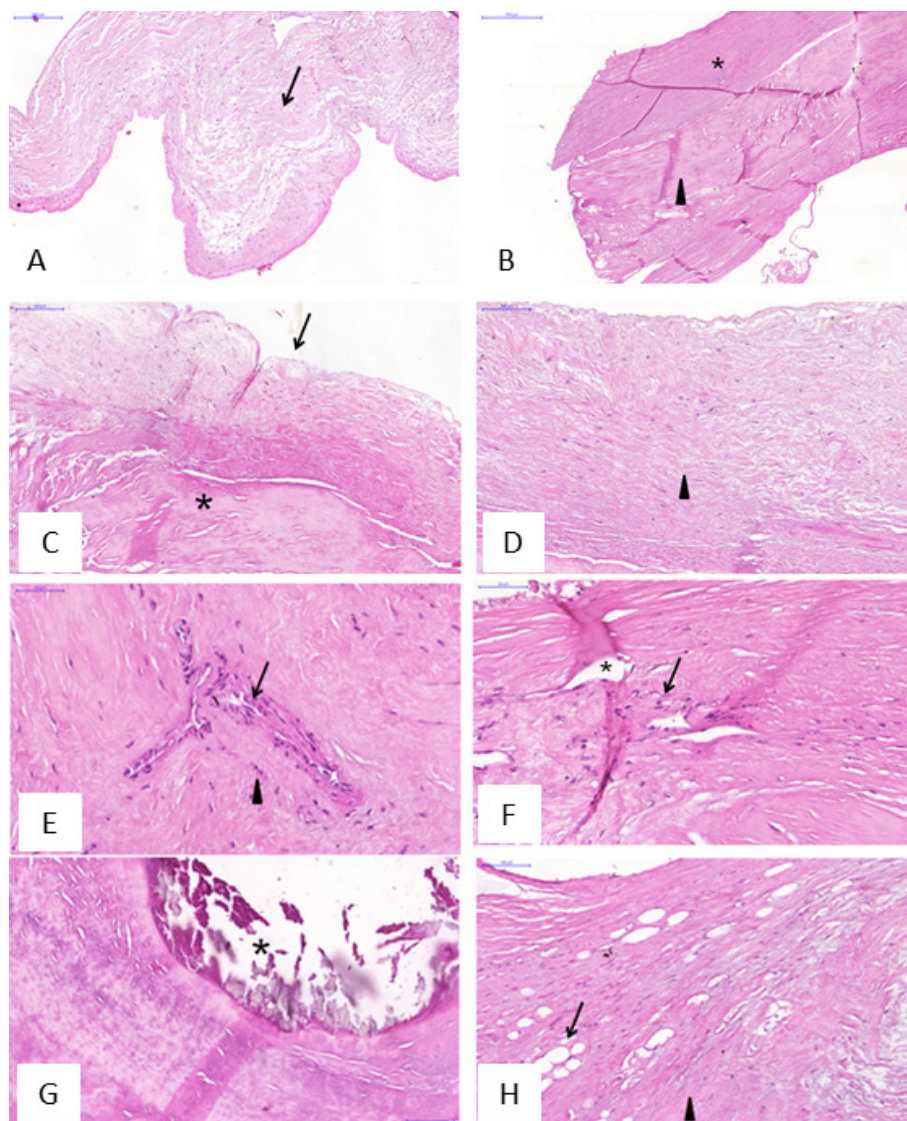


Figura 2 - Imagem histológica representativa da valva mitral de controles e pacientes com doença cardíaca reumática corados com hematoxilina-eosina. A) Visão histológica de uma válvula mitral de controle, mostrando fibrose leve (seta). B) Valva mitral reumática com fibrose endocárdica (asterisco) e intersticial (ponta de seta) importante. Os painéis C-I mostram aspectos específicos das valvas mitrais de pacientes com doença cardíaca reumática. C) Presença de endocárdio (seta) e interstício valvar (asterisco). No endocárdio, há fibrose leve. D) Fibrose endocárdica moderada (ponta de seta). Coloração: hematoxilina-eosina. E) Neovascularização (seta) com alguns elementos inflamatórios (ponta de seta). F) Os focos inflamatórios (seta) são detectáveis dentro dos focos de neovascularização (asterisco). G) Calcificação nodular (asterisco). H) Metaplasia adiposa (seta) com áreas de fibrose (ponta de seta).

em comparação com a regurgitação mitral ou lesões mistas. Os dados histológicos de acordo com a lesão valvar mitral predominante que necessitou de troca valvar estão apresentados na Tabela 3.

Além disso, estratificamos os pacientes em 3 grupos de acordo com a intensidade da inflamação em baixa, moderada e alta para correlacionar com a área da válvula mitral. Observamos que os pacientes com maior grau de inflamação e sem calcificação apresentaram maior área valvar mitral (Figuras 3 A e B, respectivamente). Não houve

diferenças em relação à espessura do folheto e intensidade da inflamação (Figura 3C), nem neoangiogênese e área valvar mitral (Figura 3D).

Parâmetros ecocardiográficos associados a achados histológicos

Posteriormente, foram comparados os parâmetros ecocardiográficos e os achados histológicos. Observamos associação entre a função sistólica ventricular esquerda, avaliada pela fração de ejeção, e a intensidade da inflamação.

Tabela 2 – Dados histológicos de valvas mitrais reumáticas e controles

Variável*		Valvas mitrais reumáticas (n=40)	Controles (n=20)	Valor de p
Endocárdio				
Espessura (mm)		1,3±0,5	0,9±0,4	0,003
Intensidade da inflamação	Ausente ou leve	9 (22)	13 (64)	0,004
	Moderada ou grave	31 (78)	7 (36)	
Padrão de inflamação	Focal	31 (78)	7 (36)	0,004
Intensidade da fibrose	Ausente ou leve	17 (43)	19 (95)	0,001
	Moderada ou grave	23 (57)	1 (5)	
Padrão da fibrose	Regular	23 (57)	0	< 0,001
	Irregular	17 (43)	7 (35)	
Neoangiogênese		11 (28)	0	0,030
Interstício				
Intensidade da inflamação	Ausente ou leve	33 (82)	14 (72)	0,321
	Moderada ou grave	7 (18)	6 (28)	
Padrão de inflamação	Focal	37 (92)	7 (36)	<0,001
Intensidade da fibrose	Ausente ou leve	0	14 (71)	<0,001
	Moderada ou grave	40 (100)	6 (29)	
Padrão da fibrose	Regular	4 (10)	0	0,200
	Irregular	36 (90)	20 (100)	
Neoangiogênese		24 (60)	7 (35)	0,130
Calcificação		14 (35)	0	0,010
Metaplasia adiposa		4 (11)	4 (21)	0,320

*Os dados são expressos média±DP ou número (porcentagem) de pacientes.

Tabela 3 – Achados histológicos de acordo com a lesão valvar mitral predominante

Variável*		Estenose pura (n=18)	Regurgitação e lesões combinadas (n=22)	Valor de p
Inflamação	Ausente ou leve	15 (83)	18 (82)	0,900
	Moderada ou grave	3 (17)	4 (18)	
Neoangiogênese		11 (61)	13 (59)	0,897
Calcificação		10 (56)	4 (18)	0,014
Metaplasia adiposa		1 (6)	4 (18)	0,230

*Os dados são expressos como número (porcentagem) de pacientes.

Pacientes com disfunção ventricular esquerda, definida pela fração de ejeção menor que 50%, apresentaram predomínio de inflamação moderada a acentuada em relação aos pacientes com função sistólica ventricular preservada (50% e 12% respectivamente, $p=0,023$). Embora a calcificação valvar não estivesse associada à disfunção ventricular esquerda, pacientes com disfunção ventricular direita apresentaram calcificação maior em comparação com pacientes com função ventricular direita normal (56% e 21% respectivamente, $p=0,021$), o que pode estar relacionado ao tipo de lesão associado à calcificação.

Discussão

A inflamação e a fibrose do tecido do folheto desempenham um papel central na indução de dano valvar progressivo na DCR.¹³ O presente estudo avaliou as valvas mitrais reumáticas no estágio final da DCR quando a disfunção valvar com risco de vida exigia cirurgia para troca valvar. Os achados histológicos das valvas reumáticas foram comparados com as valvas mitrais excisadas de pacientes submetidos a transplante cardíaco, sem doença valvar primária.

A análise dos dados histológicos mostrou fibrose acentuada entre todas as valvas reumáticas, mostrando que a fibrose

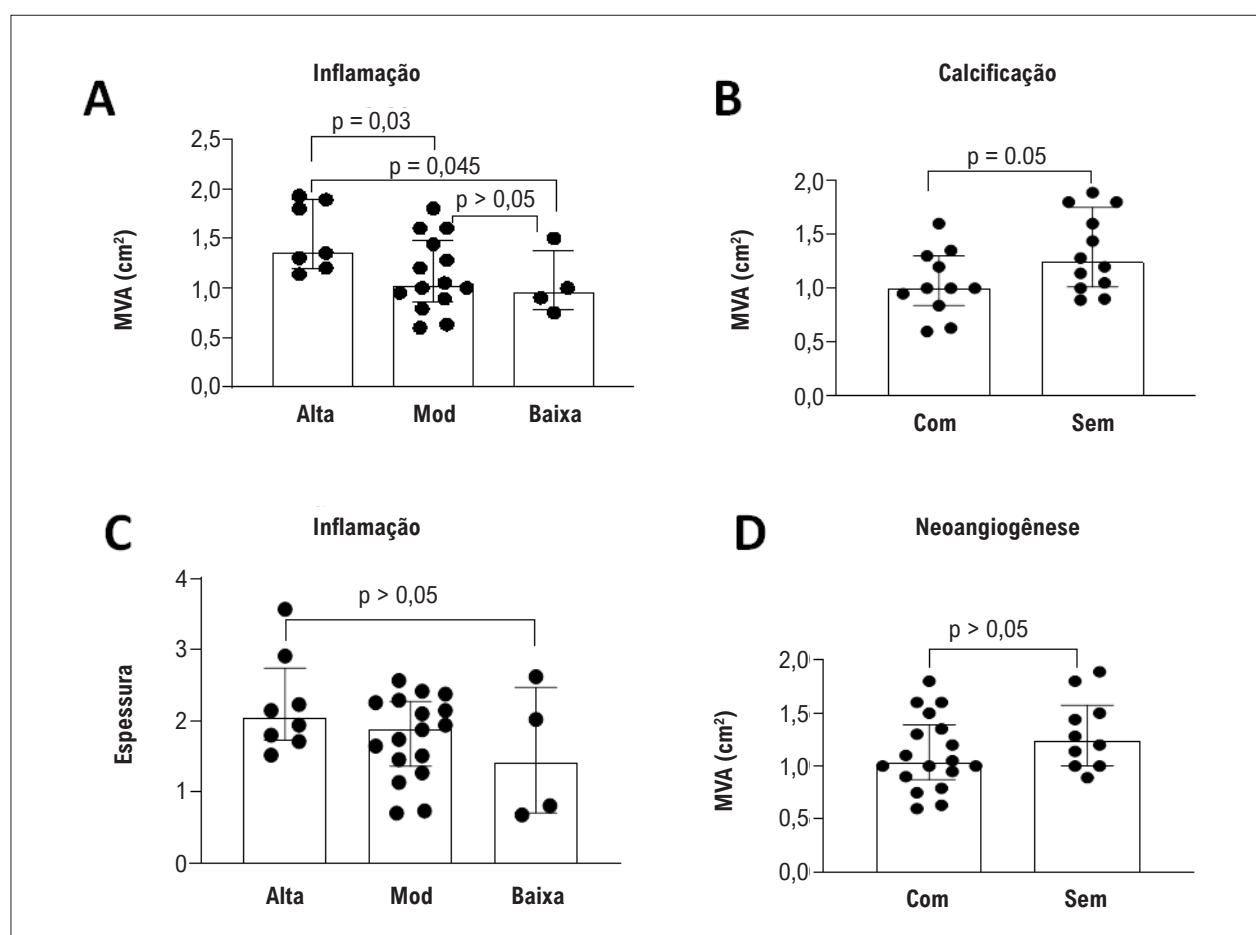


Figura 3 - Associações entre achados histológicos e área da valva mitral e espessura do folheto. A) A valva mitral com grau alto e moderado de inflamação apresenta maior área valvar em comparação com válvulas com baixo grau de inflamação. B) A calcificação se mostrou associada à área valvar mitral, indicando a estenose mitral como lesão predominante nas valvas mais calcificadas. C) Associação entre a espessura do folheto e a intensidade da inflamação. D) Associação entre neoangiogênese e área valvar mitral.

contínua perpetua ao longo da progressão da DCR. O estado fibrótico da valva mitral precede a disfunção miocárdica e a doença cardíaca manifesta, tornando importante o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas para reduzir a remodelação estrutural das valvas cardíacas.¹⁹

Notavelmente, embora os pacientes estejam no estágio mais avançado da doença, as valvas continuam apresentando processos inflamatórios ativos, predominantemente compostos por células mononucleares. A intensidade da inflamação mostrou-se associada à área da valva mitral, mas não à espessura do folheto. Encontrou-se baixa intensidade inflamatória em menor área valvar, provavelmente devido à intensidade da fibrose que tem associação inversa com o grau de inflamação.

Pacientes com disfunção ventricular esquerda apresentam maior grau de inflamação valvar, o que pode indicar miocardite adjacente. No entanto, 4 dos pacientes com disfunção ventricular esquerda tinham a insuficiência mitral como a lesão predominante que pode ser a causa da disfunção ventricular esquerda, o que é uma indicação para intervenção valvar.^{16,17}

Estudos indicam que o processo autoimune envolvido na DCR começa quando os anticorpos reativos se ligam ao endotélio valvar, levando à inflamação e infiltração celular. Uma vez ativado, o endotélio valvar aumenta a expressão das moléculas de adesão, o que facilita a ligação e a infiltração das células T.²⁰ Após o insulto valvar inicial, o processo desencadeia uma cascata que leva ao reconhecimento de epítomos adicionais, levando ao dano progressivo da valva.²¹ Evidências de que a apresentação contínua de autoantígenos no local da lesão contribui para uma amplificação da resposta imune são reforçadas pela redução significativa dos níveis de autoanticorpos após a remoção cirúrgica dos folhetos afetados.²²

Após a ativação do endotélio valvar com a adesão das células T ativadas, inicia-se o ciclo de cicatrização, neovascularização e infiltração linfocitária.²³ O tecido valvar avascular é normalmente protegido pelo endotélio até que um fator desencadeante, que podem ser anticorpos e/ou citocinas inflamatórias, rompe a barreira endotelial, permitindo o início do ciclo de infiltração e cicatrização celular.²⁴ Uma vez iniciado, o processo de cicatrização

torna-se mais intenso no interstício valvar devido à ativação e proliferação dos miofibroblastos responsáveis pela fibrose valvar.²⁵ Já foi demonstrado que, diante de algumas patologias como a DCR, as células intersticiais podem se transformar em um fenótipo de miofibroblastos ativado, expressando proteínas inflamatórias e citocinas, capazes de remodelar rapidamente o meio extracelular.²⁶ A redução significativa nos níveis plasmáticos de biomarcadores do metabolismo do colágeno após a troca da válvula mitral sugere fortemente a contribuição do aparelho da valva mitral para a perpetuação do processo fibrótico na DRC.¹⁹

Detectou-se calcificação em 35% das valvas reumáticas, predominantemente em estenose mitral pura e correlacionada com área valvar. A calcificação também se mostrou mais frequente em pacientes com disfunção ventricular direita. A identificação da calcificação reforça a cronicidade do processo, e sua ocorrência pode estar relacionada aos mecanismos subjacentes ao estágio final do comprometimento reumático.²⁷ O predomínio de calcificações observadas em valvas reumáticas com estenose pura e em pacientes com acometimento do ventrículo direito confirma que essa lesão predomina nos estágios tardios da doença.³ Rajamannan et al.,²⁸ demonstraram que a calcificação ocorre em áreas de neoangiogênese, estimulada por um processo inflamatório ativo, formado principalmente por macrófagos e miofibroblastos.²⁸ Banerjee et al. encontraram maior grau de fibrose e neovascularização com infiltração leve perivascular focal predominantemente de linfócitos e células plasmáticas.¹⁹

Limitações do estudo

O pequeno número de pacientes incluídos no estudo constitui uma limitação. Porém, considerando que a maioria dos pacientes reumáticos com indicação de intervenção valvar são submetidos à valvoplastia percutânea, o número incluído representa a totalidade das amostras disponíveis no período do estudo.

A alta prevalência de fibrilação atrial, histórico de acidente vascular cerebral, intervenção valvar prévia, dispneia limitante (NYHA III e IV) e hipertensão pulmonar mostram a gravidade dos pacientes com doença avançada. Como incluímos apenas pacientes com indicação de troca valvar, nossa população é, portanto, representativa de um espectro de estágios mais graves da doença.

A troca de valva mitral é indicada para pacientes sintomáticos com doença avançada e deformidade acentuada da anatomia valvar, onde o reparo da valva mitral é improvável.²⁹ Portanto, a amostra coletada para o nosso estudo representa o processo reumático avançado, limitando a avaliação do processo em sua fase inicial.

As valvas do grupo controle não são saudáveis, normais, pois foram retiradas de pacientes submetidos a transplante cardíaco por disfunção ventricular esquerda grave e de diferentes etiologias. A cardiopatia chagásica, etiologia predominante das valvas coletadas em corações transplantados, é uma doença inflamatória, associada à fibrose. Embora a doença de Chagas afete principalmente o miocárdio ventricular, a alteração histológica da valva pode estar associada à insuficiência

cardíaca.³⁰ Além disso, 35% dos pacientes apresentavam insuficiência valvar mitral secundária moderada a grave, o que pode explicar os achados histológicos alterados. As diferenças na análise histológica podem ser ainda maiores se comparadas às valvas de tecido saudável.

Implicações clínicas

O processo patológico envolvido na DCR é complexo e ainda não totalmente compreendido. A identificação de um processo inflamatório crônico ativo, embora de intensidade leve, provavelmente responsável pela manutenção da resposta imune e progressão da lesão valvar, fornece subsídios para pesquisas adicionais, no intuito de definir estratégias que possam interromper a progressão do dano valvar e suas consequências.

Conclusões

Nossos achados demonstram que, apesar do intenso grau de fibrose, o processo inflamatório permanece ativo nas valvas mitrais reumáticas, mesmo no processo tardio da doença com disfunção valvar. Essa inflamação mostrou-se associada à área valvar mitral e à função ventricular esquerda. A calcificação valvar foi mais frequente na estenose mitral e nos pacientes com disfunção ventricular direita, indicando comprometimento reumático grave e tardio. É necessário entender melhor o que mantém a inflamação e como sua persistência pode predispor a complicações clínicas, bem como os mecanismos que influenciam a mortalidade por DCR.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gomes NFA, Pascoal-Xavier MA, Passos LSA, Passaglia LG, Dutra WO, Nunes MCP; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Gomes NFA, Pascoal-Xavier MA, Passos LSA, Paula TMN, Aguiar JMS, Guarçoni FV, Nassif MCL, Gelape CL, Bráulio R, Costa PHN, Martins RB, Dutra WO, Nunes MCP; Análise estatística: Gomes NFA, Passos LSA, Dutra WO, Nunes MCP; Redação do manuscrito: Gomes NFA, Pascoal-Xavier MA, Passos LSA, Nunes MCP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gomes NFA, Pascoal-Xavier MA, Passos LSA, Gelape CL, Bráulio R, Costa PHN, Passaglia LG, Dutra WO, Nunes MCP.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Nayana F. A. Gomes pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Referências

1. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377(8):713-22.
2. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, et al. Rheumatic heart disease worldwide: Jacc scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(12):1397-416.
3. Leal MT, Passos LS, Guarçoni FV, Aguiar JM, Silva RB, Paula TM, et al. Rheumatic heart disease in the modern era: Recent developments and current challenges. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52.
4. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015 Jan 10;385(9963):117-71.
5. Zuhlke L, Karthikeyan G, Engel ME, Rangarajan S, Mackie P, Cupido-Katya Mauff B, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low- and middle-income countries: Two-year follow-up of the global rheumatic heart disease registry (the remedy study). *Circulation*. 2016 Nov 8;134(19):1456-66.
6. Zuhlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The global rheumatic heart disease registry (the remedy study). *Eur Heart J*. 2015 May 7;36(18):1115-22a.
7. Carapetis JR. The stark reality of rheumatic heart disease. *Eur Heart J*. 2015 May 7;36(18):1070-3.
8. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):161-74.
9. Tandon R, Sharma M, Chandrashekhar Y, Kotb M, Yacoub MH, Narula J. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Mar;10(3):171-7.
10. Mechmeche R, Zaroui A, Aloui S, Boukhris M, Allal-Elasmi M, Kaabachi N, et al. Late mitral stenosis after percutaneous commissurotomy: Predictive value of inflammation and extracellular matrix remodeling biomarkers. *Heart & Lung*. 2017;46:258-64.
11. Woldu B, Bloomfield GS. Rheumatic heart disease in the twenty-first century. *Curr Cardiol Rep*. 2016 Oct;18(10):96.
12. Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: Evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. *Heart*. 2005 Jan;91(1):3-4.
13. Guilherme L, Kohler KF, Kalil J. Rheumatic heart disease: Mediation by complex immune events. *Adv Clin Chem*. 2011;53(2):31-50.
14. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15084.
15. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: Cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. *J Clin Immunol*. 2010 Jan;30(1):17-23.
16. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TA, et al. Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias: Abordagem das lesões anatomicamente importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 suppl 2):1-34.
17. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 aha/acc guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):2438-88.
18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70.
19. Sen U, Banerjee T, Mukherjee S, Ghosh S, Biswas M, Dutta S, et al. Clinical significance of markers of collagen metabolism in rheumatic mitral valve disease. *PLoS One*. 2014 Mar 6;9(3):e90527.
20. Fae KC, Silva DD, Oshiro SE, Tanaka AC, Pomerantzeff PM, Douay C, et al. Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart-intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol*. 2006 May 1;176(9):5662-70.
21. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Jul;13(3):470-511.
22. Ellis NM, Kurahara DK, Vohra H, Mascaro-Blanco A, Erdem G, Adderson EE, et al. Priming the immune system for heart disease: A perspective on group A streptococci. *J Infect Dis*. 2010 Oct 1;202(7):1059-67.
23. Roberts S, Kosanke S, Terrence Dunn S, Jankelow D, Duran CM, Cunningham MW. Pathogenic Mechanisms in Rheumatic Carditis: Focus on Valvular Endothelium. *J Infect Dis*. 2001 Feb 1;183(3):507-11.
24. Martins C, Santos KS, Ferreira FM, Teixeira PC, Pomerantzeff PM, Brandão CM, et al. Distinct mitral valve proteomic profiles in rheumatic heart disease and myxomatous degeneration. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014 Aug 27;8:79-86.
25. Kim L, Kim DK, Yang WI, Shin DH, Jung IM, Park HK, et al. Overexpression of transforming growth factor- β 1 in the valvular fibrosis of chronic rheumatic heart disease. *J Korean Med Sci*. 2008 Feb;23(1):41-8.
26. Levine RA, Hagège AA, Judge DP, Padala M, Dal-Bianco JP, Aikawa E, et al. Mitral valve disease—morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Dec;12(12):689-710.
27. Brasileiro, Filho G: Bogliolo: Patologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. 1472 p.
28. Rajamannan NM. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3296-301.
29. World Health Organization (WHO). Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva;29 Oct-01- Nov 2001. (WHO Technical Report Series, 923)
30. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(2 suppl.3): 1-48.



Caracterização Histopatológica das Lesões Valvares Mitrais em Pacientes com Cardiopatia Reumática: A Inflamação Também é Responsável pela Progressão da Valvopatia Crônica?

Histopathological Characterization of Mitral Valvular Lesions in Patients With Rheumatic Heart Disease: Is Inflammation Also to Blame for Chronic Valvular Heart Disease Progression?

Vitor Emer Egypto Rosa¹ 

Unidade Clínica de Valvopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC FMUSP),¹ São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Caracterização Histológica das Lesões da Valva Mitral de Pacientes com Cardiopatia Reumática

A febre reumática (FR) e a doença reumática cardíaca (DRC) continuam a ser altamente prevalentes, afetando aproximadamente 40 milhões de pessoas, principalmente em países de baixa e média renda, mas também em populações marginalizadas em países desenvolvidos.^{1,2} Os dados brasileiros sobre prevalência da FR são escassos principalmente devido a (a) dificuldades no diagnóstico de FR aguda, (b) custo do rastreamento de DRC e (c) o fato de que dados relatados sobre cirurgia ou óbito podem representar incidência da FR de 2 décadas atrás. A consequência mais temida da FR são as valvopatias crônicas, que levam à piora na qualidade de vida, hospitalizações e necessidade de procedimento cirúrgico, principalmente em indivíduos jovens.^{3,4} Portanto, há uma necessidade urgente de melhor compreender os fatores que influenciam a progressão da doença cardíaca valvar (DCV). Nesse contexto, Gomes et al.⁵ estudaram as alterações histopatológicas nas válvulas mitrais de pacientes com DRC submetidos à troca valvar mitral.

A inflamação é um dos principais componentes da DCV em pacientes com FR. Na fase aguda da infecção, os achados histopatológicos consistem na presença de densos infiltrados inflamatórios valvares e nódulos de Aschoff, caracterizados como degeneração fibrinoide do colágeno circundado por linfócitos, macrófagos, células gigantes, plasmócitos e fibroblastos em paliçada.⁶⁻⁹ A DRC crônica geralmente se apresenta com calcificação das cúspides, fibrose e fusão comissural. Entretanto, o papel da inflamação na DCV crônica ainda está em estudo.

Gomes et al.⁵ examinaram 60 válvulas mitrais explantadas, 40 de etiologia reumática (53 ± 13 anos; 90% mulheres) e 20 de um grupo controle constituído de pacientes submetidos a transplante cardíaco ($50 \pm$

12 anos; 70% homens). Quando comparados ao grupo controle, os pacientes reumáticos apresentaram mais fibrose, neoangiogênese, calcificação e inflamação de intensidade moderada ou importante. A presença de um processo inflamatório crônico ativo na válvula mitral requer um melhor entendimento da progressão da degeneração reumática da DCV. Além disso, esses achados sugerem que as opções terapêuticas médicas direcionadas à inflamação da válvula podem retardar a progressão da doença nos estágios finais da DCV. Entretanto, duas considerações importantes em relação ao desenho do estudo devem ser feitas. Primeiro, os pacientes do estudo e o grupo controle não foram pareados para vários parâmetros clínicos e ecocardiográficos. Em segundo lugar, não é possível descartar a possibilidade de que o processo inflamatório crônico seja consequência do estresse hemodinâmico na valva lesada e não relacionado à DRC. Para esse propósito, um grupo controle deveria ser constituído de pacientes com valvopatia anatomicamente importante não-reumática, como prolapso de válvula mitral.

Além disso, os autores também compararam os achados histopatológicos de acordo com a lesão valvar predominante, isto é, estenose e regurgitação. Pacientes com estenose mitral apresentaram maior calcificação das cúspides, como esperado. No entanto, os pacientes com maior grau de inflamação apresentaram maior área valvar mitral. Esses achados geram duas hipóteses sobre o padrão de lesão valvar:

1. A inflamação leva à regurgitação mitral: alguns pacientes apresentam mais inflamação valvar, maior área valvar mitral e, portanto, têm um predomínio de regurgitação mitral;

2. A inflamação leva à estenose mitral: e a inflamação é reduzida à medida que a calcificação aparece. Portanto, pacientes com menos inflamação têm áreas valvares menores.

Infelizmente, a FR ainda é uma doença marginalizada, com poucos estudos sobre sua fisiopatologia. O estudo realizado por Gomes et al.⁵ forneceu novas informações importantes sobre a inflamação na DRC crônica. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para melhor entender a progressão da DCV, os padrões de lesão valvar e, portanto, estabelecer novas opções de tratamento.

Palavras-chave

Insuficiência da Valva Mitral/cirurgia; Cardiopatia Reumática/diagnóstico; Inflamação; Fibrose; Epidemiologia.

Correspondência: Vitor Emer Egypto Rosa •
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, São Paulo - Brasil
E-mail: vitoremer@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201244>

Referências

1. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17:954-76.
2. Beaton A, Kamalemba FB, Dale J, The American Heart Association's Call to Action for Reducing the Global Burden of Rheumatic Heart Disease: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(20):10-9.
3. Carapetis JR. Rheumatic heart disease in developing countries. *N Engl J Med* 2007;357(5):439-41.
4. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AO, Sampaio RO, Rosa VE, Accorsi TA, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias–2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2020;115(4):720-75.
5. Gomes NFA, Pascoal-Xavier MA, Passos LSA, Paula TMN, Aguiar JMS, Guarçoni FV, et al. Histopathological Characterization of Mitral Valvular Lesions from Patients with Rheumatic Heart Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):404-412.
6. Sampaio RO, Fae KC, Demarchi LM, Pomerantzeff PM, Aiello VD, Spina G, et al. Rheumatic heart disease: 15 years of clinical and immunological follow-up. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):1007-17.
7. Demarchi LMMF, Castelli JB. Aspectos anatomopatológicos da febre reumática. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* ,2005;15(1):18-27.
8. Spina GS, Sampaio RO, Branco CE, Miranda GB, Rosa VE, Tarasoutchi F. Incidental histological diagnosis of acute rheumatic myocarditis: case report and review of the literature. *Front Pediatr.* 2014;2:126.
9. Rosa V, Lopes A, Accorsi T, Fernandes JR, Spina GS, Sampaio RO, et al. Heart transplant in patients with predominantly rheumatic valvular heart disease. *J Heart Valve Dis.* 2015;24(5):629-34.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

A Inibição do Metabolismo da Glicose por miR-34a e miR-125b Protege contra a Morte Celular de Cardiomiócitos Causada por Hiperglicemia

Inhibiting Glucose Metabolism By miR-34a and miR-125b Protects Against Hyperglycemia-Induced Cardiomyocyte Cell Death

Chao-rui Xu¹ e Qiu-ju Fang²

Heilongjiang Province Hospital,¹ Harbin - China

Heilongjiang Province Hospital - Department of Cardiology for the Elderly,² Harbin - China

Resumo

Fundamento: É sabido que a resistência à insulina e a hiperglicemia são causas patológicas importantes no desenvolvimento de cardiomiopatia diabética (CMD). Entretanto, seus mecanismos moleculares precisos na patogênese da CMD ainda não estão claros.

Objetivos: Estudos recentes revelam que os microRNAs (miRNAs) desempenham papéis essenciais na patogênese da CMD. Este projeto tem o objetivo de determinar os papéis de miR-34a e miR-125b na morte celular de cardiomiócitos causada por hiperglicemia.

Métodos: Cardiomiócitos primários de ratos foram isolados e expostos a concentrações de glicose normais e altas. A viabilidade das células foi medida utilizando-se o ensaio MTT. As expressões de miR-34a e miR-125b foram detectadas por qRT-PCR. Alvos potenciais de miR-34a e miR-125b foram previstos pelo www.Targetscan.org, e validados a partir de tecidos cardíacos humanos. Um $p < 0,05$ foi considerado significância estatística.

Resultados: Demonstra-se neste estudo que o miR-34a e o miR-125b têm resposta celular reduzida no coração humano diabético. Além disso, os dados *in vitro* de cardiomiócitos primários de ratos demonstraram que o tratamento com glicose alta em curto prazo estimula a expressão de miR-34a e miR-125b. Demonstrou-se que, em condições de glicose alta, os cardiomiócitos de ratos apresentaram metabolismo de glicose intracelular, e a captação de glicose e a produção de lactato aumentaram significativamente. Foi identificado que as principais enzimas metabólicas da glicose, hexoquinase 2 (HK2) e lactato desidrogenase-A (LDHA) eram alvos diretos de miR-125b e miR-34a, respectivamente. A superexpressão de miR-125b e miR-34a poderia evitar a morte de celular de cardiomiócitos causada por hiperglicemia. Por fim, a recuperação de HK2 e LDHA em cardiomiócitos com superexpressão de miR-125b e miR-34a restaurou a sensibilidade de cardiomiócitos à hiperglicemia.

Conclusões: Nossos resultados propõem um mecanismo molecular para proteção cardiovascular diabética mediada por microRNA e contribuirão para o desenvolvimento de estratégias de tratamento de disfunção cardiovascular associada a diabetes. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):415-422)

Palavras-chave: Cardiomiopatia Diabética; Hiperglicemia; Transtornos Metabólicos de Glicose; Morte Celular; Miócitos Cardíacos; Ratos.

Abstract

Background: It is well-known that insulin resistance and hyperglycemia are important pathological causes for the development of diabetic cardiomyopathy (DCM). However, its precise molecular mechanisms in the pathogenesis of DCM remain unclear.

Objectives: Recent studies reveal that microRNAs (miRNA) play essential roles in the pathogenesis of DCM. This project aimed to determine the roles of miR-34a and miR-125b in hyperglycemia-induced cardiomyocyte cell death.

Methods: Rat primary cardiomyocytes were isolated and exposed to normal and high concentrations of glucose. Cell viability was measured using MTT assay. Expressions of miR-34a and miR-125b were detected by qRT-PCR. Potential targets of miR-34a and miR-125b were predicted from www.Targetscan.org and validated from human heart tissues. A statistical significance of $p < 0.05$ was considered.

Results: The present study shows that miR-34a and miR-125b are downregulated in a human diabetic heart. Moreover, *in vitro* data from rat primary cardiomyocytes showed that short-term high glucose treatment stimulates miR-34a and miR-125b expressions. Under high glucose,

Correspondência: Qiu-ju Fang •

Heilongjiang Province Hospital - Department of Cardiology for the Elderly - No.405, Guogeli Street, Harbin, Heilongjiang 150001, China Harbin 150001 - China

E-mail: fangqiuju_med@163.com

Artigo recebido em 12/08/2019, revisado em 10/01/2020, aceito em 09/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190529>

it was found that rat cardiomyocytes displayed increased intracellular glucose metabolism, and glucose uptake and lactate production were significantly increased. It was also found that the key glucose metabolic enzymes, Hexokinase 2 (HK2) and Lactate dehydrogenase-A (LDHA), were direct targets of miR-125b and miR-34a, respectively. Overexpression of miR-125b and miR-34a could prevent hyperglycemia-induced cardiomyocyte cell death. Finally, the restoration of HK2 and LDHA in miR-125b and miR-34a overexpressed cardiomyocytes recovered the cardiomyocytes' sensitivity to hyperglycemia.

Conclusions: Our results proposed a molecular mechanism for the microRNA-mediated diabetic cardiovascular protection and will contribute to developing treatment strategies for diabetes-associated cardiovascular dysfunction.

Keywords: Hiperglicemia; Glicose Metabolism Disorders; Cell Death; Diabetic Cardiomyopathies; Myocytes, Cardiac; Rats.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A cardiomiopatia diabética (CMD), que está associada ao aumento da incidência de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos, é uma complicação cardíaca crônica e irreversível.^{1,2} Ela é caracterizada por alterações patopsicológicas complicadas na estrutura e na função do miocárdio, incluindo disfunção diastólica precoce, dilatação ventricular e hipertrofia cardíaca.^{2,3} A CMD é causada por fatores que são independentes de doença arterial coronariana (DAC), tais como resistência à insulina no tecido cardíaco, hiperinsulinemia compensatória e hiperglicemia.⁴ Atualmente, os mecanismos precisos que resultam em CMD ainda estão sendo investigados.

Altos níveis glicêmicos têm um papel importante em várias complicações diabéticas, incluindo a CMD, pela indução de reações inflamatórias.⁵ Após a captação pelas células, a glicose é quebrada em piruvato/lactato, um processo chamado glicólise anaeróbia.⁶ A glicólise é regulada em várias etapas reguladoras, tais como a captação da glicose, a fosforilação da glicose, e a conversão do piruvato em lactato ou Acetil-CoA.⁷ Estudos recentes relataram que a inibição de glicose alta por irisina pode afetar o desenvolvimento de CMD pela regulação da transição endotélio-mesenquimal (EndMT),⁸ o que sugere que o bloqueio da glicólise pode ser benéfico de pacientes de CMD. Além disso, outro estudo ilustrou que a metalotiona, um antioxidante, poderia inibir o stress oxidativo causado pela hiperglicemia, resultando na supressão da CMD.⁹ Os relatórios acima indicam que o bloqueio da hiperglicemia poderia evitar a CMD. Portanto, um entendimento melhor da patofisiologia das CMD será uma ajuda significativa para o diagnóstico precoce e o tratamento de disfunção cardiovascular associada a diabetes.

O MicroRNA, um pequeno (~20-25 nt) RNA altamente conservado e não codificante, já demonstrou ter papéis essenciais na remodelação cardíaca e no desenvolvimento de insuficiência cardíaca,^{10,11} sugerindo um alvo terapêutico potencial para o diagnóstico e o tratamento de CMD. Entre os microRNAs sobre os quais há relatos de alteração significativa durante a CMD, o miR-34a tende a aumentar durante a CMD,¹¹ enquanto sabe-se que o miR-125b está associado ao crescimento hipertrófico,¹² indicando que o miR-34a e o miR-125b estão envolvidos no desenvolvimento de CMD. Entretanto, ainda não está claro se o miR-125b e o miR-34a poderiam regular a cardiomiopatia causada por hiperglicemia. Portanto, serão investigados o possível papel e o mecanismo do miR-34a e do miR-125b na disfunção de cardiomiócitos causada por hiperglicemia, sugerindo uma nova estratégia terapêutica para lidar com a CMD.

Métodos

Cultura de cardiomiócitos de ratos

Foi realizado o isolamento de cardiomiócitos de ratos após o estudo prévio.¹³ Resumidamente, foram coletados cardiomiócitos de ratos neonatos com dois dias de vida. No total, 8 ratos foram dissecados, e todos os cardiomiócitos de ratos isolados/em cultura foram agrupados. Todos os experimentos foram realizados utilizando-se as mesmas células do grupo. Os cardiomiócitos foram ainda foram identificados por coloração com actina de músculo liso, alfa-actina sarcomérica e tropomiosina. Os cardiomiócitos foram colocados em cultura em meio de cardiomiócito específico (Nº de catálogo 6201; ScienCell), de acordo com as instruções do fabricante. O meio de cultura foi renovado a cada 24 horas. Após setenta e duas horas, o meio de cultura celular foi trocado pelo meio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Nº de catálogo 31600-034; Invitrogen Corporation, Grand Island, NY, EUA) com 10% de soro fetal bovino (FBS) e 1% penicilina/estreptomicina em uma atmosfera umidificada com 5% CO₂ a 37°C. Os experimentos com células de ratos foram realizados em triplicata e repetidos três vezes. Os experimentos com animais foram realizados com aprovação do Comitê Análise de Ética Animal do Hospital da Província de Heilongjiang (Nº AHPH-201711-06).

Amostras de tecido cardíaco humano

Foram obtidas amostras de tecido cardíaco humano de corações humanos com insuficiência devido à CMD (20 casos) no momento do transplante no Hospital da Província de Heilongjiang. Os tecidos foram congelados imediatamente em nitrogênio líquido e, em seguida, armazenados a -80°C até o uso. Os tecidos de corações normais (20 casos) foram obtidos de doadores saudáveis, sem transplantes, e foram armazenados pelos mesmos procedimentos. A coleta de tecido humano foi realizada com a aprovação do Comitê Análise de Ética do Hospital da Província de Heilongjiang (Nº PH-201706-2H). O termo de consentimento informado foi obtido de todos os pacientes.

Transfecção de precursores de microRNA e DNA plasmidial

O precursor de miR-34a, o precursor de miR-125b e o controle negativo foram comprados da Genepharma (Xangai, China). Os precursores de microRNA e o microRNA de controle negativo foram transfectados a 50 nM. As células

foram semeadas em placas de 6 poços em densidades de 10^5 , 24 h antes da transfecção. A transfecção foi realizada utilizando-se o reagente de transfecção Lipofectamine RNAiMax (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. Após 72 horas, as células foram coletadas para análise a jusante. Vetores de superexpressão contendo ORF LDHA humana ou HK2 foram comprados da Origene Technologies Inc. (Rockville, MD), e foram transfectadas 4 μ g de plasmídeos utilizando-se o reagente de transfecção Lipofectamine 2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA) de acordo com o protocolo do fabricante. As células foram coletadas após 48 horas para análise a jusante.

Captação de glicose e produção de lactato

O ensaio de captação de glicose foi realizado utilizando-se o kit de ensaio colorimétrico de captação de glicose (nº MAK083) da Sigma (Xangai, China), de acordo com as instruções do fabricante. A produção de lactato foi detectada utilizando-se o kit de ensaio de lactato (nº MAK064) da Sigma (Xangai, China), de acordo com as instruções do fabricante. Os dados foram normalizados pelo número de células de cada grupo experimental. Os ensaios foram realizados em triplicata e repetidos três vezes.

Deteção de morte celular de cardiomiócitos

A morte celular de cardiomiócitos foi investigada pelo ensaio MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolio) e foi verificada por coloração azul de Trypan. Resumidamente, 24 horas após os tratamentos com glicose alta, o meio de cultura das células foi substituído por 200 μ L de meio fresco, e 20 μ L de MTT de 5 mg/mL (Sigma, nº M5655) foram colocados nos cardiomiócitos de ratos por 2 horas a 37 °C. O meio de cultura foi totalmente retirado, e foram adicionados 100 μ L de DMSO. As placas foram colocadas no agitador orbital por 5 minutos em temperatura ambiente. A absorbância na densidade óptica (OD) de 590 nm foi medida. A absorbância foi normalizada pelo número de células de cada poço. Cada experimento foi realizado em triplicata e repetido três vezes.

RT-PCR quantitativo

O RNA total foi isolado de células de cardiomiócitos e tecido utilizando-se o reagente TRIzol (Invitrogen, Carlsbad, CA) de acordo com as instruções do fabricante. Depois do tratamento com DNase, a qualidade do RNA foi medida pelo espectrofotômetro NanoDrop. Para detecção dos miRNAs, foi conjugada uma cauda poliA ao RNA digerido por DNase livre de RNase, e o qRT-PCR foi realizado utilizando-se o kit de detecção de miRNA (Applied Biosystems) de acordo com as instruções do fabricante. O gene U6 humano foi utilizado como controle interno. A reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) foi realizada utilizando-se SYBR Green Taq ReadyMix (Sigma) em um sistema de PCR Applied Biosystems 7500. Os resultados foram analisados pelo método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ e normalizados pela expressão do gene U6. Todos os ensaios foram realizados com o sistema de detecção de PCR em tempo real multicolor Bio-Rad IQTM5. Os experimentos foram realizados em triplicata e repetidos três vezes.

Previsão de alvo

Os alvos potenciais de miR-125b e miR-34a foram previstos por computação pelo programa TargetScan (<http://www.targetscan.org/>).

Análise Western Blot

A análise Western Blot foi realizada para avaliar as expressões das proteínas HK2 e LDHA. Lisados celulares de cardiomiócitos de ratos foram extraídos utilizando-se o tampão de lise e extração RIPA (#89900, Thermo Scientific, Xangai, China). A concentração de proteína foi determinada pelo método de Bradford conforme previamente descrito.¹⁴ Uma quantidade igual de amostra de proteína foi adicionada ao gel SDS-PAGE a 10%, seguida de eletroforese, e transferida para membrana de nitrocelulose. As membranas foram bloqueadas por BSA a 5% por uma hora em temperatura ambiente. Depois de uma lavagem completa com TBST, as manchas foram incubadas com os anticorpos primários da Cellsignaling Technology (Danvers, MA, EUA) (HK2, #2867; LDHA, #3582 e α -tubulina, #2125) a 1:1000, durante toda a noite, a 4 °C. As membranas foram lavadas e incubadas com os anticorpos secundários respectivos a 1:3000 por uma hora em temperatura ambiente. As bandas foram detectadas por agentes desenvolvedores de quimioluminescência (SuperSignal, Thermo Scientific). Os resultados foram repetidos três vezes e números representativos foram apresentados.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o software GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, EUA). O teste t de Student não pareado foi utilizado para análise de dados entre dois grupos. A significância entre três ou mais grupos foi analisada pelo ANOVA. Os dados foram apresentados como média e desvio padrão. As barras de erro nos gráficos representam o desvio padrão. As correlações entre as variáveis foram determinadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. Os experimentos foram realizados em triplicata e repetidos três vezes. Os dados dos experimentos com cardiomiócitos de rato foram normalizados pelo número de células de cada grupo experimental. A α -tubulina foi o controle interno para o teste Western blot. O gene U6 foi o controle interno do qRT-PCR. Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Resposta celular reduzida em miR-34a e miR-125b no coração humano diabético

Para avaliar os papéis dos miRNAs no coração humano diabético, foram examinados os níveis de expressão do miR-34a e do miR-125b em tecidos cardíacos humanos obtidos de 20 pacientes com insuficiência cardíaca diabética e 20 doadores saudáveis. As expressões do miR-34a e do miR-125b tiveram resposta celular significativamente reduzida nos tecidos cardíacos com insuficiência cardíaca diabética em comparação com os de doadores saudáveis (Figura 1A

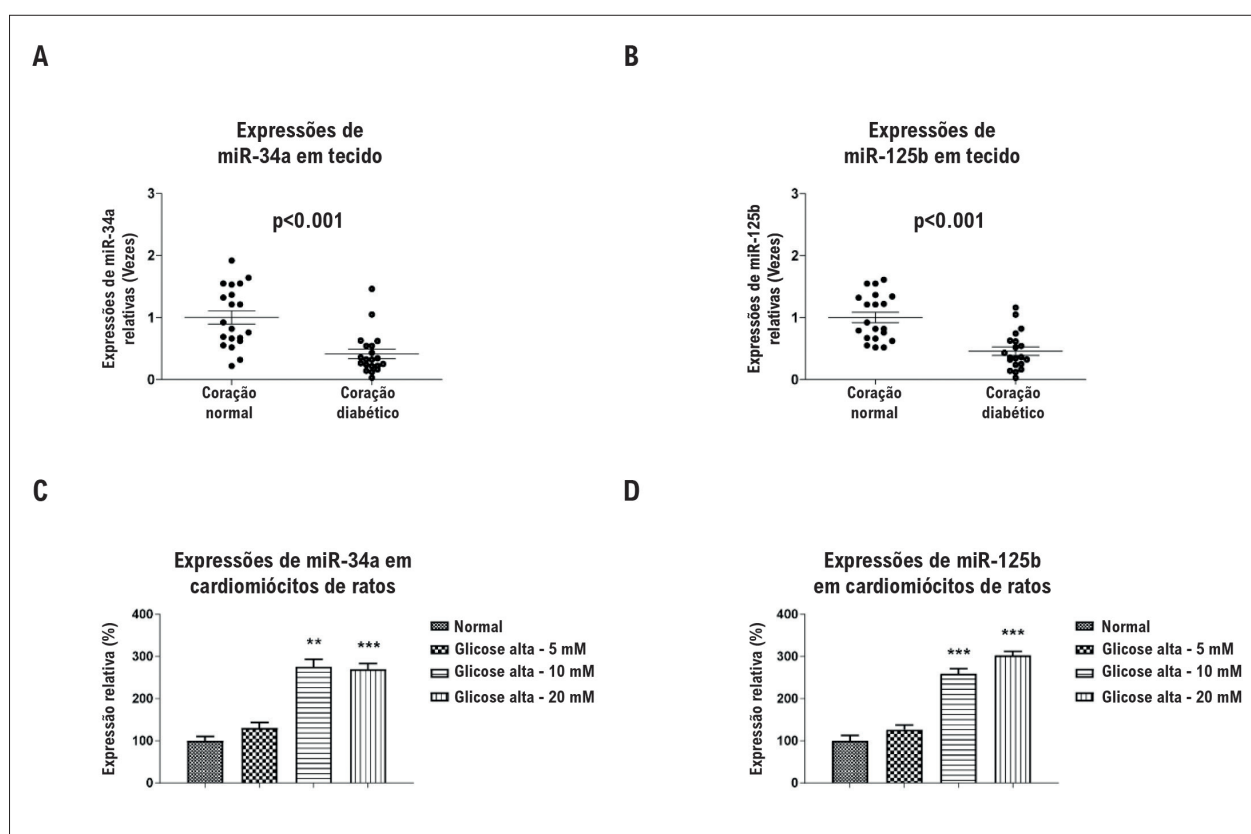


Figura 1 – Resposta celular reduzida em miR-34a e miR-125b no coração humano diabético induzida por hiperglicemia. (A) Expressões de miR-34a e (B) miR-125b no coração humano normal e em tecidos cardíacos diabéticos. (C) Cardiomiócitos de ratos foram tratados com glicose alta ou de controle em 5, 10 ou 20 mM. As expressões relativas do miR-34a e (D) do miR-125b foram avaliadas por PCR em tempo real e normalizadas aos níveis de snRNA U6. As colunas são a média de três experimentos independentes; as barras de erro nos gráficos representam o DP. **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

e 1B). Esses resultados sugerem uma função protetiva do miR-34a e do miR-125b na insuficiência cardíaca mediada por glicose alta.

A glicose alta de curto prazo estimula as expressões de miR-34a e miR-125b em cardiomiócitos de ratos neonatos

Para avaliar o efeito do miR-34a e do miR-125b na disfunção de cardiomiócitos causada por glicose alta, foi estabelecido um modelo *in vitro* utilizando cardiomiócitos de rato isolados em cultura em condições normal e de glicose alta. É interessante notar que, em curto prazo (1 hora), detectou-se que o miR-34a e miR-125b foram significativamente induzidos por uma concentração de glicose alta de 25 ou 50 mM (Figura 1C e 1D). Entretanto, em condições de hiperglicemia de longo prazo (48 horas, 50 mM), os cardiomiócitos sofreram morte celular (dados não mostrados). Tomados em conjunto, os resultados acima demonstraram um aumento de miR-34a e miR-125b por hiperglicemia em cardiomiócitos.

A superexpressão de miR-34a e miR-125b protege contra a morte celular de cardiomiócitos causada por hiperglicemia

Sabia-se que a hiperglicemia poderia desencadear uma reação inflamatória e causar a morte celular de

cardiomiócitos (4). Dessa forma, foi considerada a hipótese de a superexpressão exógena miR-34a e miR-125b poder proteger contra a morte celular de cardiomiócitos causada por hiperglicemia. Os cardiomiócitos de ratos foram cotransfectados com pré-miR-34a e pré-miR-125b por 48 horas. Os resultados do qRT-PCR demonstraram que as expressões de miR-34a e miR-125b foram aumentadas em até 5-10 vezes (Figura 2A). Em seguida, as células foram expostas a 25 ou 50 mM de glicose para simular a hiperglicemia por 48 horas. Como esperado, cardiomiócitos transfectados de miRNAs de controle apresentaram, obviamente, morte celular com o tratamento por hiperglicemia (Figura 2B). Entretanto, cardiomiócitos com superexpressão de miR-34a e miR-125b mostraram-se significativamente resistentes à hiperglicemia, tanto pelo ensaio MTT e pelo ensaio de atividade de Caspase-3 (Figura 2B e 2C). Esses resultados demonstraram um papel protetivo do miR-34a e do miR-125b na morte celular de cardiomiócitos causada por hiperglicemia.

Inibição da glicólise pelo miR-34a e o miR-125b em hiperglicemia ao atingir LDHA e HK2

Em condições de glicose alta, as células apresentaram um aumento no metabolismo da glicose.^{6,7} Para investigar os mecanismos subjacentes aos papéis do miR-34a e do

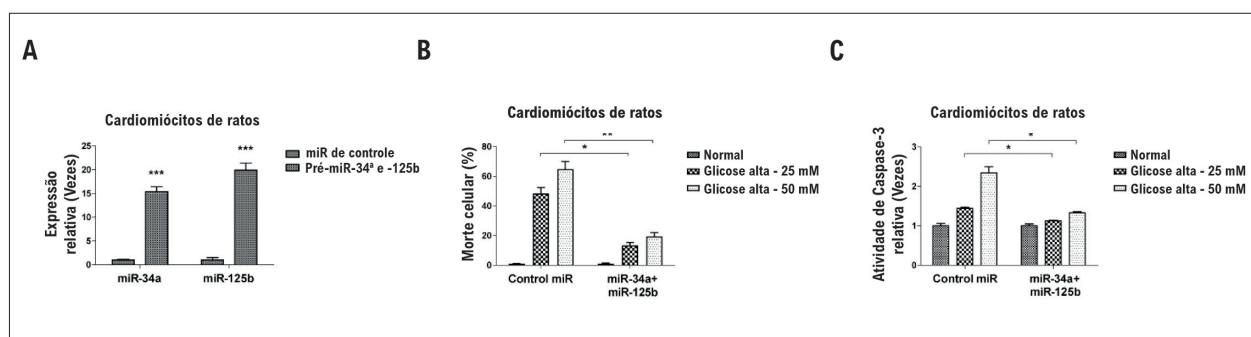


Figura 2 – A superexpressão de miR-34a e miR-125b protege contra morte celular de cardiomiócitos causada por hiperglicemia (A) Cardiomiócitos primários de ratos foram transfectados com microRNA de controle, ou pré-miR-34a mais miR-125b por 72 horas. As expressões de miR-34a e miR-125b foram medidas por qRT-PCR. (B) Cardiomiócitos primários de ratos foram transfectados com microRNA de controle, ou pré-miR-34a mais miR-125b por 72 horas, as células foram expostas em condições de glicose normal ou alta (25 mM ou 50 mM) por 48 horas. O índice de apoptose celular foi medido pelo ensaio de MTT e (C) ensaio de atividade de Caspase-3. As colunas são a média de três experimentos independentes; as barras de erro nos gráficos representam o DP. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

miR-125b durante o tratamento de hiperglicemia, foi feita a revisão da literatura e foram encontrados estudos recentes que mostram que tanto o miR-34a quanto o miR-125b poderiam inibir o metabolismo da glicose intracelular.^{15,16} Portanto, levantou-se a hipótese de que a inibição da glicólise intracelular ativada por hiperglicemia pelo miR-34a e pelo miR-125b contribui para a proteção dos cardiomiócitos contra a morte celular. Para avaliar os efeitos inibitórios do miR-34a e do miR-125b na glicólise em hiperglicemia, foram medidas a captação de glicose e a produção de lactato de cardiomiócitos com ou sem superexpressão de miRNAs em tratamento com glicose normal ou alta. A superexpressão do miR-34a e do miR-125b inibiu a captação de glicose e a produção de lactato em glicose normal (Figura 3A e 3B). Além disso, os cardiomiócitos com miR-34a e miR-125b altos também apresentaram glicólise altamente diminuída, próxima aos níveis normais (Figura 3A e 3B), sugerindo que a superexpressão de miR-34a e miR-125b em condições de hiperglicemia contribui para a manutenção da homeostase da glicose intracelular. Para verificar os alvos diretos do miR-34a e do miR-125b nos cardiomiócitos, foram detectadas as expressões proteicas de LDHA, que é um alvo previsto do miR-34a, e de HK2, cuja 3'UTR poderia ser atingida diretamente pelo miR-125b (Figura 4A). Os resultados do teste de Western Blot demonstraram consistentemente que os níveis de HK2 e LDHA foram suprimidos pela superexpressão de miR-34a e miR-125b em condições de glicose normal ou hiperglicemia (Figura 4B). Foram verificados, além disso, os alvos do miR-34a e do miR-125b em tecido cardíaco humano. De maneira consistente, em miR-34a e miR-125b, cuja expressão é relativamente alta em tecidos cardíacos normais, os níveis de HK2 e LDHA de mRNA foram aparentemente baixos (Figura 4C). A mesma correlação negativa entre miR-34a e LDHA, e entre miR-125b e HK2 foi observada em tecidos cardíacos diabéticos (Figura 4D). Em geral, os dados confirmam que o miR-34a e o miR-125b inibem a glicólise intracelular atingindo enzimas que limitam a velocidade da glicólise, contribuindo para a manutenção da homeostase da glicose em hiperglicemia.

A restauração de LDHA e HK2 sensibiliza os cardiomiócitos à glicose alta

Por fim, para testar se a proteção de cardiomiócitos em hiperglicemia foi causada diretamente pela inibição da glicólise por miR-34a e miR-125b, foram realizados experimentos de resgate por cotransfecção de plasmídeos de superexpressão de LDHA e HK2 em cardiomiócitos de superexpressão de miR-34a e miR-125b. Os resultados do teste de Western Blot (Figura 5A) demonstraram que a cotransfecção de plasmídeos conseguiu resgatar com sucesso as expressões de LDHA e HK2 em cardiomiócitos de superexpressão de miR-34a e miR-125b. Além disso, a captação de glicose (Figura 5B) e a produção de lactato (Figura 5C) também foram trazidas a níveis normais pela restauração de LDHA e HK2. As células transfectadas acima foram expostas a 50 mM de glicose para simular a hiperglicemia por 48 horas. As células foram coletadas e submetidas a teste de morte celular. Como esperado, os cardiomiócitos com resgate de LDHA e HK2 apresentaram aumento de morte celular em hiperglicemia, em comparação com os índices dos cardiomiócitos com superexpressão de miR-34a e miR-125b (Figura 5D). Esses experimentos de resgate confirmaram a homeostase da glicose intracelular mediada por miR-34a e miR-125b em cardiomiócitos protegidos diretamente por hiperglicemia.

Discussão

A CMD é uma das principais ameaças à saúde de pacientes com diabetes.^{1,2} Ela está associada a eventos patofisiológicos complexos, incluindo inflamação crônica, morte de células cardíacas, que podem levar à insuficiência cardíaca. A resposta cardíaca inicial ao diabetes foi a morte de cardiomiócitos apoptóticos.³ Neste estudo, relatou-se um mecanismo de proteção de cardiomiócitos mediados por microRNA em condições de hiperglicemia. Cardiomiócitos de ratos foram tratados com glicose alta e detectou-se aumento significativo de glicólise, um processo regulado pelo aumento adaptativo de miR-34a e miR-125b, indicando que atingir o miR-34a e o miR-125b no metabolismo da glicose causado por hiperglicemia

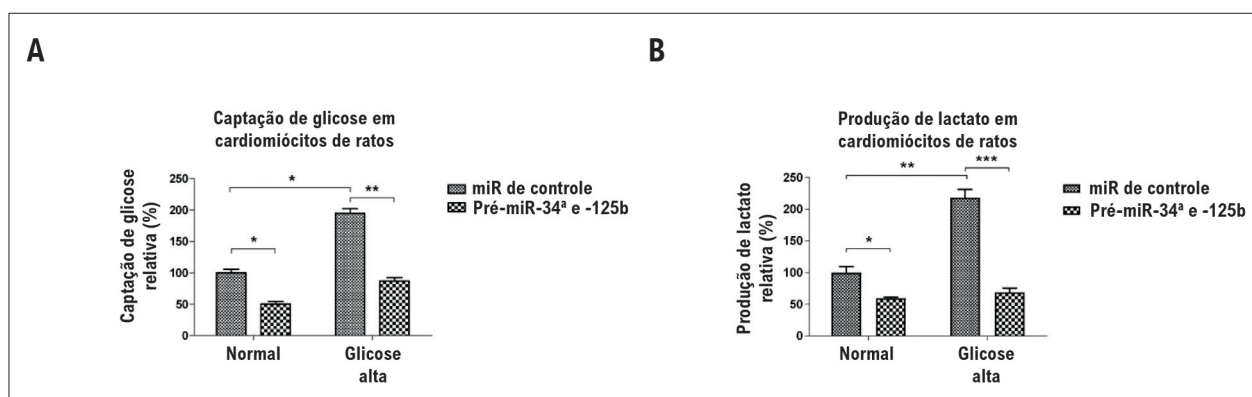


Figura 3 – A superexpressão de miR-34a e miR-125b afeta o metabolismo da glicose induzido por hiperglicemia. (A) Cardiomiócitos primários de ratos foram transfectados com microRNA de controle, ou pré-miR-34a mais miR-125b por 72 horas, as células foram expostas em condições de glicose normal ou alta (25 mM) por 48 horas. A captação de glicose e (B) a produção de lactato foram medidas. As colunas são a média de três experimentos independentes; as barras de erro nos gráficos representam o DP. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

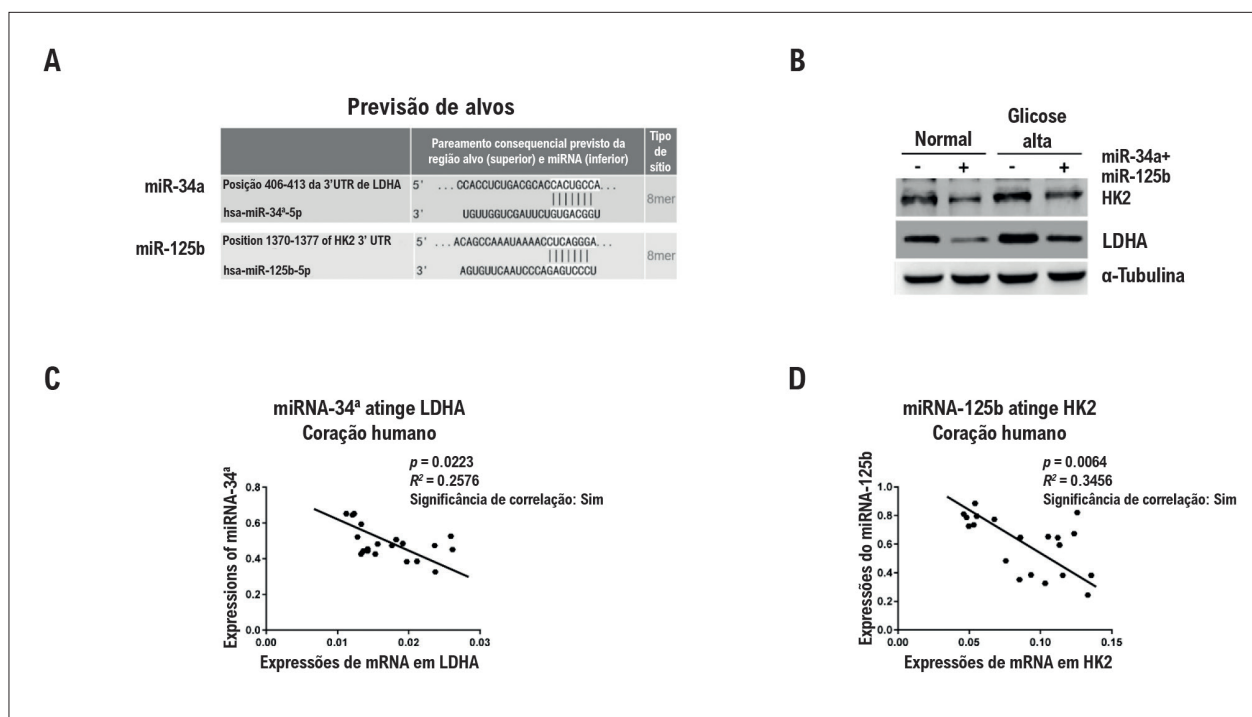


Figura 4 – O miR-34a e o miR-125b atingem enzimas da glicólise em cardiomiócitos e tecidos cardíacos. (A) ilustração da LDHA 3'UTR, bem como da sequência de semente de miR-34a e miR-125b, mostrando a região alvo prevista por computação na 3'UTR dos mRNAs da LDHA e HK2. (B) Cardiomiócitos de ratos foram transfectados com 25 nM de precursores de miR-34a e miR-125b por 72 horas. A superexpressão do miR-34a e do miR-125b teve resposta celular reduzida de expressões proteicas de LDHA e HK2 condições de glicose normal e alta. A α-tubulina foi um controle de carregamento. (C) Correlação negativa entre miR-34a e expressões de mRNA de LDHA em tecidos cardíacos humanos normais. (D) Correlação negativa entre miR-125b e expressões de mRNA de HK2 em tecidos cardíacos humanos normais.

pode contribuir para o desenvolvimento de um método terapêutico de proteção contra a morte de células cardíacas.

Glicose e a resistência aguda a insulina foram detectadas em problemas cardíacos agudos.⁴ Além disso, o metabolismo de glicose intracelular alta foi reconhecido como um marcador prognóstico potencial em síndromes coronárias agudas.¹⁷ A associação entre hiperglicemia e CMD foi estudada exaustivamente.¹⁸ A sinalização metabólica de insulina

anormal, a hiperglicemia, e disfunção mitocondrial e o stress oxidativo são os mecanismos patofisiológicos envolvidos no desenvolvimento da CMD mais notórios.¹⁸ Atualmente, os mecanismos moleculares subjacentes que resultam em CMD não são suficientemente entendidos. Estudos recentes indicam que os microRNAs desempenham papéis essenciais na etiologia do diabetes e suas complicações.¹¹ Além disso, relatou-se que o miR-125b e o miR-34a estão associados

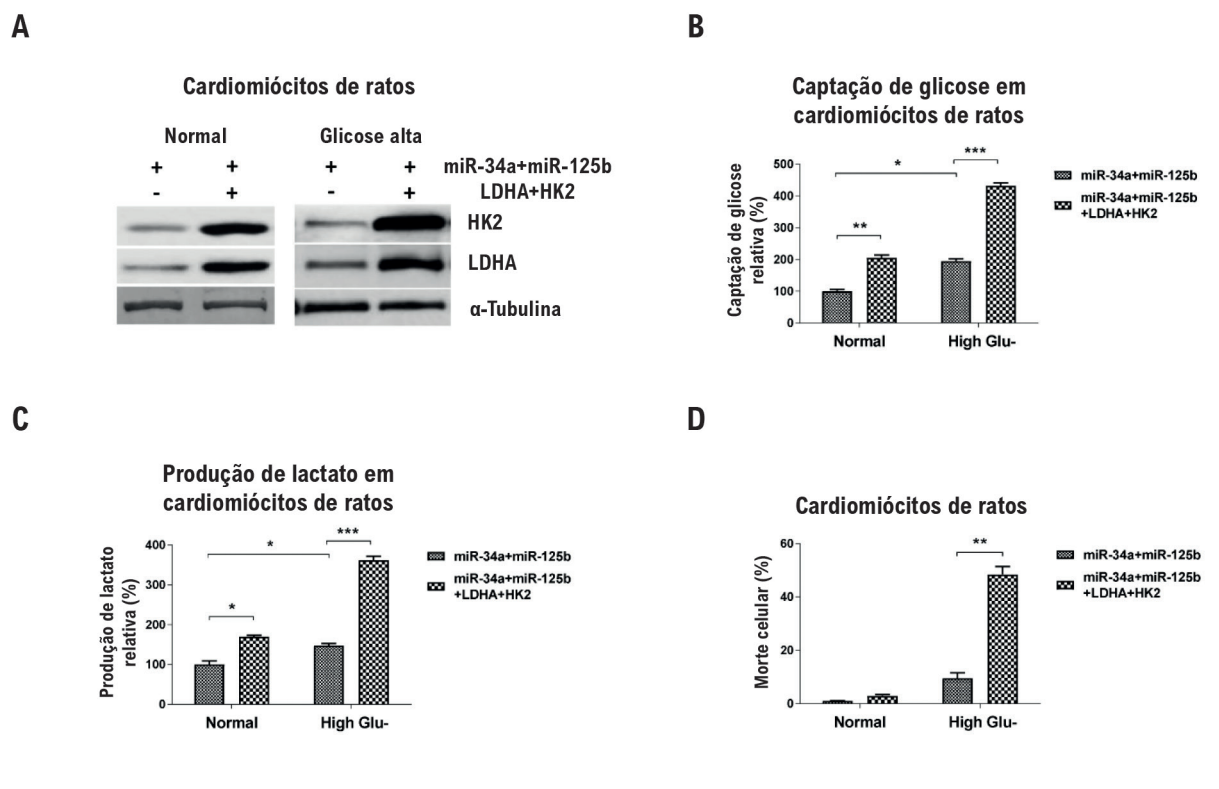


Figura 5 – A restauração de glicólise em cardiomiócitos de ratos com superexpressão de miR-34a e miR-125b promove a morte celular em hiperglicemia. (A) Os cardiomiócitos de ratos foram transfectados com mistura de miR-34a e miR-125b sozinhos ou cotransfectados com miR-34a e plasmídeos de superexpressão de miR-125b e plasmídeos de superexpressão de LDHA e HK2 por 72 horas. As células foram tratadas com ou sem glicose alta (25 mM) por 48 horas e submetidas à análise de Western Blot. A α-tubulina foi um controle de carregamento. (B) Os cardiomiócitos de ratos foram transfectados com mistura de miR-34a e miR-125b sozinhos ou cotransfectados com miR-34a e plasmídeos de superexpressão de miR-125b e plasmídeos de superexpressão de LDHA e HK2 por 72 horas. As células foram tratadas com ou sem glicose alta (25 mM) por 48 horas. A captação de glicose e (C) a produção de lactato foram medidas. (D) Os cardiomiócitos de ratos foram transfectados com mistura de miR-34a e miR-125b sozinhos ou cotransfectados com miR-34a e plasmídeos de superexpressão de miR-125b e plasmídeos de superexpressão de LDHA e HK2 por 72 horas. As células foram tratadas com ou sem glicose alta (50 mM) por 48 horas. A morte celular foi avaliada pelo ensaio de MTT. As colunas são a média de três experimentos independentes; as barras de erro nos gráficos representam o DP. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

ao stress oxidativo de tecidos cardíacos, levando à inibição de morte celular de cardiomiócitos.¹¹ Em cânceres, já foi relatado que o miR-34a e o miR-125b diminuíram e inibiram o metabolismo da glicose,^{15,19} o que sugere que o miR-34a e o miR-125b poderiam regular as células disfuncionais em condições de hiperglicemia. Os resultados demonstraram que miR-34a e miR-125b tiveram resposta celular significativamente reduzida no em tecidos cardíacos humanos diabéticos, em comparação com normais. Além disso, detectou-se que o miR-34a e o miR-125b eram estimulados de forma adaptativa em cardiomiócitos de ratos em condições de glicose alta, sugerindo que o miR-34a e o miR-125b pode suprimir o metabolismo da glicose intracelular causado por hiperglicemia. Já se sabia que o miR-34a poderia atingir a 3'UTR de mRNA de LDHA²⁰ e que a HK2 era um alvo direto do miR-125b em células cancerígenas.¹⁹ Este estudo tem algumas limitações na confirmação dos efeitos dos miRNAs na proteção de CMD de dados *in vivo*. Os dados, entretanto, revelaram, pela primeira vez, que o miR-34a e a HK2 poderiam suprimir a captação de glicose e a produção de

lactato em cardiomiócitos. A superexpressão do miR-34a e do miR-125b contribuiu para a manutenção do metabolismo da glicose intracelular em condições de hiperglicemia (Figura 3).

Conclusão

Em resumo, este estudo demonstrou que o miR-34a e o miR-125b estão significativamente correlacionados à CMD humana. Utilizando um modelo de cardiomiócitos de ratos *in vitro*, a hiperglicemia estimula, de forma adaptativa, as expressões do miR-34a e do miR-125b. A superexpressão de miR-34a e de miR-125b suprimiu o metabolismo da glicose intracelular induzida por hiperglicemia atingindo LDHA e HK2, o que resultou na inibição da morte celular de cardiomiócitos induzida por hiperglicemia. Conjuntamente, os dados revelaram os possíveis papéis desempenhados pelo miR-34a e pelo miR-125b na patogênese da cardiomiopatia induzida por hiperglicemia. Nosso trabalho futuro focará em um modelo de rato diabético *in vivo* para investigar os mecanismos moleculares do miR-34a e do miR-125b na CMD.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Chao-rui X, Qiu-ju F; Redação do manuscrito: Chao-rui X.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Qureshi M, Gammoh E, Shakil J, Robbins R. Update on Management of Type 2 Diabetes for Cardiologists. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):273-80.
2. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):31-9.
3. Hölscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic Cardiomyopathy: Does the Type of Diabetes Matter? *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 18;17(12):2136.
4. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*. 2018; 61(1):21-8.
5. Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV. Inhibition of HIF-prolyl 4-hydroxylases as a promising approach to the therapy of cardiometabolic diseases. *Ter Arkh*. 2018; 90(8):86-94.
6. Akram M. Mini-review on glycolysis and cancer. *J Cancer Educ*. 2013; 28(3):454-7.
7. Gill KS, Fernandes P, O'Donovan TR, McKenna SL, Doddakula KK, Power DG, et al. Glycolysis inhibition as a cancer treatment and its role in an anti-tumour immune response. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1866(1):87-105.
8. Liu X, Mujahid H, Rong B, Lu QH, Zhang W, Li P, et al. Irisin inhibits high glucose-induced endothelial-to-mesenchymal transition and exerts a dose-dependent bidirectional effect on diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med*. 2018; 22(2):808-22.
9. Cai L. Suppression of nitrate damage by metallothionein in diabetic heart contributes to the prevention of cardiomyopathy. *Free Radic Biol Med*. 2006; 41(6):851-61.
10. Witwer KW, Halushka MK. Toward the promise of microRNAs-Enhancing reproducibility and rigor in microRNA research. *RNA Biol*. 2016; 13(11):1103-16.
11. Guo R, Nair S. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: From mechanism to intervention. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863(8):2070-7.
12. Costantino S, Paneni F, Luscher TF, Cosentino F. MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart. *European heart journal*. 2016; 37(6):572-6.
13. Vandergriff AC, Hensley MT, Cheng K. Isolation and cryopreservation of neonatal rat cardiomyocytes. *J Vis Exp*. 2015 Apr 9;(98):52726.
14. Greenfield EA. Protein Quantitation. *Cold Spring Harb Protoc*. 2018; 2018(6).
15. Zhang R, Su J, Xue SL, Yang H, Ju LL, Ji Y, et al. HPV E6/p53 mediated down-regulation of miR-34a inhibits Warburg effect through targeting LDHA in cervical cancer. *Am J Cancer Res*. 2016; 6(2):312-20.
16. Sampath D. MiRly regulating metabolism. *Blood*. 2012; 120(13):2540-1.
17. Richart AL, Heywood SE, Siebel AL, Kingwell BA. High-density lipoprotein and cardiac glucose metabolism: Implications for management of acute coronary syndromes. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(3):273-5.
18. Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, Renga F, Esposito L, De Martino F, et al. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications. *Heart Fail Clin*. 2019; 15(3):341-7.
19. Hui L, Zhang J, Guo X. MiR-125b-5p suppressed the glycolysis of laryngeal squamous cell carcinoma by down-regulating hexokinase-2. *Biomed Pharmacother*. 2018; 103: 1194-201.
20. Ping W, Senyan H, Li C, Yan C, Long L. Increased Lactate in Gastric Cancer Tumor-Infiltrating Lymphocytes Is Related to Impaired T Cell Function Due to miR-34a Deregulated Lactate Dehydrogenase A. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 49(2):828-36.



Estimativas do Risco Cardiovascular em Dez Anos na População Brasileira: Um Estudo de Base Populacional

Cardiovascular Risk Estimates in Ten Years in the Brazilian Population, a Population-Based Study

Deborah Carvalho Malta,¹ Pedro Cisalpino Pinheiro,¹ Renato Azeredo Teixeira,¹ Isis Eloah Machado,²
Filipe Malta dos Santos,¹ Antônio Luiz Pinho Ribeiro¹

Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto,² MG - Brasil

Resumo

Fundamentos: As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbimortalidade, altos custos com saúde e perdas econômicas importantes. O escore de Framingham tem sido amplamente utilizado para estratificar o risco dos indivíduos avaliados, identificando aqueles com risco maior para que sejam implementadas medidas de prevenção direcionadas para esse grupo.

Objetivo: Estimar o risco cardiovascular em 10 anos da população brasileira adulta.

Métodos: Estudo transversal, utilizando dados laboratoriais de uma subamostra da Pesquisa Nacional de Saúde. Para calcular o risco cardiovascular, utilizou-se o escore de Framingham, estratificado por sexo.

Resultados: A maioria das mulheres (58,4%) apresentou baixo risco cardiovascular, 32,9%, risco médio e 8,7%, risco elevado. Entre homens, 36,5% apresentaram risco cardiovascular baixo, 41,9%, risco médio e 21,6%, risco elevado. O risco aumentou com a idade e foi elevado na população com baixa escolaridade. A proporção dos componentes do modelo de Framingham, por grupos de risco e sexo, mostra que, no risco elevado entre mulheres, os indicadores que mais contribuíram para o risco cardiovascular foram: a pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL, diabetes e tabagismo. Entre homens, pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL, tabagismo e diabetes.

Conclusão: Trata-se do primeiro estudo nacional com dados laboratoriais a estimar o risco de doença cardiovascular em dez anos. Os escores de risco são úteis para subsidiar as práticas de prevenção dessas doenças, considerando o contexto clínico e epidemiológico. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):423-431)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Colesterol; Diabetes Mellitus; Hipertensão; Epidemiologia.

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality, high health costs and significant economic losses. The Framingham score has been widely used to stratify the risk of the evaluated individuals, identifying those at higher risk for the implementation of prevention measures directed to this group.

Objective: To estimate cardiovascular risk at 10 years in the adult Brazilian population.

Methods: Cross-sectional study using laboratory data from a subsample of the National Health Survey. To calculate cardiovascular risk, the Framingham score stratified by sex was used.

Results: Most women (58.4%) had low cardiovascular risk, 32.9% had medium risk and 8.7% had high risk. Among men, 36.5% had low cardiovascular risk, 41.9% had medium risk and 21.6% had high risk. The risk increased with age and was high in the low-educated population. The proportion of the components of the Framingham model, by risk and sex, shows that, among women at high risk, the indicators that mostly contributed to cardiovascular risk were: systolic blood pressure, total cholesterol, HDL, diabetes and tobacco. Among men, systolic blood pressure, total cholesterol, HDL, tobacco and diabetes.

Conclusion: The study estimates, for the first time in Brazil, the risk of developing cardiovascular disease in ten years. The risk score is useful to support the prevention practices of these diseases, considering the clinical and epidemiological context. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):423-431)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Risk Factors; Cholesterol; Atherosclerosis; Diabetes Mellitus; Hypertension; Epidemiology.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Deborah Carvalho Malta •

Universidade Federal de Minas Gerais - Escola de Enfermagem - Professor Alfredo Balena, 190. CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: dcmalta@uol.com.br

Artigo recebido em 03/12/2019, revisado em 12/05/2020, aceito em 24/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190861>

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) foram responsáveis por cerca de 17,9 milhões de mortes em 2016, cerca de 31% das mortes globais, constituindo as causas mais frequentes de morbimortalidade.¹⁻³ Também no Brasil, em 2016, as DCV lideraram as maiores taxas de mortalidade e anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, em ambos os sexos.^{4,5} As DCV destacam-se, ainda, pelos maiores custos com internações e tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), além de custos indiretos ocasionados pela redução da produtividade, afastamento do trabalho e os efeitos negativos sobre a qualidade de vida das pessoas afetadas e familiares.⁶

Os estudos de coorte *Framingham Heart Study*, iniciados em 1948, foram pioneiros na identificação da associação entre os principais fatores de risco (hipertensão arterial, colesterol elevado e tabagismo), com a doença coronariana.⁷ Na sequência desses achados, surgiram diretrizes e protocolos concentrados em um único fator de risco como a hipertensão arterial⁸ ou colesterol,⁹ para prevenção das DCV. Estudos da Nova Zelândia foram pioneiros, em 1993, na utilização de fatores de risco múltiplos na previsão de risco cardiovascular.¹⁰ Oriundos da equipe de *Framingham*, os estudos propuseram uma sistematização por sexo e faixa etária, que previa o risco de desenvolvimento de doença coronariana na próxima década, mediante escores calculados a partir dos valores da pressão arterial sistólica, do colesterol total, da fração HDL do colesterol, do diagnóstico de diabetes e do hábito de fumar.^{10,11}

A proposição de algoritmos de Framingham para previsão de DCV foi incorporada ao Terceiro Relatório do Painel de Especialistas em Detecção, Avaliação e Tratamento do colesterol alto no sangue no Painel III de Tratamento em adultos, em 2001.¹² Houve validação desses algoritmos em brancos e pretos nos Estados Unidos,^{13,14} em diversas populações da Europa, na região do Mediterrâneo, Ásia, e em todo o mundo, com bom desempenho.¹⁵⁻¹⁹

Outras adaptações se seguiram, com destaque para o Risco Cardiovascular Geral, em 2008, proposto pelo grupo de Framingham,²⁰ que busca estimar o risco de eventos cardiovasculares em 10 anos como: doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial obstrutiva periférica ou insuficiência cardíaca.²⁰ Esse escore tem sido muito utilizado no mundo e também foi empregado no país pelas diretrizes brasileiras para conhecer e estimar o risco cardiovascular (CV) absoluto em dez anos.²¹ Esses escores permitem ações preventivas, principalmente por dirigir a estratégia populacional para a busca e identificação da população de alto risco, buscando oportunidades para a sua prevenção.²²

Visando conhecer o perfil de saúde da população brasileira, o Ministério da Saúde e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) realizaram a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), um amplo inquérito domiciliar que reuniu informações de abrangência nacional sobre a população, incluindo em seu questionário informações sobre fatores de risco de DCV e, nos anos de 2014 e 2015, realizou-se a coleta de exames laboratoriais, o que possibilita avançar em análises de RCV representativas da população brasileira, na medida em que estimativas anteriores baseavam-se

em estudos de populações específicas como estudos hospitalares²³ ou estudos de coorte resultantes de populações de servidores de universidades brasileiras.²⁴

Assim, o presente estudo teve o objetivo estimar o risco cardiovascular em dez anos da população brasileira adulta, segundo dados laboratoriais da PNS.

Métodos

Trata-se de estudo transversal realizado a partir de dados secundários da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS). A PNS é uma pesquisa domiciliar integrante do Sistema Integrado de Pesquisas Domiciliares (SIPD), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).^{25,26} O componente laboratorial foi coletado em 2014 e 2015 e as metodologias do processo amostral da PNS e da subamostra do laboratório encontram-se detalhadas em estudos anteriores.^{25,27,28} A subamostra laboratorial obtida foi de 8.952 pessoas e, visando a correção de possíveis vieses nas análises estatísticas, foram utilizados pesos de pós-estratificação segundo sexo, idade, escolaridade e região.^{28,29} O procedimento de ponderação utilizou variáveis disponíveis na amostra e na população de referência, obtidas de fontes externas, segundo dados do Censo 2010 do IBGE, para ajustar a distribuição da amostra coletada na pesquisa domiciliar com aquela verificada para o conjunto completo da população brasileira. A escolha das variáveis utilizadas na construção dos pesos levou em consideração as características da população excluída, de forma a minimizar o vício de representação. Desta forma, utilizando os pesos de pós-estratificação, a amostra do laboratório torna-se representativa da população adulta brasileira.^{28,29}

O sangue coletado no laboratório foi centrifugado, e as amostras de soro e plasma, armazenadas em um refrigerador a 4 °C, foram analisadas por equipamento automatizado (COBAS MIRA PLUS, Roche) regularmente calibrado. Dentre os exames coletados, a hemoglobina glicada (HbA1c) foi colhida em tubo com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e dosada por cromatografia líquida de alta performance por troca iônica (HPLC — *High Pressure Liquid Chromatography*). Utilizou-se o ponto de corte da Organização Mundial de Saúde (OMS), e a *American Diabetes Association* recomenda o valor de HbA1c $\geq 6,5\%$ para o diagnóstico de diabetes mellitus (DM).²⁹ O colesterol total (CT) e a lipoproteína de alta densidade (HDL — *High-Density Lipoprotein*) foram colhidos em tubo gel e calculados os valores para a população brasileira.³⁰

A pressão arterial foi mensurada após a explicação do procedimento ao paciente, que: deveria repousar ao menos cinco minutos em ambiente calmo; não estar com a bexiga cheia; não ter praticado exercícios físicos 60 a 90 minutos antes; não ter ingerido bebidas alcoólicas, café ou alimentos; não ter fumado 30 minutos antes; manter pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira, relaxar e não falar durante a aferição.³¹ Ao todo, foram feitas três aferições com intervalos de dois minutos entre elas, usando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio devidamente calibrado. Ao final, a média das três leituras foi registrada como valor definitivo para a análise dos dados.

O tabagismo foi avaliado a partir das seguintes perguntas: “Você é ou já foi fumante, ou seja, já fumou, ao longo da vida,

Artigo Original

pelo menos 100 cigarros?"; e "Quantos cigarros, atualmente, você fuma por dia?".

A pontuação para estimar o RCV geral seguiu a proposta de Framingham²⁰ e considera sexo, idade, medida do colesterol total, colesterol HDL, medidas obtidas quando à pressão arterial tratada e não tratada, fumante (sim ou não), diabetes (sim ou não). Foram realizados cálculos distintos para homens e mulheres, sendo calculados riscos específicos por sexo, idade e considerados os fatores de risco (FR) descritos abaixo.²⁰ Foram excluídos da análise indivíduos com idade inferior a 30 e superior a 74, mantendo os mesmos grupos etários da coorte utilizada na estimativa do risco.²⁰ Da mesma forma, foram excluídos da análise indivíduos que declararam ter sido diagnosticados por um médico com doença do coração ou acidente vascular cerebral (AVC).

As pontuações consideraram a proposta de D'Agostino et al.,²⁰ detalhada em outra publicação,²⁰ e que foi adotada no Brasil, em 2013, pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, denominada Score de Risco Global (ERG).²¹ A idade foi autorreferida pelo participante e considerou faixas de idade de 30 a 34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75 anos ou mais. A pontuação entre homens varia de 0 a 15 pontos e entre mulheres, varia de 0 a 12 pontos.

A pontuação dos fumantes do sexo masculino foi de 4 pontos e do sexo feminino foi de 3 pontos. A pressão arterial (PA) atribui pontuação de modo diferenciado entre aqueles em tratamento e que não estavam em tratamento medicamentoso, considerando a pergunta: "Você usou remédio para pressão alta nos últimos 15 dias?". A pontuação entre homens variou de -2 a 3 (em tratamento) e de 0 a 4 (sem tratamento); entre mulheres, de -1 a 7 (em tratamento) e de -3 a 5 (sem tratamento).²⁰

Em relação aos exames laboratoriais, os pontos de corte e a pontuação foram:

a) Diabetes: usou-se a medida da Hemoglobina Glicada (HbA1c <6,5% = 0 para ambos os sexos; HbA1c ≥ 6,5% para homens = 3 pontos; para mulheres = 4 pontos), ou o diagnóstico da doença por um médico.

b) Colesterol total (CT) para mulheres: CT <160 mg/dl = 0 pontos, CT 160–199 mg/dl = 1 ponto, CT ≥200–239 mg/dl = 3 pontos; CT ≥240–279 mg/dl = 4 pontos, CT ≥280 = 5 pontos. Para homens: CT <160 mg/dl = 0 pontos, CT 160–199 mg/dl = 1 ponto, CT ≥200–239 mg/dl = 2 pontos; CT ≥240–279 mg/dl = 3 pontos, CT ≥280 = 4 pontos.

c) Colesterol HDL para homens: ≥60 mg/dL = -2 pontos, HDL 50–59 = -1 ponto, HDL 45–49 = 0 ponto, 35–44 = 1, <35 mg/dL = 2 pontos. Para mulheres: ≥60 mg/dL = -2 pontos, HDL 50–59 mg/dL = -1 ponto, HDL 45–49 = 0 ponto, 35–44 = 1, <35 mg/dL = 2 pontos.

O estudo estimou o ERG geral para homens e mulheres e os respectivos intervalos de confiança (IC95%). As análises foram realizadas no Stata, versão 13. Conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, utilizou-se os seguintes pontos de corte do risco cardiovascular em 10 anos: a) baixo RCV <5%, médio RCV (5 a <20%) e alto RCV (≥20%).^{21,32}

O questionário da PNS e as variáveis já foram divulgados em publicações anteriores e maiores detalhes podem

ser vistos em outras publicações.²⁷ Conforme previsto no protocolo da pesquisa, todos os resultados de exames foram informados ao usuário pelo laboratório responsável e, em casos de resultados alterados, os usuários foram orientados a procurar assistência médica na rede pública e, em casos de risco extremo, os usuários foram contatados diretamente pelo laboratório conveniado ou pelo Ministério da Saúde, visando o atendimento imediato.²⁸

Ressalta-se ainda que a PNS foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa sob o nº 328.159, de 26 de junho de 2013. Todos os indivíduos foram consultados, esclarecidos, e aceitaram participar da pesquisa.

Resultados

O estudo mostra que, em mulheres, 58,4% apresentaram risco cardiovascular baixo (<5%); 32,9%, ERG médio (5 a 19%) e 8,7%, ERG elevado (≥20%). O ERG elevado em mulheres aumentou com a idade, passando de 0,1% entre 40 e 44 anos para 9,3% entre 50 e 54 anos, 10,6% entre 55 e 59 anos, 29% entre 60 e 64 anos, 29,9% entre 65 e 69 anos e 38,4% entre 70 e 74 anos. A diferença no ERG segundo anos de escolaridade foi cerca de cinco vezes entre a escolaridade elevada (12 anos e mais de estudo) e <8 anos de estudo (3,2%: IC95% 2,4–4,4 versus 15,7%: IC95% 13,5–18,3). Quem tem plano de saúde teve menor ERG, 5,4% (IC95% 3,9–7,3) versus 10,2% (IC95% 8,8–11,8) do que aqueles que não têm. As mulheres de cor preta apresentaram maior proporção no grupo de risco mais elevado (≥20%), 14,4% (IC95% 9,7–20,9), do que aquelas de cor branca, 7,3 (IC95% 5,8–9,1). A autoavaliação de saúde ruim mostrou o maior diferencial entre mulheres e apresentou gradiente, sendo os extremos: mulheres que se autoavaliam com saúde muito boa 2,9% (IC95% 1,3–3,6) e saúde muito ruim, 25,6% (12,7–45,0) (Tabela 1).

Entre homens, 36,5% apresentaram risco cardiovascular baixo (<5%); 41,9%, ERG médio (5 a 19%) e 21,6%, ERG elevado (≥20%). O ERG elevado em homens aumentou com a idade, passando de 1,0% entre 40 e 44 anos; 4,9% entre 45 e 49 anos; 17,1% entre 50 e 54 anos, 44,7% entre 55 e 59 anos; 61,5% entre 60 e 64 anos; 78,2% entre 65 e 69 anos; 91,9% após 70 a 74 anos. A diferença no RCV segundo escolaridade foi de cerca de duas vezes, 13,8% (12 anos ou mais de estudo) e 29,8% (<8 anos de estudo). Não foram identificadas diferenças no ERG segundo raça e cor e posse de planos de saúde. A autoavaliação de saúde em homens também apresentou gradiente: muito boa 11,4% (IC95% 8–15,9) e autoavaliação de saúde ruim 39,1% (IC95% 28,8–50,4) (Tabela 2).

A Figura 1 mostra a distribuição proporcional dos componentes do modelo de Framingham por grupos de risco, que contribuíram positivamente (maior que zero) para a pontuação total atribuída. No risco elevado entre mulheres, os indicadores que mais contribuíram para o ERG foram: pressão arterial sistólica (97,7%), colesterol total (91,3%), diabetes (62,8%), HDL (60,6%) e, por último, o tabagismo. Entre homens: colesterol total (85%), pressão arterial sistólica (84,3%), HDL (76,2%), tabagismo (39,9%) e diabetes (24,7%).

Tabela 1 – Distribuição proporcional das variáveis selecionadas por grupos de risco cardiovascular, mulheres, PNS 2013

Variável	Menor 10%		Entre 11% e 20%		Maior igual 20%	
	n	%	n	%	n	%
Mulheres	2092	58,4 (56,3; 60,5)	1180	32,9 (31; 35)	312	8,7 (7,6; 9,9)
Idade						
30–34	564	100	0	-	0	-
35–39	482	94,1 (90,2; 96,5)	30	5,8 (3,4; 9,8)	0	0 (0; 0,3)
40–44	404	84,9 (80,2; 88,6)	72	15 (11,3; 19,7)	1	0,1 (0; 0,9)
45–49	353	70,3 (64,8; 75,3)	147	29,3 (24,3; 34,8)	2	0,4 (0,1; 1,6)
50–54	161	39,2 (33,3; 45,5)	211	51,4 (45,2; 57,6)	38	9,3 (6,3; 13,7)
55–59	87	22,1 (17,1; 28)	265	67,3 (61; 73)	42	10,6 (7,6; 14,7)
60–64	28	9,3 (6,2; 13,6)	186	61,7 (54,8; 68,2)	87	29 (23; 35,9)
65–69	12	4,5 (2,4; 8,5)	172	65,5 (58,2; 72,2)	79	29,9 (23,6; 37,2)
70–74	2	1,5 (0,5; 4,1)	98	60,2 (50,5; 69,1)	63	38,4 (29,5; 48,1)
Escolaridade						
0–8 anos	572	40,2 (37,1; 43,3)	628	44,1 (41; 47,2)	224	15,7 (13,5; 18,3)
9 a 11	293	61,5 (55,3; 67,3)	151	31,6 (26,1; 37,7)	33	6,9 (4,5; 10,4)
12 e mais	1227	72,9 (70; 75,7)	401	23,8 (21,2; 26,7)	54	3,2 (2,4; 4,4)
Cor						
Branca	1003	58,3 (55; 61,6)	591	34,4 (31,3; 37,6)	125	7,3 (5,8; 9,1)
Preta	169	49,8 (42,7; 56,9)	122	35,8 (29,4; 42,7)	49	14,4 (9,7; 20,9)
Parda	891	60,1 (57,2; 62,8)	457	30,8 (28,3; 33,5)	135	9,1 (7,6; 10,9)
Outras	30	69,4 (49,1; 84,2)	11	24,8 (11,4; 45,7)	2	5,9 (2,2; 14,8)
Região						
Norte	150	61,8 (58,5; 65)	63	29,5 (26,5; 32,6)	12	8,7 (7; 10,8)
Nordeste	561	54,8 (52,1; 57,4)	278	32,7 (30,3; 35,2)	85	12,6 (11; 14,4)
Sudeste	910	49,9 (46,2; 53,5)	578	36,3 (32,9; 39,9)	152	13,8 (11,6; 16,4)
Sul	308	50,7 (46,3; 55)	177	36,1 (32,1; 40,2)	46	13,3 (10,7; 16,3)
Centro-Oeste	164	54,9 (50,3; 59,5)	84	33,1 (28,9; 37,5)	16	12 (9,4; 15,2)
Plano de saúde						0(0;0)
Não	1375	56 (53,5; 58,4)	830	33,8 (31,5; 36,2)	251	10,2 (8,8; 11,8)
Sim	717	63,6 (59,6; 67,4)	350	31,1 (27,4; 35)	60	5,4 (3,9; 7,3)
Autoavaliação						
Muito boa	313	73,4(67;78,9)	102	23,8(18,5;30)	12	2,9(1,3;6)
Boa	1188	67,3 (64,3; 70,1)	500	28,3 (25,6; 31,2)	78	4,4 (3,3; 5,8)
Regular	504	44,3 (40,9; 47,8)	469	41,2 (37,7; 44,8)	165	14,5 (12,1; 17,2)
Ruim	69	33,1 (26; 41,2)	94	45,1 (37,4; 53,1)	45	21,7 (15,9; 29)
Muito ruim	17	39,2 (24,5; 56,2)	16	35,1 (22,6; 50,2)	11	25,6 (12,7; 45)

Fonte: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013.

Discussão

Este constitui o primeiro estudo nacional de base populacional a estimar o ERG para a população adulta brasileira utilizando dados laboratoriais. Para o cálculo, foram empregados algoritmos propostos por D'Agostino et al.,²⁰ a partir do estudo de Framingham. Esses modelos foram estimados por meio de funções matemáticas para estimar

o risco absoluto de DCV em 10 anos.²⁰ O ERG elevado ($\geq 20\%$) foi encontrado em cerca de 8,7% das mulheres e em cerca de um quinto dos homens. O ERG aumentou com a idade, atingindo cerca de 40% das mulheres entre 70 e 74 anos e quase a totalidade dos homens nessa faixa. O risco quadruplicou entre mulheres de baixa escolaridade e dobrou entre homens. Cabe salientar que há maior

Tabela 2 - Distribuição proporcional das variáveis selecionadas por grupos de risco cardiovascular, homens, PNS 2013

Variável	Menor 10%		Entre 11% e 20%		Maior ou igual a 20%	
	n	%	n	%	n	%
Homens	950	36,5 (34,1; 39,1)	1088	41,9 (39,4; 44,4)	562	21,6 (19,7; 23,6)
Idade						
30–34	390	96,4 (92,9; 98,2)	15	3,6 (1,8; 7,1)	0	-
35–39	342	84,5 (78,9; 88,7)	63	15,5 (11,3; 21,1)	0	-
40–44	139	38,2 (31,8; 45)	221	60,8 (53,9; 67,2)	4	1 (0,4; 2,4)
45–49	63	18,7 (13,9; 24,6)	258	76,4 (70,2; 81,7)	16	4,9 (2,7; 8,5)
50–54	17	5,1 (3; 8,6)	250	77,7 (71,7; 82,7)	55	17,1 (12,7; 22,8)
55–59	0	-	142	55,3 (47,4; 62,9)	115	44,7 (37,1; 52,6)
60–64	0	-	99	38,5 (31,3; 46,2)	158	61,5 (53,8; 68,7)
65–69	0	-	33	21,8 (15,7; 29,4)	118	78,2 (70,6; 84,3)
70–74	0	-	8	8,1 (4,2; 15,2)	95	91,9 (84,8; 95,8)
Escolaridade						
0–8 anos	237	21,8 (19,1; 24,8)	525	48,4 (44,8; 51,9)	324	29,8 (26,8; 33,1)
9 a 11	163	41,8 (35,1; 48,8)	145	37,1 (30,7; 44)	82	21,1 (16,2; 27)
12 e mais	550	48,9 (44,8; 53,1)	418	37,2 (33,3; 41,3)	155	13,8 (11,4; 16,7)
Cor						
Branca	408	33,5 (29,8; 37,5)	532	43,7 (39,8; 47,7)	277	22,8 (19,8; 26,1)
Preta	92	34 (26,8; 42,1)	129	47,9 (39,6; 56,3)	49	18,1 (12,7; 25)
Parda	441	40,5 (36,8; 44,2)	415	38,2 (34,8; 41,6)	233	21,4 (18,8; 24,3)
Outras	10	41,1 (23,1; 61,9)	12	47,4 (27; 68,7)	3	11,5 (4,9; 24,7)
Região						
Norte	70	39,7 (35,7; 43,7)	78	44,3 (40,3; 48,3)	28	16,1 (13,4; 19,2)
Nordeste	274	40,2 (36,9; 43,6)	283	41,6 (38,4; 45)	124	18,2 (15,7; 20,9)
Sudeste	391	34,2 (29,6; 39,2)	463	40,5 (35,8; 45,4)	288	25,2 (21,6; 29,3)
Sul	143	35,9 (30,3; 42)	170	42,9 (37,2; 48,8)	84	21,2 (17,1; 25,9)
Centro-Oeste	72	35,8 (30; 41,9)	93	45,9 (40,1; 51,8)	37	18,3 (14,4; 23)
Plano de saúde						
Não	649	34,9 (32,1; 37,8)	790	42,6 (39,7; 45,4)	418	22,5 (20,3; 24,9)
Sim	302	40,6 (35,5; 45,9)	298	40,1 (35,1; 45,3)	143	19,3 (15,7; 23,5)
Autoavaliação						
Muito boa	210	52,8 (45,7; 59,8)	143	35,8 (29,5; 42,7)	45	11,4 (8; 15,9)
Boa	566	41 (37,5; 44,6)	562	40,7 (37,3; 44,2)	254	18,4 (15,9; 21,1)
Regular	159	22,7 (19,2; 26,7)	323	46,2 (41,6; 50,8)	218	31,1 (27,1; 35,4)
Ruim	13	13,3 (8,4; 20,5)	46	47,6 (36,3; 59,2)	37	39,1 (28,8; 50,4)
Muito ruim	2	7,6 (2,2; 22,7)	14	61,3 (39,1; 79,7)	7	31,1 (14,7; 54,2)

Fonte: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013.

concentração de indivíduos com ERG maior que 20% nos grupos menos escolarizados e mais velhos. É provável que parte dessa concentração seja um efeito de coorte, uma vez que, em média, os indivíduos mais velhos são menos escolarizados que os grupos mais jovens.³³ Nesse sentido, uma parcela importante da concentração de indivíduos menos escolarizados no grupo de risco mais elevado pode

ser explicada pela idade mais avançada do grupo e vice-versa. Outras análises, que fogem do escopo do presente trabalho, podem separar os efeitos.

Em relação às brancas, apenas as mulheres negras apresentaram maior proporção no grupo de maior risco. Surpreende a não identificação de diferença (estatisticamente significativa) por raça/cor do percentual

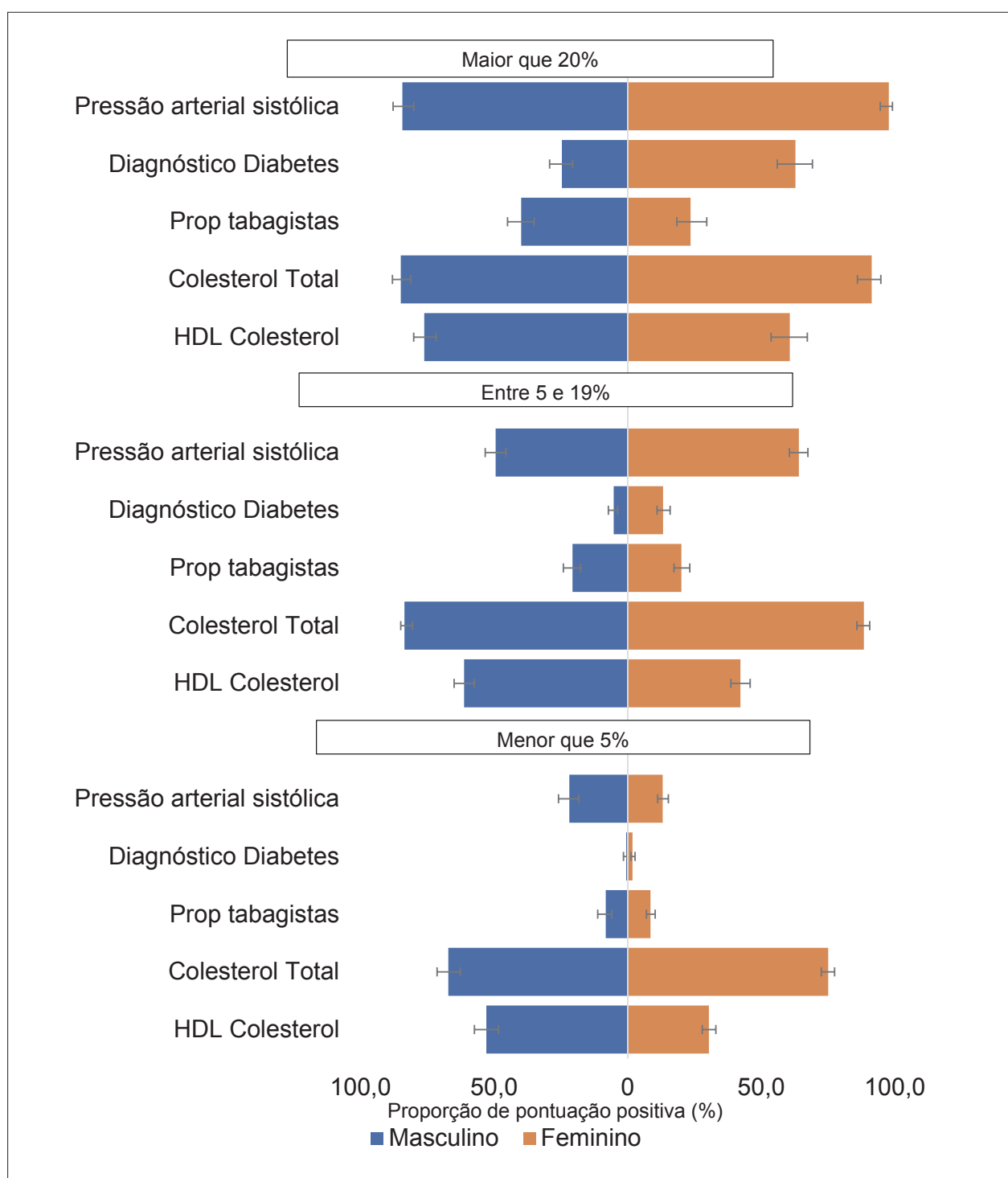


Figura 1 – Distribuição proporcional dos componentes do modelo de Framingham por grupos de risco alto, médio, baixo, respectivamente, por sexo, PNS, 2013. Fonte: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013.

de homens com ERG elevado. É provável que parte do potencial diferencial por raça tenha sido captado por outras variáveis correlacionadas como, por exemplo, a idade e a escolaridade. Na amostra, a população masculina de cor branca, comparada a pretos e pardos, apresenta

maior concentração relativa em idades mais velhas. Entre mulheres, foi mais elevado o risco entre as que não têm plano de saúde e observou-se gradiente dose-resposta entre RCV e autoavaliação de saúde, chegando a ser mais de oito vezes mais elevado entre a avaliação muito boa e

Artigo Original

muito ruim e, entre homens, essa diferença foi de cerca de 3 vezes. Os fatores que mais frequentemente contribuíram com o ERG elevado foram a idade, pressão arterial e colesterol elevado.

Várias calculadoras de avaliação de risco foram desenvolvidas para a estimativa do risco de cardiovascular a partir dos estudos de Framingham. O escore atual foi revisado em 2008²⁰ e incluiu parâmetros clínicos cardiovasculares adicionais e, embora esse modelo de risco forneça uma estimativa melhorada das DCV, ele ainda sofre com alguns desafios e subestima o risco em mulheres.²¹ A classificação empregada neste estudo utiliza modelos de Cox e covariáveis como idade, colesterol total, colesterol HDL, pressão arterial sistólica tratada e não tratada, uso de medicamento anti-hipertensivo, tabagismo atual e status de diabetes para o cálculo do RCV.²⁰ Os autores transformaram as variáveis contínuas em logarítmicas para melhorar a discriminação e calibração dos modelos e para minimizar a influência de observações extremas.²⁰

Esses algoritmos foram recomendados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia na I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular²¹ e agregam vantagens na identificação de ERG, selecionando indivíduos prioritários para intervenção, com múltiplos fatores de risco, evitando identificar desnecessariamente pessoas com apenas um risco isolado.²⁰ Essas estimativas da DCV global apoiam a identificação de pacientes eleitos para medidas de prevenção e tratamento, tornando-se medidas custo-efetivas,²¹ sendo útil para aplicação na atenção primária.

O algoritmo proposto classifica segundo sexo, aumentando a pontuação de risco com o aumento da idade, para o hábito de fumar, pressão arterial (PA) não tratada e diabetes.²⁰ Entre mulheres, o algoritmo aumenta nas faixas etárias pós-menopausa e eleva o risco para fatores como fumo e diabetes. Mesmo empregando pontuações mais elevadas para as mulheres, o ERG foi duas vezes mais elevado entre homens.

No Brasil, alguns estudos mediram o RCV entre adultos e idosos, empregando a calculadora de Framingham³⁴ como a coorte de Bambuí. Foram avaliados (n=547 entre 30–59 anos) e toda a população idosa (n=1165, 60–74 anos), com RCV entre idosos de 56% entre homens e 21% entre mulheres.³⁵ Outro estudo nacional, que avaliou cerca de 15.000 indivíduos atendidos no serviço de *check-up* do Centro de Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein entre 2009 e 2015, também identificou proporções semelhantes. O RCV elevado em mulheres foi de 12,3% e entre homens foi de 40,1%.²³

O risco cardiovascular mais elevado entre homens reflete a presença de estilos de vida menos saudáveis como tabagismo, alimentação inadequada, consumo de álcool, baixa procura de serviços de saúde, não uso de medicamentos, o que já foi documentado em diversos outros estudos nacionais.^{35–37}

O aumento do risco com a idade tem sido atribuído ao envelhecimento, aumento da PA, que pode afetar cerca de 60% dos idosos, segundo dados da PNS.³¹ As explicações seriam as alterações inerentes ao envelhecimento, com maior enrijecimento das artérias, maior resistência vascular periférica e comorbidades entre os idosos.^{21,38–40}

No caso das mulheres, a elevação do ERG na faixa etária após a menopausa decorre da perda do efeito protetor hormonal nessa época da vida. O aumento da hipertensão em mulheres também tem sido descrito pelo crescimento da obesidade central com o aumento da idade.^{31,40}

Diversos estudos também indicaram que a detecção, tratamento e controle da pressão arterial alta são fundamentais para reduzir a incidência de eventos cardiovasculares.⁴¹ O estudo de Framingham apontou que a pressão elevada aumenta a chance de eventos cardiovasculares, sendo ainda mais elevada na ausência de tratamento.

O ERG aumenta com o tabagismo,^{9,21} o que já é altamente documentado na literatura, incluindo os estudos de Framingham.^{20,22} As diretrizes cardiovasculares recomendam fortemente a cessação do tabagismo como medida prioritária na prevenção secundária das doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).²¹

Indivíduos que se autopercebem com saúde ruim ou muito ruim mostraram RCV quase oito vezes mais elevado entre mulheres e três vezes entre homens. A autoavaliação de saúde constitui um excelente preditor de mortalidade e de eventos graves, tanto em estudos internacionais⁴² quanto em nacionais,⁴³ devido à percepção de risco do indivíduo, em função de sintomas, mudanças implementadas no estilo de vida em função da doença, como maior frequência aos serviços de saúde, consultas médicas, uso de medicamentos e também limitação das atividades diárias.⁴³

O estudo aponta maior ERG em indivíduos com baixa escolaridade, o que já foi identificado em outros estudos internacionais⁴⁴ e nacionais como o ELSA.⁴⁵ As adversidades socioeconômicas têm forte associação com morbimortalidade por doença cardiovascular (DCV),⁴⁶ aterosclerose subclínica, manifestações piores, indicadores metabólicos,⁴⁷ consequência das desvantagens socioeconômicas, adversidades na infância,⁴⁵ pior acesso a serviços de saúde e práticas de promoção a saúde e prevenção.⁴⁸ Nesse sentido, os resultados reforçam a importância de se levar consideração variáveis socioeconômicas no planejamento de políticas públicas de prevenção de DCV.

Dentre os limites do estudo, cita-se o emprego de algoritmos a partir do estudo de Framingham. Pelo fato de o estudo de Framingham ter sido realizado há várias décadas, pode ter ocorrido mudança nos riscos para DCV, além de não refletir necessariamente o que ocorre em outras populações em função de diferenças étnicas, culturais e outras.²² Outra limitação consiste na não inclusão no cálculo de outros fatores de risco como dieta, peso corpóreo, atividade física, condições clínicas e uso de medicação para controle de colesterol.^{21,24} Por tratar-se de um desenho transversal, não sendo possível acompanhar os desfechos futuros como nos estudos longitudinais. A base laboratorial utilizada apresentou perdas amostrais, que foram minimizadas pelas ponderações utilizadas. Entretanto, os vícios podem não ter sido corrigidos, estando as estimativas sujeitas a revisão em estudos futuros.

No Brasil, o estudo longitudinal de saúde do adulto (Elsa, Brasil), que usou calculadoras distintas, calculou o risco cardiovascular em 10 anos em 6,9% e 7,6%.⁴² Essas diferentes classificações apontam a necessidade de explorar em próximos estudos outras classificações de risco cardiovascular, incluindo nos escores outros fatores de risco como: obesidade abdominal, alimentação inadequada, inatividade física.^{21,49}

As calculadoras de risco cardiovascular têm sido amplamente utilizadas para identificar populações em risco e que devam ser alvo de medidas de promoção, prevenção e tratamento. Os protocolos

podem variar conforme o consenso dos especialistas, mas em todos eles se recomendam medidas de alimentação saudável, incluindo consumo de frutas e hortaliças, redução de sal, gordura e açúcar, cessar o tabagismo, incluindo abordagens de aconselhamento e/ou medicamentosa, conforme o caso, reduzir o uso de álcool, atividade física, abordagem para obesidade e excesso de pesos, tratamento não medicamentoso combinado com medicamentoso para pacientes com hipertensão, diabetes, colesterol elevado e outras alterações, dependendo das características específicas.²¹ Essas abordagens devem ser monitoradas, definindo-se o alvo terapêutico e monitorando-se a evolução.

Conclusão

O estudo identifica o EGR em 10 anos na população adulta brasileira sendo estimado o risco de 8,7 % entre mulheres e 21,6% entre homens. Indivíduos com alto RCV requerem modificação mais agressiva nos fatores de risco.²¹ O EGR poderia ser usado ainda para monitorar os progressos de pacientes em tratamento e melhora em suas pontuações de risco. Esses dados apontam a necessidade de avançar em ações preventivas, principalmente dirigir estratégias populacionais em busca de populações de alto risco, que em geral incluem abordagens medicamentosas e não medicamentosas.

Referências

1. World Health Organization. (WHO) Cardiovascular diseases: Key facts. [Cited in 2019 Nov 29]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases(cvds))
2. World Health Organization. (WHO). Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. Geneva;2013. [Cited in 2020 Dec 12] Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf;jsessionid=7D8D7B3F7DA6CDB169FB625F0F71BBCA?sequence=1.
3. World Health Organization. (WHO). Global Health Estimates 2016: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva; 2018.[Cited in 2020 Dec 12] Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
4. Malta DC, Santos NB, Perillo RD, Szwarcwald CL. Prevalence of high blood pressure measured in the Brazilian population, National Health Survey, 2013. Sao Paulo Med J. 2016; 134(2):163-70. [Cited in 2020 Dec 12] Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S15163180201600200163&lng=en.
5. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares em Países de Língua Portuguesa: Dados do "Global Burden of Disease", 1990 a 2016. Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):500-11. [Citado em 2020 13 Jun] Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X20180006000500&lng=en.
6. Guimarães RM, Andrade SSCA, Machado EL, Bahia CA, Oliveira MM, Jacques FVL. Diferenças regionais na transição da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. Rev Panam Salud Publica. 2015; 37(2): 83-9.
7. Dawber, TR. The Framingham study. The epidemiologic of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA. 2003; 289(19):2560-72.
9. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. National cholesterol education program. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. NIH, 2002.
10. Jackson R, Barham P, Bills J, Birch T, McLennan L, MacMahon S, et al. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. BMJ. 1993; 307(6896):107-10.
11. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. BMJ. 2000; 320(7236): 709-710.
12. American Medical Association. Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-2497.
13. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds risk score. JAMA. 2007; 297:611-9.
14. D'Agostino S, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, for the CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA. 2001; 286:180-7.
15. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, Wu Z, Wang W, Sun J, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. JAMA. 2004; 291(21):2591-9.
16. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. J Epidemiol Community Health. 2003;57(8): 634-8.
17. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. Circulation. 2002;105(3):310-5.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Malta DC, Pinheiro PC, Teixeira RA, Machado IE, Santos FM, Ribeiro AL; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Malta DC, Pinheiro PC; Análise estatística: Pinheiro PC, Teixeira RA; Obtenção de financiamento: Malta DC.

Potencial Conflito de Interesses

Nenhum potencial conflito de interesses relevante para este artigo foi relatado.

Fontes de financiamento

Este estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde TED 148/2018.

Associação de Estudos

Este estudo não está associado a nenhum trabalho de tese ou dissertação.

Artigo Original

18. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, et al. Prediction of coronary events in a low incidence population: assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol*. 2005; 34(2):413-21.
19. Zhang XF, Attia J, D'Este C, Yu XH, Wu XG. A risk score predicted coronary heart disease and stroke in a Chinese cohort. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58(9):951-8.
20. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117(6):743-53.
21. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa FH, Saraiva JF, Oliveira GM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira para prevenção cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(Supl 2):1-63.
22. Lotufo P.O. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. *Rev. Med*. 2008; 87(4):232-7. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/59084>.
23. Cesena FHY, Laurinavicius AG, Valente VA, Conceição RD, Santos RD, Bittencourt MS. Estratificação de Risco Cardiovascular e Elegibilidade para Estatina com Base na Diretriz Brasileira vs. Norte-Americana para Manejo do Colesterol. *Arq. Bras. Cardiol*. 2017; 108(6):508-17. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2017000600508&lng=en.
24. Bittencourt MS, Staniak HL, Pereira AC, Santos IS, Duncan BB, Santos RD, et al. Implications of the New US Cholesterol Guidelines in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Clin Cardiol*. 2016; 39(4):215-22.
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Pesquisa Nacional de Saúde: 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro; 2014. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>.
26. Souza-Júnior PRB, Freitas MPS, Antonaci GA, Szwarcwald CL. Desenho da amostra da Pesquisa Nacional de Saúde. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2015; 24(2): 207-16. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S223796222015000200207&lng=en.
27. Szwarcwald CL, Malta DC, Pereira CA, Vieira MLFP, Conde WL, Souza Júnior PRB, et al. Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil: concepção e metodologia de aplicação. *Cien Saude Colet*. 2014; 19(2):333-42.
28. Szwarcwald CL, Malta DC, Souza Júnior PRB, Almeida WS, Damacena GN, Pereira CA, et al. Exames laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde: metodologia de amostragem, coleta e análise dos dados. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22(Supl 2): E190004.SUPL.2. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415790X2019000300402&lng=en.
29. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado ÍE, Silva AG, Bernal RTI, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2019; 22(Supl 2): E190006.SUPL.2. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415790X2019000300408&lng=en.
30. Malta DC, Szwarcwald CL, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Sá ACMGN, et al. Prevalência de colesterol total e frações alterados na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras. Epidemiol*. 2019; 22(Supl 2): E190005.SUPL.2. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415790X2019000300412&lng=en.
31. Malta DC, Santos NB, Perillo RD, Szwarcwald CL. Prevalence of high blood pressure measured in the Brazilian population, National Health Survey, 2013. *Sao Paulo Med. J*. 2016; 134(2):163-70. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151631802016000200163&lng=en.
32. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women - 2010 update. A guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(22):1243-62.
33. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE) Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Educação. Rio de Janeiro; 2017-2018.
34. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47.
35. Barreto SM, Passos VMA, Cardoso ARA, Lima-Costa MF. Quantifying the risk of coronary artery disease in a community: The Bambuí Project. *Arq. Bras. Cardiol*; 2003 Dec; 81(6):556-61.
36. Lima-Costa MF, Peixoto SV, Firmo JOA. Validade da hipertensão arterial auto-referida e seus determinantes (projeto Bambuí). *Rev. Saúde Pública*. 2004; 38(5):637-42. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102004000500004&lng=en.
37. Malta DC, Stopa SR, Szwarcwald CL, Gomes NL, Silva Júnior JB, Reis AAC. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015; 18(Supl 2):3-16. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415790X2015000600003&lng=en.
38. Malta DC, Moura L, Prado RR, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014; 23(4):599-608. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S223796222014000400599&lng=en.
39. Lessa Í, Magalhães L, Araújo MJ, Almeida FN, Aquino E, Oliveira MMC. Hipertensão arterial na população adulta de Salvador (BA) - Brasil. *Arq. Bras. Cardiol*. 2006; 87(6):747-56. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2006001900011&lng=en.
40. Barreto SM, Passos VMA, Firmo JOA, Guerra HL, Vidigal PG, Lima-Costa MFF. Hypertension and clustering of cardiovascular risk factors in a community in Southeast Brazil: the Bambuí Health and Ageing Study. *Arq. Bras. Cardiol*. 2001; 77(6):576-81. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2001001200008&lng=en.
41. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV, Ciorlia LA, Godoy MRP, Cordeiro JA, et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 91(1):31-5.
42. Molarius A, Berglund K, Eriksson C, Lambe M, Nordström E, Eriksson HG, et al. Socioeconomic conditions, lifestyle factors, and self-rated health among men and women in Sweden. *Eur J Public Health*. 2006; 17(2):125-33.
43. Barros MBA, Zanchetta LM, Moura EC, Malta DC. Auto-avaliação da saúde e fatores associados, Brasil, 2006. *Rev. Saúde Pública*. 2009; 43(Supl 2): 27-37. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102009000900005&lng=en.
44. Karlamangla AS, Merkin SS, Crimmins EM, Seeman TE. Socioeconomic and ethnic disparities in cardiovascular risk in the United States, 2001-2006. *Ann Epidemiol*. 2010; 20(8):617-28.
45. de Sousa AL, Camelo LV, Reis RC, Santos IS, Ribeiro AL, Giatti L, Barreto SM. Life course socioeconomic adversities and 10-year risk of cardiovascular disease: cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health Daye Rodrigues. *International Journal of Public Health*. 2017; 62(2):281-92.
46. Harper S, Lynch J, Smith GD. Social determinants and the decline of cardiovascular diseases: understanding the links. *Annu Rev Public Health*. 2011; 32:39-69.
47. Camelo LV, Giatti L, Chor D, Griep RH, Benseñor IM, Santos IS, Kawachi I, Barreto SM (2015) Associations of life course socioeconomic position and job stress with carotid intima-media thickness. *The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil)*. *Soc Sci Med*. 2015; 141:91-9.
48. Gonçalves RPF, Haikal DSA, Freitas MIF, Machado ÍE, Malta DC. Diagnóstico médico autorreferido de doença cardíaca e fatores de risco associados: Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2019; 22(Supl 2): E190016.SUPL.2.
49. Bittencourt MS, Staniak HL, Pereira AC, Santos IS, Duncan BB, Santos RD, et al. Implications of the new US cholesterol guidelines in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Clin Cardiol*. 2016; 39(4): 215-22.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

“Conheça o seu Inimigo e a si Mesmo”. Risco Cardiovascular na Pesquisa Nacional de Saúde

“*Know the Enemy and Know Yourself*”. Cardiovascular Risk in the National Health Survey

Itamar S. Santos¹ 

Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Estimativas do Risco Cardiovascular em Dez Anos na População Brasileira: Um Estudo de Base Populacional

A Arte da Guerra, de Sun Tzu¹ é uma obra-prima sobre estratégia militar publicada há cerca de 2.500 anos. Em sua obra, Tzu afirma: “Se você conhece o inimigo e conhece a si mesmo, não precisa temer o resultado de cem batalhas.” Embora não sejamos generais do exército, os ensinamentos de Tzu também podem ser úteis na ciência cardiovascular. Eles reforçam a necessidade de compreender o quadro atual da epidemiologia cardiovascular em nossa sociedade e como ela evolui, como uma arma primária para determinar como os recursos e esforços podem ser aplicados de forma mais eficiente.

As doenças cardiovasculares continuam sendo uma das principais causas mundiais de morte e incapacidade. Embora as pesquisas nas últimas décadas tenham melhorado consideravelmente nosso conhecimento sobre os principais fatores da epidemiologia das doenças cardiovasculares, as altas taxas de morbimortalidade cardiovascular geram um quadro muito heterogêneo ao redor do mundo.² No nosso país, por exemplo, nas últimas décadas, observamos uma queda acentuada do tabagismo em todos os estados brasileiros.³ Entretanto, também observamos tendências crescentes para outros fatores de risco como diabetes⁴ e outras alterações metabólicas relacionadas à obesidade,⁵ assim como o envelhecimento da população, produzindo impactos mistos nas taxas de morbimortalidade cardiovascular.

Em artigos publicados recentemente nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, tem-se dado visibilidade ao risco cardiovascular em populações específicas em nosso país. Silva et al.,⁶ estudaram 71 indivíduos com HIV (população de alto risco cardiovascular em comparação à população geral⁷) em Minas Gerais. Os participantes desse estudo tinham idade média de 47,2 anos e 53% eram homens. Verificou-

se que mais de um quarto desses participantes tinha >20% de probabilidade de eventos cardiovasculares em 10 anos. Oliveira et al.,⁸ estudaram 11 pacientes consecutivos do sexo masculino com psoríase (um distúrbio inflamatório também associado a risco cardiovascular aumentado⁹) e 33 controles pareados por idade e observaram níveis significativamente mais elevados de colesterol total, colesterol LDL e proteína C reativa e uma tendência de aumento na frequência de diagnóstico de tabagismo e hipertensão em indivíduos com psoríase em comparação com controles.

Na edição atual dos Arquivos, Malta et al.,¹⁰ analisaram dados da Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2013, com subseqüentes avaliações laboratoriais realizadas em 2014 e 2015. É importante frisar que esta é uma contribuição necessária para o campo. Em primeiro lugar, a metodologia adotada mostra o “panorama” do risco cardiovascular em nosso país, com uma amostra grande e representativa. Em segundo lugar, os autores apresentam informações detalhadas sobre as distribuições dos escores de risco de Framingham de acordo com características sociodemográficas de nosso país, usando ferramentas estatísticas adequadas para evitar os vieses de seleção. Por fim, o acréscimo da aferição da pressão arterial e medições laboratoriais para uma subamostra da Pesquisa Nacional de Saúde reduz consideravelmente o impacto do subdiagnóstico nos resultados. Dentre seus principais resultados, os autores estimam que 5,8% das mulheres e 21,6% dos homens em nosso país apresentam risco elevado (>20%) de eventos cardiovasculares em 10 anos.

Mais avanços são certamente necessários neste campo. Um ponto importante é que não está claro até que ponto o clássico escore de risco de Framingham é adequado para identificação de risco na população brasileira. É interessante notar que a Diretriz da ACC/AHA de 2013 sobre a Avaliação de Risco Cardiovascular¹¹ identificou a necessidade de critérios de pontuação específicos para cada raça. Seus autores descrevem diferentes equações para brancos e afro-americanos e reconhecem as limitações de aplicar os mesmos cálculos para outros grupos étnicos. Pode ser que nossas estimativas de risco cardiovascular serão ainda mais precisas à medida que mais informações “locais” sejam disponibilizadas a partir de estudos de coorte de longo prazo no Brasil.¹² Avanços nas pesquisas de epidemiologia cardiovascular nos permitirão conhecer o inimigo, nos conhecer e vencer mais batalhas.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Epidemiologia; Fatores de Risco; Obesidade; Envelhecimento.

Correspondência: Itamar Santos •

Av. Prof. Lineu Prestes, 2565. CEP 05508-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: itamarss@usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210105>

Referências

1. Tzu, S. Sun Tzu's The art of war. Translation by Lionel Giles. Tokyo: Tuttle Publishing; 2016. ISBN 978-0-8048-4820-6.
2. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-41.
3. Malta DC, Flor LS, Machado Í, Felisbino-Mendes MS, Brant LCC, Ribeiro ALP, et al. Trends in prevalence and mortality burden attributable to smoking, Brazil and federated units, 1990 and 2017. *Popul Health Metr* 2020;18(Suppl 1):24.
4. Telo G, Cureau FV, Souza MS, Andrade TS, Copês F, Schaan BD. Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8(1):65.
5. Gomes DCK, Sichieri R, Junior EV, Boccolini CS, de Moura Souza A, Cunha DB. Trends in obesity prevalence among Brazilian adults from 2002 to 2013 by educational level. *BMC Public Health* 2019;19(1):965.
6. Silva AG, Paulo RV, Silva-Vergara ML. Subclinical Carotid Atherosclerosis and Reduced DAD Score for Cardiovascular Risk Stratification in HIV-Positive Patients. *Arq Bras Cardiol* 2020;114(1):68-75.
7. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alan S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2018; 138(11):1100-12.
8. Oliveira AN, Simões MM, Simões R, Malachias MVB, Rezende BA. Cardiovascular Risk in Psoriasis Patients: Clinical, Functional and Morphological Parameters. *Arq Bras Cardiol* 2019;113(2):242-9.
9. Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther* 2020; 37(5):2017-33.
10. Malta DC, Pinheiro PC, Teixeira RA, Machado IE, Santos FM, Ribeiro ALP. Cardiovascular Risk Estimates in Ten Years in the Brazilian Population, a Population-Based Study. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):423-431.
11. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
12. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):68-75.



Reabilitação Cardíaca Baseada em Exercícios Fortemente Relacionada com Redução do Volume Plaquetário Médio

Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Has a Strong Relationship with Mean Platelet Volume Reduction

İsmet Durmuş,¹ Ezgi Kalaycıoğlu,¹ Mustafa Çetin,² Hanife Baykal Şahin¹, Tuncay Kırış³

University of Health Sciences Turkey, Ahi Evren Chest and Cardiovascular Surgery Education and Research Hospital,¹ Trabzon - Turquia

Recep Tayyip Erdogan University,² Faculty of Medicine, Rize - Turquia

zmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department of Cardiology,³ İzmir - Turquia

Resumo

Fundamento: O volume plaquetário médio (VPM), uma medida simples de ativação plaquetária, tornou-se recentemente um tópico interessante no campo da pesquisa cardiovascular. A reabilitação cardíaca (RC) baseada em exercícios é uma intervenção abrangente que diminui a morbidade-mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Estudos sobre os efeitos do exercício físico na ativação plaquetária têm produzido resultados conflitantes.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi determinar o efeito de um programa de RC baseado em exercícios sobre o VPM em pacientes com DAC estável.

Métodos: A amostra foi composta por 300 pacientes consecutivos com DAC estável. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo RC (n = 97) e grupo não RC (n = 203). Foi feito um hemograma. As medidas de correlação ponto-bisserial foram tiradas para mostrar a correlação entre a alteração do VPM e a RC. Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: A diminuição do VPM foi maior no grupo CR do que no grupo não CR [(-1,10 (-1,40-(-0,90)) vs. (-0,10 (-2,00-0,00)); $p < 0,001$]. Δ VPM teve correlação positiva com Δ neutrófilos ($r = 0,326$, $p < 0,001$), Δ TG ($r = 0,439$, $p < 0,001$), Δ LDL-c ($r = 0,478$, $p < 0,001$), Δ GB ($r = 0,412$, $p < 0,001$) e Δ PCR ($r = 0,572$, $p < 0,001$). Foi encontrada uma correlação significativa entre Δ VPM% e CR ($r = 0,750$, $p < 0,001$).

Conclusões: Pudemos mostrar que a RC baseada em exercícios tem forte relação com a redução do VPM em pacientes com DAC. Consideramos que a diminuição da ativação plaquetária com RC baseada em exercícios pode desempenhar um papel importante na redução do risco trombótico em pacientes com DAC estável. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):434-440)

Palavras-chave: Reabilitação Cardíaca; Exercício; Atividade Física; Volume Plaquetário Médio; Plaquetas; Doença da Artéria Coronariana; Prognóstico; Ecocardiografia/métodos.

Abstract

Background: Mean platelet volume (MPV), which is a simple measure of platelet activation, has recently become an interesting topic in cardiovascular research. Exercise-based cardiac rehabilitation (CR) is a comprehensive intervention that decreases mortality-morbidity in patients with coronary artery disease (CAD). Studies on the effects of exercise on platelet activation have yielded conflicting results.

Objective: The purpose of this study was to determine the effect of an exercise-based CR programs on MPV in patients with stable CAD.

Methods: The sample was composed of 300 consecutive stable CAD patients. The patients were divided into two groups: CR group (n = 97) and non-CR group (n = 203). Blood analysis was performed. Point-Biserial correlation measures were performed to show correlation between MPV change and CR. A p value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results: The decrease in MPV was greater in the CR group than in the non-CR group [(-1.10(-1.40-(-0.90)) vs. (-0.10 (-2.00-0.00)); $p < 0.001$]. Δ MPV had a positive correlation with Δ neutrophil ($r = 0.326$, $p < 0.001$), Δ TG ($r = 0.439$, $p < 0.001$), Δ LDL-c ($r = 0.478$, $p < 0.001$), Δ WBC ($r = 0.412$, $p < 0.001$), and Δ CRP ($r = 0.572$, $p < 0.001$). A significant correlation was found between Δ MPV% and CR ($r = 0.750$, $p < 0.001$).

Conclusions: We were able to show that exercise-based CR has a strong relationship with MPV reduction in patients with CAD. We consider that decreased platelet activation with exercise-based CR might play an important role in reducing thrombotic risk in patients with stable CAD. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):434-440)

Keywords: Cardiac, Rehabilitation; Exercise; Physical, Activity; Mean Platelet Volume; Blood Platelets; Coronary artery Disease; Echocardiography/methods

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Ezgi Kalaycıoğlu •

University of Health Sciences Ahi Evren Chest and Cardiovascular Surgery Education and Research Hospital, Department of Cardiology, Trabzon,

Turquia - cardiology - Soguksu Mahallesi, Çamlık Caddesi Trabzon Lütfe Şahin 61040

E-mail: ezgikalay@gmail.com

Artigo recebido em 31/07/2019, revisado em 21/11/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190514>

Introdução

A doença cardiovascular (CV) é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade e continua sendo uma grande preocupação, apesar da melhora dos resultados clínicos com o tratamento baseado em evidências.^{1,2} As plaquetas são essenciais para a hemostasia primária e reparo do endotélio, mas também desempenham um papel fundamental na patogênese da aterosclerose e trombose arterial.¹ A ativação plaquetária está associada a eventos cardiovasculares.³ O monitoramento da função das plaquetas pode ajudar na avaliação do prognóstico de pacientes com doença arterial coronariana (DAC).⁴

No entanto, como o teste de função plaquetária é demorado, caro e tecnicamente desafiador, não é amplamente utilizado.⁴ Em comparação com plaquetas menores, as plaquetas maiores contêm grânulos densos, expressam mais receptores de adesão e induzem maior atividade trombótica, podendo ser um reflexo do grau de ativação plaquetária.⁵ O volume plaquetário médio (VPM) é um parâmetro importante de identificação do tamanho das plaquetas que foi proposto como indicador da reatividade plaquetária e é normalmente determinado por analisadores de contagem completa a um custo relativamente baixo.⁶ Níveis elevados de VPM têm sido associados a DAC, infarto do miocárdio, doença arterial periférica, doença cerebrovascular e desfecho desfavorável.⁷

A reabilitação cardíaca (CR) baseada em exercícios é uma intervenção abrangente que inclui treinamento físico supervisionado, gerenciamento de fatores de risco, orientação do paciente e aconselhamento psicossocial.⁸ A CR tem se mostrado eficaz na melhora de sintomas isquêmicos de esforço, tolerância ao exercício e fatores de risco coronariano em pacientes com DAC. Além disso, demonstrou reduzir a mortalidade por todas as causas e por eventos cardiovasculares em 20% a 32% entre os pacientes com DAC.⁹

Estudos sobre os efeitos do exercício na ativação plaquetária têm produzido resultados conflitantes.² O objetivo deste estudo foi determinar o efeito de um programa de RC baseado em exercícios no VPM em pacientes com DAC estável.

Métodos

População do estudo

O tamanho da amostra foi determinado com poder de 80% e margem de erro de 5% após avaliação preliminar de 5 a 10 casos. O estudo incluiu 300 pacientes ambulatoriais consecutivos que foram submetidos a angiografia coronária (CAG) nos seis meses anteriores devido a angina de peito estável e >50% de estenose detectada em pelo menos uma artéria coronária, ou tinham histórico de intervenção coronária percutânea (ICP)/cirurgia coronária de revascularização do miocárdio (CRM), e foi encaminhado para um programa de RC de fase III. O grupo não RC foi composto por 97 pacientes que não concordaram em participar do programa de reabilitação. Foram excluídos

pacientes com doenças imunológicas ou inflamatórias, doenças hematológicas, sepse, infecções locais ou sistêmicas ativas, doença renal crônica (eTFG <30ml/min/1,73m²), idade ≤18 e >80, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <40%, ou com história de malignidade.

Os tratamentos dos pacientes foram otimizados antes da participação, e nenhum deles teve alterações na medicação durante o estudo.

Foi realizado o hemograma nos pacientes incluídos no grupo RC um dia antes do início do programa e um dia após o término do programa (que durou seis semanas), após jejum de 12 horas. Por outro lado, nos pacientes que não foram incluídos no programa, foi coletado sangue para hemograma no momento de inclusão no estudo e seis semanas depois, em jejum de 12 horas. Todas as amostras foram obtidas em tubos padronizados de ácido etilendiamino tetraacético (EDTA). O hemograma foi medido em analisador hematológico automatizado Advia 2120 (Siemens). Glicose em jejum, colesterol LDL (LDC-c), triglicerídeos (TG), colesterol HDL (HDL-c), glóbulos brancos (GB), proteína C reativa (PCR), creatinina e hemoglobina foram medidos. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso (kg)/altura (m²).

O cálculo do escore de Gensini foi iniciado atribuindo-se um escore de gravidade para cada estenose coronária: 1 ponto para estreitamento ≤25%, 2 pontos para estreitamento de 26 a 50%, 4 pontos para estreitamento de 51 a 75%, 8 pontos para estreitamento de 76 a 90% estreitamento, 16 pontos para estreitamento de 91 a 99% e 32 pontos para oclusão total. A partir daí, cada pontuação de lesão foi multiplicada por um fator que leva em consideração a importância da posição da lesão na circulação coronária (5 para o tronco da coronária esquerda, 2,5 para o segmento proximal da coronária descendente anterior esquerda, 2,5 para a proximal segmento da artéria circunflexa, 1,5 para o segmento médio da artéria coronária descendente anterior esquerda, 1,0 para a artéria coronária direita, o segmento distal da artéria coronária descendente anterior esquerda, a artéria pósterolateral e a artéria marginal obtusa, e 0,5 para outros segmentos). Finalmente, o escore de Gensini foi calculado pela soma das pontuações dos segmentos coronários individuais.¹⁰

O Ecocardiograma foi feito com base nas diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia. O volume diastólico final (VDF) e o volume sistólico final (VSF) do ventrículo esquerdo (VE) foram calculados a partir da visualização do corte apical de duas e quatro câmaras usando o método de Simpson modificado. A FEVE foi calculada como FEVE=(VDF-VSF)/VSF×100.

O estudo foi realizado nos termos da Declaração de Helsinque e com a aprovação do conselho de ética local.

Programa de RC

Um teste incremental em cicloergômetro foi aplicado antes do programa de RC em pacientes do grupo RC, para determinar a capacidade de exercício. Durante o teste, o objetivo era atingir a frequência cardíaca máxima esperada de acordo com a idade (220 menos a idade). As indicações

para encerrar o teste de esforço foram: desvio do segmento ST, angina moderada a grave, queda na pressão arterial sistólica >10 mmHg (persistentemente abaixo da linha de base), apesar de um aumento na carga de esforço, resposta hipertensiva (pressão arterial sistólica >250 mmHg e/ou pressão arterial diastólica >115 mmHg), sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, ataxia, tontura ou quase síncope), fadiga, falta de ar, respiração ofegante, câibras nas pernas ou claudicação. Após descanso de dois minutos, a carga de esforço foi aumentada em 25W a cada dois minutos. A frequência cardíaca e a pressão arterial foram monitoradas durante todo o teste. A carga máxima foi determinada pela capacidade máxima de exercício.

O programa de RC foi realizado com a supervisão de uma equipe multidisciplinar, incluindo um cardiologista, um fisioterapeuta experiente como coordenador e um especialista em fisioterapia e reabilitação como diretor médico. O programa foi realizado no centro de reabilitação cardíaca do nosso hospital de cardiologia e cirurgia cardiovascular.

O programa de RC consiste em exercícios aeróbicos e exercícios de relaxamento. Com base no resultado do teste ergométrico, a prescrição do exercício foi agendada individualmente. Os pacientes permaneceram no programa cinco dias por semana, por um total de seis semanas. Todos os pacientes do grupo RC concluíram o programa. Cada sessão durava 30 minutos, incluindo o aquecimento de cinco minutos e o relaxamento final de cinco minutos. A intensidade do exercício aeróbio foi prescrita de acordo com a capacidade de exercício de cada indivíduo.

A intensidade começou em 40-50% da reserva de frequência cardíaca máxima e gradualmente aumentou para 70-85% da reserva de frequência cardíaca máxima. A reserva de frequência cardíaca foi avaliada pela fórmula de Karvonen ($FC_{treino} = (FC_{máx} - FC_{repouso}) \times \text{Intensidade do exercício} + FC_{repouso}$).¹¹ FC_{treino} sendo a frequência cardíaca durante o exercício aeróbio, $FC_{máx}$ a frequência cardíaca máxima alcançada no teste de cicloergômetro, e $FC_{repouso}$ a frequência cardíaca em repouso. A Escala de Taxa de Percepção de Esforço (RPE, *Rate of Perceived Exertion*) de Borg foi usada, e os pacientes se exercitaram com RPE de 13-15. Os pacientes foram monitorados continuamente por eletrocardiografia (ECG) com um transmissor de ECG de 1 canal (Custo med, Ottobrunn, Alemanha) e as medições de pressão arterial sistólica/diastólica eram realizadas automaticamente a cada cinco minutos por meio de um sistema de software (Custo med, Ottobrunn, Alemanha). Durante o estudo, os pacientes também foram encaminhados a um psicólogo, um nutricionista e uma clínica para parar de fumar.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software estatístico SPSS (versão 21.0, SPSS, Chicago, IL, EUA). Variáveis contínuas são apresentadas em média e desvio-padrão. Variáveis categóricas são apresentadas como números e porcentagens. As variáveis foram comparadas usando o teste t de Student bicaudal para variáveis contínuas

de distribuição normal ou o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas de distribuição não normal. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para verificar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas, e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. O teste relacionado ou teste dos postos sinalizados de Wilcoxon foi usado para comparar as variáveis antes e depois da terapia. A correlação de Spearman foi realizada para examinar a relação entre as variáveis contínuas. Medidas de correlação ponto-biserial foram realizadas para mostrar a correlação entre as alterações do VPM e a RC. Valor de $p < 0,05$ foi adotado como estatisticamente significativo.

Resultados

A população do estudo (300 pacientes) foi dividida em dois grupos de acordo com seu ingresso no programa de RC. Duzentos e três pacientes participaram do programa de RC (grupo RC) e 97 pacientes, não (grupo não RC). Características demográficas e clínicas, bem como achados laboratoriais da população, estão listados na Tabela 1. Histórico de síndrome coronariana aguda, CRM e ICP foi semelhante nos dois grupos (Tabela 1).

A diminuição no VPM foi maior no grupo RC do que no grupo não RC [$(-1,10 (-1,40 - (-0,90))$ vs. $(-0,10 (-2,00 - 0,00))$ vs.; $p < 0,001$, Tabela 1]. A correlação entre Δ MPV e as variáveis é mostrada na Tabela 2. Conforme mostrado na Figura 1, o Δ MPV teve forte correlação positiva com a RC ($r = 0,750$, $p < 0,001$).

Discussão

Este estudo mostrou que a RC baseada em exercícios tem uma forte relação com a redução do VPM em pacientes com DAC.

Estudos sobre o efeito do exercício na ativação plaquetária têm produzido resultados conflitantes até o momento. Em concordância com nosso estudo, Yazici et al.⁷ relataram que uma mudança no estilo de vida que incluísse pelo menos 180 minutos/semana de atividades físicas de intensidade moderada diminuiu o VPM em pacientes pré-hipertensos. Além disso, Rauramaa et al.,¹² mostraram que o treinamento físico de intensidade baixa a moderada se associou à diminuição da agregação plaquetária. Contrário a esses resultados, também foi demonstrado que o teste ergométrico aumentou o VPM em pacientes com DAC.^{11,13} Além disso, há registros de que exercícios resistidos graduais aumentam o VPM.^{12,14}

O treinamento físico pode trazer efeitos benéficos às plaquetas por meio de diferentes mecanismos. Com o treinamento físico, o fluxo pulsátil na aorta aumenta, e isso pode induzir uma liberação aguda e suprarregulação de óxido nítrico (NO), que é um mediador potente dos efeitos antiplaquetários e supressão da reatividade plaquetária.^{7,15} Sabe-se que a RC aumenta o colesterol HDL, o que pode estimular a produção de plaquetas e, assim, diminuir a ativação plaquetária.⁹ Em nosso estudo, o colesterol Δ HDL foi correlacionado de forma independente com a diminuição do VPM.

Artigo Original

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos grupos RC e não-RC

Variáveis	Grupo não-RC (n=97)	Grupo RC (n=203)	Valor de p
Idade (anos)	57,9±7,4	56,2±7,8	0,072
Sexo (masc. %)	74(76,3%)	159(78,3%)	0,399
Hipertensão	82(84,5%)	184(90,6%)	0,088
Diabetes mellitus (n, %)	20(20,6%)	55(27,1%)	0,142
Fumante (n, %)	11(11,3%)	27(13,3%)	0,391
IMC (kg/m ²)	28,2±3,1	28,3±3,9	0,885
Histórico de ICP (n, %)	61(62,9%)	117(57,6%)	0,230
Histórico de SCA (n, %)	28(28,9%)	50(24,6%)	0,259
Histórico de CRM (n, %)	19(19,6%)	37(18,2%)	0,446
LVEF %	57,1±5,3	58,3±5,6	0,086
Gravidade da DAC			
1 vaso	35(36,1%)	89(44,1%)	
2 vasos	58(59,8%)	98(48,5%)	
>2 vasos	4(4,1%)	15(7,4%)	0,155
Score de Gensini	54,1±28	50,1±28,2	0,266
AAS (n, %)	95(97,9%)	200(98,5%)	0,745
Inibidores de P2Y12 (n, %)	60(61,5%)	115(56,6%)	0,493
Bloqueadores beta (n, %)	82(84,5%)	158(77,8%)	0,113
Bloqueadores dos canais de cálcio (n, %)	42(43,3%)	91(44,8%)	0,451
Inibidores RAAS (n, %)	80(82,5%)	165(81,3%)	0,469
Estatina (n, %)	92(94,8%)	197(97,5%)	0,377
Glicose plasmática em jejum (pré) (mg/dL)	102,6±27,1	106,2±33,7	0,307
Creatinina (pré) (mg/dL)	0,9±0,21	0,87±0,21	0,374
Hemoglobina (pré) (g/dL)	13,4±1,02	13,6±1,07	0,135
VPM (pré)	8,7±0,98	9,1±1,02	0,010
VPM (pós)	8,6±0,98	7,9±0,82	<0,001
ΔVPM *	-0,10 (-2,00-0,00)	-1,10(-1,40-[-0,90])	<0,001*
ΔVPM %*	-1,15 (-2,37-0,00)	-12,63(-14,46-[-10,11])	<0,001*
ΔLDL-c (mg/dL)*	-2,00 (-1,00-0,00)	-20,00 (-36,00-[-10,00])	<0,001*
ΔTG (mg/dL)*	-9,00 (-10,50-[-1,00])	-21,00 (-49,00-[-10,00])	<0,001*
ΔHDL-c (mg/dL)*	1,00 (0,00-1,00)	4,00 (3,00-6,00)	<0,001*
ΔGB (10 ³ /μ ³)*	0,10 (-0,25-0,30)	-0,70(-1,20-[-0,35])	<0,001*
ΔNeutrófilos (10 ³ /μ ³) *	-0,10 (-0,50-0,03)	-0,80 (-1,50-[-0,39])	<0,001*
ΔPCR (mg/dL) *	-0,10 (-0,10-0,10)	-0,80 (-1,80-[-0,40])	<0,001*

Dados apresentados como média ± desvio-padrão ou número de pacientes e porcentagem de pacientes. CR: reabilitação cardíaca; Δ: delta; IMC: índice de massa corporal; ICP: intervenção coronária percutânea; SCA: síndrome coronariana aguda; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DAC: doença arterial coronariana; AAS: ácido acetilsalicílico; RAAS: renina-angiotensina-aldosterona; VPM: volume plaquetário médio; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: Triglicerídeos; HDL: lipoproteína de alta densidade; GB: glóbulo branco; PCR: proteína C-reativa; pré: antes da RC.

*Comparação pelo teste U de Mann-Whitney em p<0,05. Os valores foram descritos como medianas com variação interquartil (percentis 25º e 75º).

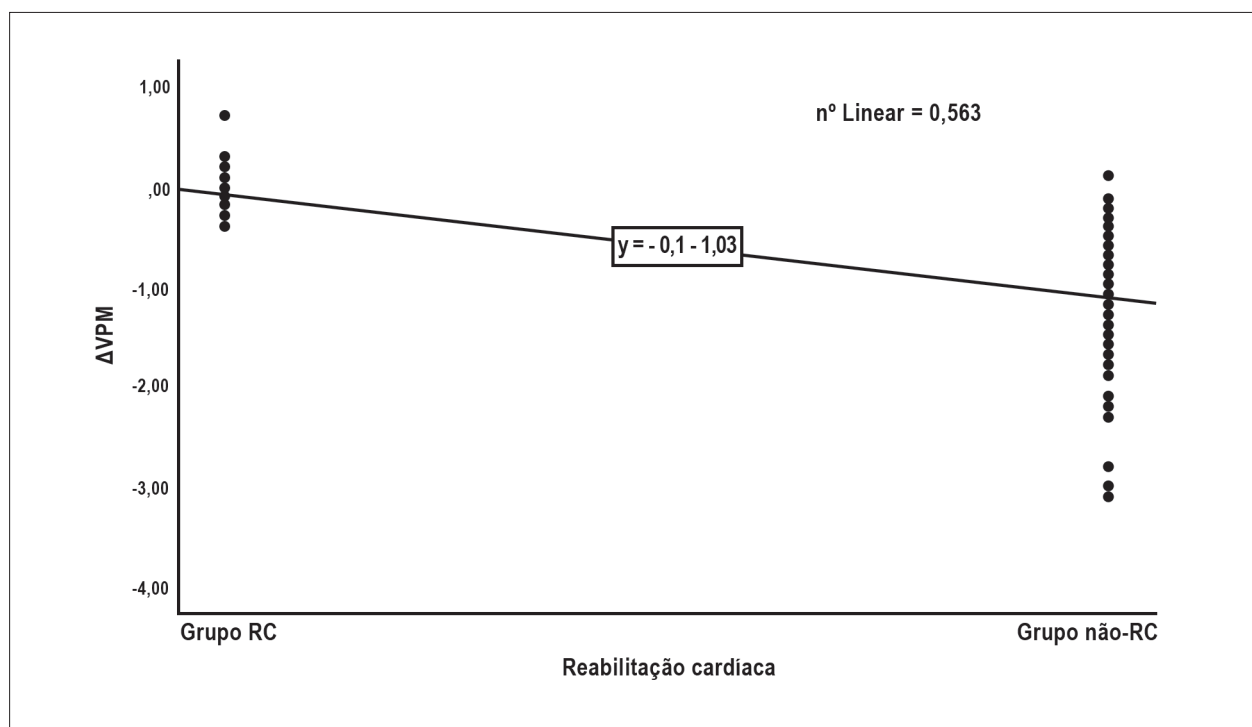
O VPM é reconhecido como um marcador inflamatório em doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, reumatológicas e gastroenterológicas.¹⁶ Recentemente, demonstrou-se que a presença de megacariócitos ativados na medula óssea se correlaciona com o aumento dos níveis circulantes de IL-6 em pacientes com aterosclerose.¹⁷

Pesquisas anteriores forneceram evidências de que um estilo de vida fisicamente ativo está associado a biomarcadores inflamatórios inferiores em todo o corpo, e as ações anti-inflamatórias do treinamento físico crônico são evidentes após 2 a 12 semanas de treinamento supervisionado.¹⁸ Em nosso estudo, demonstramos que ΔPCR foi um dos

Tabela 2 – Correlação entre Δ VPM e variáveis

	Δ VPM	
	r	valor de p
Δ Neutrófilos	0,326	<0,001
Δ LDL-c	0,478	<0,001
Δ GB	0,412	<0,001
Δ PCR	0,572	<0,001
Δ TG	0,439	<0,001
FEVE	-0,133	0,021
hemoglobina (pré)	-0,139	0,019
Glicose plasmática em jejum (pré)	-0,129	0,026
Δ HDL-c	-0,537	<0,001
RC	0,750	<0,001
Idade	0,034	0,563
IMC	-0,022	0,727

Δ : delta; VPM: volume plaquetário médio; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: Triglicerídeos; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HDL: lipoproteína de alta densidade; GB: glóbulo branco; PCR: proteína C-reativa; RC: reabilitação cardíaca; IMC: índice de massa corporal; pré: antes de CR.


Figura 1 - Correlação do Δ VPM com CR.

preditores independentes de Δ MPV. A redução do VPM após a RC pode ser explicada pelo efeito anti-inflamatório dos programas de RC baseados em exercícios.

As contradições nos resultados dos estudos podem ser explicadas por vários aspectos do exercício que afetam as funções das plaquetas, como diferentes intensidades de exercício, durações e vários níveis de aptidão dos

indivíduos.⁷ Está comprovado que o exercício intenso agudo aumenta as citocinas pró-inflamatórias plasmáticas.¹⁸ O VPM pode refletir as mudanças na estimulação plaquetária e no nível de produção de plaquetas.¹³ Um aumento no VPM após o exercício pode ser atribuído à liberação recente de plaquetas grandes jovens, particularmente do pool esplênico, para a circulação.⁷ Neste estudo, implementamos o programa de RC cinco dias por semana por um total de seis semanas com

Artigo Original

densidade gradativa crescente, de acordo com a capacidade de exercício de cada indivíduo.

A aterosclerose em si pode estimular megacariócitos da medula óssea, que se mostrou associada à síndrome coronariana aguda, por induzir consumo de plaquetas circulantes durante a aterogênese.¹⁷⁻¹⁹ Um dos mecanismos da RC baseada em exercícios potencialmente envolvido na redução de infarto e reinfarto do miocárdio pode estar relacionado com a redução do VPM.^{9,20}

As plaquetas reticuladas são maiores e possivelmente mais ativas do que as plaquetas não reticuladas.¹ Além disso, as reticuladas ou grandes exibem reatividade aumentada apesar da terapia antiplaquetária.^{21,22} Uma vez que foi demonstrado que o VPM alto é um fator de risco independente para infarto do miocárdio (IM) futuro e recorrente, estando associados à síndrome coronariana aguda ou a fatores de risco cardiovascular,^{1,19,23} levantou-se o questionamento sobre como diminuir o VPM.^{17,23} Embora tenha sido demonstrado anteriormente que o tratamento com estatinas diminui o VPM,²¹ em nosso estudo a maioria dos pacientes já estava em uso de estatinas, então nos ativemos ao efeito aditivo da RC na redução do VPM.

Limitações do estudo

O presente estudo teve algumas limitações. Primeiro, avaliamos o VPM apenas uma vez e não checamos as mudanças nele ao longo do tempo. Em segundo lugar, alguns medicamentos antiplaquetários podem afetar o tamanho das plaquetas.

Referências

1. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, Shitara J, Endo H, Doi S, et al. Mean platelet volume and long-term cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:108-12.
2. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1493-501.
3. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):148-56.
4. Jiang P, Song Y, Xu JJ, Wang HH, Jiang L, Zhao W, et al. Two-year prognostic value of mean platelet volume in patients with diabetes and stable coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Cardiol J*. 2019;26(2):138-46.
5. Jakubowski JA, Adler B, Thompson CB, Valeri CR, Deykin D. Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet aggregation and the release reaction. *J Lab Clin Med*. 1985;105(2):271-6.
6. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-6.
7. Yazici M, Kaya A, Kaya Y, Albayrak S, Cinemre H, Ozhan H. Life style modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelets*. 2009;20(1):58-63.
8. Kamakura T, Kawakami R, Nakanishi M, Ibuki M, Ohara T, Yanase M, et al. Efficacy of out-patient cardiac rehabilitation in low prognostic risk patients after acute myocardial infarction in primary intervention era. *Circ J*. 2011;75(2):315-21.
9. Sandesara PB, Lambert CT, Gordon NF, Fletcher GF, Franklin BA, Wenger NK, et al. Cardiac rehabilitation and risk reduction: time to "rebrand and reinvigorate." *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(4):389-95.
10. Avci A, Fidan S, Tabakçı MM, Toprak C, Alizade E, Acar E, Bayam E, Tellice M, Naser A, Kargin R. Association between the gensini score and carotid artery stenosis. *Korean Circ J*. 2016;46(5):639-45.
11. Karvonen M, Kentala K, Mustala O. The effects of training heart rate: a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1957;35(3):307-15.
12. Rauramaa R, Salonen JT, Seppänen K, Salonen R, Venäläinen JM, Ihanainen M, et al. Inhibition of platelet aggregability by moderate-intensity physical exercise: a randomized clinical trial in overweight men. *Circulation*. 1986;74(5):939-44.
13. Yılmaz MB, Sarıcam E, Biyikoglu SF, Guray Y, Guray U, Sasmaz H, et al. Mean platelet volume and exercise stress test. *J Thromb Thrombolysis*. 2004;17(2):115-20.
14. Ahmadizad S, El-Sayed MS. The effects of graded resistance exercise on platelet aggregation and activation. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(6):1026-32.
15. Joyner MJ. Effect of exercise on arterial compliance. *Circulation*. 2000;102(11):1214-5.
16. Lalosevic MS, Markovic AP, Stankovic S, Stojkovic M, Dimitrijevic I, Vujacic IR, et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer. *Dis Markers*. 2019 Jan 17;2019:6036979.

Conclusão

Este estudo mostrou que a RC baseada em exercícios tem forte relação com a redução do VPM em pacientes com DAC. Consideramos que a diminuição da ativação plaquetária com RC baseada em exercícios pode desempenhar um papel importante na redução do risco trombótico em pacientes com DAC estável.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Durmuş I, Kalaycıoğlu E, Şahin HB; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Çetin M; Redação do manuscrito: Şahin HB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Durmuş I, Kalaycıoğlu E, Çetin M, Kırış T.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

17. Yetkin E. Mean platelet volume not so far from being a routine diagnostic and prognostic measurement. *Thromb Haemost.* 2008;100(1):3-4.
18. Flynn MG, McFarlin BK, Markofski MM. The anti-inflammatory actions of exercise training. *Am J Lifestyle Med.* 2007;1(3):220-35.
19. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:9213074.
20. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, et al. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1689-1700.
21. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, DeLao T, Bergeron AL, Dong JF, et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):490-6.
22. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikian M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(9):743-9.
23. Sivri N, Tekin G, Yalta K, Aksoy Y, Senen K, Yetkin E. Statins decrease mean platelet volume irrespective of cholesterol lowering effect. *Kardiol Pol.* 2013;71(10):1042-7.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Redução na Ativação Plaquetária: Um Potencial Efeito Benéfico do Exercício Regular na Doença Arterial Coronariana

Reduction in Platelet Activation: A Potential Mechanistic Link between Regular Exercise and Its Benefits for Coronary Artery Disease

Christina Grüne de Souza e Silva¹ 

Clínica de Medicina do Exercício – CLINIMEX,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Reabilitação Cardíaca Baseada em Exercícios Fortemente Relacionada com Redução do Volume Plaquetário Médio

A reabilitação cardíaca baseada em exercício (RCBE) leva a reduções significativas na mortalidade e no risco de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com doença arterial coronariana (DAC).^{1,2} Como resultado, a RCBE é atualmente uma intervenção Classe 1A para prevenção secundária em DAC.³ Entretanto, apesar de esforços consideráveis em pesquisa nas últimas décadas, os mecanismos multidimensionais associados aos efeitos cardioprotetores do exercício físico regular ainda não estão totalmente elucidados.⁴

Por outro lado, o aumento da atividade plaquetária tem sido cada vez mais reconhecido como um elemento-chave na patogênese e progressão da aterosclerose. Através da liberação de citocinas e quimiocinas, as plaquetas ativadas realizam a função de mediadoras do recrutamento de leucócitos para o endotélio vascular, favorecendo não apenas a ruptura da placa e trombose, mas também contribuindo para as etapas iniciais da aterosclerose e para os estágios subsequentes da progressão da placa aterosclerótica.⁵

Portanto, um interesse especial foi despertado em relação ao papel do exercício físico na função plaquetária, e resultados conflitantes foram observados. Embora sessões agudas de exercícios extenuantes pareçam aumentar a ativação plaquetária e, portanto, aumentar o risco de eventos trombóticos, a prática regular de exercício físico demonstrou diminuir a adesão e agregação plaquetária, possivelmente contribuindo para a redução do risco aterotrombótico observada em indivíduos fisicamente ativos.^{6,7}

Para avançar no conhecimento sobre esse assunto, na edição atual dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Durmuş et al.⁸ relatam os efeitos de um programa de RCBE na ativação plaquetária em pacientes com DAC estável. O volume plaquetário médio (VPM) foi avaliado no início do estudo e após seis semanas, e os valores basal e final foram comparados de acordo com a participação no programa

de RCBE. Os autores observaram que, enquanto os não participantes exibiram uma redução não significativa do VPM (8,7 vs. 8,6 fL), uma redução de 13% no VPM foi vista nos participantes que completaram o programa de RCBE (9,1 vs. 7,9 fL) ($p < 0,01$). Além disso, foi observada uma forte correlação positiva entre a variação do VPM e a participação na RCBE ($r = 0,75$). Portanto, os autores concluíram que essa diminuição no VPM observada com a participação na RCBE pode desempenhar um papel importante na redução do risco trombótico em pacientes com DAC estável.

Esses resultados significativos encontrados por Durmuş et al.⁸ entretanto, requerem alguma cautela. O tamanho das plaquetas, quando medido pelo VPM, demonstrou ser um marcador da função plaquetária e foi positivamente associado aos indicadores de atividade plaquetária.⁹ Portanto, o VPM é considerado uma ferramenta valiosa para a avaliação da ativação das plaquetas. No entanto, a análise e interpretação do VPM não é simples. Uma série de variáveis pré-analíticas e analíticas, incluindo o tempo entre a coleta de sangue e a análise e a temperatura de armazenamento da amostra, são conhecidas por afetar significativamente as medidas do VPM e, como tal, representam desvantagens importantes ao usar o VPM como uma medida indireta da atividade plaquetária.¹⁰ Portanto, mais estudos utilizando marcadores padronizados e mais confiáveis de ativação plaquetária devem ser realizados para superar essas questões metodológicas e confirmar os resultados relatados.

Em conclusão, o estudo conduzido por Durmuş et al.⁸ abre um novo caminho para pesquisas futuras com o objetivo de expandir nossa compreensão sobre o efeito da prática de exercício físico regular no comportamento funcional das plaquetas e o potencial mecanismo protetor induzido pelo exercício em pacientes com DAC que participam de programas de RCBE.

Palavras-chave

Doença de Artéria Coronariana; Doenças Cardiovasculares; Exercício; Atividade Física; Reabilitação; Plaquetas.

Correspondência: Christina Grüne de Souza e Silva •

Rua Siqueira Campos 93. CEP 22031-072, Copacabana, RJ – Brasil
E-mail: christina.g.dss@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201198>

Referências

1. Kachur S, Chongthammakun V, Lavie CJ, De Schutter A, Arena R, Milani RV, et al. Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(1):103-14.
2. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162(4):571-84.e2.
3. Carvalho T, Milani M, Ferraz AS, Silveira ADD, Herdy AH, Hossri CAC, et al. Brazilian Cardiovascular Rehabilitation Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):943-87.
4. Winzer EB, Woitek F, Linke A. Physical Activity in the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007725.
5. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatelopoulos K, Stellos K. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine*. 2019;122:154157.
6. Hvas AM, Neergaard-Petersen S. Influence of Exercise on Platelet Function in Patients with Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(8):802-12.
7. van der Vorm LN, Huskens D, Kicken CH, Remijn JA, Roest M, de Laat B, et al. Effects of Repeated Bouts of Exercise on the Hemostatic System. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(8):710-22.
8. Durmuş I, Kalaycıoğlu K, Çetin M, Şahin HB, Kırış T. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Has a Strong Relationship with Mean Platelet Volume Reduction. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):434-440.
9. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamiska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:9213074.
10. Lancé MD, Sloep M, Henskens YM, Marcus MA. Mean platelet volume as a diagnostic marker for cardiovascular disease: drawbacks of preanalytical conditions and measuring techniques. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(6):561-8.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Efeitos da Terapia com Anti-TNF alfa na Pressão Arterial em Pacientes com Hipertensão Resistente: Um Estudo Piloto Randomizado, Duplo-Cego e Controlado por Placebo

Effects of Anti-TNF alpha Therapy on Blood Pressure in Resistant Hypertensive Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study

Ana Paula de Faria,¹ Alessandra M. V. Ritter,¹ Arthur Santa-Catharina,¹ Débora P. Souza,¹ Estephania P. Naseri,¹ Manoel B. Bertolo,¹ Mariana Rodrigues Pioli,¹ Caio C. Carvalho,² Rodrigo Modolo,¹ Heitor Moreno¹

Universidade Estadual de Campinas,¹ Campinas, SP - Brasil

Universidade de São Paulo,² Ribeirão Preto, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A citocina fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é elevada na hipertensão resistente (HAR), mas os efeitos dos inibidores de TNF- α nessa população ainda são desconhecidos.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi avaliar se uma única dose de infliximabe controlada por placebo reduz a pressão arterial (PA) de forma aguda em pacientes com HAR.

Métodos: Realizamos um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em que pacientes com HAR receberam infliximabe ou placebo. O desfecho primário foi a alteração dos níveis de PA média em relação ao basal imediatamente após a infusão, obtida por avaliação hemodinâmica não invasiva contínua, batimento a batimento. Os desfechos secundários incluíram alterações em medidas de PA central, ambulatorial e em consultório, na função endotelial, e nos biomarcadores inflamatórios após 7 dias. O nível de significância aceito foi $\alpha=0,05$.

Resultados: Foram incluídos dez portadores de HAR. O resultado do desfecho primário demonstrou uma redução aguda dos níveis de PA média (média das diferenças $\pm$ desvio padrão = $-6,3 \pm 7,2$ mmHg, $p=0,02$) em relação ao basal, após o uso de infliximabe, em comparação com o placebo. Os níveis de PA diastólica ($-4,9 \pm 5,5$ mmHg, $p=0,02$), mas não os níveis de PA sistólica ($-9,4 \pm 19,7$ mmHg, $p=0,16$), reduziram após a infusão de infliximabe. Não foram identificadas diferenças significativas nos demais parâmetros hemodinâmicos, nem nos resultados dos desfechos secundários, com exceção dos níveis de TNF- α , que aumentaram continuamente após o uso de infliximabe. Não foram relatados eventos adversos durante o protocolo.

Conclusões: Uma dose única de infliximabe reduziu os níveis de PA média e diastólica imediatamente após sua infusão, em comparação com placebo em HAR. A terapia com anti-TNF- α foi considerada segura e bem tolerada. Os resultados desse estudo prova de conceito são geradores de hipótese e precisam ser investigados em maior detalhe. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):443-451)

Palavras-chave: Hipertensão; Pressão Arterial; Infliximab/uso terapêutico; Ensaio Clínico Controlado Randomizado; Inflamação.

Abstract

Background: The cytokine tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is elevated in resistant hypertension (RH), but the effects of a TNF- α inhibitor in this population is unknown.

Objective: The aim of this trial was to evaluate whether a single dose of infliximab controlled by placebo acutely reduces blood pressure (BP) in RH subjects.

Methods: A double-blind, placebo-controlled, crossover trial was conducted, and randomized RH subjects received either infliximab or placebo. The primary endpoint was the change in mean BP levels relative to the baseline immediately after the infusion obtained by continuously beat-to-beat non-invasive hemodynamic assessment. Secondary endpoints included changes in office, ambulatory and central BP measurements; endothelial function; and inflammatory biomarkers after 7 days. The level of significance accepted was $\alpha=0.05$.

Correspondência: Ana Paula de Faria •

Laboratório de Farmacologia Cardiovascular. Edifício FCM 10, 1º andar. Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP). CEP: 13083-970. Campinas, SP-Brasil.

E-mail: ana.cabralfaria@gmail.com

Artigo recebido em 15/10/2019, revisado em 04/01/2020, aceito em 09/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.202190703>

Results: Ten RH subjects were enrolled. The primary endpoint analysis showed an acute decrease in mean BP values (mean of differences $\pm$ standard deviation = -6.3 ± 7.2 mmHg, $p=0.02$) from baseline, after the application of infliximab compared with placebo. Diastolic BP levels (-4.9 ± 5.5 mmHg, $p=0.02$), but not systolic BP levels (-9.4 ± 19.7 mmHg, $p=0.16$), lowered after infliximab infusion. No further significant differences were identified in either the other hemodynamic parameters or in secondary endpoints, except for TNF- α levels, which increased continuously after infliximab infusion. No adverse events were reported during the protocol.

Conclusions: A single-dose of infliximab decreased the mean and diastolic BP levels immediately after its infusion, when compared to the placebo. The anti-TNF- α therapy was found to be safe and well-tolerated. The results of this proof-of-concept are hypothesis-generating and need to be further investigated. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):443-451)

Keywords: Hypertension; Blood Pressure; Infliximab/therapeutic use; Randomized Controlled Trial; Inflammation.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

É sabido que a inflamação sistêmica de grau baixo é subjacente à fisiopatologia da hipertensão resistente (HAR) devido à falta de controle de pressão arterial (PA), juntamente com condições coexistentes, tais como obesidade, diabetes tipo 2 (DT2) e síndrome metabólica. Recentemente, nosso grupo de pesquisa explorou o papel das citocinas inflamatórias nessa população de alto risco. Um escore inflamatório alto, incluindo, entre outros, a citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), foi proposto a pacientes obesos com HAR em comparação com pacientes obesos com hipertensão controlada.¹ Além disso, altos níveis de TNF- α foi associado a danos vasculares nesses pacientes com HAR.²

Apesar da indicação do uso de inibidores de TNF- α ser bem estabelecida para o tratamento de algumas doenças autoimunes, estudos experimentais e clínicos demonstraram seu uso efetivo para condições relacionadas ao sistema cardiovascular (CV), tais como a prevenção da hipertensão,³ e a redução de lesão de órgãos-alvo (LOA).^{4,5} O infliximabe apresentou benefícios cardiovasculares como um agente neutralizador de TNF- α capaz de reduzir os níveis de PA sistólica (PAS) e o remodelamento cardíaco em ratos espontaneamente hipertensos.⁶

Como o processo inflamatório é parte da HAR e o TNF- α está implicado em disfunções cardiovasculares, o objetivo deste estudo piloto de prova de conceito foi avaliar se uma única dose do inibidor de TNF- α , infliximabe, controlada por placebo, reduz os níveis de PA em pacientes com HAR.

Métodos

Desenho do estudo

Com o uso de um desenho cruzado de intervenção, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, foram explorados os efeitos agudos do infliximabe, um inibidor de TNF- α , e seu comparador, placebo constituído de soro fisiológico, como uma terapia adicional ao tratamento padrão para a população com HAR. Um esquema de randomização em blocos foi criado utilizando-se um código gerado por computador. Os pacientes com HAR foram designados aleatoriamente, na inclusão, a receber ou (1) infusão de placebo seguida de infusão de infliximabe depois de um período de wash-out de 40 dias, ou (2) infliximabe seguido de placebo depois de um período de wash-out de 40 dias. Um farmacêutico alocou, de forma não cega, os voluntários do estudo e manteve consigo os códigos de tratamento até o encerramento do estudo. O enfermeiro que

preparou as infusões também o fez de forma não cega. Nenhum dos dois profissionais estava envolvido na coleta, análise ou interpretação dos dados. Um médico fez a inclusão de forma cega dos sujeitos no estudo. Os participantes, o médico avaliador e os pesquisadores que avaliaram os resultados permaneceram de forma cega após a designação das intervenções.

O estudo piloto foi de iniciativa do investigador, desenhado pelos investigadores e não houve apoio de nenhuma entidade comercial. Todos os autores garantiram que os dados e análises estivessem completos e acurados, e certificaram a aderência do estudo ao protocolo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (número de aprovação 710.449, CAAE 30811214.9.0000.5404, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas-FCM/UNICAMP, Brasil), e registrado no clinicaltrials.gov (NCT02743390). O estudo foi realizado de acordo com princípios éticos para pesquisas médicas em seres humanos da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsinki), e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos no estudo. Também foram seguidas as recomendações do documento *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).

População

Pacientes com diagnóstico confirmado de HAR foram recrutados de uma população pré-selecionada do Ambulatório Especializado em Hipertensão Resistente do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP, Campinas, Brasil). A HAR foi definida de acordo com a diretriz da *American Heart Association*.⁷ Foi realizado um diagnóstico preciso de HAR com um período de acompanhamento clínico de 6 meses para a triagem e a exclusão de causas secundárias de hipertensão [estenose de artéria renal (US-Doppler), feocromocitoma (metanefrinas urinárias e tomografia computadorizada), hiperaldoosteronismo primário (relação aldosterona-renina >20 ng dl⁻¹ por ng ml⁻¹ h⁻¹), síndrome de Cushing (cortisol e níveis de ACTH), apneia obstrutiva do sono (classificada como “alto risco” no questionário de Berlin)], e pseudoresistência (monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e contagem de comprimidos para excluir a hipertensão do jaleco branco e a não aderência à medicação, respectivamente).

Os critérios de exclusão foram doença cardíaca isquêmica sintomática, função renal comprometida, histórico de acidente vascular, infarto do miocárdio e doenças vasculares

Artigo Original

periféricas, diabetes tipo 1, gravidez, tabagismo, doenças autoimunes, ou contraindicação ao uso de infliximabe. Pacientes não qualificados para o estudo também incluíram os que tinham testes tuberculínicos positivos ou inativos (latentes) ou com radiografia torácica pósterio-anterior anormal - avaliada por radiologista e reumatologista especialista em infusão de TNF- α (EP).

Protocolo e avaliações do estudo

O protocolo foi realizado com os participantes recebendo uma única infusão de infliximabe (Remicade®, 100 mg, Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.) na dose de 3 mg/Kg, que foi primeiro reconstituída com 10 mL de água estéril para injeção e, em seguida, diluída com 250 mL de cloreto de sódio 0,9% estéril para injeção, de acordo com as instruções do fabricante; ou recebendo uma única infusão de placebo que consistia 250 mL de cloreto de sódio 0,9% estéril para injeção. Os pacientes receberam as infusões intravenosas em um período de 2 horas, com uma vazão de 125 mL/h. Não foi coadministrada nenhuma outra medicação. O cruzamento para o braço de tratamento seguinte (infusão de placebo ou infliximabe) foi feito depois de um período de wash-out de 40 dias.

As avaliações do estudo incluíam 3 etapas (avaliação no basal, imediatamente após a infusão, e 7 dias após a infusão). Na visita para avaliação do basal (antes das infusões - T0) foram avaliados indicadores antropométricos, as PA de consultório, central (análise de onda de pulso - AOP) e níveis de MAPA, e dilatação mediada por fluxo (DMF). Além disso, foram coletadas amostras de sangue para determinar biomarcadores adicionais. Os registros hemodinâmicos não invasivos contínuos batimento a batimento foram avaliados por 15 minutos no basal (T0) e imediatamente após (T1) em ambas as infusões. A PA de consultório e a coleta de sangue também foram examinadas imediatamente após ambas as infusões (T1). Para avaliar a resposta de curto prazo devido à meia-vida longa do infliximabe (aproximadamente 8 dias),⁸ 7 dias após as infusões (T2), as PA de consultório, central e MAPA, DMF e a coleta de sangue foram reavaliadas (Figura suplementar).

Depois das avaliações do ensaio, foi respeitado um período de wash-out de 40 dias. Em seguida, o tratamento foi trocado (o que significa que participantes que receberam a primeira infusão de soro fisiológico, depois do período de wash-out de 40 dias, receberam infusão de infliximabe; e os participantes que receberam a primeira infusão de infliximabe, depois do período de wash-out de 40 dias, receberam infusão de soro fisiológico), e as avaliações de ensaio foram repetidas. (Figura suplementar).

Nenhum dos participantes alterou sua medicação anti-hipertensiva durante o período do estudo. Todos os procedimentos iniciaram às 08:00, e os parâmetros foram avaliados após 8 horas de jejum noturno. Depois do protocolo, os pacientes ainda permaneceram sob observação por 1 hora antes de serem liberados. Os participantes foram instruídos a relatar os efeitos colaterais comuns do infliximabe ou qualquer outro evento adverso que eles experimentassem em qualquer momento durante o estudo.

Pressão arterial, função endotelial e avaliações bioquímicas

A PAS e a PA diastólica (PAD) de consultório foram avaliadas em 3 etapas do estudo - basal, imediatamente após a infusão, e 7 dias após a infusão (infliximabe e placebo) - por um profissional de saúde treinado, de acordo com as diretrizes europeias e brasileiras de hipertensão arterial. Utilizamos um esfigmomanômetro digital validado (HEM-907XL, OMRON Healthcare Inc., Bannockburn, IL, EUA). A PA ambulatorial foi medida em 2 etapas do estudo - basal e 7 dias após a infusão (infliximabe e placebo) - e foi realizada utilizando-se um monitor oscilométrico automático (Spacelabs90207, Spacelabs Inc, Redmon, WA). Os pacientes foram instruídos a manter suas atividades normais diárias e a registrar suas atividades de 24 horas em um diário pessoal.

A PAS e PAD, e a pressão de pulso foram avaliadas em 2 etapas do estudo - basal e 7 dias após a infusão (infliximabe e placebo) - e foram determinadas por AOP com o sistema Sphygmocor (Artcor, Sidney, Austrália).⁹ A onda de pulso foi obtida pelo método de tonometria de aplanção da artéria radial. O equipamento também fornece dados adicionais em relação à medição da rigidez arterial pelo índice de incremento (Alx), além do Alx corrigido para a frequência cardíaca de 75 bpm (Alx@75). O Alx é definido pela razão entre as ondas refletidas e de ejeção (onda de pulso que percorre as artérias carótida e femoral).

Os dados da avaliação hemodinâmica não invasiva contínua, batimento a batimento, foram avaliados em 2 etapas do estudo - basal e imediatamente após a infusão (infliximabe e placebo) - e foram obtidos utilizando-se o dispositivo Finometer® (Finapres Medical Systems; Amsterdam, Holanda) e o software Finometer® Beatscope Easy versão 02.10 (Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holanda). Um manguito de dimensões apropriadas foi colocado no terceiro ou quarto dedo da mão esquerda e o braço foi deixado em repouso sobre uma mesa, com o paciente sentado. Os níveis de PA sistólica (PAS em mmHg), diastólica (PAD em mmHg), e média (PAM em mm), débito cardíaco (DC em l/min), e resistência vascular periférica total (RVPT em dyn.s/cm⁻⁵) foram registrados durante 15 minutos antes de imediatamente após o protocolo de infusões. Para as análises, foram utilizadas as seções estáveis de registros (os 10 minutos iniciais dos registros foram excluídos das análises). O dispositivo Finometer® utiliza o método de fotopletimografia, e fornece medidas hemodinâmicas confiáveis conforme mostrado anteriormente.^{10,11}

A função endotelial foi avaliada em 2 etapas do estudo - basal e 7 dias após a infusão (infliximabe e placebo) - e foi determinada pelo método DMF, de acordo com as diretrizes atuais.^{12,13} Foi utilizado um transdutor vascular linear (7-12MHz, Toshiba Powervision 6000, Tóquio, Japão) sincronizado com sinal de eletrocardiograma (ECG) no protocolo. Os pacientes, em posição supina, em uma sala silenciosa e com ar-condicionado (22-24 °C), foram submetidos a oclusão da artéria braquial por cinco minutos, utilizando um esfigmomanômetro aneróide. O diâmetro da artéria braquial foi registrado antes e depois da compressão com manguito. A alteração do diâmetro da artéria braquial

foi expressa como uma porcentagem de alteração relativa ao diâmetro do vaso imediatamente antes da inflação do manguito. O exame da função vascular foi realizado por um único examinador experiente, de forma cega. O coeficiente de variação intraobservador foi de 1,6%.

Foram coletadas amostras de sangue para avaliação em 3 etapas do estudo – basal, imediatamente após a infusão, e 7 dias após a infusão (infliximabe e placebo) – dos níveis plasmáticos de nitrato/nitrito, biomarcadores inflamatórios, tais como o TNF- α , interleucinas-6 (IL-6) e -10 (IL-10), adiponectina, proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), e os hormônios cortisol e aldosterona. Para as medições de nitrato e nitrito, foi coletado plasma heparinizado e imediatamente misturado com uma solução padrão de nitrito diluída a 5:1 contendo 0.8M de ferricianeto e 1% de NP-40.¹⁴ As amostras foram desproteinizadas com metanol (1:1) e centrifugadas a 14.000 g por 5 min. Depois disso, foram injetados 300 μ l de sobrenadante na solução de triiodeto acidificada, que foi purgada com nitrogênio com um analisador de quimiluminescência em fase gasosa de óxido nítrico (ON) (Sievers Model 280i NO Analyzer, Boulder, CO, EUA). Biomarcadores inflamatórios e hormônios foram medidos em amostras de plasma coletada em EDTA e analisados pelo ensaio de imunoabsorção enzimática (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA), de acordo com as instruções do fabricante.

Desfechos primário e secundários

O desfecho primário foi a alteração aguda (de T0 a T1) dos níveis de PA média em relação ao basal imediatamente após a infusão, obtida por avaliação hemodinâmica não invasiva contínua, batimento a batimento.

Os desfechos secundários incluíram alterações em: (1) níveis de PA determinados em consultório em todos os momentos de avaliação do protocolo, pela MAPA e PA central depois de 7 dias; (2) função endotelial após 7 dias; e (3) biomarcadores inflamatórios em todos os momentos de avaliação do protocolo, depois da infusão de infliximabe em comparação com placebo. Todos os resultados secundários foram exploratórios, mas foram considerados relevantes para essa população devido à natureza do ensaio – prova de conceito piloto.

Análises estatísticas

Foi estimada uma amostra mínima de 10 pacientes com HAR para se detectar uma diferença clínica na PA média de 10 mmHg (desvio padrão de 10 mmHg) — entre infliximabe e placebo — com poder de 80% e erro tipo alfa de 0,05.

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão (DP), devido à distribuição normal avaliada pelo teste Kolmogorov–Smirnov. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens. O teste t de Student pareado foi aplicado para comparar os valores de delta (distribuição normal) entre o infliximabe e o placebo nos mesmos pacientes (desenho cruzado). Foi realizado o teste ANOVA de dois fatores para medidas repetidas seguido do teste de comparação múltipla post hoc de Sidak para identificar as diferenças entre os tratamentos (infliximabe X placebo) nos valores delta dos momentos da avaliação (ou seja, T1-T0 – agudo, e T2-T0 – 7 dias).

As análises foram realizadas utilizando-se os softwares SPSS (IBM SPSS Statistics for Mac, Versão 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Lançado em 2012) e GraphPad Prism (versão 7.00 para Windows, GraphPad Software, La Jolla California EUA, www.graphpad.com). O nível de significância aceito foi alfa=0,05.

Resultados

De março de 2015 a julho de 2017, foram incluídos, no total, 10 pacientes com HAR e todos os pacientes concluíram este ensaio de prova de conceito – Figura 1. As características basais dos pacientes com HAR são apresentadas na Tabela 1. A maioria dos participantes eram do sexo masculino e não brancos. Como o esperado, a maioria era obesa com DT2 e estavam tomando diuréticos e uma grande proporção de β -bloqueadores, antagonistas dos receptores de angiotensina II, e bloqueadores dos canais de cálcio.

A análise do resultado do desfecho primário demonstrou uma redução aguda dos níveis de PA média em relação ao basal, após o uso de infliximabe, em comparação com o placebo (média das diferenças $\pm$ DP foi $-6,3 \pm 7,2$ mmHg, $p=0,02$). Valores absolutos de delta de PA média em relação ao basal imediatamente após as infusões de placebo e infliximabe nos pacientes estudados são apresentados na Figura 2, e os demais parâmetros hemodinâmicos, na Figura 3. Além da redução dos valores de PA médios, também foi identificada uma redução dos níveis de PAD ($-4,9 \pm 5,5$ mmHg, $p=0,02$) em relação ao basal, após o uso de infliximabe, em comparação com o placebo. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em PAS, DC e RVPT.

Os resultados dos desfechos secundários são apresentados nas Tabelas suplementares 1 e 2. Não foram identificadas alterações em PA e FC em relação aos tempos delta avaliados, T1-T0 e T2-T0, após os tratamentos. Da mesma forma, os níveis plasmáticos não apresentaram nenhuma alteração nem nos parâmetros inflamatórios nem nos hormonais, nos tempos delta avaliados, com exceção do TNF- α , que aumentou continuamente após a dose única de infliximabe, em comparação com o placebo (Tabela suplementar 1). Não foram identificadas alterações nos valores delta dos níveis de PA ambulatorial e central 7 dias após as infusões (T2-T0). A função endotelial avaliada por DMF também permaneceu inalterada (Tabela suplementar 2).

Por fim, não foram relatados pelos voluntários eventos adversos durante o protocolo das infusões, nem durante o período do ensaio. Não houve reações alérgicas ao infliximabe, e nenhum paciente abandonou o estudo devido à toxicidade.

Discussão

O principal achado deste estudo piloto de prova de conceito foi que uma dose única de infliximabe reduziu os níveis de PA média em comparação com placebo, em pacientes com HAR. Secundariamente, o infliximabe também reduziu a PA diastólica. Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a investigar os efeitos da infusão de um medicamento biológico de anticorpos monoclonais em população portadora de HAR.

Vários estudos clínicos e experimentais demonstraram o papel da citocina pró-inflamatória TNF- α na hipertensão.^{3,15} Uma relação entre o TNF- α e o sistema renina-angiotensina-

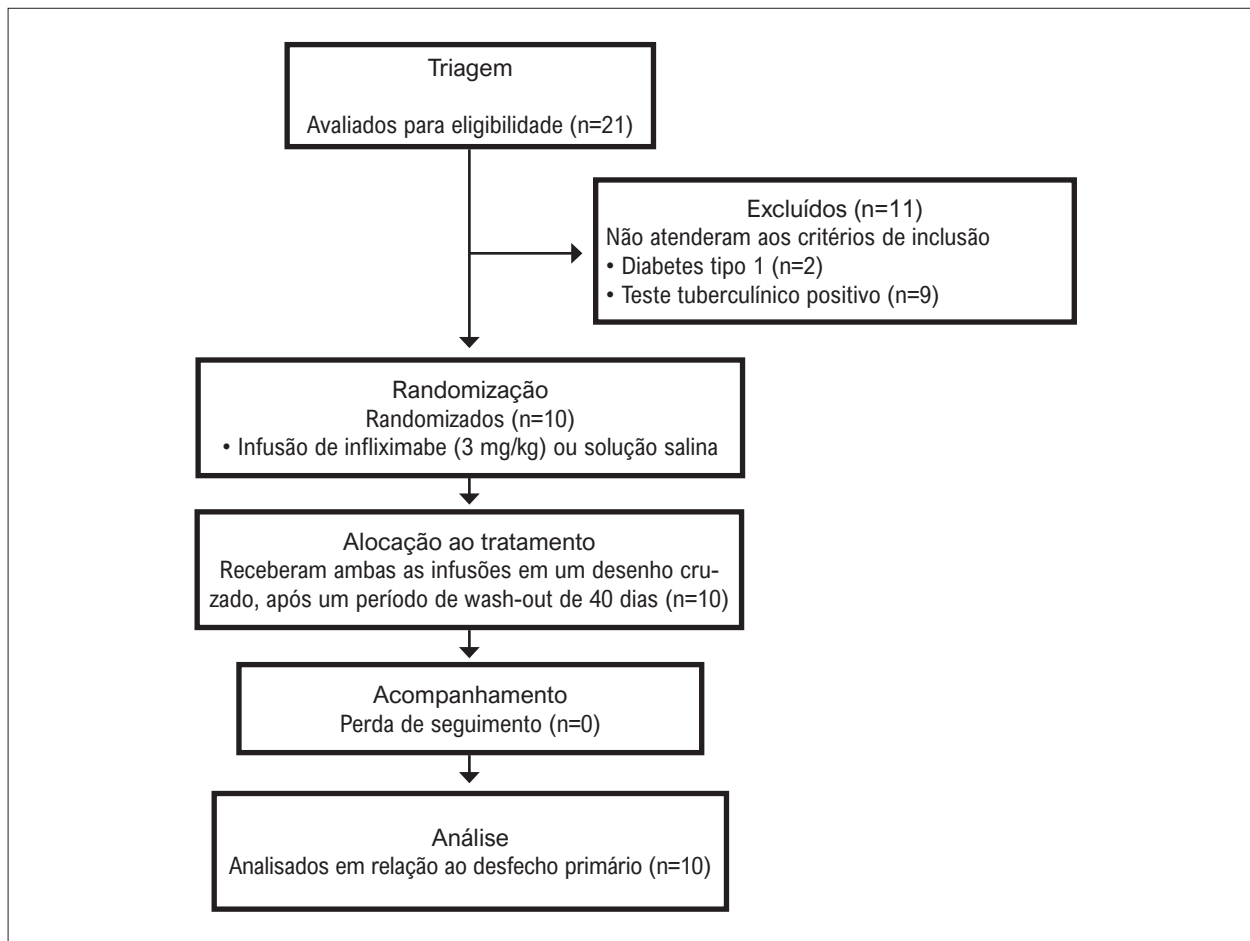


Figura 1 – Fluxograma do estudo.

Tabela 1 – Características da linha de base da população do estudo

	HAR (N=10)
Dados clínicos	
Idade (anos)	61,8 ± 8,5
Sexo (feminino)	40% (4)
IMC (Kg/m ²)	31,9 ± 5,9
Diabetes tipo 2, (n)	70% (7)
Não brancos, (n)	60% (6)
Medicamentos anti-HA	
Número total	4,4 ± 0,7
Diuréticos, (n)	100% (10)
Espironolactona, (n)	50% (5)
β-bloqueadores, (n)	80% (8)
IECA, (n)	30% (3)
ARA II, (n)	70% (7)
BCC, (n)	90% (9)
Agonistas alfa-2, (n)	12% (1)

Os dados foram expressos como média e desvio padrão, ou porcentagem e número absoluto. HAR: hipertensão resistente; IMC: índice de massa corporal; Anti-HA: anti-hipertensivos; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARA II: antagonistas dos receptores de angiotensina II; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio.

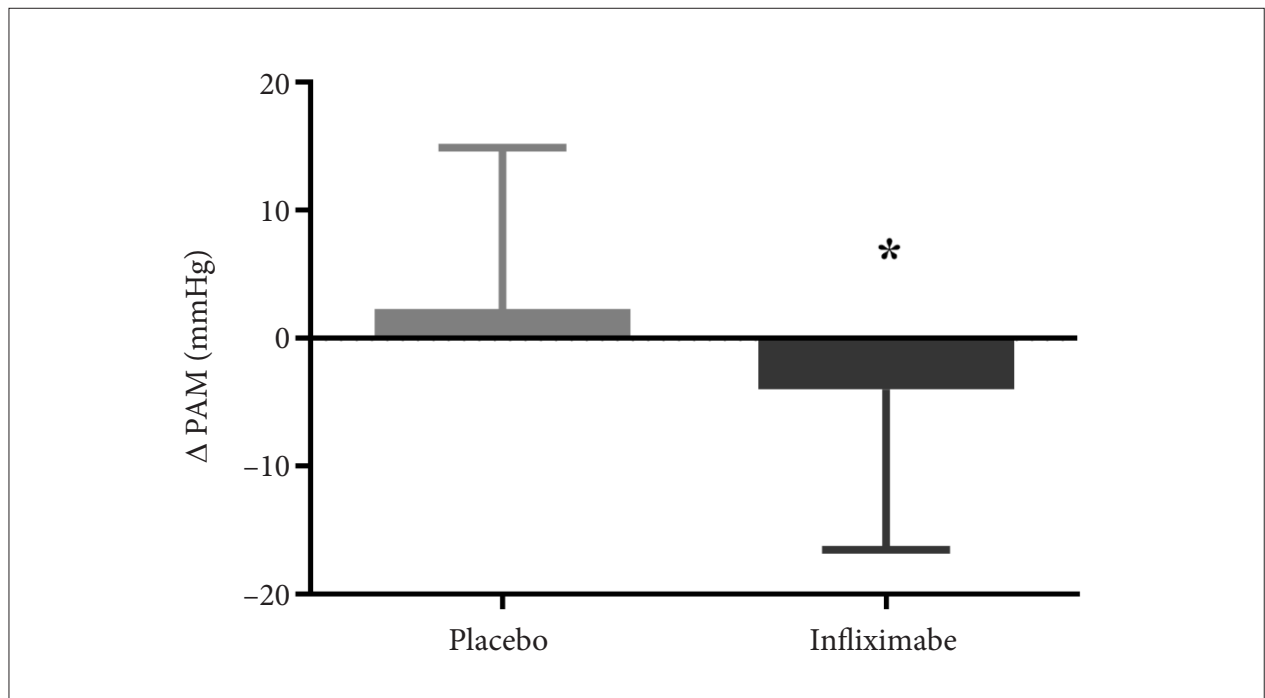


Figura 2 – Delta absoluto da pressão arterial média (Δ PAM, $2,3 \pm 12,6$ versus $-4,0 \pm 12,5$ mmHg, $p=0,02$) relativo ao basal imediatamente após (T1-T0) as infusões de placebo e infliximabe, respectivamente, nos pacientes estudados. Os dados foram expressos como média e desvio padrão. O teste t de Student pareado foi aplicado para comparar os valores de delta entre o infliximabe e o placebo, $*p<0,05$ versus placebo.

aldosterona (SRAA) foi corroborada pela literatura destacando sua interação na modulação da resposta hipertensiva e da LOA a ela relacionada.³ Está bem estabelecido que a HAR com comorbidades existentes, tais como obesidade, DT2 e síndrome metabólica,^{16,17} apresenta hiperativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do SRAA. Portanto, presume-se que o TNF- α seria aumentado nessa população de alto risco. Na verdade, este grupo de pesquisa já demonstrou anteriormente que os níveis de TNF- α estão aumentados em HAR em comparação com normotensos, e que essa citocina estava associada ao aumento da rigidez arterial.² Recentemente, demonstrou-se também que um escore inflamatório elevado, combinando várias citocinas circulantes, tais como o TNF- α , está relacionado à HAR de maneira dependente da obesidade, em comparação com sujeitos hipertensos controlados.¹

O uso dos inibidores de TNF- α já foi reconhecido mundialmente para tratamento de doenças autoimunes, especialmente no cenário da reumatologia.^{18,19} O infliximabe é um medicamento biológico contendo anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que neutraliza a atividade do TNF- α . Ao realizar uma ligação com alta afinidade às formas solúveis e transmembranares do TNF- α , o infliximabe consegue inibir a ligação do TNF- α a seus receptores.²⁰ Além dos benefícios clínicos observados após o uso do infliximabe para aliviar os sintomas ou evitar o avanço de doenças autoimunes, sua administração também revelou o potencial para reduzir risco cardiovascular. Por exemplo, resultados de estudos de coorte indicaram a redução na incidência de eventos CV em sujeitos com artrite reumatoide (AR) em uso de terapia anti-TNF- α .^{21,22}

Os efeitos da inibição de TNF- α para prevenir o aumento dos níveis de PA e lesões a órgãos foram relatados em modelos hipertensivos.^{6,23} Este grupo de pesquisa detectou a redução na PAS e hipertrofia ventricular esquerda em ratos espontaneamente hipertensos após 8 semanas de tratamento com infliximabe (nas doses de 1,5 e 6mg/kg/semana). Esses benefícios cardiovasculares provavelmente foram alcançados devido a um mecanismo dependente de vasodilatação, em que a neutralização de TNF- α foi capaz de induzir a síntese do NO.⁶ No cenário clínico, o infliximabe (inicialmente 3mg/Kg a cada 8 semanas durante o período de monitoramento de 1 ano) diminuiu os níveis de PAS e PAD em pacientes com AR recém diagnosticada.²⁴ Além disso, depois de 2 semanas de terapia, o infliximabe (3mg/kg) reduziu a PA sistólica de 24 horas em pacientes com AR, especialmente durante o período diurno. Este estudo também identificou a redução nos níveis de norepinefrina plasmática e atividade de renina plasmática, sugerindo alterações relacionadas ao infliximabe no SNS e SRAA.²⁵ Os achados do presente estudo são, em parte, compatíveis com os de estudos anteriores, pois revelam um efeito modesto de uma dose única da terapia com infliximabe e de 3 mg/kg na redução dos níveis de PA imediatamente após sua infusão em uma população de risco tão alto como os portadores de HAR. Entretanto, reconhecemos a impossibilidade de atingir a meta de diferença clínica de 10 mmHg projetada neste estudo.

A inibição da via inflamatória pelo infliximabe em nosso estudo pode ter evocado de forma aguda algumas alterações funcionais/bioquímicas, e, conseqüentemente, acarretado esses níveis de PA reduzidos. Como bem se sabe, o TNF- α é capaz de induzir a disfunção endotelial²⁶ (i) estimulando a liberação de micropartículas endoteliais e a produção de espécies reativas

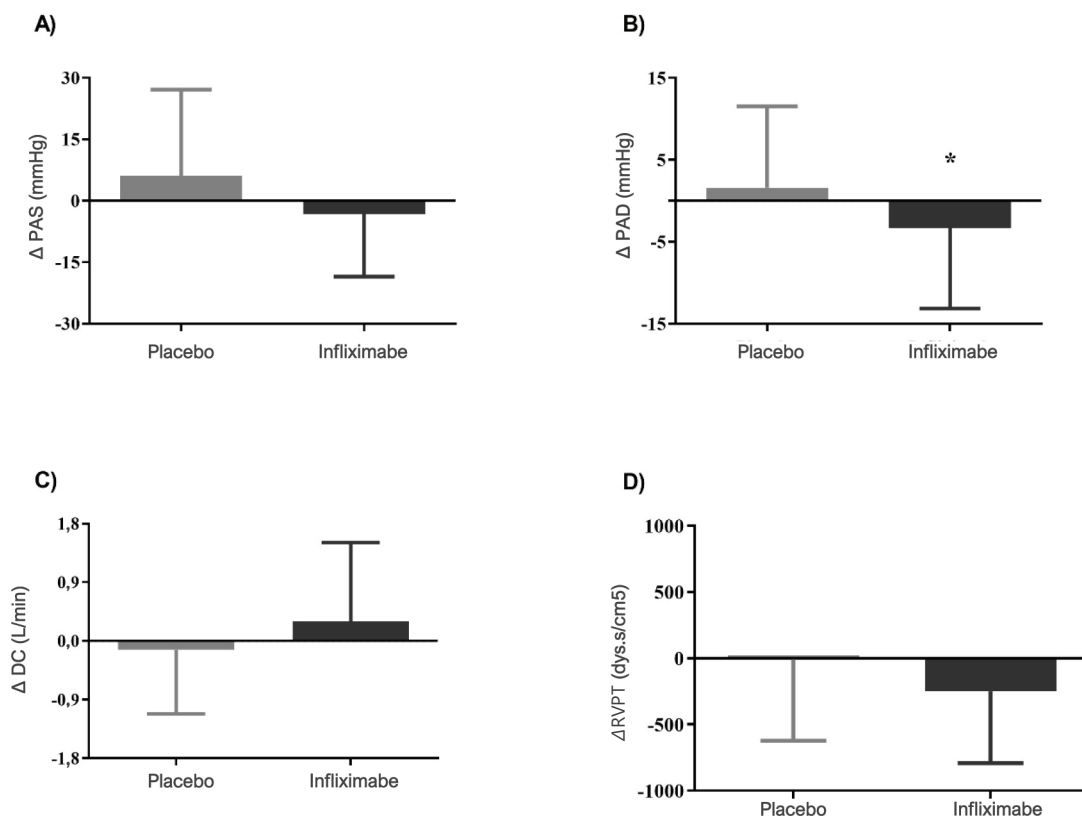


Figura 3 – Deltas absolutos dos parâmetros hemodinâmicos batimento a batimento relativos ao basal imediatamente após (T1-T0) às infusões de placebo e infliximabe, respectivamente, nos pacientes estudados. A. Delta pressão arterial sistólica (ΔPAS, 6,1 ± 21,1 versus -3,3 ± 15,2 mmHg, $p=0,16$); B. Delta pressão arterial diastólica (ΔPAD, 1,6 ± 9,9 versus -3,3 ± 9,8 mmHg, $p=0,02$); C. Delta débito cardíaco (ΔDC, -0,14 ± 0,98 versus 0,30 ± 1,21 mmHg, $p=0,44$); D. Delta resistência vascular periférica total (ΔRVPT, -6,9 ± 615 versus -248 ± 543 mmHg, $p=0,12$). Os dados foram expressos como média e desvio padrão. O teste t de Student pareado foi aplicado para comparar os valores de delta entre o infliximabe e o placebo, * $p<0,05$ versus placebo.

do oxigênio,²⁷ e (ii) reduzindo a expressão de eNOS constitutiva,²⁸ que reduz a biodisponibilidade de NO. Neste estudo, os resultados de DMF não apresentaram diferenças estatísticas 7 dias após a administração aguda de infliximabe, bem como os níveis de metabólitos de NO (nitrato/nitrito) em qualquer um dos dois momentos de avaliação. Embora a inibição de TNF- α tenha sido relatada como possível estratégia para melhorar a função endotelial,²⁹ os resultados negativos podem ser explicados, já que foi demonstrado anteriormente que os pacientes com HAR têm vasodilatação gravemente prejudicada associada a maior rigidez vascular³⁰ e a níveis mais altos de 8-isoprostano³¹ – um marcador proposto de stress oxidativo *in vivo* – comparado com hipertensos controlados. Por outro lado, ainda é possível que os níveis de NO imediatamente após o uso de infliximabe estivessem reduzidos em artérias de resistência – que este estudo não conseguiu avaliar – causando as reduções de RVPT e PA, embora esse primeiro parâmetro não tenha sido considerado significativo. Outra hipótese que corrobora nossos achados é a relação entre TNF- α e SRAA, como mencionado acima. Essa citocina pró-inflamatória pode

estimular a expressão de receptores de angiotensina tipo 1,¹⁵ e do gene angiotensinogênio no fígado,³² este último levando fisiologicamente níveis altos de angiotensina II, e a secreção de aldosterona. Apenas os níveis de aldosterona foram avaliados neste estudo. Embora o resultado tenha permanecido limítrofe e o hormônio possa agir na regulação de longo prazo da PA, foi possível observar uma tendência a uma maior redução de aldosterona nos dois momentos de avaliação após o uso do infliximabe, comparado ao placebo.

É interessante que os níveis de TNF- α tenham aumentado gradualmente nos momentos da avaliação após o uso do infliximabe, em comparação com o placebo. Da mesma forma, alguns estudos detectaram o aumento em seus níveis após a terapia anti-TNF- α ,^{29,33} embora os mecanismos dessa elevação ainda sejam desconhecidos. Ela possivelmente pode ser explicada pelo prolongamento da meia-vida do TNF- α pelo tratamento – conforme previamente observado nos estudos que exploram outras terapias anti-TNF- α ^{34,35} – apesar de ter bloqueado a atividade do TNF- α .³⁴ Por outro lado, um tratamento crônico foi associado à redução de níveis do TNF- α , atingindo um nível de equilíbrio estável mais baixo,

o que pode refletir um equilíbrio entre a produção de tecido e a eliminação do TNF- α .³⁶ Curiosamente, foi observada uma diminuição aguda dos níveis de PA, que não se manteve após 7 dias de acompanhamento. Como sabemos que neste estudo os níveis de TNF- α aumentaram na semana seguinte à infusão de infliximabe, e que o tratamento crônico tende a diminuir seus níveis, é razoável pressupor que um tratamento crônico poderia ser acompanhado da redução sustentada dos níveis de PA. Entretanto, isso precisa ser provado em um período de acompanhamento mais longo após a infusão.

O presente estudo tem várias limitações inerentes aos estudos piloto de prova de conceito. A limitação mais importante é o tamanho da amostra. É importante mencionar que a população estudada representa um subconjunto muito específico de hipertensos com baixa prevalência global.¹⁶ Além disso, tivemos uma grande proporção de pacientes com resultados positivos nos testes de tuberculose e, então, foram excluídos do estudo (n=9). Nossos achados negativos em desfechos secundários nos dois momentos de avaliação podem ter acontecido por não ter poder estatístico suficiente (erro tipo II). Uma dose única de 3 mg/kg pode não ter sido suficiente para causar o efeito clínico esperado imediatamente após a infusão ou qualquer efeito na avaliação de curto prazo (7 dias após a infusão). Embora não tenhamos alcançado a meta de diferença de 10 mmHg na PA média depois do infliximabe em comparação com o placebo [na verdade, a média das diferenças foi de -6,3 (DP=7,2)], o poder do estudo foi de 70%, e pode, portanto, ser considerado satisfatório, já que este foi um estudo piloto. Um desenho cruzado pode, reconhecidamente, implicar a possível existência de efeitos residuais da medicação. Na tentativa de superar esse problema, e considerando a meia-vida longa do infliximabe (a meia-vida de eliminação média é de cerca de 8 dias),⁸ um período de wash-out de 40 dias (5x meias-vidas) seria seguro. Como este estudo utilizou dose única, não é possível garantir que os efeitos da redução dos níveis de PA sejam sustentados durante o período de uso crônico do infliximabe. Por fim, para garantir as validades internas e externas, estudos de larga escala são necessários para estabelecer a segurança clínica e a eficácia de um inibidor de TNF- α no manejo da HAR.

Referências

1. Faria AP, Ritter AM, Gasparetti CS, Correa NB, Brunelli V, Almeida A, et al. A Proposed Inflammatory Score of Circulating Cytokines/Adipokines Associated with Resistant Hypertension, but Dependent on Obesity Parameters. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(4):383-9.
2. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press* 2015; 24(1):7-13.
3. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007; 204(10):2449-60.
4. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006; 114(11):1185-92.
5. Maki-Petaja KM, Elkhawad M, Cheriyan J, Joshi FR, Ostor AJ, Hall FC, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2012; 126(21):2473-80.
6. Filho AG, Kinote A, Pereira DJ, Renno A, dos Santos RC, Ferreira-Melo SE, et al. Infliximab prevents increased systolic blood pressure and upregulates the AKT/eNOS pathway in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;700(1-3): 201-9.
7. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008; 51(6):1403-19.
8. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol*. 2000; 27(4):841-50.

Conclusões

Este estudo piloto prova de conceito demonstrou que uma dose única de infliximabe reduziu os níveis de PA média e diastólica imediatamente após sua infusão, em comparação com placebo. A terapia com anti-TNF- α foi considerada segura e bem tolerada. Ela acrescenta uma perspectiva clínica às terapias direcionadas ao processo inflamatório para tratar da hipertensão de difícil controle. Devido ao tamanho pequeno da amostra e ao poder abaixo do pré-especificado, os achados devem ser interpretados como exploratórios e geradores de hipótese.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Centro de Medicamentos de Alta Complexidade (CEDMAC) - Hospital das Clínicas/Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) pelo apoio técnico e por fornecer a medicação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Faria AP, Modolo R, Moreno H; Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Faria AP, Ritter AMV, Santa-Catharina A, Souza DP, Naseri EP, Bertolo MB, Pioli MR, Carvalho CC, Modolo R, Moreno H; Análise e interpretação dos dados: Faria AP, Ritter AMV, Santa-Catharina A, Modolo R; Análise estatística e Redação do manuscrito: Faria AP; Obtenção de financiamento: Faria AP, Bertolo MB, Moreno H.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP (2015/17151-7) e parcialmente financiado pelo CNPq e CAPES.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Artigo Original

9. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large A. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27(21):2588-605.
10. Imholz BP, van Montfrans GA, Settels JJ, van der Hoeven GM, Karemaker JM, Wieling W. Continuous non-invasive blood pressure monitoring: reliability of Finapres device during the Valsalva manoeuvre. *Cardiovasc Res*. 1988; 22(6):390-7.
11. Imholz BP, Langewouters GJ, van Montfrans GA, Parati G, van Goudoever J, Wesseling KH, et al. Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording. *Hypertension* 1993; 21(1):65-73.
12. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-65.
13. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ, Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300(1):H2-12.
14. Dejam A, Hunter CJ, Pelletier MM, Hsu LL, Machado RF, Shiva S, et al. Erythrocytes are the major intravascular storage sites of nitrite in human blood. *Blood*. 2005;106(2):734-9.
15. Sriramula S, Haque M, Majid DS, Francis J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2008; 51(5):1345-51.
16. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. American Heart Association Professional/Public E, Publications Committee of the Council on H, Council on C, Stroke N, Council on Clinical C, Council on G, Precision M, Council on Peripheral Vascular D, Council on Quality of C, Outcomes R, Stroke C, Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* .2018; 72: e53-e90.
17. Catharina AS, Modolo R, Ritter AM, Sabbatini AR, Lopes HF, Moreno Junior H, et al. Metabolic Syndrome-Related Features in Controlled and Resistant Hypertensive Subjects. *Arq Bras Cardiol* 2018; 110(6):514-21.
18. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study G, Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343(22):1594-602.
19. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study G, Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(3):702-10.
20. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine*. 1995; 7(3):251-9.
21. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32(7):1213-8.
22. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Investigators C, Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(4):576-82.
23. Abdelrahman AM, Al Suleimani YM, Ashique M, Manoj P, Ali BH. Effect of infliximab and tocilizumab on fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension in rats. *Biomed Pharmacother*. 2018; 105: 182-6.
24. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Huizinga TJ, Goekoop-Ruiterman YP, Hulsmans HM, van Krugten MV, et al. Allaart CF, Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7):1342-5.
25. Yoshida S, Takeuchi T, Kotani T, Yamamoto N, Hata K, Nagai K, et al. Infliximab, a TNF-alpha inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients. *J Hum Hypertens*. 2014; 28(3):165-9.
26. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilation in human veins in vivo. *Circulation*, 1997; 96(9):3042-7.
27. Lee SK, Yang SH, Kwon I, Lee OH, Heo JH. Role of tumor necrosis factor receptor-1 and nuclear factor-kappaB in production of TNF-alpha-induced pro-inflammatory microparticles in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2014; 112(3):580-8.
28. Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett Jr JC, Lee ME. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res*. 1993; 73(1):205-9.
29. Moreau KL, Deane KD, Meditz AL, Kohrt WM. Tumor necrosis factor-alpha inhibition improves endothelial function and decreases arterial stiffness in estrogen-deficient postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2013; 230(2):390-6.
30. Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press* 2012; 21(1):31-8.
31. de Faria AP, Fontana V, Modolo R, Barbaro NR, Sabbatini AR, Pansani IF, et al. Plasma 8-isoprostane levels are associated with endothelial dysfunction in resistant hypertension. *Clin Chim Acta* 2014; 433: 179-83.
32. Ferreri NR, Zhao Y, Takizawa H, McGiff JC. Tumor necrosis factor-alpha-angiotensin interactions and regulation of blood pressure. *J Hypertens*. 1997; 15(12 Pt 1): 1481-4.
33. Tsimberidou AM, Waddelow T, Kantarjian HM, Albitar M, Giles FJ. Pilot study of recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc; Enbrel) in patients with refractory multiple myeloma: increase in plasma TNF alpha levels during treatment. *Leuk Res*. 2003; 27(5):375-80.
34. Eason JD, Pascual M, Wee S, Farrell M, Phelan J, Boskovic S, et al. Evaluation of recombinant human soluble dimeric tumor necrosis factor receptor for prevention of OKT3-associated acute clinical syndrome. *Transplantation*. 1996; 61(2):224-8.
35. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, Goodwin RC, Stremmel KE, Fung VP, Madani H, Widmer MB. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993; 151(3):1548-61.
36. Madhusudan S, Foster M, Muthuramalingam SR, Braybrooke JP, Wilner S, Kaur K, et al. A phase II study of etanercept (Enbrel), a tumor necrosis factor alpha inhibitor in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(19):6528-34.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Novas Perspectivas no Tratamento da Hipertensão

New Perspectives in the Treatment of Hypertension

Heno F. Lopes¹

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Cardiopneumologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos da Terapia com Anti-TNF- α na Pressão Arterial em Pacientes com Hipertensão Resistente: Um Estudo Piloto Randomizado, Duplo-Cego e Controlado por Placebo

A hipertensão arterial é certamente o maior fator de risco para doenças cardiovasculares. Tiocianatos, barbitúricos, brometos e bismuto foram testados no tratamento da hipertensão arterial no início da década de 1940.¹ O uso dessas drogas foi interrompido por se mostrarem ineficazes e com diversos efeitos colaterais. Em meados da década de 1950, bloqueadores ganglionares como hexametônio, pentolínio, mecamilamina e substâncias simpátolíticas de ação periférica (guanetidina) foram testadas no tratamento da hipertensão arterial e mostraram-se eficazes na sua redução, mas pouco toleradas.² Novos medicamentos foram introduzidos para este fim na década de 1950, incluindo diuréticos.³

Em 1956, em estudo observacional, Moser e Magaulay acompanharam 106 pacientes hipertensos que receberam rauwolfia, hidralazina, reserpina, mecamilamina e clorotiazida como tratamento para hipertensão arterial, isoladamente ou em combinação. A dose de clorotiazida utilizada neste estudo variou de 0,5 a 1,5 gramas e a combinação de clorotiazida resultou em melhor controle da pressão arterial. Desde esse estudo observacional até os dias atuais, vários estudos relacionados ao tratamento farmacológico da hipertensão foram realizados.⁴ O primeiro estudo randomizado e controlado por placebo realizado foi o *Veteran Administration* (VA), publicado em 1967.⁵ É importante notar que o critério de inclusão do estudo para o tratamento ativo versus placebo foi a pressão diastólica entre 115 e 129 mmHg. Após a publicação do estudo VA-I em 1967⁵ e do VA-II em 1970⁶, diversos estudos randomizados controlados abordando o tratamento da hipertensão arterial foram realizados. O foco inicial do tratamento para hipertensão arterial foi a excreção renal de sódio, uma vez que se pensava inicialmente que as doenças renais fossem a principal causa da hipertensão. Posteriormente, os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão foram elucidados e a terapia foi direcionada aos principais deles. A ativação do sistema nervoso simpático como importante mecanismo fisiopatológico da hipertensão já havia sido percebida na década de 1950, e várias formas de

bloqueio do sistema nervoso simpático e até simpatectomia foram então testadas.⁷ A partir da década de 1980, com a introdução da microneurografia e a técnica de spillover de norepinefrina, a importância da ativação do sistema nervoso simpático na fisiopatologia da hipertensão tornou-se ainda mais evidente.^{8,9} Embora mal tolerados, os bloqueadores adrenérgicos centrais e periféricos sempre fizeram parte do tratamento da hipertensão arterial.¹⁰ A ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRA) e a curva de pressão da natriurese alterada são dois outros mecanismos importantes na fisiopatologia da hipertensão arterial. Atualmente, o uso de diuréticos para correção da curva alterada de pressão da natriurese e de inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona, que atuam em diferentes locais, tem sido rotina no tratamento da hipertensão arterial.¹¹

O sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina aldosterona estão envolvidos diretamente nos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial. Um aspecto importante nesse sentido é que a ativação desses dois sistemas está relacionada a um processo inflamatório no paciente hipertenso.¹² Eles interagem com citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). O sistema nervoso simpático estimula a secreção de citocinas pró-inflamatórias e, ao mesmo tempo, funciona como fonte de citocinas.¹³ A angiotensina-II é um importante fator pró-inflamatório. Está relacionada à produção de TNF- α e IL-6 e estimula a proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1) e o fator nuclear B.^{14,15} Por outro lado, o tipo de droga utilizada no tratamento de pacientes hipertensos pode reduzir o processo inflamatório relacionado à hipertensão. O uso de moxonidina simpátolítica de ação central no tratamento de mulheres hipertensas na pós-menopausa resultou em uma redução do TNF- α .¹⁶

Em um estudo envolvendo pacientes com hipertensão resistente, Barbaro et al. encontraram valores mais elevados de TNF- α em pacientes com hipertensão resistente em comparação com o grupo normotenso.¹⁷ Os resultados apontam para TNF- α como um possível mediador de dano vascular em pacientes com hipertensão resistente. Bautista et al.,¹⁸ encontraram associação dos níveis de IL-6 e TNF- α com os valores da pressão arterial, independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal, história familiar de hipertensão e outras citocinas pró-inflamatórias. No estudo,¹⁹ os autores avaliaram o infliximabe, medicamento inibidor do TNF- α , para o tratamento de hipertensos resistentes. O infliximabe em dose única de 3 mg/kg (infusão) resultou em queda de 6,3 mmHg na pressão arterial média e 4,9 mmHg na pressão diastólica. Este efeito agudo do

Palavras-chave

Hipertensão/tendências, Pressão Arterial, Diuréticos/uso terapêutico; Doenças Cardiovasculares/complicações, Tratamento Farmacológico/tendências

Correspondência: Heno F. Lopes •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Cardiopneumologia - Av. Dr. Eneas de C. Aguiar, 44 Bloco 2, sala 8. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: hipheno@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201164>

infiximabe na pressão arterial abre uma nova perspectiva no tratamento da hipertensão arterial. Independentemente da queda da pressão arterial, o uso de anti-TNF- α bloqueia um fator que pode ser agravante nas lesões vasculares. Sabe-se que a gravidade da hipertensão está relacionada a um ciclo

vicioso decorrente da ativação dos sistemas pressóricos (sistema nervoso simpático e sistema renina-angiotensina-aldosterona).²⁰ A interrupção desse ciclo é essencial para a proteção do organismo e para uma melhor ação de drogas hipotensoras já bem conhecidas.

Referências

1. Moser M. Historical Perspectives on the Management of Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2006;8(Suppl 2):15–20.
2. Moser M, Mattingly TW. Critical evaluation of drug therapy of hypertension - Postgraduate medicine 1955;17(5):351–61.
3. Moser M, and Magaulay AI. Chlorothiazide as an Adjunct in the Treatment of Essential Hypertension. *Am J Cardiol* 1959;3(2):214–9.
4. Saklayen MG and Deshpande NV. Timeline of History of Hypertension Treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3(:3. doi: 10.3389/fcvm.2016.00003.
5. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effect of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967;202(11):1028–34.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213(7):1143–52.
7. Moser M, Mattingly TW. Critical evaluation of drug therapy of hypertension - Postgrad Med. 1955;17(5):351–61.
8. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1988;14(2):1277–83.
9. Esler M, Lambert G, Jennings G. Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J Hypertens*. 1990;8(7):S53–57.
10. DeQuattro V and Li D. Sympatholytic therapy in primary hypertension: a user friendly role for the future. *Journal of Human Hypertension* 2002; 16(Suppl 1):S118–S123.
11. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):e116–e135.
12. Chae CU, Lee RT, Rifai N, and Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38(3): 399 – 403.
13. Zhang ZH, Wei SG, Francis J, and Felder RB. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF in rat: the role of central prostaglandins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(4):R916 – R927.
14. Han Y, Runge MS, and Braiser AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-B transcription factors. *Circ Res*. 1999;84(6): 695– 703.
15. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, and Egido J. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int*. 2002;82(Suppl):S12–S22.
16. Poyhonen-Alho MK, Manhem K, Katzman P, Kibarskis A, Antikainen RL, Erkkola RU, et al. Central sympatholytic therapy has anti-inflammatory properties in hypertensive postmenopausal women. *J Hypertens*. 2008; 26(12):2445–9.
17. Barbaro NR, Araújo TM, Tanus-Santos JE, Anê GF, Fontana V, Moreno H Vascular Damage in Resistant Hypertension: TNF-Alpha Inhibition Effects on Endothelial Cells. *BioMed Res Internat*. 2015;2015:1-8.631594
18. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, and Gamarrá G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2005;19(2):149–54.
19. Faria AP, Ritter AMV, Santa-Catharina A, Souza DP, EstephNaseri EP, Manoel B. Bertolo, et al. Effects of Anti-TNF alpha Therapy on Blood Pressure in Resistant Hypertensive Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):443–451.
20. Matsukawa T, Mano T, Gotoh E, Ishii M. Elevated Sympathetic Nerve Activity in Patients with Accelerated Essential Hypertension. *J Clin Invest*. 1993;92(1):25–8.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Validação de um Algoritmo Simples para Detecção de Taquicardia Ventricular no Eletrocardiograma

Validation of a Simple Electrocardiographic Algorithm for Detection of Ventricular Tachycardia

Francisco Santos Neto,¹ Cristiano F. Pisani,² Francisco Carlos da Costa Darrieux,² Celia M. F. Cirino,¹ Denise Tessariol Hachul,² Astrid M. Santos,¹ Andrés Ricardo Pérez-Riera,³ Raimundo Barbosa-Barros,¹ Mauricio Scanavacca¹ 

Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (HM) Hospital,¹ Fortaleza, CE - Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração,² São Paulo, SP - Brasil

Faculdade de Medicina do ABC,³ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O diagnóstico diferencial de taquicardia de QRS largo, entre taquicardia ventricular (TV) ou taquicardia supraventricular com condução aberrante (TSV-A) é algumas vezes difícil de ser feito na sala de emergência.

Objetivo: Avaliar a acurácia de um algoritmo novo e simples para a detecção de TV no eletrocardiograma (ECG) em pacientes com taquicardia de QRS largo.

Métodos: ECGs de 12 derivações para detecção de taquicardia de QRS largo foram obtidos prospectivamente de 120 pacientes durante estudo eletrofisiológico. Seis médicos com diferentes experiências analisaram os ECGs, e fizeram o diagnóstico com base no algoritmo D12V16, que envolve a análise da polaridade predominante do complexo QRS nas derivações I, II, V1 e V6. O diagnóstico foi comparado com os obtidos pelo algoritmo tradicional de Brugada e pelo estudo eletrofisiológico, o qual é considerado padrão ouro. Adotou-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) nas análises estatísticas.

Resultados: De acordo com o estudo eletrofisiológico, 82 ECGs eram de TV e 38 de TSV-A. Doenças cardíacas estruturais estavam presentes em 71 (86,6%) dos pacientes com TV e em oito (21,1%) com TSV-A. O algoritmo de Brugada teve uma maior sensibilidade global (87,2%), enquanto o algoritmo D12V16 apresentou maior especificidade global (85,1%) para TV. Tanto o algoritmo D12V16 como o de Brugada apresentou um alto valor preditivo positivo (90,9% vs. 85,8%, respectivamente) e acurácia similar (73,8% vs. 81,4%, respectivamente) para o diagnóstico de TV. Nos avaliadores experientes, a acurácia foi maior utilizando o algoritmo de Brugada que o algoritmo D12V16, mas a acurácia dos dois algoritmos foi similar segundo os avaliadores menos experientes.

Conclusão: O algoritmo simplificado pode ser um método útil para reconhecer TV no ECG, principalmente para médicos menos experientes. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):454-463)

Palavras-chave: Taquicardia Supraventricular; Taquicardia Ventricular; Arritmias Cardíacas; Eletrocardiografia.

Abstract

Background: The differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia (WCT) between ventricular tachycardia (VT) or supraventricular tachycardia with aberrant conduction (SVT-A) is sometimes difficult in the emergency room.

Objective: The aim of this study was to evaluate the accuracy of a new simple electrocardiographic algorithm to recognize VT in patients with wide complex tachycardia.

Methods: The 12-lead electrocardiograms (ECG) for WCT were prospectively obtained from 120 patients during electrophysiological study. Six physicians with different expertise analyzed the electrocardiographic recordings, and made the diagnosis based on the D12V16 algorithm, that involves the analysis of the predominant polarity of QRS in leads I, II, V1 and V6. The diagnosis was compared with that made using the traditional Brugada algorithm and the "gold-standard" electrophysiological study. Statistical analyses were performed with a significance level of 5% ($p < 0.05$).

Correspondência: Mauricio Scanavacca •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração – Cardiologia - Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: mauricio.scanavacca@gmail.com

Artigo recebido em 26/07/2019, revisado em 19/02/2020, aceito em 04/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190501>

Results: According to the EPS study, 82 ECG recordings were VT and 38 SVT-A. Structural heart diseases were present in 71 (86.6%) patients with VT and in 8 (21.1%) with SVT-A. The Brugada algorithm had higher global sensitivity (87.2%), and the D12V16 algorithm had higher global specificity (85.1%) for VT. Both D12V16 and Brugada's algorithms presented a high positive predictive value (90.9% vs 85.8%, respectively) and similar accuracy (73.8% vs 81.4%, respectively) for the diagnosis of VT. Experienced evaluators were more accurate using Brugada algorithm than the D12V16 algorithm, but the accuracy of both algorithms was similar according to less experienced examiners.

Conclusion: The simplified algorithm may be a useful method to recognize VT in the ECG, especially for less experienced doctors. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):454-463)

Keywords: Tachycardia Supraventricular; Tachycardia Ventricular; Arrhythmias Cardiac; Electrocardiography.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

O reconhecimento da taquicardia ventricular (TV) como mecanismo de taquicardia de QRS largo é uma importante questão, uma vez que uma análise incorreta do eletrocardiograma (ECG) pode levar à terapia inadequada. O diagnóstico de TV também permite o manejo agudo e de longo prazo mais apropriado do paciente e previne internações hospitalares e exames desnecessários.^{1,2}

Desde os anos 60, muitos critérios eletrocardiográficos foram propostos na tentativa de se diferenciar TV de taquicardia supraventricular com condução aberrante (TSV-A).³⁻¹⁰ Muitos deles consideram que medidas específicas em milissegundos resultam em dificuldade de memorização, baixa reprodutibilidade da acurácia, e baixa aplicabilidade clínica. Ainda, na medicina de emergência, há uma alta taxa de discordância entre observadores, com uma baixa acurácia diagnóstica,¹¹⁻¹³ que poderia levar à uma terapia prejudicial.¹⁴

Assim, o desenvolvimento de um método simples, preferivelmente visual e de fácil memorização por médicos residentes do departamento de emergência, independentemente de experiência em arritmia, poderia melhorar as decisões clínicas.

O poder discriminatório das derivações I, II, V1 e V6 para identificar os mecanismos da taquicardia de QRS largo foi inicialmente proposto por Naji et al.,¹⁵ mas não foi validado prospectivamente. O objetivo deste estudo foi avaliar a acurácia diagnóstica de um método simples, de fácil memorização, para o diagnóstico diferencial da taquicardia de QRS largo.

Métodos

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê Científico do do Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP, e pelo comitê de ética em pesquisa do Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (HM) - Hospital sob o protocolo número 336.107.

Pacientes e ECGs

Nós selecionamos eletrocardiogramas de 120 pacientes consecutivos (um de cada paciente) que apresentaram taquicardia de QRS largo no estudo eletrofisiológico (EEF) realizado em nosso centro entre janeiro de 2007 e dezembro de 2013. O padrão ouro para definir o mecanismo da taquicardia foi o estudo eletrofisiológico (EEF).

Após receberem informações sobre o estudo, os pacientes que aceitaram a participar do estudo assinaram um termo de consentimento. O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos em pesquisa envolvendo humanos.

A taquicardia de QRS largo foi definida por EEF, como uma frequência cardíaca ≥ 100 bpm, na ausência de onda P sinusal conduzida visível e duração do complexo QRS ≥ 120 ms. Esses traçados foram registrados no EEF e obtidos de maneira prospectiva e consecutiva. Pacientes com taquicardia de QRS largo em uso de medicamentos antiarrítmicos, pacientes com taquicardia pré-excitada, e pacientes com marca-passos artificiais foram excluídos. Após seleção dos ECGs de 12 derivações, nós coletamos as seguintes variáveis clínicas de cada paciente: idade, sexo, e presença ou ausência de doença cardíaca estrutural.

Algoritmo D12V16 baseado na análise das derivações I, II, V1 e V6

Todos os ECGs foram analisados de acordo com o algoritmo simplificado, em três etapas (Figura 1): (1) na primeira etapa, TV foi considerada se as quatro derivações (I, II, V1 e V6) apresentassem uma polaridade predominantemente negativa (razão R/S < 1). Na ausência desses achados, nós prosseguimos para a etapa seguinte. (2) Na segunda etapa, a TV foi diagnosticada se pelo menos três das quatro derivações apresentassem polaridade predominantemente negativa. Se essa etapa não fosse completada, nós prosseguimos para a etapa seguinte. (3) Na terceira etapa, o diagnóstico de TV foi definido se pelo menos duas das quatro derivações apresentassem polaridade predominantemente negativa (I ou V6 necessariamente incluídas). Se essas etapas não fossem totalmente completadas, assumia-se o diagnóstico de TSV-A. As Figuras 2, 3 e 4 apresentam todas as etapas do algoritmo.

Avaliadores e análise dos ECGs

Os ECGs foram analisados por três pares de investigadores: (1) dois cardiologistas com expertise em arritmia clínica; (2) dois cardiologistas clínicos; e (3) dois médicos residentes do departamento de emergência. O uso de lente de aumento foi permitido se necessário.

Os ECGs foram analisados pelos seis examinadores em quatro estágios diferentes: (A) usando o algoritmo de Brugada;⁶ (B) usando o algoritmo D12V16; (C) repetindo-se a análise usando o algoritmo de Brugada com informação clínica; e (D) repetindo-se a análise usando o algoritmo D12V16 com informação clínica.

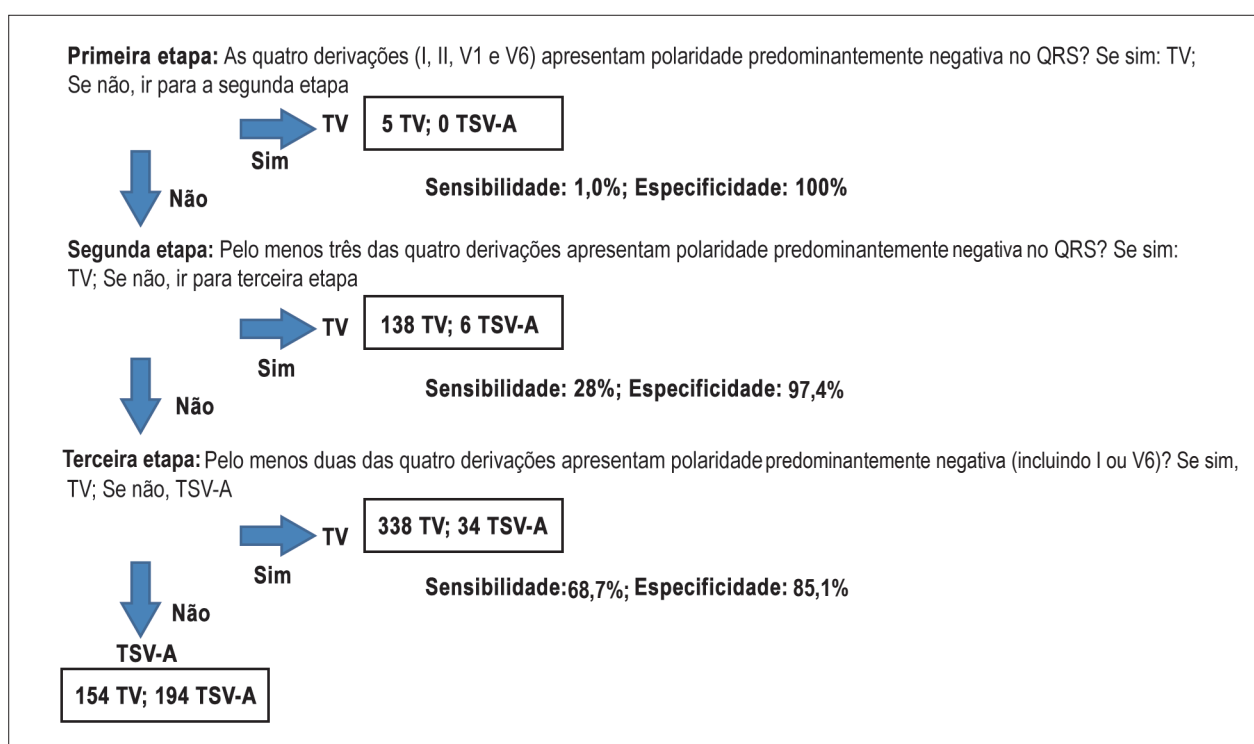


Figura 1 – Algoritmo simplificado das derivações I, II, V1 e V6. Análise de 120 eletrocardiograma para taquicardia com QRS largo realizada pelos seis avaliadores (total de 720 análises). Cada avaliador analisou 82 taquicardias ventriculares e 38 taquicardias ventriculares com condução aberrante. Para cada etapa, são apresentados sensibilidade, especificidade e número de eletrocardiogramas que preencheram o diagnóstico; TV: taquicardia ventricular; TSV-A: taquicardia supraventricular de condução aberrante.

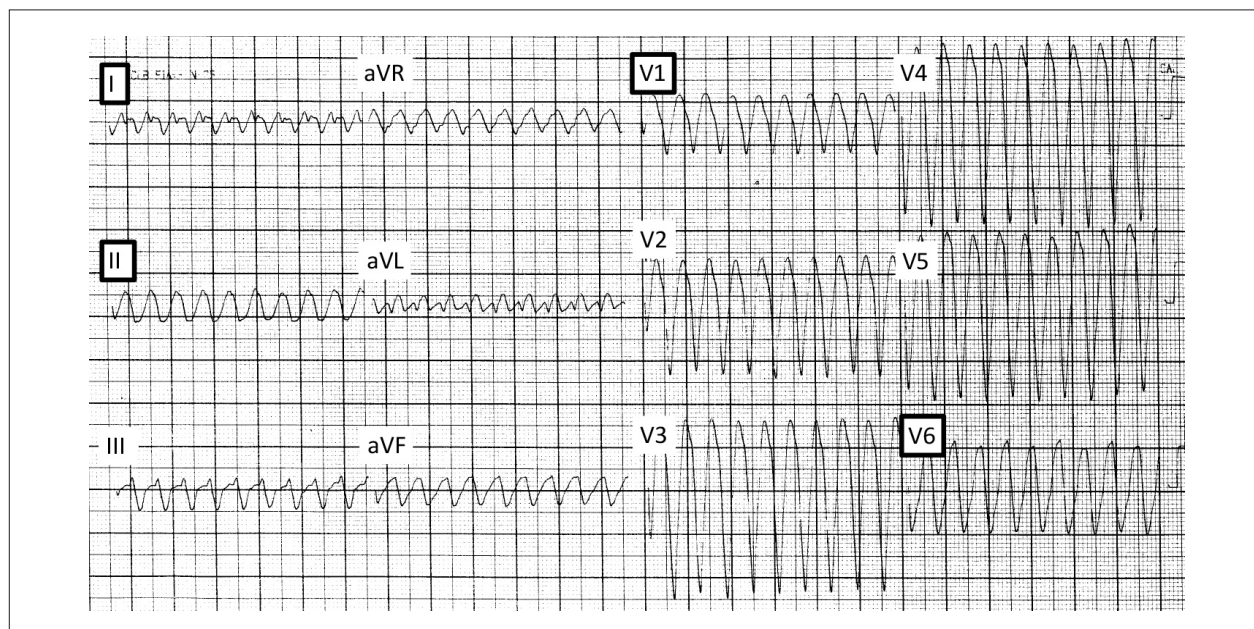


Figura 2 – Exemplos das quatro derivações com polaridade predominantemente negativa (Etapa 1). Esses achados têm 100% de especificidade para o diagnóstico de taquicardia ventricular.

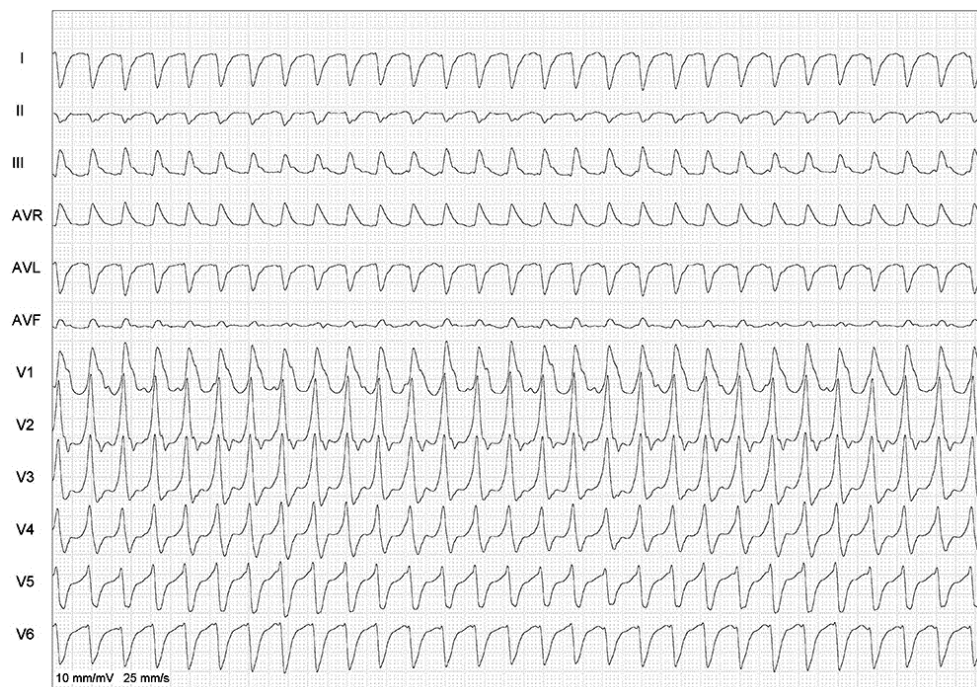


Figura 3 – Taquicardia de QRS largo, usando o algoritmo simplificado; observa-se polaridade predominantemente negativa de três das quatro derivações, sugerindo taquicardia ventricular.

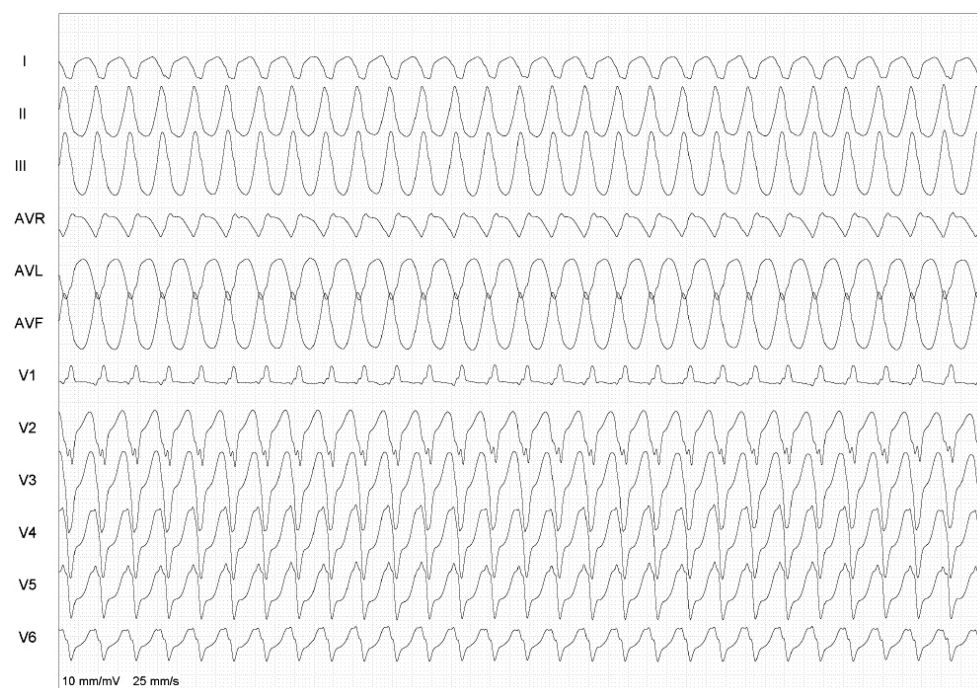


Figura 4 – Exemplo de duas polaridades predominantemente negativas (etapa 3) em quatro derivações (DI, DII, V1 e V6), com inclusão de DI e/ou V6 (neste caso, ambas negativas).

Todos os ECGs foram distribuídos aleatoriamente, e todos os examinadores eram cegos quanto ao diagnóstico feito pelo EEF. Informações clínicas de cada ECG foram reveladas aos examinadores após completarem os estágios A e B.

Análise estatística

As características dos pacientes estão descritas de acordo com o diagnóstico por EEF usando frequências absolutas e relativas. A associação entre cada característica e o diagnóstico foi confirmada pelo teste do qui-quadrado. A idade do paciente foi descrita por média e desvio padrão e comparada segundo o diagnóstico pelo teste *t* não pareado de Student.

Os diagnósticos foram descritos de acordo com as quatro etapas de análise do ECG, e os resultados obtidos foram comparados com o EEF. Os seguintes parâmetros diagnósticos foram calculados – sensibilidade (S), especificidade (Es), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia. A concordância de cada etapa com o EEF foi avaliada pelo coeficiente kappa. Calculamos, ainda, o intervalo de confiança de 95% (IC95%) para todas as medidas estimadas.

As análises foram repetidas somente para os diagnósticos finais, e os grupos separados de acordo com a experiência do examinador. Para análise estatística de S e Es, usamos o total de ECGs (n=120) interpretados pelos seis examinadores. Concordância e discordância com o EEF, considerado o método padrão-ouro, foram estabelecidas para cada procedimento, enquanto a associação marginal entre os métodos foi avaliada pelo teste de McNemar. Concordância e discordância entre avaliadores foram determinadas em ambos os métodos e esses procedimentos comparados pelo teste de McNemar. Comparamos ambos os métodos entre os grupos de avaliadores (variabilidade do método tradicional entre diferentes avaliadores). O teste Kolmogorov-Smirnov confirmou a normalidade da distribuição da idade. O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas usando o programa IBM-SPSS para Windows, versão 20.0.

Resultados

Características dos pacientes

As características dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1. Segundo o EEF, 82 pacientes apresentaram TV

(68%), e 38 apresentaram TSV-A; 81 pacientes eram do sexo masculino, e 69,5% desses apresentaram TV e 63,2% TSV-A. A idade média dos pacientes foi $49,1 \pm 17,5$ anos. Os pacientes com TV eram mais velhos que os pacientes com TSV-A ($52,7 \pm 16,3$ vs. $41,4 \pm 17,8$ anos; $p = 0,001$). Doença cardíaca estrutural foi detectada em 79 (65,8%) dos 120 pacientes, em 71 (86,6%) dos 82 pacientes com TV, e oito (21,1%) dos 38 pacientes com TSV-A. As características dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Análise global dos algoritmos

Valores de S, Es, VPP, VPN e de acurácia, de acordo com cada etapa do algoritmo, são apresentados na Tabela 2. Os seis examinadores realizaram um total de 2880 análises (720 usando o algoritmo simplificado e o algoritmo de Brugada, independentemente das informações clínicas). A S do algoritmo de Brugada foi maior que a do algoritmo simplificado (87,2% vs. 68,7%), ao passo que a Es do algoritmo D12V16 foi maior que a do algoritmo de Brugada (85,1% vs. 68,9%). O VPP para TV foi alto para ambos os métodos (90,9% no algoritmo D12V16 e 85,8% no algoritmo de Brugada). A acurácia diagnóstica foi de 73,8% usando o algoritmo D12V16 ($k = 0,471$; IC 95% 0,41–0,53), e de 81,4% usando o algoritmo de Brugada ($k = 0,566$; IC95%, 0,5–0,63). Apesar de não significativo, observou-se um aumento na Es na presença de informação clínica (90,8% para o algoritmo simplificado, 73,7% para o algoritmo de Brugada). Houve um pequeno aumento na acurácia quando o algoritmo de Brugada foi aplicado na presença de informação clínica ($k = 0,607$; IC 95%, 0,54–0,67). Não se observou aumento na acurácia do algoritmo D12V16 na presença ou ausência de informação clínica ($k = 0,471$; IC95%, 0,41–0,53; e $k = 0,474$; IC95%, 0,42–0,53, respectivamente).

Resultados das análises por grupos de examinadores

Valores de S, Es, VPP, VPN e de acurácia, de acordo com cada grupo de avaliadores estão apresentados na Tabela 3. Em todos os três grupos, observou-se uma maior S para o algoritmo de Brugada em comparação ao algoritmo D12V16, sem diferença entre os grupos. No entanto, a Es foi bem mais evidente no grupo de médicos residentes do departamento de emergência (grupo 3) em comparação aos outros grupos. Uma maior acurácia diagnóstica foi obtida quando avaliadores especialistas em cardiologia (grupos 1 e 2) usaram o algoritmo de Brugada comparativamente ao algoritmo D12V16 (84,6% e 85,8%

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes diagnosticados com taquicardia supraventricular com aberrância de condução (TSV-A) e taquicardia ventricular (TV) de acordo com estudo eletrofisiológico

Variável	TSV-A (n=38)	TV (n=82)	Total (n=120)	P
Sexo masculino, n (%)	24 (63,2)	57 (69,5)	81 (67,5)	0,489
Doença cardíaca, n (%)	8 (21,1)	71 (86,6)	79 (65,8)	<0,001
Idade, anos	41,4±17,8	52,7±16,3	49,1±17,5	0,001*

Teste do qui-quadrado; *teste *t* de Student.

Tabela 2 – Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), e acurácia de cada etapa do algoritmo de Brugada e do algoritmo D12V16, com e sem características clínicas

Critério	Etapa	Sensibilidade para diagnóstico de TV, % (IC95%)	Especificidade para diagnóstico de TV, % (IC95%)	VPP para diagnóstico de TV, % (IC95%)	VNP para diagnóstico de TV, % (IC95%)	Acurácia, % (IC95%)
Algoritmo de Brugada	Etapa 1	19,7 (16,3-23,5)	91,7 (87,3-94,9)	83,6 (75,6-89,8)	34,6 (30,8-38,5)	42,5 (38,9-46,1)
	Etapa 2	48,0 (43,5-52,5)	86,8 (81,8-90,9)	88,7 (84,3-92,3)	43,6 (39,0-48,3)	60,3 (56,7-63,9)
	Etapa 3	61,8 (57,3-66,1)	83,8 (78,3-88,3)	89,1 (85,4-92,2)	50,4 (45,2-55,5)	68,7 (65,3-72,1)
	Etapa 4	87,2 (83,9-90,0)	68,9 (62,4-74,8)	85,8 (82,4-88,7)	71,4 (64,9-77,2)	81,4 (78,6-84,2)
Algoritmo D12V16	Etapa 1	1,0 (0,3-2,4)	100 (98,4-99,0)	100 (47,8-100,0)	31,9 (28,5-42,7)	32,4 (29,0-35,8)
	Etapa 2	28,0 (24,1-32,2)	97,4 (94,4-99,0)	95,8 (91,2-98,5)	38,5 (34,5-42,7)	50,0 (46,3-53,7)
	Etapa 3	68,7 (64,4-72,8)	85,1 (79,8-89,4)	90,9 (87,5-93,6)	55,7 (50,4-61,0)	73,8 (70,6-77,0)
Brugada com informações clínicas	Etapa 1	28,0 (24,1-32,2)	89 (84,2-92,8)	84,7 (78,2-89,8)	36,4 (32,4-40,6)	47,4 (43,8-51,0)
	Etapa 2	49,4 (44,9-53,9)	87,3 (82,2-91,3)	89,3 (85,0-92,7)	44,4 (39,8-49,2)	61,4 (57,8-65,0)
	Etapa 3	62,0 (57,5-66,3)	83,8 (78,3-88,3)	89,2 (85,4-92,3)	50,5 (45,4-55,7)	68,9 (65,5-72,3)
	Etapa 4	87,2 (83,9-90,0)	73,7 (67,5-79,3)	87,7 (84,5-90,5)	72,7 (66,5-78,4)	82,9 (80,1-85,7)
D12V16 com informações clínicas	Etapa 1	1,4 (0,6-2,9)	100 (98,4-100,0)	100 (59,0-100,0)	32,0 (28,6-35,5)	32,7 (29,3-36,1)
	Etapa 2	27,4 (23,5-31,6)	98,7 (96,2-99,7)	97,8 (93,8-99,5)	38,7 (34,7-42,8)	50,0 (46,3-53,7)
	Etapa 3	65,0 (60,6-69,3)	90,8 (86,3-94,2)	93,8 (90,7-96,1)	54,6 (49,5-59,7)	73,1 (69,9-76,3)

Valores expressos em % (intervalo de confiança de 95%), TV: taquicardia ventricular.

Tabela 3 – Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), e acurácia de cada grupo de avaliadores

Critério	Grupo	Sensibilidade para diagnóstico de TV, % (IC95%)	Especificidade para diagnóstico de TV, % (IC95%)	VPP para diagnóstico de TV, % (IC95%)	VNP para diagnóstico de TV, % (IC95%)	Accuracy, % (95% CI)
Brugada	I – Expertise em arritmias	88,4 (82,5-92,9)	76,3 (65,2-85,3)	89,0 (83,1-93,3)	75,3 (64,2-84,4)	84,6 (82,0-87,2)
	II – Cardiologistas clínicos	95,7 (91,4-98,3)	64,5 (52,7-75,1)	85,3 (79,4-90,1)	87,5 (75,9-94,8)	85,8 (83,3-88,3)
	III- Médicos residentes de Emergência	77,4 (70,3-83,6)	65,8 (54,0-76,3)	83,0 (76,1-88,6)	57,5 (46,4-68,0)	73,7 (70,5-76,9)
D12V16 Algorithm	I – Expertise em arritmias	68,9 (61,2-75,9)	85,5 (75,6-92,5)	91,1 (84,7-95,5)	56,0 (46,5-65,2)	74,2 (71,0-77,4)
	II – Cardiologistas clínicos	70,1 (62,5-77,0)	84,2 (74,0-91,6)	90,6 (84,1-95,0)	56,6 (47,0-65,9)	74,6 (71,4-77,8)
	III- Médicos residentes de Emergência	67,1 (59,3-74,2)	85,5 (75,6-92,5)	90,9 (84,3-95,4)	54,6 (45,2-63,8)	72,9 (69,7-76,1)
Brugada com informação clínica	I – Expertise em arritmias	86 (79,7-90,9)	81,6 (71,0-89,5)	91,0 (85,3-95,0)	72,9 (62,2-82,0)	84,6 (82,0-87,2)
	II – Cardiologistas clínicos	98,2 (94,7-99,6)	72,4 (60,9-82,0)	88,5 (82,9-92,7)	94,8 (85,6-98,9)	90,0 (87,8-92,2)
	III- Médicos residentes de Emergência	77,4 (70,3-83,6)	67,1 (55,4-77,5)	83,6 (76,7-89,1)	58,0 (47,0-68,4)	74,1 (70,9-77,3)
D12V16 com informação clínica	I – Expertise em arritmias	65,2 (57,4-72,5)	94,7 (87,1-98,5)	96,4 (91,0-99,0)	55,8 (46,8-64,5)	74,6 (71,4-77,8)
	II – Cardiologistas clínicos	70,1 (62,5-77,0)	88,2 (78,7-94,4)	92,7 (86,7-96,6)	57,8 (48,2-66,9)	75,8 (72,7-78,9)
	III- Médicos residentes de Emergência	59,8 (51,8-67,3)	89,5 (80,3-95,3)	92,5 (85,7-96,7)	50,7 (42,0-59,5)	69,1 (65,7-72,5)

Valores expressos em % (intervalo de confiança de 95%).

vs. 74,2% e 74,6%, respectivamente). Para o grupo 3, a acurácia diagnóstica dos dois métodos foi similar (73,7% usando o algoritmo de Brugada, 72,9% usando o algoritmo simplificado). Para esses avaliadores, o algoritmo D12V16 mostrou maior Es que o algoritmo de Brugada (85,5% e 65,8%, respectivamente). Esses valores não foram significativamente diferentes na presença de informação clínica (Tabela 4).

Concordância diagnóstica entre avaliadores e métodos

Dados sobre concordância diagnóstica entre os seis avaliadores, baseada na análise dos 120 ECGs são apresentados na Tabela 5. A porcentagem de discordância usando o algoritmo de Brugada e o algoritmo D12V16 foi de 60,8% e 30%, respectivamente. Na presença de informação clínica, esses valores foram 51,7% e 30,8%, respectivamente. Essa diferença foi estatisticamente

Tabela 4 – Concordância e discordância entre os diagnósticos feitos com o algoritmo de Brugada e o algoritmo D12V16

Avaliação	Brugada	D12V16	p
Sem informação clínica			
Concordância para TSV-A, n (%)	157 (21,8)	194 (26,9)	<0,001
Concordância para TV, n (%)	429 (59,6)	338 (46,9)	
Discordância, n (%)	134 (18,6)	188 (26,2)	
Com informação clínica			
Concordância para TSV-A, n (%)	168 (23,3)	207 (28,7)	<0,001
Concordância para TV, n (%)	429 (59,6)	320 (44,4)	
Discordância, n (%)	123 (17,1)	193 (26,9)	

Resultados obtidos pelo teste de McNemar; TV: taquicardia ventricular; TSV-A: taquicardia supraventricular com condução aberrante.

Tabela 5 – Concordância e discordância nos diagnósticos realizados por seis avaliadores que analisaram 120 eletrocardiogramas usando o algoritmo de Brugada e o algoritmo D12V16

Avaliação	Brugada	D12V16	p
Sem informação clínica			
Concordância para TSV-A, n (%)	8 (6,7)	40 (33,3)	<0,001
Concordância para TV, n (%)	39 (32,5)	44 (36,7)	
Discordância, n (%)	73 (60,8)	36 (30,0)	
Com informação clínica			
Concordância para TSV-A, n (%)	18 (15,0)	43 (35,8)	<0,001
Concordância para TV, n (%)	40 (33,3)	40 (33,4)	
Discordância, n (%)	62 (51,7)	37 (30,8)	

Resultados obtidos pelo teste de McNemar; TV: taquicardia ventricular; TSV-A: taquicardia supraventricular com condução aberrante.

significativa ($p < 0,001$), com ou sem informação clínica. A Figura 5 mostra a discordância entre os algoritmos.

Discussão

Muitos dos critérios usados para o diagnóstico diferencial de taquicardia de QRS largo são baseados em aspectos peculiares do ECG, os quais são de difícil memorização, comprometendo a aplicabilidade clínica e consequentemente levando a uma falta de reprodutibilidade.^{7,11} Sempre que possível, recomenda-se a consulta a especialistas para reduzir erros diagnósticos e consequências adversas.² Contudo, não se pode contar com a presença de especialistas em todos os departamentos de emergência.

Em 1999, Nagi et al.,¹⁵ propuseram valores de derivações bipolares (I-II) e de derivações precordiais (V1-V6) para o diagnóstico diferencial de taquicardia de QRS largo, guiado por um software, para análise do ECG. A predominância de polaridade negativa de pelo menos duas das quatro derivações, com inclusão da derivação I ou V6, fez o diagnóstico de VT em 89,2% dos casos. Apesar de ser uma técnica facilmente aplicada por não especialistas, o método não foi avaliado sistematicamente. Em nosso estudo, comparamos o diagnóstico obtido por análise da polaridade das derivações DI, DII, V1 e V6

(algoritmo D12V16) com o algoritmo mais usado para o diagnóstico de taquicardia de QRS (algoritmo de Brugada), em um número significativo de pacientes. Também avaliamos o papel da informação clínica para melhorar a taxa de diagnóstico correto, aplicado pelos médicos, independentemente de sua expertise em arritmia. A Es do método D12V16 foi maior para o diagnóstico de TV e houve coeficientes de discordância menores (maior reprodutibilidade) entre observadores, com acurácia similar à do algoritmo de Brugada. Deve-se enfatizar que a inclusão das etapas 1 e 2, diferentemente do estudo original de Nagi et al.,¹⁵ aumentou a Es do algoritmo simplificado (100% e 97%, respectivamente), fornecendo, assim, resultados comparáveis com a presença de dissociação atrioventricular,^{16,17} e com as etapas 1 e 2 do algoritmo de Brugada, como relatado no trabalho original.⁶

Não é de se surpreender que não foi possível reproduzir a elevada acurácia, S, e Es descrita por Brugada et al.,⁶ como previamente relatado por outros autores.^{4,7,11,18} Uma das razões pode ser o fato de que os avaliadores que desenvolveram o algoritmo de Brugada eram bem mais experientes que os de outros estudos. Esses achados foram confirmados em nosso estudo, em que a acurácia diagnóstica obtida por cardiologistas usando o algoritmo de Brugada foi maior que aquela obtida por médicos menos

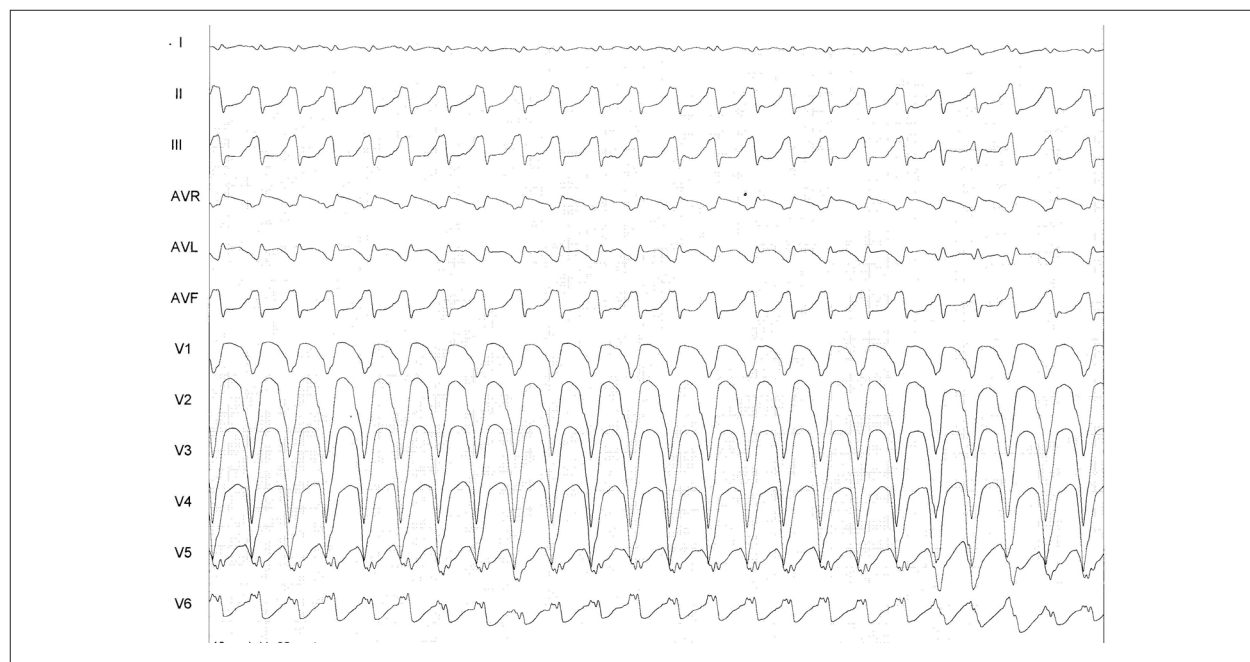


Figura 5 – Exemplo de taquicardia de QRS largo com discordância quanto ao diagnóstico – enquanto o algoritmo simplificado sugere taquicardia supraventricular com aberração de condução (TSV-A) (etapa 3), o algoritmo de Brugada sugere taquicardia ventricular (etapa 4).

experientes em arritmia ou cardiologia (84,6%; 85,8% e 73,7% para os grupos I, II, e III, respectivamente). No grupo III, os dois critérios apresentaram resultados similares em termos de acurácia diagnóstica (73,7% usando o algoritmo de Brugada e 72,9% usando o algoritmo simplificado). Além disso, os ECGs também em nosso estudo podem também ser diferentes daqueles apresentados no estudo de Brugada et al.,⁶ em que não foram obtidas informações sobre pacientes apresentado bloqueio de ramo prévio, TV idiopática, TSV pré- excitada, ou TSV-A, situações que não foram investigadas neste estudo.^{19,20}

Apesar de uma história de doença cardíaca estrutural (infarto do miocárdio, angina pectoris, insuficiência cardíaca congestiva) ter resultado em um alto VPP para TV,²¹ não houve aumento significativo na acurácia quando presença de informação clínica foi adicionada à análise usando ambos os métodos eletrocardiográficos. Ao se comparar com o algoritmo de Brugada segundo presença ou ausência de informação clínica ($k = 0,566$; IC95%, 0,5–0,63 e $k = 0,607$, IC95%, 0,54–0,67, respectivamente), nós observamos um pequeno aumento no diagnóstico. Uma possível explicação é o fato de que, quando a informação clínica foi adicionada aos ECGs considerados “limítrofes” (“borderline”) pela análise de Brugada, os avaliadores tiveram um reforço para o diagnóstico final. Esse fato não foi observado para o algoritmo simplificado, possivelmente porque a análise da interpretação proposta dos parâmetros eletrocardiográficos teve um apelo visual, que não demandou uma análise extensa.

A TV é predominante em pacientes com taquicardia de QRS largo.^{8,22} Em nosso estudo, a prevalência de TV foi de 68%, enquanto doença cardíaca estrutural

foi detectada em 87% dos pacientes, confirmando os resultados de outros estudos.^{5,21,23} Apesar de o algoritmo D12V16 e o algoritmo de Brugada terem apresentado acurácia similar para o diagnóstico de TV (taxas de 73,8% e 81,4% respectivamente), eles divergiram em termos de S e Es. Assim, diferentes critérios diagnósticos para TV ou TSV-A têm diferentes valores diagnósticos. Por exemplo, um avaliador provavelmente não errará no diagnóstico de TV usando o algoritmo de Brugada, dada a sua alta S (87,2%). Por outro lado, é improvável que a TV seria diagnosticada erroneamente usando o algoritmo D12V16 dada sua alta Es (85,1%).

A maior discrepância esteve relacionada com a Es do método de Brugada (68,9% em nosso estudo vs. 96,5% no estudo original publicado pelos autores).⁶ Lau et al.,²² Vereckei et al.,⁸ e Griffith et al.,⁴ também apresentaram menores valores de Es usando o algoritmo de Brugada (44%, 73,3%, e 67%, respectivamente) em comparação ao estudo de Brugada et al.⁶

A maior S do algoritmo de Brugada tem implicações clínicas importantes no manejo agudo, uma vez que diminui a possibilidade de que pacientes com TV sejam tratados como TSV-A, o que levaria a consequências deletérias.² Por outro lado, o maior VPP (95,8%) da segunda etapa do algoritmo D12V16 poderia ter implicações futuras na tomada de decisões na prática clínica e no desenvolvimento de outros algoritmos discriminatórios para melhorar o desempenho diagnóstico. No entanto, deve-se enfatizar que, quando os critérios do algoritmo D12V16 não são preenchidos para TV, não se pode concluir que a TSV-A seja o diagnóstico final, dada a relativa baixa S (68,7%) desse novo algoritmo.

Herbert et al.,¹¹ investigaram a variabilidade entre observadores para diferenciar TV de TSV-A usando o algoritmo de Brugada na medicina de emergência. Uma discrepância de 22% foi observada na prevalência diagnóstica. Em nosso estudo, entre os seis avaliadores, detectou-se uma maior porcentagem de discordância com o uso do algoritmo de Brugada em comparação ao algoritmo D12V16 (60,8% e 30%, respectivamente). Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$), e não houve redução na presença de informação clínica (51,7%, e 30,8% respectivamente; $p < 0,001$). Esses resultados poderiam ser explicados pelo fato de o algoritmo D12V16 ser uma metodologia mais simples, de três etapas.

Em resumo, este estudo avaliou um algoritmo simples para o diagnóstico de taquicardia de QRS largo e o comparou com o tradicional algoritmo de Brugada.⁶ Avaliadores com experiências distintas realizaram a análise com ou sem informação clínica. Tanto o algoritmo D12V16 como o algoritmo de Brugada apresentaram acurácia similar para o diagnóstico diferencial de taquicardia de QRS largo. O algoritmo de Brugada mostrou-se mais eficiente quando aplicado por cardiologistas (grupos I e II) em comparação ao algoritmo D12V16, diferença que não foi observada na análise dos médicos residentes da emergência (grupo III). As etapas 1 e 2 do algoritmo simplificado tiveram um alto VPP para diagnóstico de TV. A Es e a concordância entre examinadores foram maiores ao usar o algoritmo D12V16. Ainda, a acurácia diagnóstica dos dois métodos não aumentou significativamente com a disponibilidade da informação clínica (presença ou ausência de doença cardíaca).

Limitações

Uma das principais limitações do estudo foi o fato de ter sido conduzido em um ambiente fora do contexto de emergência, e os avaliadores não tiveram restrição de tempo para fazer o diagnóstico, eliminando, assim, fatores como estresse e decisões rápidas, situações comuns na sala de emergência. Os avaliadores também analisaram todas as derivações dos ECGs e não somente derivações específicas, como as derivações bipolares I-II e precordiais V1-V6, quando usaram o algoritmo simplificado, ou as derivações V1-V6 quando usaram o algoritmo de Brugada. Apesar de esse ser o método usado no "mundo real", essa visão global do ECG poderia influenciar o diagnóstico diferencial. Como a S final do algoritmo foi 68,7% para TV quando todos os três critérios para TV foram negativos, o erro no diagnóstico de TV como TSV-A poderia levar a um tratamento deletério no contexto de emergência se somente esse algoritmo fosse utilizado.

O número de avaliadores em cada grupo foi pequeno e cada um analisou cada ECG mais de uma vez. Nós não analisamos a variabilidade diagnóstica entre os observadores dos mesmos grupos e entre os diferentes momentos da análise do ECG. Tal fato poderia limitar a interpretação dos resultados.

Ainda, outras possíveis causas de taquicardia de complexo QRS largo foram excluídas, tais como a TSV antidrômica, TV mediada por marca-passo, hipercalemia ou outros distúrbios eletrolíticos, toxicidade a antiarrítmicos das classes IA e IC, e uso/abuso de antidepressivos tricíclicos. Também excluímos pacientes pediátricos com taquicardia de complexo QRS largo da análise. Não comparamos o algoritmo D12V16 com outros algoritmos, tais como o critério de Pava,²⁴ os dois algoritmos de Vereckeij,^{8,9} a abordagem Bayesiana,²⁵ e o mais recente escore de TV.¹⁰ A validação externa desse algoritmo simplificado poderia trazer informação adicional sobre a consistência desse algoritmo.

Conclusões

O algoritmo D12V16 é um algoritmo simples, de três etapas, que demonstrou alta Es e elevado VPP para o diagnóstico de TV e pode representar um instrumento simples e útil no reconhecimento de TV em pacientes com taquicardia de complexo QRS largo. Quando analisado por avaliadores menos experientes, o algoritmo mostrou acurácia similar em comparação ao algoritmo de Brugada. No entanto, deve-se enfatizar que, quando as etapas do algoritmo D12V16 não são preenchidas para TV, não se pode concluir que a TSV-A seja o diagnóstico final, dada sua baixa S (68,7%) e portanto, o risco de se "perder" alguns diagnósticos de TV. Outros estudos devem ser conduzidos para validar os resultados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos Neto F, Pisani CF, Darrieux FCC, Cirino CMF, Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Scanavacca M; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Santos Neto F; Análise e interpretação dos dados: Santos Neto F, Cirino CMF, Santos AM, Scanavacca M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos Neto F, Darrieux FCC, Hachul DT, Scanavacca M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de José Henrique Cunha Figueiredo pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace*. 2009;11(6):771-817.
2. Stewart RB, Bardy GH, Greene HL. Wide complex tachycardia: misdiagnosis and outcome after emergent therapy. *Ann Intern Med*. 1986;104(6):766-71.
3. Wellens HJ, Bar FW, Lie KI. The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex. *Am J Med*. 1978;64(1):27-33.
4. Griffith MJ, Garratt CJ, Mounsey P, Camm AJ. Ventricular tachycardia as default diagnosis in broad complex tachycardia. *Lancet*. 1994;343(8894):386-8.
5. Lau EW, Ng GA. Comparison of the performance of three diagnostic algorithms for regular broad complex tachycardia in practical application. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(5):822-7.
6. Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation*. 1991;83(5):1649-59.
7. Jastrzebski M, Kukla P, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of five electrocardiographic methods for differentiation of wide QRS-complex tachycardias. *Europace*. 2012;14(8):1165-71.
8. Vereckei A, Duray G, Szenasi G, Altemose GT, Miller JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm*. 2008;5(1):89-98.
9. Vereckei A, Miller JM. Classification of pre-excited tachycardias by electrocardiographic methods for differentiation of wide QRS-complex tachycardias. *Europace*. 2012;14(11):1674; author reply -5.
10. Jastrzebski M, Sasaki K, Kukla P, Fijorek K, Stec S, Czarnecka D. The ventricular tachycardia score: a novel approach to electrocardiographic diagnosis of ventricular tachycardia. *Europace*. 2016;18(4):578-84.
11. Herbert ME, Votey SR, Morgan MT, Cameron P, Dziukas L. Failure to agree on the electrocardiographic diagnosis of ventricular tachycardia. *Annals of emergency medicine*. 1996;27(1):35-8.
12. Isenhour JL, Craig S, Gibbs M, Littmann L, Rose G, Risch R. Wide-complex tachycardia: continued evaluation of diagnostic criteria. *Acad Emerg Med*. 2000;7(7):769-73.
13. Baxi RP, Hart KW, Vereckei A, Miller J, Chung S, Chang W, et al. Vereckei criteria used as a diagnostic tool by emergency medicine residents to distinguish between ventricular tachycardia and supra-ventricular tachycardia with aberrancy. *J Cardiol*. 2012;59(3):307-12.
14. Buxton AE, Marchlinski FE, Doherty JU, Flores B, Josephson ME. Hazards of intravenous verapamil for sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1987;59(12):1107-10.
15. Nagi HK FK, El-Aziz AA, Hamed S, Hammouda M, Mokhtar S. Wide QRS complex tachycardia: a newly simplified diagnostic criteria. *Heartweb*. 1999;4(3).
16. Benito B, Josephson ME. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2012;65(10):939-55.
17. Pellegrini CN, Scheinman MM. Clinical management of ventricular tachycardia. *Current problems in cardiology*. 2010;35(9):453-504.
18. Kaiser E, Darrieux FC, Barbosa SA, Grinberg R, Assis-Carmo A, Sousa JC, et al. Differential diagnosis of wide QRS tachycardias: comparison of two electrocardiographic algorithms. *Europace*. 2015;17(9):1422-7.
19. Wijnmaalen AP, Stevenson WG, Schalij MJ, Field ME, Stephenson K, Tedrow UB, et al. ECG identification of scar-related ventricular tachycardia with a left bundle-branch block configuration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4):486-93.
20. Alberca T, Almendral J, Sanz P, Almazan A, Cantalapiedra JL, Delcan JL. Evaluation of the specificity of morphological electrocardiographic criteria for the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia in patients with intraventricular conduction defects. *Circulation*. 1997;96(10):3527-33.
21. Baerman JM, Morady F, DiCarlo LA, Jr., de Buitelir M. Differentiation of ventricular tachycardia from supraventricular tachycardia with aberration: value of the clinical history. *Annals of emergency medicine*. 1987;16(1):40-3.
22. Lau EW, Ng GA. Comparison of two diagnostic algorithms for regular broad complex tachycardia by decision theory analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(7):1118-25.
23. Akhtar M. Electrophysiologic bases for wide QRS complex tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1983;6(1 Pt 1):81-98.
24. Pava LF, Perafan P, Badiel M, Arango JJ, Mont L, Morillo CA, et al. R-wave peak time at DII: a new criterion for differentiating between wide complex QRS tachycardias. *Heart Rhythm*. 2010;7(7):922-6.
25. Lau EW, Pathamanathan RK, Ng GA, Cooper J, Skehan JD, Griffith MJ. The Bayesian approach improves the electrocardiographic diagnosis of broad complex tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(10 Pt 1):1519-26.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Algoritmo Simplificado para o Diagnóstico Diferencial das Taquicardias com QRS Largo. Seria Essa a Melhor Forma de Treinar os Jovens Médicos?

Simplified Algorithm for Differential Diagnosis of Tachycardias with Wide QRS. Is this the Best Way to Train Young Doctors?

Enrique Indalécio Pachón Mateo¹ 

Serviço de Arritmias do Hospital do Coração de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Validação de um Algoritmo Simples para Detecção de Taquicardia Ventricular no Eletrocardiograma

Fazer o diagnóstico correto de uma taquicardia ventricular em uma sala de emergência (SE), com pouco tempo de decisão e somente com o eletrocardiograma (ECG) é um desafio que depende de muito preparo por parte do médico que atende esse paciente. Qualquer instrumento que venha a facilitar e agilizar esse processo, principalmente aumentando o grau de acurácia, é também digno de elogios, principalmente considerando que, nem sempre, o médico plantonista é cardiologista, ou menos provável, é um arritmologista treinado o suficiente para fazer esse diagnóstico com precisão.

Uma taquicardia ventricular, uma taquicardia supraventricular (em um paciente com distúrbio de condução prévio ou com aberrância de condução) e uma taquicardia supraventricular conduzida por um feixe anômalo podem apresentar traçados eletrocardiográficos semelhantes e, por vezes, muito difíceis de diferenciar, tornando a decisão médica um risco para a vida do paciente. Para que essa diferenciação seja possível, foram criados vários algoritmos que utilizam sinais eletrocardiográficos para auxiliar e permitir o diagnóstico correto e, conseqüentemente, o tratamento adequado, como é o caso do algoritmo de Brugada,¹ largamente conhecido (e que, na verdade, é uma combinação de critérios de Brugada e de Wellens²), o de Verecke³ e o de Pava,⁴ entre outros. Todos os algoritmos criados apresentam sensibilidade e especificidade (S/E) variáveis que os tornam mais precisos ou menos; no entanto, na mesma proporção, esses algoritmos podem ser mais simples ou mais complexos (que dependem de maior treinamento do operador e maior tempo para chegar ao diagnóstico).

Os autores do artigo "Validation of a Simple ECG Algorithm to Recognize Ventricular Tachycardia"⁵ buscam uma ferramenta que permita que os médicos com menos treinamento cheguem ao diagnóstico diferencial de uma forma mais simples e em menor tempo, utilizando um algoritmo bastante simplificado, desenvolvido inicialmente

por Nagi et al.,⁶ mas que não foi adequadamente validado, conforme explicação desses autores. A proposta foi validar o algoritmo comparando com grupos de examinadores mais experientes versus menos experientes e os ECG sem história clínica e com história clínica. O diagnóstico preciso da taquicardia foi avaliado previamente pelo estudo eletrofisiológico. Um número expressivo de avaliações resultou dessa combinação, o que permitiu a análise estatística de E/S confrontado com o algoritmo de Brugada. A análise final mostrou que o novo algoritmo foi semelhante ao de Brugada, com menor índice de conflito entre os examinadores, mostrando maior reprodutibilidade. A discussão fica exatamente nas limitações, pois o algoritmo foi validado somente em pacientes que não estavam utilizando fármacos antiarrítmicos e também não foram incluídos casos com pré-excitação ventricular. Ambas as condições não podem ser descartadas entre os pacientes que chegam à SE em taquicardia com QRS largo. Também é temerário considerar taquicardia supraventricular todos os casos que não cumprirem os quatro critérios desse algoritmo. Em minha experiência, o melhor é confrontarmos os vários algoritmos para reforçar a suspeita diagnóstica, fato já publicado por outros autores.⁷ Além disso, há que se considerar a simplicidade do algoritmo de Verecke, já extensamente validado e facilmente memorizado pelos menos experientes. Outra limitação é a necessidade do ECG completo, condição que nem sempre está presente nos monitores da SE e da unidade de terapia intensiva (UTI). Nesse caso, um novo e simples algoritmo foi idealizado,⁸ permitindo boa E/S com os algoritmos mais complexos. Infelizmente, não há um algoritmo que permita 100% de E/S, e acredita-se que teremos que conviver com essas discussões ainda por um longo tempo. No entanto, ao utilizar os critérios clínicos associados ao algoritmo dominado pelo médico avaliador, podemos auxiliar ao máximo os pacientes que se encontram nessas situações críticas.

Palavras-chave

Taquicardia Ventricular; Emergências; Primeiros Socorros; Algoritmos; Diagnóstico; Unidade de Terapia Intensiva.

Correspondência: Enrique Indalécio Pachón Mateo •

Rua Cubatão, 86/504. CEP 04013-000, Paraíso, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: epachon@alumni.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201344>

Referências

1. Brugada P, Brugada J, Mont L, Smets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation*. 1991; 83(5):1649-59.
2. Wellens HJJ, Bar FW, Lie KL. The value of the electrocardiograms in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex. *Am J Med*. 1978; 64(1):27-33.
3. Vereckei A, Duray G, Szenasi G, Altemose GT, Miller JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm*. 2008; 5(1):89-98.
4. Pava LF, Perafan P, Badiel M, Arango JJ, et al. R-wave peak time at DII: A new criterion for differentiating between wide complex QRS tachycardias. *Heart Rhythm*. 2010;7(7):922-6.
5. Santos Neto F, Pisani CF, Darrieux FCC, Cirino CMF, Hachul DT, Santos AM, et al. Validation of a Simple Electrocardiographic Algorithm for Detection of Ventricular Tachycardia. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):454-463.
6. Nagi HK FK, El-Aziz AA, Hamed S et al. Wide QRS complex tachycardia: a newly simplified diagnostic criteria. *Heartweb*. 1999;4(4).
7. Kaiser E, Darrieux FCC, Barbosa AS, Grinberg R, Assis-Carmo A, Sousa JC, et al. Differential diagnosis of wide QRS tachycardias: comparison of two electrocardiographic algorithms. *Europace*. 2015 Sep; 17(9):1422-7.
8. Chen Q, Xu J, Gianni C, Trivedi C, Della Rocca DC, Bassiouny M; Simple electrocardiographic criteria for rapid identification of wide QRS complex tachycardia: The new limb lead algorithm. *Heart Rhythm*. 2020 Mar; 17(3):431-8.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

O Escore Gensini e a Carga Trombótica Adicionam Valor Preditivo ao Escore SYNTAX na Detecção de No-Reflow após Infarto do Miocárdio

Gensini Score and Thrombus Burden Add Predictive Value to the SYNTAX Score in Detecting No-Reflow after Myocardial Infarction

Luís Carlos V. Matos^{1,5} , Luiz Sergio Carvalho,^{2,5} Rodrigo Modolo,² Simone Santos,^{3,4} José Carlos Quinaglia e Silva,^{1,5} Osório Luis Rangel de Almeida,^{1,5} , Andrei C. Sposito² 

Escola Superior de Ciências da Saúde,¹ Brasília, DF - Brasil

Universidade Estadual de Campinas,² Campinas, SP - Brasil

Hospital Brasília – Ecocardiografia,³ Brasília, DF - Brasil

Eccos Diagnóstico Cardiovascular Avançado,⁴ Brasília, DF - Brasil

Hospital de Base do Distrito Federal - IGESDF,⁵ Brasília, DF - Brasil

Resumo

Fundamento: O fenômeno de *no-reflow* após a intervenção coronária percutânea está associado a um pior prognóstico em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). O escore SYNTAX é um bom preditor de *no-reflow*.

Objetivo: Nosso objetivo foi avaliar se a carga aterosclerótica (escore Gensini) e a carga trombótica na artéria coronária culpada melhorariam a capacidade do escore SYNTAX para detectar o *no-reflow*.

Métodos: Neste estudo coorte prospectivo, foram estudados pacientes com IAMCSST consecutivos que se apresentaram dentro de 12 horas a partir do início dos sintomas. O *no-reflow* foi definido como fluxo TIMI < 3 ou fluxo TIMI = 3 mas grau de blush miocárdico (*myocardial blush grade*) < 2. A carga trombótica foi quantificada de acordo com o grau TIMI de trombo (0 a 5).

Resultados: Foram incluídos 481 pacientes no estudo, com idade média de 61 ± 11 anos. O fenômeno de *no-reflow* ocorreu em 32,8% dos pacientes. O escore SYNTAX (OR=1,05, IC95% 1,01–1,08, p<0,01), a carga trombótica (OR=1,17, IC95% 1,06–1,31, p<0,01), e o escore Gensini (OR=1,37, IC95% 1,13–1,65, p<0,01) foram preditores independentes do *no-reflow*. Os escores combinados apresentaram uma maior área sob a curva quando comparados ao escore SYNTAX isolado (0,78 [0,73–0,82] vs 0,73 [0,68–0,78], p=0,03). A análise da melhora da reclassificação líquida (NRI) categórica (0,11 [0,01–0,22], p=0,02) e contínua (NRI>0) (0,54 [0,035–0,73], p<0,001) mostrou melhora na capacidade preditiva do *no-reflow* no modelo combinado, com melhora da discriminação integrada (IDI) de 0,07 (0,04–0,09, p<0,001).

Conclusões: Nossos achados sugerem que, em pacientes com IAMCSST submetidos à intervenção coronária percutânea, a carga aterosclerótica e a carga trombótica na artéria culpada adicionam valor preditivo ao escore SYNTAX na detecção do fenômeno *no-reflow*. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):466-472)

Palavras-chave: Intervenção Coronária Percutânea/métodos; Infarto do Miocárdio; Aterosclerose; Trombose; Placa Aterosclerótica; Embolização Terapêutica.

Abstract

Background: No-reflow after percutaneous coronary intervention is associated with poor prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). SYNTAX score is a good predictor of no-reflow.

Objective: We aimed to evaluate whether atherosclerotic burden (Gensini score) and thrombus burden in the culprit coronary artery would improve the ability of the SYNTAX score to detect no-reflow.

Methods: In this prospective cohort study, consecutive patients with STEMI who presented within 12 h of onset of symptoms were selected for this study. No-reflow was defined as TIMI flow < 3 or TIMI flow = 3 and myocardial blush grade < 2. Thrombus burden was quantified according to the TIMI thrombus grade scale (0 to 5).

Correspondência: Andrei C. Sposito •

Universidade de Campinas (UNICAMP), São Paulo, SP - Brasil

E-mail: andreisposito@gmail.com

Artigo recebido em 17/01/2020, revisado em 02/06/2020, aceito em 16/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200045>

Results: A total of 481 patients were included (mean age 61 ± 11 years). No-reflow occurred in 32.8%. SYNTAX score (OR=1.05, 95%CI 1.01–1.08, $p < 0.01$), thrombus burden (OR=1.17, 95%CI 1.06–1.31, $p < 0.01$), and Gensini score (OR=1.37, 95%CI 1.13–1.65, $p < 0.01$) were independent predictors of no-reflow. Combined scores had a larger area under the curve than the SYNTAX score alone (0.78 [0.73–0.82] vs 0.73 [0.68–0.78], $p = 0.03$). Analyses of both categorical (0.11 [0.01–0.22], $p = 0.02$), and continuous net reclassification improvement (NRI > 0) (0.54 [0.035–0.73], $p < 0.001$) showed improvement in the predictive ability of no-reflow in the combined model, with integrated discrimination improvement (IDI) of 0.07 (0.04–0.09, $p < 0.001$).

Conclusions: Our findings suggest that, in patients with STEMI undergoing percutaneous coronary intervention, atherosclerotic burden and thrombus burden in the culprit artery add predictive value to the SYNTAX score in detecting the no-reflow phenomenon. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):466–472)

Keywords: Percutaneous Coronary Intervention/methods; Myocardial Infarction; Atherosclerosis; Thrombosis; Plaque, Atherosclerotic; Embolization, Therapeutic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A intervenção coronária percutânea (ICP) é o método de reperfusão de escolha para infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST).¹ Além de recuperar a patência do lúmen arterial, o objetivo dessa intervenção é promover o fluxo sanguíneo na microcirculação coronária.² Contudo, um em cada três pacientes permanece com o fluxo microvascular reduzido apesar da restauração da patência da artéria coronária epicárdica. Esse fenômeno é conhecido como “no-reflow” (NR).^{2,3} O NR está associado a uma maior incidência de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, e morte.³⁻⁵

Um número considerável de marcadores de obstrução microvascular já foi descrito, particularmente idade e tempo de reperfusão.^{6,7} Mais recentemente, foi demonstrado que a complexidade anatômica para ICP, estimada pelo escore SYNTAX, também pode estar relacionada com um maior risco de NR.⁸⁻¹⁰ Uma vez que a ocorrência de NR é maior que a desses marcadores, é possível que existam outros marcadores de importância clínica. Neste contexto, é plausível a hipótese de que a carga aterosclerótica e trombótica adicione valor preditivo ao escore SYNTAX, idade, e tempo de reperfusão na predição de NR. O presente estudo teve como objetivo testar essa hipótese.

Métodos

Seleção da amostra

Este estudo baseou-se em uma subanálise do Brasília Heart Study (BHS), cujo delineamento foi descrito previamente.¹¹ Em resumo, o BHS é um estudo coorte, prospectivo, unicêntrico, de pacientes consecutivos com IAMCSST que se apresentaram nas primeiras 24 horas desde o início dos sintomas. IAMCSST foi definido segundo os critérios: 1) elevação do segmento ST em pelo menos 1 mm no plano frontal ou 2 mm no plano horizontal em duas derivações contíguas, ou novo bloqueio de ramo esquerdo pelo eletrocardiograma; 2) resultado positivo para o marcador de necrose miocárdica, definido como CK-MB > 25 U/L, correspondendo a valores acima do percentil 99. Pacientes submetidos à ICP nas primeiras 12 horas do IAMCSST foram considerados elegíveis para o estudo. Os participantes assinaram um termo de consentimento e o estudo foi aprovado por um comitê de ética em pesquisa da instituição. Todos os procedimentos estavam de acordo

com os padrões éticos do comitê institucional para pesquisa envolvendo humanos e com a declaração de Helsinki de 1964 e suas últimas revisões, ou padrões éticos comparáveis.

Análise angiográfica

Todos os angiogramas foram revisados por dois cardiologistas intervencionistas experientes, que interpretaram as imagens de maneira independente, e avaliaram os seguintes parâmetros: fluxo coronário: fluxo TIMI;¹² 2) perfusão miocárdica: myocardial blush grade (MBG);¹³ 3) carga trombótica: escala de trombos TIMI;¹⁴ 4) escore angiográfico SYNTAX,⁸ e o escore Gensini modificado.¹⁵ Os escores foram obtidos dos angiogramas de diagnóstico antes de qualquer intervenção. Os dois cardiologistas entraram em consenso nas interpretações dos achados, com variabilidade intraobservador e entre observador de 5%.

NR foi definido como um fluxo TIMI < 3 ou TIMI = 3 mas MBG < 2 na angiografia coronária realizada após ICP da artéria relacionada ao IAMCSST.

Análise estatística

Os dados quantitativos foram expressos em média e desvio padrão. Os grupos foram comparados pelo teste t de Student para variáveis contínuas paramétricas ou o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas não paramétricas, e pelo teste qui-quadrado para variáveis categóricas. Regressão logística binária foi usada para determinar preditores do fenômeno NR após reperfusão em modelo não ajustado (modelo 1) e ajustado (modelo 2) para escore GRACE e tempo de reperfusão (período entre início de sintomas e reperfusão) após reperfusão. Análise da curva característica de operação do receptor (curva ROC) foi realizada para determinar a capacidade preditiva dos modelos. A melhora da reclassificação líquida (NRI) e a melhora da discriminação integrada (IDI) foram usadas para determinar melhoras obtidas com a adição de novos preditores. Análise estatística foi realizada usando o programa SPSS para Mac, versão 23.0, e o programa R para Mac versão 3.4.2. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Um total de 481 pacientes submetidos à ICP na fase aguda do IAMCSST foi incluído no estudo. A idade média dos pacientes foi 61 ± 11 anos, e 74,6% eram homens,

58,0% hipertensos, 54,2% sedentários, 38,0% fumantes, e 30,7% diabéticos. O fenômeno de NR ocorreu em 32,8% dos pacientes (n=158), os quais foram comparados com aqueles que apresentaram ótima reperfusão (n=323). Características clínicas e bioquímicas de ambos os grupos são descritas na Tabela 1.

O escore Gensini, o escore Gensini da artéria culpada, o escore SYNTAX, e a carga trombótica foram significativamente maiores no grupo NR que no grupo com reperfusão adequada (Tabela 2). Ambos os modelos de regressão logística (ajustado e não ajustado) mostraram que o escore SYNTAX, o escore Gensini, e a carga trombótica foram preditores independentes do NR (Tabela 3). A análise da curva ROC mostrou que os modelos com escores combinados apresentaram maior área sob a curva ROC que o modelo que apresentava somente o escore SYNTAX [0,778 (0,733 – 0,823) vs. 0,737 (0,688 – 0,786)] (Figura 1).

A NRI e a estratificação do NR entre o escore SYNTAX isolado e os escores combinados (SYNTAX, Gensini e carga trombótica) são apresentadas na Tabela 4. As análises da NRI contínua e categórica mostraram melhora na capacidade

preditiva do NR no modelo combinado, o que também foi indicado pela melhora discriminada integrada (IDI) (Tabela 5).

Discussão

Entre os principais achados deste estudo, encontramos que (1) o escore SYNTAX, o escore Gensini, e a carga trombótica foram preditores independentes do NR; e (2) a combinação dos escores de carga aterosclerótica e de carga trombótica com o escore SYNTAX aumentou o valor preditivo do escore SYNTAX na detecção do fenômeno NR.

Apesar de o escore SYNTAX ser um bom preditor de disfunção microvascular, a carga aterosclerótica não é considerada no algoritmo, uma vez que ele exclui lesões obstrutivas com estenoses menores que 50%. Ainda, a carga trombótica também não é considerada no algoritmo SYNTAX, uma vez que ele atribui um escore relativamente baixo para a presença ou ausência de trombo.⁸ Contudo, o escore Gensini é bastante representativo da carga aterosclerótica, uma vez que pontua lesões com pelo menos 25% de estenose^{15,16} e se associa de maneira significativa com a carga de placa e a

Tabela 1 – Características clínicas e bioquímicas de 481 pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea por infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST que apresentaram reperfusão adequada ou ausência de reperfusão (fenômeno no-reflow) após o procedimento

Variáveis paramétricas	Total (n = 481)	Reperfusão adequada (n = 323)	No-reflow (n = 158)	Valor p [*]
	média ± DP	média ± DP	média ± DP	
Idade (anos)	61±11	61±11	61±12	0,64
IMC (kg.m ⁻²)	27,0±4,2	26,8±3,9	27,3±4,7	0,32
GRACE na admissão hospitalar	136±26	135±27	137±24	0,46
Colesterol total no primeiro dia (mg.mL ⁻¹)	192±48	192±45	191±53	0,83
HDL-c no primeiro dia (mg.mL ⁻¹)	40±11	38±10	38±11	0,63
HbA1c (%)	6,5±1,8	6,5±1,8	6,4±1,7	0,64
Variáveis não paramétricas	Mediana (Q1 - Q3)	Mediana (Q1 - Q3)	Mediana (Q1 - Q3)	Valor p [†]
Tempo de reperfusão	111 (60 - 210)	96 (60 - 206)	120 (60 - 239)	
LDL-c no primeiro dia (mg.mL ⁻¹)	117 (93 - 143)	117 (97 - 145)	118 (94 - 141)	0,50
Triglicerídeos no primeiro dia (mg.mL ⁻¹)	134 (87 - 207)	135 (90 - 215)	133 (84 - 195)	0,11
Variáveis categóricas	f (%)	f (%)	f (%)	Valor p [‡]
Homens, n (%)	359 (75)	235 (73)	124 (78)	
DM, n (%)	148 (31)	94 (29)	54 (34)	0,34
Hipertensão, n (%)	279 (58)	187 (58)	92 (58)	0,97
Acidente vascular cerebral, n (%)	21 (4)	11 (3)	10 (6)	0,24
Tabagismo, n (%)	183 (38)	127 (39)	56 (35)	0,35
Sedentarismo, n (%)	261 (54)	179 (55)	82 (52)	0,37
ICP previa, n (%)	26 (5)	15 (5)	11 (7)	0,35
CABG, n (%)	4 (0,8)	3 (0,9)	1 (0,6)	0,86
Killip >1, n (%)	52 (11)	31 (10)	21 (13,2)	0,44

DP: desvio padrão; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil. CABG: coronary artery bypass grafting; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; DM: diabetes mellitus tipo 2; ICP: intervenção coronária percutânea; IMC: índice de massa corporal; HbA1C, hemoglobina glicada; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade. * teste t de Student não pareado; † teste Mann-Whitney não paramétrico; ‡ teste qui-quadrado.

Artigo Original

Tabela 2 – Parâmetros angiográficos de 481 pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea por infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

Parâmetros	n = 481	Reperusão adequada n = 323	No-reflow n = 158	p
Escore Gensini	100±70	82±62	139±69	<0,001
Escore Gensini – artéria culpada	62±49	48±38	87±56	<0,001
Escore SYNTAX	12±10	9±8	17±10	<0,001
Carga trombótica – artéria culpada, n (%)	181 (37,6)	89 (27,5)	92 (58,2)	<0,001
Escala TIMI de trombo, n (%)				<0,001
0	300 (63)	234 (72)	66 (42)	
1	9 (1,9)	8 (2,5)	1 (0,6)	
2	21 (4,4)	13 (4)	8 (5)	
3	18 (3,7)	14 (4,3)	4 (2,5)	
4	18 (3,7)	11 (3,4)	7 (4,4)	
5	115 (24)	43 (13,3)	72 (46)	

Valores expressos em média ± desvio padrão; TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.

Tabela 3 – Modelo de regressão logística dos escores SYNTAX, Gensini, e carga trombótica como preditores do fenômeno de no-reflow

Modelos	OR (IC95%)	p
Modelo 1 (não ajustado)		
Idade	1,02 (1,00-1,03)	0,037
Tempo de reperusão	1,00 (1,00-1,01)	0,154
Escore SYNTAX	1,10 (1,07-1,12)	<0,001
Carga trombótica	1,38 (1,26-1,51)	<0,001
Escore Gensini	1,76 (1,50-2,07)	<0,001
Modelo 2 (mutivariado)*		
Idade†	1,01 (0,98-1,02)	0,325
Tempo de reperusão	0,98 (0,99-1,00)	0,645
Escore SYNTAX	1,05 (1,01-1,08)	<0,01
Carga trombótica	1,17 (1,06-1,31)	<0,01
Escore Gensini	1,37 (1,13-1,65)	<0,01

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio. Todos os modelos foram ajustados para o escore GRACE e tempo de reperusão (tempo entre início de sintomas e reperusão). * ajustado para escore GRACE score; † não inclui o escore GRACE

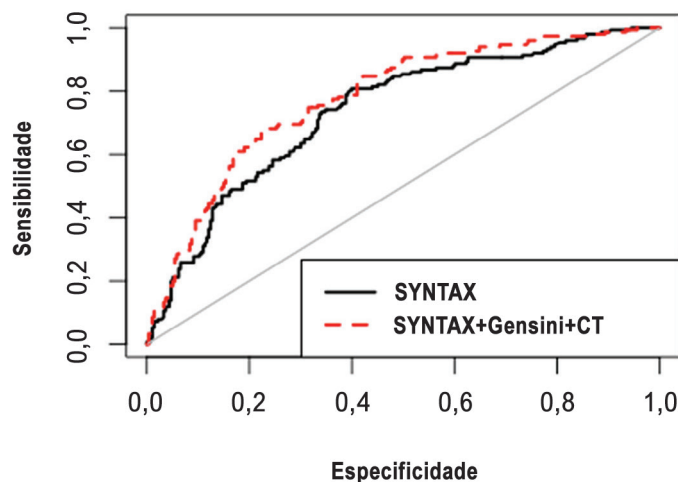


Figura 1 – Comparação das curvas ROC entre escores SYNTAX, Gensini, e de carga trombótica (CT) combinados e o escore SYNTAX isolado.

Tabela 4 – Melhora da reclassificação líquida e estratificação do fenômeno no-reflow entre os escores SYNTAX, Gensini, e de carga trombótica combinados e o escore SYNTAX isolado

Escore SYNTAX isolado	Escore combinados			Reclassificação
	Baixo	Intermediário	Alto	
Baixo	301	26	1	8%
Intermediário	23	22	34	72%
Alto	2	9	6	65%

Tabela 5 – Melhora da reclassificação líquida (NRI) contínua e categórica, melhora da discriminação integrada (IDI) e valor preditivo do no-reflow entre os escores SYNTAX, Gensini, e de carga trombótica combinados e o escore SYNTAX isolado

Variáveis	NRI	IC95%	p
Contínuas	0,54	0,351-0,7347	<0,001
Categóricas	0,12	0,0119-0,2223	<0,02
IDI	0,066	0,040-0,092	<0,001

IC: intervalo de confiança.

área da placa medidas por ultrassom intracoronário.¹⁷ Valores altos no escore Gensini podem indicar doença de múltiplos vasos e um aumento na resistência microvascular, ambos associados com NR.^{5,10,18}

No presente estudo, o escore Gensini foi um preditor independente de NR. Modolo et al.,¹⁹ mostraram que o escore Gensini total e o escore Gensini da artéria culpada foram mais altos nos indivíduos com NR que nos indivíduos com reperfusão adequada.¹⁹ No entanto, a gravidade da estenose do lúmen não é o único fator angiográfico preditor de disfunção microvascular. De fato, alterações morfológicas da placa, tais como o alto teor lipídico, centro necrótico extenso, e grande quantidade de placa atenuada também são fortes preditores de NR,^{20,21} sugerindo que alterações no volume e no conteúdo da placa causem autorregulação inadequada e liberação local de vasoconstritores, aumentando a formação de trombos, microembolização de leitos arteriais e obstrução microvascular.

No presente estudo, 58,5% dos pacientes no grupo NR apresentaram trombos na artéria culpada; 50,4% desses com alta carga trombótica (graus 4 e 5 da escala TIMI de trombos), uma possível razão para a associação com o NR. Em uma grande coorte de pacientes com IAMCSST submetidos à ICP, uma grande carga trombótica foi associada à NR (4,0 vs 0,5, $p < 0,001$) e à embolização distal (17,3 vs 3,4, $p < 0,001$).²²

O escore SYNTAX foi significativamente mais alto no grupo com NR que no grupo com reperfusão adequada (17 ± 10 vs 9 ± 8), e um preditor independente de NR. Em um estudo prévio, o escore SYNTAX foi um preditor de NR, e um escore SYNTAX > 21 duplicou o risco de se desenvolver NR.⁹ A oclusão total da artéria relacionada ao IAMCSST, local da oclusão (artéria coronária principal esquerda ou artéria descendente anterior esquerda), presença de trombos, lesões mais extensas, lesões na bifurcação e doença de múltiplos vasos são fatores associados com escores SYNTAX aumentados e podem explicar a associação com NR.^{9,10,23}

No presente estudo, o fenômeno NR ocorreu em 32,8% dos casos, fluxo TIMI < 3 ou fluxo TIMI = 3 e MBG < 2 como critério angiográfico. A incidência de NR é muito maior no IAMCSST que em ICP eletivo, sendo relatada em 30 a 50% dos pacientes submetidos à ICP primária por IAMCSST.³ Rezkalla et al.,³ investigando NR em pacientes com IAMCSST, encontraram uma prevalência de 32% quando avaliados por TIMI e de 52% quando avaliados por MBG.

Idade é um importante marcador de NR. Pacientes idosos têm maior carga de placas, aterosclerose coronária difusa e calcificação vascular grave, o que pode contribuir para a disfunção microvascular.^{24,25} Zhou et al.,⁶ identificaram que idade > 65 anos (OR = 1,470, IC95% 1,460-1,490, $p = 0,007$) foi um preditor independente de NR.⁶ Em nosso estudo, idade foi um fator preditor de NR na análise univariada, mas essa relação não se manteve na análise multivariada.

A reperfusão tardia está associada com NR. Estudos prévios mostraram que pacientes com tempo de reperfusão mais longos (> 6 horas) apresentaram um aumento significativo no NR.^{6,7} No entanto, um estudo utilizando um ponto de corte mais baixo (< 6 horas) do início dos sintomas não indicou que a apresentação tardia fosse um preditor independente de NR.²³ Em nosso estudo, o tempo de reperfusão foi 2,94 horas no grupo com NR e de 2,5 horas no grupo com reperfusão adequada. A análise multivariada ajustada para o escore GRACE não indicou o tempo de reperfusão como um preditor de NR.

A fisiopatologia do fenômeno de NR é multifatorial e envolve suscetibilidade individual, lesão relacionada à isquemia, lesão relacionada à reperfusão, e embolização distal.²⁶ Durante a ICP, no IAMCSST, a embolização distal do trombo e os componentes da placa aterosclerótica são mecanismos importantes envolvidos na patogênese do NR.^{27,28} O material aterotrombótico liberado causa obstrução mecânica, vasoconstrição pela liberação de serotonina, tromboxano A₂, e endotelina, e disfunção endotelial pela expressão aumentada de fator de necrose tumoral alfa (TNF α).²⁸⁻³⁰ Ainda, a liberação de micropartículas

Artigo Original

plaquetárias e endoteliais está associada à perfusão miocárdica reduzida avaliada por MBG e à maior carga trombótica.³¹ Os neutrófilos liberam microfilamentos, os Neutrophil Extracellular Traps (NETs) que promovem trombose e inflamação na artéria culpada, contribuindo para morte dos miócitos.^{32,33}

Uma limitação deste estudo é seu caráter unicêntrico. Além disso, a angiografia coronária tem capacidade limitada para estimar tanto a carga trombótica como a carga aterosclerótica quando comparada à ultrassonografia intracoronária e à tomografia de coerência ótica.

Conclusão

A carga aterosclerótica avaliada pelo escore Gensini e a carga trombótica na artéria culpada adicionam valor preditivo ao escore SYNTAX na detecção de NR após ICP em pacientes com IAMCSST.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Matos L, Carvalho LS, Modolo R, Santos S, Silva JCQ, Almeida OLR, Sposito AC; Análise estatística: Matos L, Carvalho LS, Modolo R, Sposito AC; Obtenção de financiamento: Silva JCQ, Almeida

OLR, Sposito AC; Redação do manuscrito: Matos L, Carvalho LS, Sposito AC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Laboratório Exame/Diagnósticos da América S.A (DASA).

Vinculação acadêmica

Este artigo é Tese de Doutorado de Luís Carlos V. Matos pelo programa de Pós Graduação em Ciências Médicas - Faculdade de Medicina – Universidade de Brasília – UNB.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da FEPECS/SES-DF sob o número de protocolo 47145515.6.0000.5553. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
2. Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: A continual challenge. *Eur Heart J*. 2017;38(11):774-84.
3. Rezkalla SH, Dharmashankar KC, Abdalrahman IB, Kloner RA. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: Incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy. *J Interv Cardiol*. 2010;23(5):429-36.
4. De Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: An individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38(47):3502-10.
5. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-Year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2383-89.
6. Zhou H, He X, Zhuang S, Wang J, Lai Y, Qi W, et al. Evaluation of clinical and procedural predictors of the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Chinese J Emerg Med*. 2013;22:280-6.
7. Mazhar J, Mashicharan M, Farshid A. Predictors and outcome of no-reflow post primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016;10:8-12.
8. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
9. Magro M, Nauta ST, Simsek C, Boersma E, van der Heide E, Regar E, et al. Usefulness of the SYNTAX Score to predict "no reflow" in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for st-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):601-6.
10. Sahin DY, Gür M, Elbasan Z, Kuloğlu O, Seker T, Kivrak A, et al. SYNTAX score is a predictor of angiographic no-reflow in patients with st elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2013;24(2):148-53.
11. Sposito AC, Carvalho LS, Cintra RM, Araújo AL, Ono AH, Andrade JM, et al. Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):191-4.
12. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-6.
13. Van't Hof A, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Zwolle Myocardial Infarction Study Group*. *Circulation*. 1998;97(23):2302-6.
14. Gibson C, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction a TIMI 14 substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550-4.
15. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71(6):1854-66.
16. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606.
17. Neeland JJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, et al. Coronary angiographic scoring systems: An evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J*. 2012;164(4):547-52.

18. Melikian N, Vercauteren S, Fearon WF, Cuisset T, MacCarthy PA, Davidavicius G, et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis. *EuroIntervention*. 2010;5(8):939-45.
19. Modolo R, Figueiredo VN, Moura FA, Almeida B, Quinaglia e Silva JC, Nadruz W Jr, et al. Coronary artery calcification score is an independent predictor of the no-reflow phenomenon after reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2015;26(7):562-6.
20. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, Sano T, Nishida Y, Fukuda D, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105(18):2148-52.
21. Wu X, Mintz GS, Xu K, Lansky AJ, Witzendichler B, Guagliumi G, et al. The relationship between attenuated plaque identified by intravascular ultrasound and no-reflow after stenting in acute myocardial infarction: The HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(5):495-02.
22. Sianos G, Papafakis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):573-83.
23. Chan W, Stub D, Clark DJ, Ajani AE, Andrianopoulos N, Brennan AL, et al. Usefulness of transient and persistent no reflow to predict adverse clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109(4):478-85.
24. Kirma C, Izgi A, Dunder C, Tanalp AC, Oduncu V, Aung SM, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary interventions: experience at a single center. *Circ J*. 2008;72(5):716-21.
25. Ruiz-García J, Lerman A, Weisz G, Maehara A, Mintz GS, Fahy M, et al. Age- and gender-related changes in plaque composition in patients with acute coronary syndrome: the PROSPECT study. *EuroIntervention*. 2012;8(8):929-38.
26. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1024-33.
27. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002;23(14):1112-7.
28. Shome JS, Perera D, Plein S, Chiribiri A. Current perspectives in coronary microvascular dysfunction. *Microcirculation*. 2017;24(1):1-13.
29. Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction. *Int J Cardiol*. 2018;258:17-23.
30. Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, Levkau B, Haude M, Schulz R, et al. Coronary microembolization: From bedside to bench and back to bedside. *Circulation*. 2009;120(18):1822-36.
31. Porto I, Biasucci LM, De Maria GL, Leone AM, Niccoli G, Burzotta F, et al. Intracoronary microparticles and microvascular obstruction in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Eur Heart J*. 2012;33(23):2928-38.
32. Mangold A, Alias S, Scherz T, Hofbauer T, Jakowitsch J, Panzenböck A, et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ Res*. 2015;116(7):1182-92.
33. Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, Mitroulis I, Apostolidou E, Arelaki S, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2015;36(22):1405-14.



Escores Angiográficos na Predição de No-Reflow, a Injúria Miocárdica pode não se Encerrar com a Reperusão

Angiographic Scores in Prediction of No-Reflow, Myocardial Injury May not end with Reperfusion

Adriano Ossuna Tamazato,^{1,2} Thais Chang Valente Tamazato,^{1,2} Cristiano Guedes Bezerra^{1,2,3}

Hospitais Aliança, São Rafael, Cardiopulmonar – Rede D’Or,¹ Salvador, BA - Brasil

Hospital Ana Nery,² Salvador, BA - Brasil

Universidade Federal da Bahia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos³, Salvador, BA - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Escore Gensini e a Carga Trombótica Adicionam Valor Preditivo ao Escore SYNTAX na Detecção de No-Reflow após Infarto do Miocárdio

O infarto com supradesnívelamento de segmento ST (IAMCSST) geralmente é precipitado pela ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica e consequente formação de trombo oclusivo. A intervenção coronária percutânea precoce é o tratamento de escolha por propiciar uma revascularização mais completa e menores complicações do tipo sangramento quando comparado à fibrinólise.^{1,2}

Nas últimas décadas observamos uma evolução substancial no tratamento farmacológico e invasivo do IAMCSST, o que reduziu significativamente a mortalidade precoce. Diversas variáveis influenciam os desfechos clínicos, entre elas, idade do paciente, tempo para reperusão, complexidade angiográfica e a ocorrência ou não do fenômeno de *no-reflow* (NR) durante o tratamento percutâneo.^{3,4}

NR é definido por inadequada perfusão miocárdica em determinado território, na ausência de obstrução mecânica da coronária epicárdica⁵ e está associado a pior prognóstico clínico.^{6,7}

Nessa edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia o artigo “O Escore Gensini e a carga trombótica adicionam valor preditivo ao escore SYNTAX na detecção de *no-reflow* após o infarto do miocárdio”, no qual os autores avaliaram a angiografia de 481 pacientes admitidos por IAMCSST e calcularam os escores SYNTAX, Gensini modificado, além da avaliação da carga trombótica de forma objetiva. Foi encontrada uma melhor acurácia da predição do fenômeno NR quando utilizada a combinação das três avaliações.⁸

O escore de Gensini foi descrito pela primeira vez em 1975, leva em consideração três parâmetros para cada lesão coronária: gravidade da obstrução, multiplicada por um fator de acordo com importância da região irrigada pela artéria e ajustada pela presença de colaterais;⁹ contempla estenoses menores que 25% e é, portanto, mais sensível a obstruções parciais que o

SYNTAX SCORE. A quantificação objetiva da carga trombótica é determinada pela escala TIMI de 0 a 5, no qual 0 é a ausência de trombo e 5 é a presença de trombo oclusivo.¹⁰

Relacionar esses escores angiográficos com a presença de fenômeno de NR faz sentido fisiopatológico, pois apesar de não ser totalmente esclarecido, o fenômeno de NR em pacientes submetidos à intervenção percutânea primária tem como uma das causas a microembolização distal,¹¹ que por sua vez depende das variáveis angiográficas estudadas pelos autores. No estudo publicado não foram reportados dados sobre os procedimentos (tromboaspiração, *stents*, pós-dilatação), medicações adjuvantes e reversibilidade do fenômeno que também impactam significativamente no prognóstico angiográfico e clínico.

Predizer um fenômeno potencialmente catastrófico ganha importância quando impacta em modificação de conduta antes deste ocorrer. O estudo DEFER-STEMI, publicado em 2014, tocou justamente neste ponto: um *trial* prova de conceito que avaliou o impacto de atrasar o implante de *stent* (com a artéria já reperfundida por balão ou tromboaspiração) com objetivo de reduzir a incidência de NR e o tamanho do infarto, avaliado pela ressonância magnética - o racional é que adiar o implante do *stent* pode dar tempo para ação das drogas antitrombóticas, redução da carga de trombo e consequentemente menos NR e menor área infartada. De fato, nesse estudo, houve uma redução significativa de NR (de 14% para 2% no grupo *stent*-adiado) e melhora do índice de recuperação miocárdica em seis meses.¹² Mais tarde, em 2017, uma metanálise reuniu 9 estudos e essa redução de NR não foi observada, contudo, uma melhora da função ventricular de longo prazo no grupo *stent* adiado foi apontada.¹³

Outras estratégias como utilização de drogas intracoronárias (adenosina, bloqueadores do canal de cálcio e nitroglicerina) e de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa mostraram algum benefício na prevenção e tratamento do NR e necessitam de maiores estudos.¹⁴

O fenômeno de NR é o maior desafio da reperusão primária e apesar dos esforços, o conhecimento pouco evoluiu no tratamento ou prevenção dessa condição. Escores angiográficos tornam a avaliação da cineangiogramiografia mais objetiva e, como demonstrado nesse manuscrito, a associação de escores clássicos (SYNTAX, Gensini, Carga trombótica) colabora na discriminação dos pacientes com pior prognóstico, potencialmente implicando em condutas a serem tomadas para otimizar o tratamento e melhorar desfechos.

Palavras-chave

Intervenção Coronária; Percutânea/métodos; Infarto do Miocárdio; Aterosclerose; Trombose; Placa Aterosclerótica; Embolização Terapêutica.

Correspondência: Cristiano Guedes Bezerra •

Universidade Federal da Bahia - Hemodinâmica e Cardiologia

Intervencionista

R. Dr. Augusto Viana, s/n. CEP 40110-060, Canela, Salvador, BA – Brasil

E-mail: cristianoguedes@live.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210114>

Referências

1. Van de Werf F. The history of coronary reperfusion. *Eur Heart J*. 2014;35(37):2510-5.
2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
3. de Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J* 2017;38(47):3502-10.
4. Balk M, Gomes HB, Quadros AS de, Saffi MAL, Leiria TLL. Comparative Analysis between Transferred and Self-Referred STEMI Patients Undergoing Primary Angioplasty. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):402-7.
5. Ramjane K, Han L, Jin C. The diagnosis and treatment of the no-reflow phenomenon in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Exp Clin Cardiol*. 2008;13(3):121-8.
6. Celebi S, Celebi OO, Cetin S, Cetin HO, Tek M, Gokaslan S, et al. The Usefulness of Admission Plasma NT-pro BNP Level to Predict Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(6):1129-37.
7. Papapostolou S, Andrianopoulos N, Duffy SJ, Brennan AL, Ajani AE, Clark DJ, et al. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no-reflow following percutaneous coronary intervention (PCI): a multicentre Australian registry. *EuroIntervention*. 2018;14(2):185-93.
8. Matos LCV, Carvalho LS, Modol Ro, Simone Santos S, Silva JCQ, Almeida OLR, et al. Gensini Score and Thrombus Burden Add Predictive Value to the SYNTAX Score in Detecting No-Reflow after Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):466-472.
9. Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, Giannopoulos AA, Buechel RR. A guide for Gensini Score calculation. *Atherosclerosis*. 2019;287:181-3.
10. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, et al. Combination Therapy With Abciximab Reduces Angiographically Evident Thrombus in Acute Myocardial Infarction: A TIMI 14 Substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550-4.
11. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the Importance of Embolization in Atherosclerotic Vascular Disease. *Circulation*. 2000;101(5):570-80.
12. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, Haig C, Petrie MC, Eteiba H, et al. A Randomized Trial of Deferred Stenting Versus Immediate Stenting to Prevent No- or Slow-Reflow in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2088-98.
13. Qiao J, Pan L, Zhang B, Wang J, Zhao Y, Yang R, et al. Deferred Versus Immediate Stenting in Patients With ST - Segment Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e004838.
14. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2017;10(3):215-23.



Alterações da Rigidez Arterial em Pacientes com Estenose Aórtica Grave Submetidos à Cirurgia de Troca Valvar

Arterial Stiffness Changes in Severe Aortic Stenosis Patients Submitted to Valve Replacement Surgery

Renata Raimundo,¹ Francisca Saraiva,¹ Raquel Moreira,¹ Soraia Moreira,¹ Ana Filipa Ferreira,¹ Rui J. Cerqueira,^{1,2}
Mario Jorge Amorim,^{1,2} Paulo Pinho,² António Sousa Barros,¹ André P. Lourenço,^{1,3} Adelino Leite-Moreira^{1,2}

Cardiovascular Research and Development Center, Department of Surgery and Physiology, Faculty of Medicine of the University of Porto,¹
Porto - Portugal

Department of Cardiothoracic Surgery, Centro Hospitalar Universitário São João,² Porto - Portugal

Department of Anesthesiology, Centro Hospitalar Universitário São João,³ Porto - Portugal

Resumo

Fundamento: Pouco se sabe sobre o impacto da estenose aórtica (EA) grave na rigidez aórtica e se ocorre alguma alteração após a remoção da barreira de EA com a cirurgia de substituição da válvula aórtica (SVA).

Objetivo: Estimar as mudanças na velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOP) após a cirurgia de SVA e definir os preditores de VOP alta em pacientes com EA grave.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo unicêntrico, incluindo pacientes com EA grave submetidos à cirurgia de SVA com bioprótese, entre fevereiro de 2017 e janeiro de 2019, e medições da VOP (Complior®) antes e depois do procedimento (2±1 meses). Antes e depois da SVA, os valores da VOP foram comparados por meio de testes pareados. foram analisadas as associações de VOP com dados clínicos, bem como aplicados modelos de regressão linear multivariada para estimar os preditores independentes da VOP pré- e pós-operatória. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

Resultados: Foram incluídos na amostra 150 pacientes, com média de idade de 72±8 anos, sendo 51% deles do sexo masculino. Identificamos um aumento estatisticamente significativo nos valores de VOP após a cirurgia (9,0 ± 2,1 m/s vs. 9,9 ± 2,2, p<0,001, antes e depois da SVA, respectivamente) e uma associação inversa com as variáveis de gravidade da EA. No modelo de regressão linear multivariada, idade e pressão arterial sistólica (PAS) foram estabelecidas como preditores independentes da VOP pré- e pós-operatória mais alta, enquanto o gradiente valvar médio mais alto foi considerado um determinante da VOP pré-SVA mais baixa.

Conclusão: Identificamos uma correlação inversa da rigidez arterial com a gravidade da EA em pacientes acometidos, e um aumento significativo nos valores da VOP após a cirurgia de SVA. Idade avançada e PAS elevada foram associadas a valores mais altos da VOP, embora as medidas de função arterial estivessem dentro da normalidade. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):475-476)

Palavras-chave: Valva Aórtica/cirurgia; Estenose da Valva Aórtica/cirurgia; Substituição da Valva Aórtica/métodos; Análise de Onda de Pulso.

Abstract

Background: Little is known about the impact of severe aortic stenosis (AS) in aortic stiffness and if there is any change after removing AS barrier with aortic valve replacement (AVR) surgery.

Objective: To estimate carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) changes after AVR surgery and to define PWV predictors in severe AS patients.

Methods: Single-center retrospective cohort, including patients with severe AS who underwent AVR surgery with bioprostheses, between February 2017 and January 2019 and performed PWV measurements (Complior®) before and after the procedure (2±1 months). Before and after AVR, PWV values were compared through paired tests. The associations of PWV with clinical data were studied and multivariate linear regression models were applied to estimate pre and postoperative PWV independent predictors. The significance level was set at 5%.

Correspondência: Renata Melo Raimundo •

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto - Departamento de Cirurgia e Fisiologia - Alameda Prof. Hernâni Monteiro Porto 4200-319 – Portugal
E-mail: rrmrcardio@gmail.com

Artigo recebido em 27/08/2019, revisado em 22/11/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190577>

Results: We included 150 patients in the sample, with mean age of 72 ± 8 years, and 51% being males. We found a statistically significant increase in PWV values after surgery (9.0 ± 2.1 m/s vs. 9.9 ± 2.2 , $p < 0.001$, before and after AVR, respectively) and an inverse association with AS severity variables. In the multivariate linear regression model, age and systolic blood pressure (SBP) were established as independent predictors of higher pre- and postoperative PWV, while higher mean valvular gradient emerged as a determinant of lower pre-AVR PWV.

Conclusion: We documented an inverse correlation of arterial stiffness with the severity of AS in patients with AS, and a significant increase in PWV values after AVR surgery. Advanced age and higher SBP were associated with higher PWV values, although arterial function measurements were within the normal range. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):475-476)

Keywords: Aortic Valve/surgery; Aortic Valve Stenosis/surgery; Aortic Valve, Replacement /methods; Pulse Wave Analysis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A estenose aórtica degenerativa (EA) é a valvulopatia cardíaca (VPC) mais prevalente em países desenvolvidos e a mais comumente adquirida no mundo, sendo moderada ou grave em 5% dos pacientes com mais de 75 anos nos EUA.¹ O tratamento padrão-ouro para sua forma sintomática grave é a substituição da válvula aórtica (SVA).²⁻⁴

O processo degenerativo da válvula aórtica (VA), que resulta em EA, apresenta alterações fisiopatológicas semelhantes ao processo aterosclerótico responsável pelo aumento da rigidez arterial.⁵ A comunidade científica, portanto, é levada a postular que, na EA, algum grau de disfunção vascular e, consequentemente, rigidez arterial também podem estar presentes.⁶

O envelhecimento também contribui para o enrijecimento vascular, aumentando a pressão aórtica. A medida da velocidade de onda de pulso aórtica (VOP) é o método padrão-ouro, não invasivo e mais reprodutível para avaliar a rigidez arterial.⁷ Basicamente, avalia a capacidade de recuo elástico da aorta, que é diminuída em uma aorta mais rígida, traduzindo-se em um valor de VOP mais alto.⁸⁻¹⁰ Portanto, em um paciente com EA, espera-se uma VOP pré-operatória mais elevada, que pode ser recuperada após a SVA. No entanto, alguns estudos têm mostrado que essa associação pode não ser linear,¹¹ ou seja, mesmo após o procedimento que alivia a obstrução valvar, uma medida de VOP elevada pode ser observada (ou até maior do que a da avaliação pré-intervenção), representando um aumento na carga vascular.¹²

Há uma forte associação entre uma VOP mais alta e hipertensão sistólica, bem como outros fatores de risco cardiovascular (CV) e doença aterosclerótica.^{13,14} A VOP também tem sido sugerida para prever eventos CV fatais e não fatais, como acidente vascular cerebral ou síndromes aórticas e coronárias.^{8,9,15,16}

Há evidências conflitantes em relação às alterações da função arterial após SVA e se a VOP pode ser um marcador de gravidade de EA ou não. Tendo isso em vista, este estudo teve como objetivo esclarecer essa associação.

Objetivo

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a rigidez arterial antes e após a cirurgia de SVA em pacientes com EA grave, usando um equipamento de medição da VOP. Também objetivamos identificar os preditores de resultados da VOP pré- e pós-operatórias nesses pacientes.

Métodos

Desenho do Estudo e Pacientes

Estudo retrospectivo unicêntrico, incluindo 150 pacientes com EA grave submetidos à cirurgia SVA com biopróteses entre fevereiro de 2017 e janeiro de 2019, com medições de VOP pré- e pós-operatórias. Pacientes com regurgitação aórtica moderada ou grave concomitante ou procedimentos múltiplos foram excluídos.

Coleta de Dados e Variáveis

Dados pré-operatórios, cirúrgicos e pós-operatórios foram coletados de prontuários médicos e bancos de dados. Em relação às variáveis pré-operatórias, além dos valores de VOP, também coletamos dados sobre pressão arterial, informações demográficas, fatores de risco cardiovascular, terapia médica em andamento, estado funcional, sintomas e ecocardiograma transtorácico. Cross-clamp (XCT) e tempo de circulação extracorpórea (TCEC), etiologia da doença valvar aórtica e tipo de prótese foram as principais variáveis cirúrgicas. As variáveis de seguimento foram os resultados do ecocardiograma transtorácico (média de $3,9 \pm 1,6$ meses de seguimento) e a avaliação da VOP.

O comitê de ética local aprovou o estudo, e todos os dados foram anônimos para análise.

Medição da VOP

Um método não invasivo (Complior® Analyze) foi usado para avaliar a rigidez arterial por meio da VOP carotídeo-femoral antes e depois da cirurgia de SVA. Após alguns minutos em posição supina de repouso, para estabilizar a frequência cardíaca e a pressão arterial, a pressão arterial foi avaliada por meio de um esfigmomanômetro padrão. A distância carotídeo-femoral foi medida com fita métrica e os dados foram digitados em software específico. Os sensores femoral e carotídeo foram mantidos até que o software atingisse linhas estabilizadas e a melhor qualidade de sinal (acima de 90%). Cada paciente foi submetido a pelo menos duas medições de VOP em cada sessão. Essas medições foram feitas na admissão dos pacientes no Departamento de Cirurgia Cardiorrástica, no dia anterior ou no mesmo dia da cirurgia. A avaliação pós-operatória ocorreu em média $2,2 \pm 1,4$ meses após a cirurgia.

Análise Estatística

A distribuição de dados contínuos foi verificada por meio da análise visual dos histogramas e confirmada pelo teste de

Artigo Original

Shapiro-Wilk. Variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram expressadas em frequências absolutas e relativas. O teste t de amostras pareadas foi usado para comparar variáveis contínuas em dois momentos distintos. As correlações entre a VOP e outras variáveis contínuas foram avaliadas por meio do teste de correlação de Pearson. Os valores de VOP foram comparados entre os grupos usando o teste t independente. Um modelo de regressão linear multivariada foi construído para estimar os preditores da VOP com base em variáveis clínicas relevantes para a avaliação da rigidez arterial. Os pressupostos da regressão foram verificados, os resíduos foram normalmente distribuídos e as variáveis independentes não foram altamente correlacionadas. Foi utilizado nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas no Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 24 e no ambiente de linguagem R versão 3.6 (R Core Team - 2018. R: Uma linguagem e ambiente para computação estatística. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria. URL <https://www.R-project.org/>. Frank E Harrell Jr - 2019. rms: Estratégias de modelagem de regressão. Pacote R versão 5.1-3.1).

Resultados

Amostra

A caracterização da amostra está representada na Tabela 1. A idade média dos sujeitos foi 72 ± 8 anos, sendo 51% deles do sexo masculino. Hipertensão arterial estava presente em 125 pacientes (83%), dislipidemia em 114 (76%), diabetes em 52 (35%) e histórico de tabagismo em 36 (24%). Quarenta (27%) pacientes foram admitidos com classe funcional $\geq$ III da New York Heart Association (NYHA). A maioria dos indivíduos (91%) fazia uso de medicamentos anti-hipertensivos na admissão.

Durante a cirurgia, 12% dos pacientes tiveram etiologia congênita confirmada (Tabela 2).

VOP Pré- e Pós-operatória

Observamos um aumento significativo nos valores de VOP pós-operatória, variando de $9,0 \pm 2,1$ m/s a $9,9 \pm 2,2$ m/s após a cirurgia de SVA ($p < 0,001$, Figura 1A).

Dados de Monitoramento

Os valores de pressão arterial sistólica (PAS), gradiente médio da válvula aórtica (GMV) e área da válvula aórtica (AVA) antes e depois da cirurgia de SVA estão representados na Figura 1 (Painéis B, C e D, respectivamente).

Associações da VOP

A Figura 2 mostra a análise univariada considerando associações da VOP com potenciais preditores. A VOP pré- e pós-operatória teve correlações positivas com idade, PAS e pressão arterial média (PAM), mas foi inversamente associada com as variáveis de gravidade da estenose aórtica. Não encontramos diferenças na VOP de acordo com gênero, hipertensão arterial, diabetes, tabagismo ou VA bicúspide.

No modelo de regressão linear multivariada, idade e PAS foram preditores independentes de VOP pré-operatória mais alta, enquanto o GVM mais alto foi preditor de VOP

Tabela 1 – Características de base

Variável	n=150
Idade, em anos, média (DP)	72,5 (7,6)
Sexo masculino, n (%)	77 (51,3)
NYHA $\geq$ III, n (%)	40 (26,9)
Hipertensão, n (%)	125 (83,3)
Atualmente em uso de medicamentos anti-hipertensivos (%)	136 (90,7)
Diabetes, n (%)	52 (34,9)
Dislipidemia, n (%)	114 (76,0)
Histórico de tabagismo, n (%)	36 (24,0)
Índice de massa corpórea, kg/m ² , média (DP)	28,6 (4,3)
Obesidade (IMC $\geq 30,00$ kg/m ²), n (%)	55 (36,7)
Doença arterial coronária, n (%)	19 (12,7)
Arteriopatia extracardiaca, n (%)	22 (14,7)
Doença renal crônica (DC < 85 ml/min), n (%)	87 (58,0)
Depuração de creatinina (DC), ml/min, média (DP)	83,7 (29,7)

IMC: índice de massa corpórea; min: minuto; NYHA: New York Heart Association; DP: desvio-padrão. Arteriopatia extracardiaca foi considerada se o paciente tinha claudicação, oclusão carotídea ou estenose $> 50\%$, amputação devido a doença arterial, intervenção anterior ou planejada na aorta abdominal, artérias dos membros ou carótidas, ou histórico de acidente vascular cerebral. A doença arterial coronariana foi definida quando os pacientes haviam sido submetidos a intervenção coronária percutânea no passado, ou tinham estenose coronariana $> 50\%$, mas sem indicação de cirurgia.

pré-operatória mais baixa (Tabela 3 e Figura 3). Idade e PAS foram considerados preditores independentes de VOP pós-operatória mais alta (Tabela 4 e Figura 4).

Discussão

Este estudo retrospectivo mostrou uma correlação inversa da rigidez arterial com a gravidade da EA e um aumento significativo nos valores de VOP após a cirurgia de SVA em pacientes com EA grave. Idade avançada e PAS elevada foram associadas a valores mais altos de VOP, embora as medidas de função arterial estivessem dentro da normalidade.

A VOP reflete o enrijecimento arterial devido à perda das propriedades elásticas funcionais da aorta. Trata-se de uma das primeiras manifestações de dano estrutural reversível à parede do vaso, e a VOP é considerada uma técnica com aplicabilidade clínica tanto para identificar quanto para estratificar doenças cardiovasculares.^{8,16}

Avaliar o impacto da EA degenerativa na árvore arterial permanece um desafio, uma vez que os mecanismos subjacentes à interação da função vascular e valvar continuam quase desconhecidos.¹⁷

Liu, et al.⁵ mostraram associação do aumento da VOP com maior escore de cálcio na VA.⁵ Esses resultados sugerem que a deposição de cálcio é uma via importante no processo degenerativo da válvula e da parede aórtica. Além disso, mostraram associação entre aumento da VOP e gradiente de pressão AV avaliado por ecocardiografia. Alterações fisiopatológicas semelhantes são provavelmente compartilhadas

entre a degeneração da VA e o enrijecimento das grandes artérias. Korkmaz et al.,¹⁸ estimaram o enrijecimento arterial usando o Índice Tornozelo-Braquial (ITB) e encontrou maior rigidez arterial em pacientes com esclerose da válvula aórtica,¹⁸ sugerindo que a degeneração da VA e o enrijecimento das grandes artérias poderiam ter alterações fisiopatológicas semelhantes. De fato, Emir Cantuk et al.,¹¹ relataram uma associação significativa entre a gravidade da EA e o aumento da VOP.¹¹ Por outro lado, nosso estudo mostra uma correlação inversa entre os gradientes da VA e a VOP pré-operatória. Isso pode ser parcialmente explicado pela obstrução que pode influenciar nas medidas das propriedades arteriais, mascarando os reais efeitos da carga vascular na aorta. El-Chilali et al.,⁶ que estudaram pacientes mais velhos (>70 anos) com EA grave e mediram a VOP de forma invasiva, observaram o mesmo: uma correlação inversa entre GVM e VOP.⁶ Essa hipótese é reforçada pelo aumento da VOP observado após a cirurgia de SVA.

Existe um número limitado de estudos que avaliaram a função vascular aórtica em pacientes com EA grave após a intervenção até o momento.^{11,19,20} Canturk et al.,¹¹ não encontraram diferenças significativas na VOP após a cirurgia.¹¹ Por outro lado, Nemes et al.,²⁰ demonstraram melhora da função vascular um ano após a SVA.²⁰ Em nosso estudo, a VOP aumentou significativamente após a cirurgia de SVA. Alguns

mecanismos são considerados para explicar esse resultado: o alívio da obstrução valvar após a SVA leva a árvore arterial a operar em um nível de pressão mais elevado, aumentando a carga vascular. Inclusive, Yotti et al.,¹⁹ mostraram que o alívio da obstrução do fluxo de saída aumenta imediatamente as pressões arteriais e a impedância vascular, induzindo um comportamento vascular mais rígido.¹⁹ De maneira geral, esses achados refletem-se na prática clínica, uma vez que é comum iniciar tratamento com anti-hipertensivos após a correção da EA, seja por implante de válvula aórtica transcaterter (TAVI) ou por cirurgia.^{19,21,22}

Outra explicação, apontada por Barbetseas et al.,¹² seria que o aumento da rigidez arterial após a cirurgia de SVA ocorre devido à lesão da parede aórtica e destruição de vasa vasorum, bem como alteração da composição das fibras da parede aórtica, resultando em enrijecimento aórtico. No entanto, devemos reforçar que essa diminuição da distensibilidade aórtica foi avaliada uma semana após a SVA, enquanto seis meses após a cirurgia, a função aórtica melhorou, atingindo níveis semelhantes aos pré-operatórios.¹² Isso pode representar um efeito transitório descrito pelos autores como “atordoamento da raiz aórtica”.²³

Um estudo que comparou TAVI e SVA mostrou alterações significativas na VOP apenas em pacientes cirúrgicos, sugerindo que, em pacientes submetidos à TAVI, as propriedades elásticas são mantidas porque não há manipulação cirúrgica.²⁴

Em nosso estudo, a VOP também apresentou associação significativa com a idade, que foi considerada um preditor independente de valores mais elevados de VOP. A alteração da VOP em idosos já está bem estabelecida na literatura.^{8,17,25} Estudos mostram um aumento da VOP com o envelhecimento, provavelmente relacionado à dilatação e enrijecimento da aorta, uma vez que a impedância aumenta e a complacência arterial diminui com o envelhecimento.^{8,26} Nosso estudo dá suporte a esses resultados, sendo que idade foi fortemente correlacionada com a VOP pré- e pós-operatória.

A hipertensão arterial sistêmica também se mostrou um preditor de aumento da VOP,^{9,27} o que está de acordo com nossos resultados, uma vez que PAS elevada foi associada a à VOP

Tabela 2 – Dados pré-operatórios

Variável	n=150
Etiologia da válvula aórtica, n (%)	
Degenerativa	132 (88,0)
Congênita	18 (12,0)
Tempo de CEC, minutos, média (DP)	78 (26)
Tempo de clamp aórtico, minutos, média (DP)	57 (20)

CEC: circulação extracorpórea; DP: desvio-padrão.

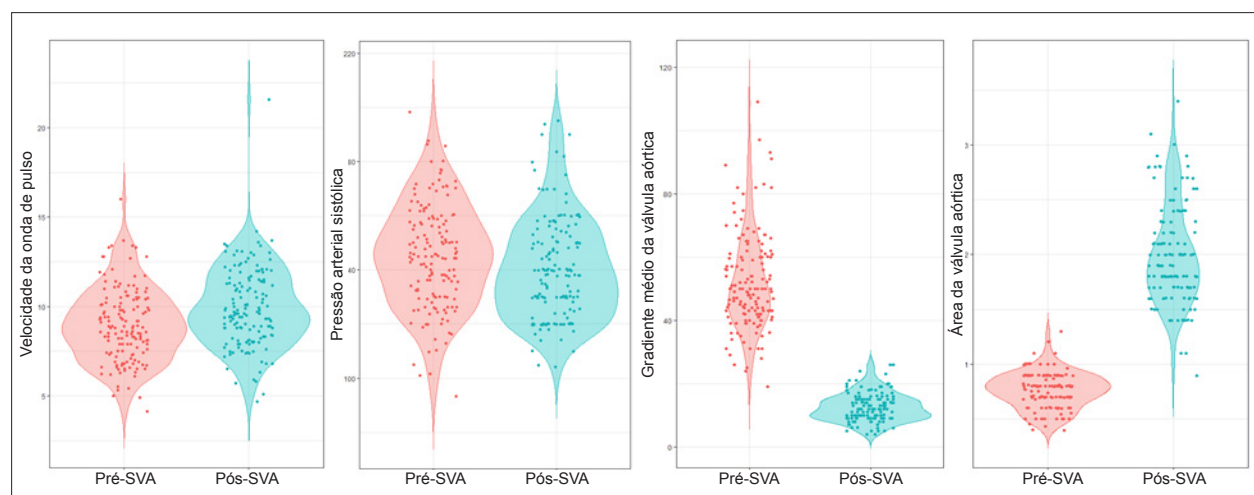


Figura 1 – Gráficos em violino dos valores pré- (vermelho) e pós-operatório (azul) da velocidade da onda de pulso (A), pressão arterial sistólica (B), gradiente médio da válvula aórtica (C) e área da válvula aórtica (D).

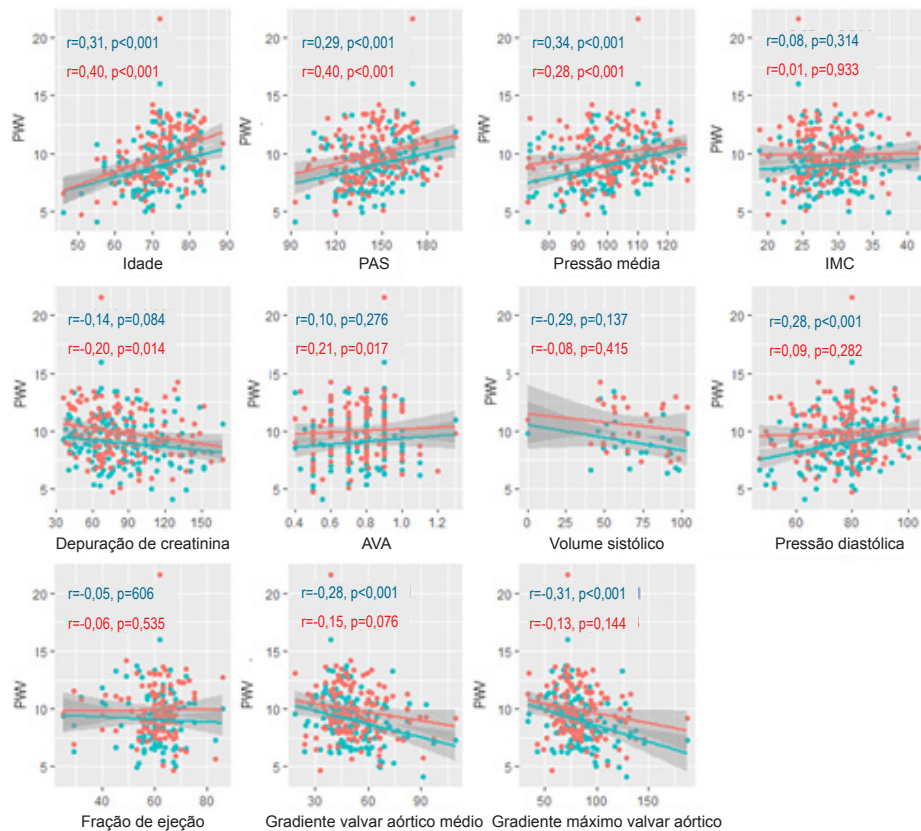


Figura 2 – Gráficos de dispersão das relações pré-operatórias (azul) e pós-operatórias (vermelho) da VOP com idade, PAS: pressão arterial sistólica, pressão média; IMC: índice de massa corpórea, depuração de creatinina; AVA: área da válvula aórtica, volume sistólico, pressão diastólica, fração de ejeção, gradiente valvar aórtico médio e gradiente máximo valvar aórtico.

Tabela 3 – Resumo da análise de regressão multivariada (variável dependente: VOP pré-operatória)

Variável	β	EP	b	p
Intercepção	0,593	2,576	0,23	0,818
Pressão arterial sistólica	0,020	0,008	2,42	0,017
Diabetes	0,428	0,344	1,24	0,215
Depuração de creatinina	-0,001	0,007	-0,14	0,889
Doença arterial coronária	0,531	0,498	1,07	0,288
IMC	0,059	0,040	1,46	0,147
Idade	0,070	0,025	2,87	0,004
Sexo	0,244	0,336	0,73	0,469
GVM	-0,029	0,011	-2,75	0,007
Válvula aórtica bicúspide	-0,299	0,498	-0,60	0,549

IMC: índice de massa corpórea; β : coeficiente de regressão não padronizado; b: coeficiente padronizado; GVM: gradiente médio da válvula; EP: erro padrão do coeficiente.

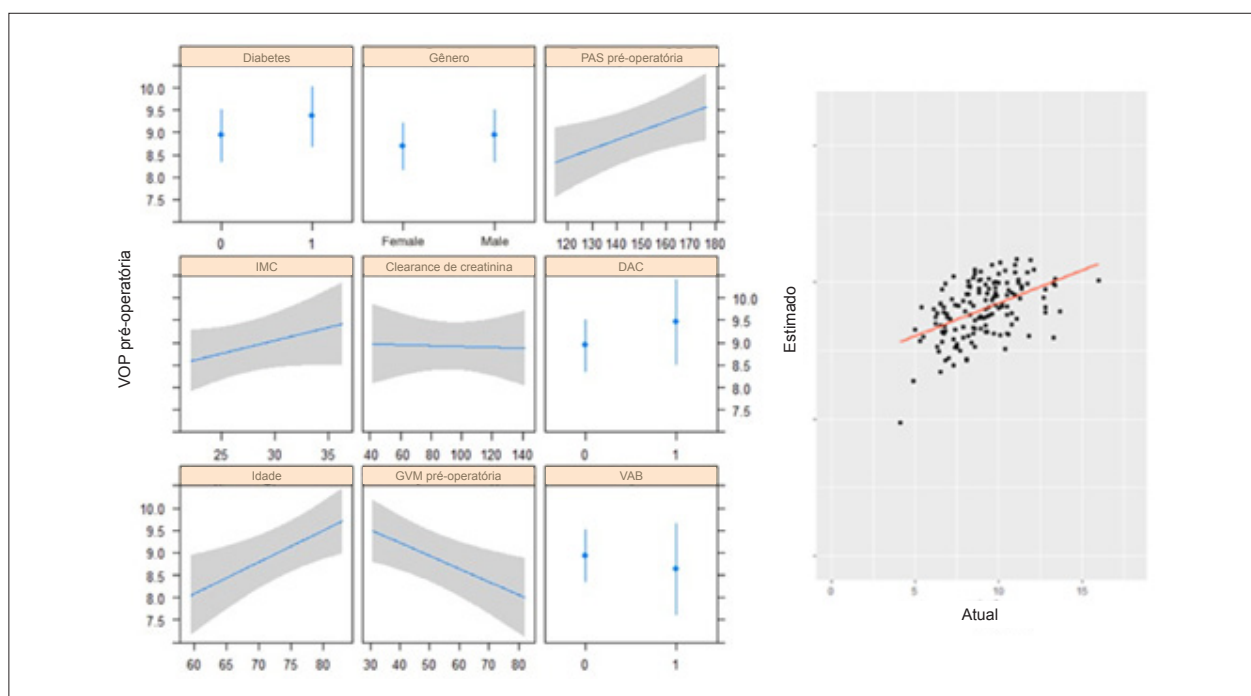


Figura 3 – Modelo de regressão linear multivariada de VOP pré-operatória e valores estimados versus reais. VAB: válvula aórtica bicúspide; DAC: doença arterial coronariana; GVM: gradiente médio da válvula; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corpórea.

Tabela 4 – Resumo da análise de regressão multivariada (variável dependente: VOP pós-operatória)

Variável	β	EP	b	p
Intercepção	-2,706	2,391	-1,13	0,260
Pressão arterial sistólica	0,037	0,009	4,11	<0,001
Diabetes	0,448	0,352	1,27	0,205
Doença arterial coronária	0,837	0,508	1,65	0,102
IMC	0,023	0,040	0,58	0,564
Idade	0,097	0,023	4,13	<0,001
Sexo	0,287	0,351	0,82	0,415
GVM	-0,056	0,038	-1,46	0,146

IMC: índice de massa corpórea; β : coeficiente de regressão não padronizado; b: coeficiente padronizado; GVM: gradiente médio da válvula; EP: erro padrão do coeficiente.

elevada. Como mais de 80% da nossa amostra tinha hipertensão sistêmica, não encontramos diferenças substanciais entre os pacientes com e sem esse fator de risco, mas reconhecemos que a VOP tem sido amplamente utilizada para fins de estratificação de risco como um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas e por doenças cardiovasculares.^{27,28}

Considerando que a aterosclerose é comumente associada ao envelhecimento arterial e doença arterial coronariana (DAC), seria de se esperar que pacientes com DAC apresentassem aumento na VOP.^{29,30} De fato, nossos resultados mostraram uma VOP pós-SVA significativamente maior em pacientes com DAC em comparação a pacientes sem DAC. No

entanto, essa diferença estava ausente na VOP pré-SVA, o que sustenta a hipótese de um efeito de mascaramento pela EA, atenuando a manifestação de enrijecimento aórtico por DAC.

Estudos anteriores demonstraram disfunção vascular em pacientes obesos,^{31,32} mas, em nosso estudo, o índice de massa corporal (IMC) não foi considerado um fator preditor independente para VOP pré- e pós-operatória elevada.

O impacto estimado da EA na VOP continuará aberto para debate, pois nosso estudo teve várias limitações: 1) estudo unicêntrico; 2) natureza retrospectiva, o que leva à ausência de alguns dados (9% ausentes na análise multivariada realizada),

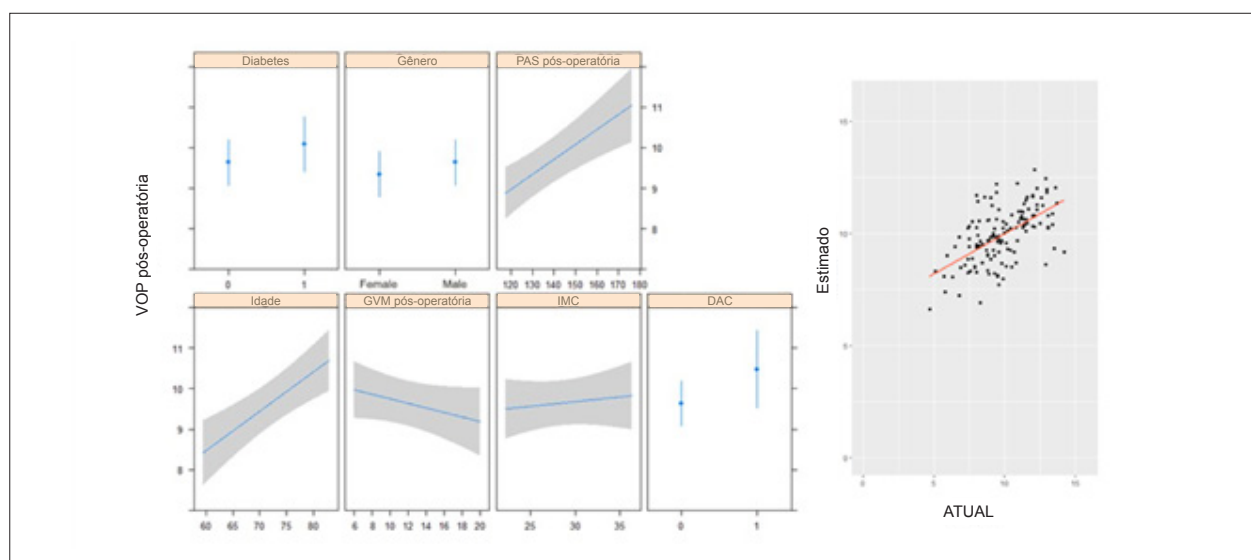


Figura 4 – Modelo de regressão linear multivariada da VOP pós-operatória e valores estimados versus reais. IMC: índice de massa corpórea; DAC: doença arterial coronariana; GVM: gradiente médio da válvula; PAS: pressão arterial sistólica.

medições de VOP pós-operatórias não programadas sistematicamente e realizadas ao mesmo tempo após a cirurgia (2 pacientes cujas cirurgias foram adiadas para 12 e 65 dias após a medição pré-operatório da VOP), e ausência de medição de longo prazo; 3) a seleção da amostra não foi aleatória nem consecutiva e seu tamanho relativamente pequeno limita a generalização externa dos resultados; 4) As medidas de VOP também apresentam limitações, como alta variabilidade de acordo com o estado do paciente; por exemplo, a pressão arterial pode não estar controlada na medição pré-operatória (todos os pacientes em jejum e com descontinuação da terapia farmacológica) em comparação com a pós-operatória (todos os pacientes sem jejum e alguns deles com pressão arterial controlada farmacologicamente).

Conclusão

Embora alguns estudos sugiram que a rigidez aórtica é aumentada em EA devido a um componente aterosclerótico concomitante, nossos achados sugerem que EA pode atenuar a rigidez arterial real da parede aórtica, já que a gravidade de EA está inversamente relacionada à VOP, enquanto um pequeno aumento na VOP foi observado após a cirurgia de SVA e alívio do gradiente de pressão ventricular-aórtico. Como esperado, idade e PAS foram determinantes independentes de VOP mais alta em pacientes com EA grave e permaneceram os mesmos após a cirurgia. Mais estudos são necessários para fornecer uma melhor compreensão da história natural da EA e sua relação com a função vascular.

Financiamento

Este trabalho foi apoiado pelo projeto DOCnet (NORTE-01-0145-FEDER-000003), pelo Programa Operacional Regional do Norte de Portugal (NORTE 2020), no âmbito do Acordo de Parceria PORTUGAL 2020, pelo Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER), projeto NETDIAMOND

(POCI-01-0145-FEDER-016385), apoiado pelos Fundos Europeus Estruturais e de Investimento, Programa Operacional Regional de Lisboa 2020 e fundos nacionais da Fundação Portuguesa para a Ciência e Tecnologia. R. Raimundo e F. Saraiva foram apoiados pelo Programa de Bolsas de Doutorado (Norte-08-5369-FSE-000024), financiados pelo Programa Operacional Regional do Norte de Portugal (NORTE 2020), por meio da CCDRN, PORTUGAL 2020 e da Rede Social Europeia Fundo (ESF).

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Raimundo R, Saraiva F, Moreira R, Moreira S, Ferreira AF, Cerqueira RJ, Amorim MJ, Lourenço AP, Leite-Moreira A; Obtenção de dados: Raimundo R, Saraiva F, Moreira R, Moreira S, Ferreira AF; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Raimundo R, Saraiva F, Moreira R, Barros AS, Lourenço AP, Leite-Moreira A; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Raimundo R, Saraiva F, Moreira R, Moreira S, Ferreira AF, Cerqueira RJ, Amorim MJ, Pinho P, Barros AS, Lourenço AP, Leite-Moreira A.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado parcialmente pelo Projeto Docnet (norte 01-0145 - FEDER, 000031 - Netdiamond (POCI 01-0145 - FEDER 016385)

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Renata Melo Raimundo pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Referências

1. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(3):162-72.
2. Genereux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2263-88.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89.
5. Liu PY, Tsai WC, Lin CC, Hsu CH, Haung YY, Chen JH. Invasive measurements of pulse wave velocity correlate with the degree of aortic valve calcification and severity associated with matrix metalloproteinases in elderly patients with aortic valve stenosis. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(4):415-22.
6. El-Chilali K, Farouk H, Abdelhazef M, Neumann T, Alotaibi S, Wendt D, et al. Predictors of aortic pulse wave velocity in the elderly with severe aortic stenosis. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(3):519-25.
7. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
8. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkatchalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111(25):3384-90.
9. Wang KL, Cheng HM, Sung SH, Chuang SY, Li CH, Spurgeon HA, et al. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension*. 2010;55(3):799-805.
10. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
11. Canturk E, Cakal B, Karaca O, Omaygenc O, Salihi S, Ozyuksel A, et al. Changes in Aortic Pulse Wave Velocity and the Predictors of Improvement in Arterial Stiffness Following Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;23(5):248-55.
12. Barbetseas J, Alexopoulos N, Brili S, Aggeli C, Marinakis N, Vlachopoulos C, et al. Changes in aortic root function after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2006;110(1):74-9.
13. McEniery CM, Cockcroft JR. Does arterial stiffness predict atherosclerotic coronary events? *Adv Cardiol*. 2007;44:160-72.
14. Kullo JJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(13):1413-26.
15. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
16. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
17. Celik S, Durmus I, Korkmaz L, Gedikli O, Kaplan S, Orem C, et al. Aortic pulse wave velocity in subjects with aortic valve sclerosis. *Echocardiography*. 2008;25(10):1112-6.
18. Korkmaz L, Agac MT, Bektas H, Varol MO, Erkan H, Acar Z, et al. Aortic valve sclerosis is a sign of increased arterial stiffness in clinically asymptomatic subjects. *Cardiol J*. 2013;20(3):318-22.
19. Yotti R, Bermejo J, Gutierrez-Ibanez E, Perez del Villar C, Mombiela T, Elizaga J, et al. Systemic vascular load in calcific degenerative aortic valve stenosis: insight from percutaneous valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(5):423-33.
20. Nemes A, Galema TW, Geleijnse ML, Soliman OI, Yap SC, Anwar AM, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis is associated with improved aortic distensibility at long-term follow-up. *Am Heart J*. 2007;153(1):147-51.
21. Perlman GY, Loncar S, Pollak A, Gilon D, Alcalai R, Planer D, et al. Post-procedural hypertension following transcatheter aortic valve implantation: incidence and clinical significance. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):472-8.
22. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI, et al. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2010;106(5):713-9.
23. Bruschi G, Maloberti A, Sormani P, Colombo G, Nava S, Vallerio P, et al. Arterial Stiffness in Aortic Stenosis: Relationship with Severity and Echocardiographic Procedures Response. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24(1):19-27.
24. Musa TA, Uddin A, Fairbairn TA, Dobson LE, Sourbron SP, Steadman CD, et al. Assessment of aortic stiffness by cardiovascular magnetic resonance following the treatment of severe aortic stenosis by TAVI and surgical SVA. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):37.
25. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnicki A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2046-50.
26. Ohmori K, Emura S, Takashima T. Risk factors of atherosclerosis and aortic pulse wave velocity. *Angiology*. 2000;51(1):53-60.
27. Ecobici M, Stoicescu C. Arterial Stiffness and Hypertension - Which Comes First? *Maedica (Buchar)*. 2017;12(3):184-90.
28. Bastos JM, Bertoquini S, Polonia J. Prognostic significance of ambulatory arterial stiffness index in hypertensives followed for 8.2 years: its relation with new events and cardiovascular risk estimation. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(9):1287-303.
29. Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, Sutton-Tyrrell K, Cornuz J, Satterfield S, et al. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol*. 2010;171(5):540-9.
30. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, Shiina K, Motobe K, Yamada J, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J*. 2005;69(7):815-22.
31. Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, Hofso D, Roislien J, Saltvedt E, et al. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:7.
32. Rider OJ, Tayal U, Francis JM, Ali MK, Robinson MR, Byrne JP, et al. The effect of obesity and weight loss on aortic pulse wave velocity as assessed by magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(12):2311-6.



Rigidez Arterial na Estenose Aórtica

Arterial Stiffness in Aortic Stenosis

Henrique Murad¹ 

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Alterações da Rigidez Arterial em Pacientes com Estenose Aórtica Grave Submetidos à Cirurgia de Troca Valvar

O artigo “Alterações da Rigidez Arterial em Pacientes com Estenose Aórtica Grave Submetidos à Cirurgia de Troca Valvar” traz informações importantes sobre o comportamento da rigidez arterial antes e após a troca valvar aórtica.¹

Eles estudaram 150 pacientes com estenose aórtica grave submetidos à troca valvar aórtica com bioprótese. Eles utilizaram um método não invasivo, a velocidade da onda de pressão (PWV, do inglês *pressure wave velocity*) carótida-femoral, medida através do aparelho *Complior Analyse* para estudar a rigidez arterial. Outros métodos poderiam ter sido utilizados, como medidas do cateter de pressão invasiva, ressonância magnética e sensores de manguito periféricos, mas a PWV é o padrão-ouro.²

O envelhecimento, a hipertensão e a doença aterosclerótica contribuem para o aumento da rigidez vascular medida pela PWV e são fatores de confusão. A idade média de seus pacientes era de 72 ± 8 anos, hipertensão estava presente em 83%, dislipidemia em 76%, diabetes em 35% e 24% tinham história de tabagismo.

Houve associação inversa entre rigidez arterial e gradiente ventrículo esquerdo-aórtico nos pacientes pré-operatórios. Após a troca valvar aórtica, houve aumento significativo da rigidez arterial medida pela PWV, sendo $9,0 \pm 2,1$ m/s no pré-operatório e $9,9 \pm 2,2$ m/s ($\pm 2,2$ meses após a cirurgia) no pós-operatório. Eles postularam que a obstrução a montante pode interferir nas medidas, mascarando os efeitos reais na aorta. Yotti et al.,³ demonstraram que após o alívio da obstrução ocorre um aumento da carga vascular, da pressão arterial e da impedância vascular, induzindo a um comportamento vascular que apresenta rigidez.

O estudo apresenta algumas limitações: centro único, retrospectivo, variabilidade quanto ao tempo de medidas pós-operatórias, falta de randomização, pequeno tamanho

da amostra e variabilidade dos dados de acordo com o estado do paciente.

Singh et al.,⁴ estudando 174 pacientes por ressonância magnética, demonstraram que em pacientes com estenose aórtica, aqueles com válvula aórtica bicúspide (VAB) apresentam menor rigidez aórtica quando comparados àqueles com valva tricúspide (VAT) apesar do aumento das dimensões aórticas, mas os autores não encontraram essa diferença, embora não tenha havido menção em relação ao número de pacientes com VAB na amostra.

O impacto do estudo da rigidez arterial merece atenção especial, pois modificações na parede arterial levarão ao aumento da rigidez arterial, que pode ser responsável pelo envelhecimento vascular acelerado e hipertensão arterial; além disso, a rigidez arterial foi incorporada à estratificação de risco de lesões subclínicas de órgãos-alvo.⁵ Vlachopoulos et al.,⁶ mostraram que um aumento da PWV de 1 m/s estava associado a um aumento na mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Saeed et al.,⁷ estudando 103 pacientes assintomáticos com estenose aórtica moderada a grave, demonstraram que pacientes com PWV elevada estavam associados a maior risco de doença cardiovascular e morte. Outro problema que às vezes está associado à estenose aórtica é a necessidade de substituir a aorta ascendente por um enxerto, ou implantar uma endoprótese na aorta ascendente, descendente ou arco aórtico. de Beaufort et al., em estudo experimental com 20 pacientes com aortas porcinas, demonstraram que a PWV aumentou significativamente após a implantação da endoprótese.⁸

Como os autores¹ afirmam em sua conclusão, o estudo da rigidez arterial pode fornecer melhores esclarecimentos sobre a história natural da estenose aórtica e sua associação com a função vascular.

Palavras-chave

Valva Aórtica/cirurgia; Estenose da Valva Aórtica/cirurgia; Substituição da Valva Aórtica/métodos; Análise da Onda de Pulso; Pressão Arterial.

Correspondência: Henrique Murad •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Cirurgia – Av. Alexandre Ferreira,
300 Apt 402. CEP 22470-220, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: hmurad@hucff.ufrj.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201234>

Referências

1. Raimundo R, Saraiva F, Moreira R, Ferreira AF, Cerqueira R, Amorim MJ, et al. Alterações da rigidez arterial em pacientes com estenose aórtica grave submetidos à cirurgia de troca valvar. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):475-482.
2. Seggers P, Rietzschel ER, Chirinos JA. How to measure arterial stiffness in humans. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(5):1034-43.
3. Yotti R, Bermejo J, Gutierrez-Ibanez E, Villar CP, Mombiela T, Elízaga J, et al. Systemic vascular load in calcific degenerative aortic valve stenosis: insight from percutaneous valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(5):423-33.
4. Singh A, Horsfield MA, Bekele S, Greenwood JP, Dawson DK, Berry C, et al. Aortic stiffness in aortic stenosis assessed by cardiovascular MRI: a comparison between bicuspid and tricuspid valves. *Eur Radiol.* 2019; 29(5):2340-9.
5. Campana EM. Arterial stiffness: the new frontier in hypertension and cardiovascular disease. *Int J Cardiovasc Sci.* 2020;33(2):143-4.
6. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanidis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(13):1318-27.
7. Saeed S, Saeed N, Grigoryan K, Chowieniczky P, Chambers JB, Rajani R. Determinants and clinical significance of aortic stiffness in patients with moderate or severe aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2020; 315:99-104.
8. De Beaufort HW, Coda M, Conti M, Bakel TM, Nauta FJ, Lanzarone E, et al. Changes in aortic pulse wave velocity of four thoracic stent grafts in an ex vivo porcine model. *PloS One.* 2017;12(10):e0186080.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Doença de Kawasaki: Preditores de Resistência à Imunoglobulina Intravenosa e Complicações Cardíacas

Kawasaki Disease: Predictors of Resistance to Intravenous Immunoglobulin and Cardiac Complications

Diogo Faim,¹ Cláudio Henriques,¹ Ana Brett,² Andreia Francisco,¹ Fernanda Rodrigues,² António Pires¹

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE - Cardiologia Pediátrica,¹ Coimbra - Portugal

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE - Urgência e Unidade de Infeciologia,² Coimbra - Portugal

Resumo

Fundamento: A doença de Kawasaki (DK) é a principal causa de cardiopatia adquirida em idade pediátrica nos países desenvolvidos.

Objetivos: Identificar fatores preditores de resistência à imunoglobulina intravenosa (IGIV), calcular a eficácia dos modelos preditores japoneses e caracterizar as complicações cardíacas.

Métodos: Análise retrospectiva dos casos de DK entre janeiro de 2006 e julho de 2018 em um hospital pediátrico português. Foram construídas curvas ROC para encontrar fatores preditores de resistência e utilizada regressão logística multivariada para elaborar o modelo preditor. O nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados: Foram incluídos 48 pacientes com mediana de idade de 36 meses. Verificou-se resistência à IGIV em 21%. Ocorreram alterações ecocardiográficas em 46%, com envolvimento coronário em 25%. Como variáveis preditoras de resistência, a proteína C-reativa (PC-R) apresentou uma AUC ROC = 0,789, ponto de corte = 15,1 mg/dL, sensibilidade (S) = 77,8% e especificidade (E) = 78,9%. A velocidade de sedimentação (VS) apresentou uma AUC ROC = 0,781, ponto de corte = 90,5 mm/h, S = 66,7% e E = 85,7%. O modelo com as duas variáveis apresentou valor p = 0,042 e AUC ROC = 0,790. O modelo Kobayashi apresentou S = 63,6% e E = 77,3%; Egami, S = 66,7% e E = 73,1%; e Sano, S = 28,6% e E = 94,1%.

Conclusão: A PC-R e a VS são variáveis independentes que mostraram tendência preditora de resistência à IGIV com pontos de corte ótimos de 15,1 mg/dL e 90,5 mm/h, respectivamente. Cerca de metade dos pacientes teve algum tipo de envolvimento cardíaco. Os modelos japoneses não têm utilidade nessa população. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):485-491)

Palavras-chave: Doença de Kawasaki/complicações; Síndrome de Linfonodos Mucocutâneos/complicações; Resistência à Medicamentos; Doenças da Artéria Coronariana; Imunoglobulina; Criança.

Abstract

Background: Kawasaki disease (KD) is the leading cause of acquired cardiac disease in children, in developed countries.

Objectives: To identify predictive factors for resistance to intravenous immunoglobulin (IVIG), calculate the effectiveness of Japanese predictive models and characterize cardiac complications.

Methods: Retrospective analysis of KD cases admitted in a Portuguese paediatric hospital between January 2006 and July 2018. ROC curves were used to determine predictive factors for resistance and the multivariate logistic regression analysis was used to develop the predictive model. A significance level of 5% was used.

Results: 48 patients with a median age of 36 months were included. The IVIG resistance was 21%. Echocardiographic anomalies were noted in 46%, with coronary involvement in 25% of the sample population. As predictive variable of resistance, the C-reactive protein (CRP) presented an AUC ROC = 0.789, optimal cut-off value 15.1 mg/dL, sensitivity (Sn) 77.8% and specificity (Sp) 78.9%. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) presented an AUC ROC = 0.781, optimal cut-off value 90.5 mm/h, Sn 66.7% and Sp 85.7%. The model with the two variables showed p = 0.042 and AUC ROC = 0.790. Predictive strength of Japanese models were: Kobayashi (Sn 63.6%, Sp 77.3%), Egami (Sn 66.7%, Sp 73.1%), Sano (Sn 28.6%, Sp 94.1%).

Correspondência: Diogo Faim •

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE - Praceta, R. Prof. Mota Pinto, 3075 Coimbra 3000-075 – Portugal

E-mail: diogofaim92@gmail.com

Artigo recebido em 30/10/2019, revisado em 04/03/2020, aceito em 04/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190758>

Conclusion: CRP and ESR are independent variables that were related to IVIG resistance, with optimal cut-off points of 15.1 mg/dL and 90.5 mm/h, respectively. About half of the patients had some form of cardiac involvement. The Japanese models appeared to be inadequate in our population. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):485-491)

Keywords: Kawasaki Disease/complications; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/complications; Drug Resistance; Coronary Artery Disease; Immunoglobulin; Child.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite aguda e autolimitada que afeta os vasos de média dimensão, sendo a principal causa de cardiopatia adquirida em idade pediátrica.¹

A sua etiologia continua incerta, mas vários fatores têm sido associados à doença, nomeadamente genéticos, ambientais e inflamatórios.² Embora com distribuição mundial, a sua maior prevalência é no Japão, com incidência crescente.³ Em Portugal, um estudo epidemiológico realizado em 2017 descreveu uma incidência anual média de 6,5 por 100.000 crianças com menos de 5 anos de idade.⁴

Com base nos critérios da American Pediatric Academy de 2004,⁵ considera-se DK clássica se febre ≥ 5 dias e presença de pelo menos 4 de 5 critérios clínicos adicionais: conjuntivite bilateral não exsudativa, alterações dos lábios e da mucosa oral, exantema polimorfo, alterações das extremidades e linfadenopatia cervical não supurativa. Se febre ≥ 5 dias e apenas 2 ou 3 critérios adicionais, considera-se DK atípica e é necessário recorrer a dados laboratoriais e ecográficos para melhor sustentar o diagnóstico.²

Se não tratada atempadamente, a DK pode complicar-se com aneurismas das artérias coronárias (AAC) em até 25% dos casos.² Apesar de o envolvimento coronário ser a consequência mais temida da doença, são possíveis outras complicações cardíacas.^{2,6-8} O tratamento com imunoglobulina intravenosa (IGIV) na fase aguda continua a ser a principal terapêutica e, se administrada nos primeiros 10 dias de doença, diminui a incidência de AAC para 4%.² A resistência à IGIV ocorre em 10% a 20% dos casos, aumentando a probabilidade de envolvimento coronário.² Há diferentes abordagens possíveis quando há resistência, nomeadamente uma segunda dose de IGIV, corticosteroides e/ou anticorpos monoclonais.⁹ Não há descrição de benefício na administração inicial de corticosteroide juntamente com a IGIV a todos os pacientes, sendo atualmente tal terapêutica reservada para os casos refratários.¹⁰ Com o objetivo de identificar os casos que potencialmente poderiam ser resistentes ao tratamento com IGIV, e como tal beneficiar de outras terapêuticas na fase inicial, foram desenvolvidos modelos com base em um sistema de escores, nomeadamente os de Kobayashi,¹¹ Egami¹² e Sano,¹³ que foram validados para a população japonesa. No entanto, diversos estudos mostraram que esses modelos são fracos preditores em diversas populações ocidentais.^{10,14,15}

O objetivo desse estudo foi identificar fatores preditores clínicos e analíticos de resistência à IGIV e de envolvimento coronário e construir um modelo preditor de resistência mais adequado para essa população. Como objetivos adicionais, pretendeu-se caracterizar os casos de DK em um hospital pediátrico de nível III nos últimos anos, calcular a eficácia dos escores japoneses nessa amostra e analisar as complicações cardíacas não coronárias da DK.

Métodos

Amostra

Estudo retrospectivo dos casos diagnosticados com DK desde 1º de janeiro de 2006 a 30 de junho de 2018 no Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC). Foram incluídas todas as crianças e adolescentes com idades entre 30 dias e < 18 anos, com diagnóstico e terapêutica de fase aguda realizados no HP-CHUC. Foram excluídos todos os pacientes transferidos para o HP-CHUC já com diagnóstico e/ou terapêutica realizados em outro hospital.

Foram utilizados os critérios da *American Academy of Pediatrics* para diagnóstico de DK clássica e de DK atípica. Considerou-se D1 de febre o dia inaugural de febre, definida como temperatura axilar $\geq 38^\circ\text{C}$. Considerou-se resistência à IGIV se a febre persistiu 36 horas após a sua administração, tendo sido excluídos todos os casos em que foi administrado corticosteroide concomitantemente com a primeira dose de IGIV.

Para classificar o envolvimento coronário, foram usados os escores z (desvios padrões) de Dallaire, definindo-se dilatação se escore z entre 2 e 2,4, aneurisma pequeno se escore z entre 2,5 e 4,9, aneurisma médio se entre 5 e 9,9 e dimensão absoluta inferior a 8 mm, aneurisma gigante se escore z ≥ 10 ou dimensão absoluta ≥ 8 mm. Nos casos em que a informação foi insuficiente para se calcular o escore z, utilizaram-se os valores absolutos, sendo aneurisma pequeno se $\geq 2,5\text{mm}$ e $< 4\text{mm}$, médio se $\geq 4\text{mm}$ e $< 8\text{mm}$ e gigante se $\geq 8\text{mm}$.

Nas complicações cardíacas, os achados ecocardiográficos de hiperecogenicidade e afunilamento das artérias coronárias não foram considerados.

Para calcular a eficácia dos modelos, foram excluídos todos os pacientes que não apresentavam os dados necessários para serem considerados como alto ou baixo risco de resistência para determinado modelo. A pontuação e a categorização em pacientes de alto ou baixo risco foram realizadas conforme evidenciado na Tabela 1.

Análise Estatística

Análise estatística efetuada com recurso ao programa SPSS® (IBM®, SPSS® Statistics Inc., Chicago), versão 25.0. Para testar a normalidade da amostra, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas por meio de média e desvio padrão, as variáveis contínuas sem distribuição normal foram descritas através de mediana e amplitude interquartil (AIQ). Para comparação de variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher; das variáveis numéricas paramétricas, o teste de t-student não pareado; e das variáveis numéricas não paramétricas, o teste de Mann-Whitney. Foram construídas curvas *receiver operating characteristic* (ROC)

Artigo Original

Tabela 1 – Sistema de pontuação dos modelos avaliados

Escore	Pontos	Alto risco
Kobayashi		
AST > 100 U/L	2	≥ 4 pontos
Na ≤ 133 mmol/L	2	
IGIV com febre ≤ D4	2	
Neutrófilos/Leucócitos ≥ 80%	2	
PC-R ≥ 10 mg/dL	1	
Idade ≤ 1 ano	1	
Plaquetas ≤ 300.000/uL	1	
Egami		
ALT ≥ 80 U/L	2	≥ 3 pontos
IGIV com febre ≤ D4	1	
PC-R ≥ 8 mg/dL	1	
Idade ≤ 6 meses	1	
Plaquetas ≤ 300.000/uL	1	
Sano		
AST > 200 U/L	1	≥ 2 pontos
Bilirrubina total ≥ 0,9 mg/dL	1	
PC-R ≥ 7 mg/dL	1	

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; dL: decilitro; L: litro; mg: miligrama; IGIV: imunoglobulina intravenosa; mmol: milimole; Na: sódio plasmático; PC-R: proteína C-reativa; U: unidade internacional; uL: microlitro.

para avaliar a capacidade discriminativa individual de cada variável e identificar pontos de corte para a predição de resistência à IGIV. As variáveis foram consideradas preditoras se com uma *area under the curve* (AUC) superior a 0,75. Para a elaboração de um modelo preditor de resistência, foi utilizada a regressão logística multivariada. O nível de significância utilizado nesse estudo foi de 5%.

Resultados

Cumpriram critérios de DK 48 pacientes, sendo 32 (66,7%) do sexo masculino. A mediana de idades foi de 36 meses (AIQ 16,75-89,25), com 62,5% abaixo dos 5 anos de idade e 10,4% acima dos 9 anos. No dia de admissão, a totalidade dos pacientes apresentava-se com febre, com uma mediana de 5 dias de febre (AIQ 4-8), mínimo de 1 e máximo de 14 dias. Dos cinco critérios clínicos principais, observou-se conjuntivite não purulenta em 94%, alterações orais em 90%, exantema em 84%, alterações das extremidades em 75% e linfadenopatia cervical em 69%. Dentre as alterações orais, as mais prevalentes foram a queilite (67%) e o eritema labial (67%), seguidos de eritema da orofaringe (50%) e língua em framboesa (48%). Entre as alterações das extremidades, a mais prevalente foi eritema (52%), seguido de edema duro (31%) e descamação (25%). Os sinais inflamatórios no local de inoculação da vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) foram descritos em 23%. Foi diagnosticada DK atípica em 17% dos casos. A mediana de dias de internamento foi de 2 dias (AIQ 1-6,75).

A totalidade dos pacientes foi medicada em fase aguda com IGIV 2 g/kg com mediana do dia de administração de 6,5 dias (AIQ 5-8). Foram medicados em fase aguda 47 pacientes com ácido acetilsalicílico (AAS) em doses entre 45 a 100mg/kg/dia. Cinco pacientes foram ainda medicados com corticosteroide juntamente com a primeira dose de IGIV. Após a fase aguda, todos os pacientes foram medicados com AAS em dose de 3 a 5 mg/kg/dia, três pacientes com clopidogrel e um com enoxaparina. Verificou-se resistência à IGIV em nove casos (21%), dos quais havia um caso de DK atípica ($p = 0,543$). Dos nove pacientes resistentes à terapêutica, foi administrada uma segunda dose de IGIV 2 g/kg e a cinco destes, metilprednisolona na dose de 30 mg/kg/dia.

Entre as diferentes variáveis avaliadas como preditoras de resistência (Tabela 2), a proteína C-reativa (PC-R) apresentou uma AUC ROC de 0,78 (IC95%: 0,632-0,947) e a velocidade de sedimentação (VS) uma AUC ROC de 0,781 (IC95%: 0,585-0,977). O ponto de corte para a PC-R foi de 15,1 mg/dL com uma sensibilidade (S) de 0,778 e especificidade (E) de 0,789 [Odds ratio (OR) = 13,125 IC95%: 2,271-75,858]. O ponto de corte para a VS foi de 90,5 mm/h, verificando-se uma sensibilidade de 0,667 e especificidade de 0,857 (OR = 12,000 IC95%: 1,718-83,803). Foi ajustado um modelo logístico com as duas variáveis PC-R e VS, modelo este que apresentou um valor p de 0,042 e AUC ROC de 0,790 (IC95%: 0,589-0,992). No ponto de corte ótimo, a sensibilidade foi de 0,833 e a especificidade foi de 0,771. Apresentou ainda uma variância de 25% (Nagelkerke R² = 0,254).

Ocorreu envolvimento coronário em 12 casos (25%). Sete pacientes desenvolveram dilatação das artérias coronárias e cinco, AAC. Na Tabela 3, comparam-se os grupos sem e com envolvimento coronário. Observaram-se diferenças apenas na

Tabela 2 – Análise ROC de diversas variáveis para prever resistência à IGIV

Variável	AUC [IC 95%]
Idade	0,542 [0,377; 0,708]
Dia de administração IGIV	0,595 [0,403; 0,787]
Hemoglobina	0,611 [0,416; 0,806]
Leucócitos	0,525 [0,331; 0,719]
Neutrófilos	0,637 [0,447; 0,828]
Plaquetas	0,513 [0,295; 0,732]
VS	0,781 [0,585; 0,977]
PC-R	0,789 [0,632; 0,947]
Na	0,715 [0,475; 0,955]
AST	0,648 [0,434; 0,862]
ALT	0,693 [0,486; 0,901]
Bilirrubina total	0,500 [0,139; 0,861]
Albumina	0,693 [0,459; 0,928]

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; AUC: área abaixo da curva; IC: intervalo de confiança; IGIV: imunoglobulina intravenosa; Na: sódio plasmático; PC-R: proteína C-reativa; ROC: receiver operating curve; VS: velocidade de sedimentação.

Tabela 3 – Características dos grupos com e sem envolvimento coronário

Variáveis	Sem envolvimento coronário (n = 36)	Envolvimento coronário (n = 12)	p
Corticosteroide (n = 10) N	4	6	0,009
Resistência à IGIV (n = 9) N	5	4	0,173
Idade (meses) Média ± DP	59,7 ± 57	47,5 ± 30,1	0,35
Dia de resolução da febre Média ± DP	7,4 ± 2,8	9,4 ± 3	0,038
Dia de administração de IGIV Média ± DP	6,5 ± 2,9	7,6 ± 3,5	0,283
DK atípica n	6	2	0,686
Hemoglobina (g/dL) Média ± DP	11,5 ± 1,3	11,2 ± 1,3	0,359
Leucócitos (/uL) Média ± DP	14.174 ± 6.010	15.216 ± 6.918	0,619
Neutrófilos (/uL) Média ± DP	9.515 ± 4.770	10.994 ± 5.629	0,378
Plaquetas (/uL) Média ± DP	32.8389 ± 12.7125	36.2667 ± 28.2652	0,691
PC-R (mg/dL) Média ± DP	10,4 ± 8,8	19,6 ± 25	0,243
VS (mm/h) Média ± DP	71,6 ± 19	76,7 ± 33,4	0,672
Na (mmol/L) Média ± DP	137 ± 4	137 ± 5	0,869
AST (U/L) Média ± DP	64 ± 53	101 ± 91	0,222
ALT (U/L) Média ± DP	99 ± 116	113 ± 86	0,712
Bilirrubina total (mg/dL) Média ± DP	1,9 ± 2	2,8 ± 3	0,538
Albumina (g/L) Média ± DP	35,6 ± 4,3	34,9 ± 7,2	0,77

A/Q: amplitude interquartil; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; dL: decilitro; DK: doença de Kawasaki; DP: desvio padrão; g: grama; h: hora; IGIV: imunoglobulina intravenosa; L: litro; mg: miligrama; mmol: milimole; n: número absoluto; Na: sódio plasmático; p: valor p; PC-R: proteína C-reativa; U: unidade internacional; uL: microlitro; VS: velocidade de sedimentação.

duração da febre e na utilização de corticosteroides. O tempo total de febre foi mais elevado no grupo com envolvimento coronário ($p = 0,038$). Esse grupo recebeu mais vezes corticosteroide ($p = 0,009$). Quatro desses pacientes já tinham diagnóstico de envolvimento coronário prévio à administração desse fármaco. Dos pacientes com AAC, três cumpriram critérios para aneurismas pequenos, um para aneurismas médios e um para aneurismas gigantes. Esses pacientes estão caracterizados na Tabela 4.

Na fase aguda, para além do envolvimento coronário, observou-se derrame pericárdico em 10 casos, insuficiência valvular mitral ligeira em três e disfunção ventricular em três, um dos quais com choque cardiogênico. Um apresentou bloqueio atrioventricular (BAV) de 1º grau variável. Após a fase aguda, um paciente manteve envolvimento do sistema de condução e dilatação do ventrículo esquerdo (VE) e um ficou com hipertrofia do VE.

Os valores de S, E, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para os diferentes modelos estão apresentados na tabela 5, sendo apenas incluídos os pacientes a quem foi possível categorizar com alto ou baixo risco.

Discussão

A DK é uma vasculite que, embora não tendo uma incidência tão elevada como no Japão, é, ainda assim uma causa importante de doença em idade pediátrica na nossa população. Um diagnóstico e introdução de terapêutica precoces constituem dois fatores muito importantes para reduzir o risco de envolvimento cardíaco.

O presente estudo revelou uma percentagem de casos resistentes à IGIV coincidentes com os 10 a 20% descritos

Artigo Original

Tabela 4 – Características dos pacientes com aneurismas das artérias coronárias

Variáveis	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Idade de diagnóstico (meses)	12	60	108	63	4
Sexo masculino	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Dias de febre	7	6	8	9	14
DK clássico	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Dia de febre na 1ª dose IGIV	7	6	4	6	14
Resistência ao tratamento IGIV	Não	Não	Sim	Sim	NA
Dia de febre na 2ª dose IGIV	NA	NA	6	8	NA
MPDN (30mg/kg/dia)	Não	Não	Não	Sim	Sim
Com 1ª dose IGIV	NA	NA	Não	Não	Sim
Com 2ª dose IGIV	NA	NA	Sim	Sim	Não
Classificação AAC	Pequenos	Pequenos	Pequenos	Médios	Gigantes
Z escore máximo	NA	4,46	3,56	6,94	13,81
Artérias atingidas	ACD; TC	ACD; ACE	ACE	ACE; ACD	ACD; CIR; DAE

AAC: aneurismas das artérias coronárias; ACD: artéria coronária direita; ACE: artéria coronária esquerda; CIR: artéria circunflexa; DAE: descendente anterior esquerda; DK: doença de Kawasaki; IGIV: imunoglobulina intravenosa; MPDN: metilprednisolona; NA: não aplicável; TC: tronco comum.

Tabela 5 – Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos dos diferentes modelos

Modelo	n	S	E	VPP	VPN
Kobayashi	34	63,6%	77,3%	53,8%	81%
Egami	39	66,7%	73,1%	50%	82,6%
Sano	25	28,6%	94,1%	66,7%	77,3%

E: especificidade; n: número de casos incluídos; S: sensibilidade; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

na literatura.² Ao longo dos anos têm sido desenvolvidos esforços no sentido de encontrar fatores clínicos e laboratoriais que possam prever esta resistência de modo a introduzir mais precocemente terapêuticas coadjuvantes. Existem diversos parâmetros descritos na literatura tais como idade, albumina, transaminases, bilirrubina total, neutrófilos, plaquetas, PC-R, VS, entre outros.^{14,16–20} Neste estudo observou-se que a PC-R e a VS apresentaram capacidade preditora estatisticamente significativa de resistência à IGIV. No caso da PC-R, o ponto de corte ótimo foi de 15,1 mg/dL, com uma sensibilidade de 0,778, especificidade de 0,789 e um OR de 13,125. Pacientes com PC-R superior a 15,1mg/dL apresentam uma probabilidade de resistência à IGIV cerca de 13 vezes superior aos que têm valores inferiores. Relativamente à VS, o ponto de corte ótimo foi de 90,5 mm/h, com uma sensibilidade de 0,667, especificidade 0,857 e OR 12,000. Pacientes com VS superior a 90,5 mm/h apresentam uma probabilidade de resistência à IGIV cerca de 12 vezes superior aos que têm valores inferiores. Combinando estas duas variáveis independentes obteve-se um modelo estatisticamente significativo ($p = 0,042$), cujo ponto de corte apresenta uma sensibilidade de 0,833 e especificidade de 0,771. No entanto, a variância explicada pelo modelo é apenas

de 25% (Nagelkerke $R^2 = 0,254$), pelo que, embora seja estatisticamente significativo, não pode ser validado, o que se deve em grande parte ao tamanho reduzido da amostra. Todavia, é importante realçar esta tendência no sentido de que as duas variáveis poderão ser importantes para prever a resistência à IGIV, antes da sua infusão. O fato destas variáveis terem sido preditoras de resistência, realça o papel da inflamação exuberante nesta doença, etiologia que é defendida como possível precipitante da resposta imunológica que culmina numa vasculite.²¹

A etiologia da DK continua incerta, no entanto vários fatores são apontados como predisponentes. Um deles é a imaturidade do sistema imunitário, condição que é apoiada pelo fato de afetar predominantemente crianças com idade inferior a cinco anos. Neste estudo 62,5% dos pacientes pertenciam a esta faixa etária, o que, embora corresponda à maioria da amostra, fica aquém dos 80% descritos na literatura.¹ Uma possível explicação para estes resultados é a contribuição genética, sendo as percentagens reportadas baseadas em estudos com variedade étnica alargada, incluindo asiáticos.

Verificou-se envolvimento coronário em 25% dos casos, com sete a cumprir critérios de dilatação e cinco de aneurismas das artérias coronárias. Os 10% de incidência de AAC, foram superiores aos 4% reportados para os

casos devidamente tratados. Comparando os grupos com e sem envolvimento coronário, verificou-se diferença estatisticamente significativa relativamente ao tempo total de febre ($p = 0,038$). Este resultado corrobora a ideia da persistência da febre ser deletéria e a necessidade da administração de IGIV preferencialmente até ao 10º dia para evitar sequelas cardíacas.⁹ O uso de corticosteróide na DK continua a ser tema de debate e controvérsia. O mais consensual é usar metilprednisolona por via intravenosa (MPDN iv) na dose de 15 a 30mg/kg/dia durante três dias.⁹ A MPDN iv, nos pacientes com DK refratária à IGIV, suprime os níveis de citocinas inflamatórias mais rapidamente que uma 2ª dose de IGIV,⁹ no entanto não está recomendada como primeira linha. Sleeper et al.¹⁰ avaliaram o uso de corticosteróide em diferentes momentos, observando-se diferença estatisticamente significativa no aparecimento de AAC apenas nos pacientes refratários à IGIV e que levaram a administração de segunda dose.

Neste estudo também se avaliaram complicações cardíacas e achados ecográficos que não o envolvimento coronário. Das complicações cardíacas em fase aguda mais graves destacaram-se três casos de disfunção ventricular esquerda, um com choque cardiogénico e um BAV de 1º grau, complicações essas também descritas na literatura.^{2,7} Na fase aguda, foi ainda possível observar 10 pacientes com derrame pericárdico sem compromisso hemodinâmico e três com insuficiência valvular mitral ligeira. Em Paris, Chbeir et al.²² obtiveram relação estatisticamente significativa entre resistência à IGIV, AAC e achados na ecografia cardíaca inicial, tais como derrame pericárdico, hiperecogenicidade das coronárias e dilatação coronária. Os autores desse estudo não consideraram a hiperecogenicidade e o afunilamento das coronárias como fatores relevantes, visto que são achados subjetivos, pouco reprodutíveis e podem ser encontrados tanto em doenças febris como em crianças saudáveis.²³ Na fase crônica, um paciente manteve envolvimento do sistema de condução e dilatação do VE e outro ficou com hipertrofia do VE. As repercussões cardíacas a longo prazo na DK estão ainda pouco esclarecidas. Friedman et al.⁶ mostraram maior ocorrência de efeitos adversos cardíacos a longo prazo, tais como morte, transplante cardíaco, cirurgias de *bypass* coronário e angioplastia primária em pacientes com DK que desenvolveram AAC com escores *z* superiores e que foram resistentes à IGIV. Um estudo realizado por Holve et al.⁸ revelou baixa incidência de efeitos adversos cardíacos até os 21 anos de idade, mas uma maior probabilidade de desenvolver hipertensão arterial após os 15 anos de idade.

Os modelos validados no Japão apresentaram fraca utilidade clínica no presente estudo (Tabela 4). O modelo com maior especificidade foi o de Sano, embora com sensibilidade muito baixa e apenas com um pequeno número de casos incluído. O modelo de Egami foi o mais sensível para esta amostra, mas, ainda assim, insuficiente para ser validado. Na base dessa diferença de resultados, pode estar o componente genético. Aliás esses resultados vão ao encontro de outros trabalhos realizados fora do Japão, em que nenhum deles conseguiu validar os modelos nas suas amostras.^{10,14-17,20} É necessário levar em consideração ainda que existiram algumas diferenças no desenho do estudo

relativamente aos modelos japoneses, nomeadamente aplicados apenas a pacientes com DK clássica. Um estudo japonês falhou em validar os modelos em uma amostra de pacientes apenas com DK atípica.²⁴ O modelo de Kobayashi foi validado na população japonesa com uma sensibilidade de 0,86 e especificidade de 0,67.¹¹ Ao contrário do presente estudo, a IGIV foi administrada na dose de 1 g/kg em dois dias consecutivos e foi considerada resistência se febre persistente após 24 horas de início de terapêutica, ou se recrudescência com sintomas após período apirético. O modelo de Egami foi validado com uma sensibilidade de 0,78 e especificidade de 0,76; no entanto, foi definida resistência se ausência de diminuição do valor de PC-R em mais de 50% e persistência da febre 48 horas após administração de IGIV.¹² Loomba et al.²⁵ não conseguiram validar o modelo de Egami, mesmo aplicando-o separadamente à DK clássica, atípica e por etnias. O modelo de Sano, validado com uma sensibilidade de 0,77 e especificidade de 0,86, foi o único dos três a ajustar o tamanho dos AAC à superfície corporal.¹³ No entanto, também usou administração de IGIV na dose de 1 g/kg em 2 dias consecutivos e definiu resistência se persistência de febre após 24 horas do término da terapêutica.

Este trabalho apresenta as limitações inerentes ao fato de ser um estudo retrospectivo e com uma amostra de tamanho reduzido.

Conclusão

A PC-R e a VS são variáveis independentes que mostraram tendência preditora de resistência à IGIV com pontos de corte ótimos de 15,1 mg/dL e 90,5 mm/h, respectivamente. Existe, no entanto, necessidade de um estudo com uma amostra de dimensões adequadas para validar um modelo baseado nesses dois dados analíticos. As complicações cardíacas não se resumem às artérias coronárias, devendo ser mais abrangentes o estudo e o seguimento desses pacientes. Os modelos validados para a população japonesa apresentam utilidade muito limitada na amostra deste estudo, reforçando ainda mais a necessidade e a importância de novas abordagens.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Faim D, Henriques C, Brett A, Francisco A, Rodrigues F, Pires A; Obtenção de dados: Faim D, Henriques C; Análise e interpretação dos dados: Faim D, Brett A, Francisco A; Análise estatística e Redação do manuscrito: Faim D; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Faim D, Brett A, Francisco A, Rodrigues F, Pires A.

Potencial Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1738-49.
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):927-99.
3. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int*. 2018;60(6):581-7.
4. Pinto FF, Laranjo S, Carmo MM, Brito MJ, Ferreira RC. Twelve years of Kawasaki disease in Portugal: epidemiology in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(4):364-8.
5. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young. *American Heart Association. Pediatrics*. 2004;114(6):1708-33.
6. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, Tang A, Berry E, Tremoulet AH, et al. Coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: risk factors for progressive disease and adverse cardiac events in the US population. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003289.
7. Hamza HS, Rouff WA, Zaher AZ, Agha HM. Acute Kawasaki disease with emphasis on the echocardiographic profile: a single center experience. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;2017(3):e201727.
8. Holve TJ, Patel A, Chau Q, Marks AR, Meadows A, Zaroff JG. Long-term cardiovascular outcomes in survivors of Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2014;133(2):e305-11.
9. Saneemehri S, Baker K, So T-Y. Overview of pharmacological treatment options for pediatric patients with refractory Kawasaki disease. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(3):163-77.
10. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011;158(5):831-5.
11. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113(22):2606-12.
12. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;149(2):237-40.
13. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr*. 2007;166(2):131-7.
14. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2015;100(4):366-8.
15. Jakob A, von Kries R, Horstmann J, Hufnagel M, Stiller B, Berner R, et al. Failure to predict high-risk Kawasaki disease patients in a population-based study cohort in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(9):850-5.
16. Arane K, Mendelsohn K, Mimouni M, Mimouni F, Koren Y, Simon DB, et al. Japanese scoring systems to predict resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease were unreliable for Caucasian Israeli children. *Acta Paediatr*. 2018;107(12):2179-84.
17. Chantasirawan N, Silvilairat S, Makonkawkeyoon K, Pongprot Y, Sittiwangkul R. Predictors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38(3):209-12.
18. Kim BY, Kim D, Kim YH, Ryoo E, Sun YH, Jeon IS, et al. Non-responders to intravenous immunoglobulin and coronary artery dilatation in Kawasaki disease: predictive parameters in Korean children. *Korean Circ J*. 2016;46(4):542-9.
19. Shin J, Lee H, Eun L. Verification of current risk scores for Kawasaki disease in Korean children. *J Korean Med Sci*. 2017;32(12):1991-6.
20. Rangel MA, Soares D, Santos H, Rodrigues L, Carriço A, Moreira D. Preditores clínico-analíticos da doença de Kawasaki refratária à Imunoglobulina endovenosa. *Acta Pediátrica Port*. 2018;49(2):152-60.
21. Galeotti C, Kaveri SV, Cimaz R, Koné-Paut I, Bayry J. Predisposing factors, pathogenesis and therapeutic intervention of Kawasaki disease. *Drug Discov Today*. 2016;21(11):1850-7.
22. Chbeir D, Gaschignard J, Bonnefoy R, Beyler C, Melki I, Faye A, et al. Kawasaki disease: abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IV Ig and development of coronary artery lesions. *Pediatr Rheumatol Online J. Pediatric Rheumatol*. 2018;16(1):48.
23. Rabinowitz EJ, Rubin LG, Desai K, Hayes DA, Tugertimur A, Know E, et al. Examining the utility of coronary artery lack of tapering and perivascular brightness in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(1):147-53.
24. Kanamitsu K, Kakimoto H, Shimada A, Nakata Y, Ochi H, Watanabe H, et al. Verification of risk scores to predict i.v. immunoglobulin resistance in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2016;58(2):146-51.
25. Loomba RS, Raskin A, Gudauskas TM, Kirkpatrick E. Role of the egami score in predicting intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among different ethnicities. *Am J Ther*. 2016;23(6):e1293-9.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Doença de Kawasaki: Preditores de Resistência à Imunoglobulina Intravenosa e Complicações Cardíacas: Novas Perspectivas?

Kawasaki Disease: Predictors of Intravenous Immunoglobulin Resistance and Cardiac Complications: New Perspectives?

Isabel Cristina Britto Guimarães¹ 

Universidade Federal da Bahia - Faculdade de Medicina da Bahia,¹ Salvador, BA – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Doença de Kawasaki: Preditores de Resistência à Imunoglobulina Intravenosa e Complicações Cardíacas

A doença de Kawasaki (DK) é uma doença inflamatória aguda de origem desconhecida, associada à vasculite que afeta vasos de médio calibre. As anormalidades da artéria coronária (AAC) – aneurismas ou dilatações – representam as principais complicações da DK, sendo, na atualidade, a causa mais comum de doença cardíaca adquirida em crianças em países desenvolvidos. Durante a fase aguda, o tratamento padrão inicial recomendado é o uso de imunoglobulina intravenosa (IGIV) e ácido acetilsalicílico, no intuito de reduzir o risco de danos às artérias coronárias.¹ Contudo, cerca de 10% a 20% das crianças com DK não respondem ao tratamento padrão inicial, apresentando febre recorrente dentro de 36 a 48 horas após infusão da IGIV. Estudos demonstram que a probabilidade de pacientes com DK resistentes à IGIV terem lesões nas artérias coronárias é nove vezes maior do que nos casos sensíveis à IGIV. Sugere-se existir uma janela crítica para bloquear o processo inflamatório e prevenir AAC a longo prazo.²

O estudo de Faim et al.,³ teve como objetivo identificar fatores preditores de resistência à IGIV, calcular a eficácia dos modelos preditores japoneses e caracterizar as complicações cardíacas dos pacientes acompanhados em uma única instituição.³

Dos 48 pacientes com DK incluídos no estudo entre 2006 a 2018, 17% tiveram diagnóstico de DK atípica. A totalidade apresentava febre no dia da admissão, com média de 5 dias, e todos fizeram tratamento na fase aguda com IGIV e ácido acetilsalicílico, com média de 6,5 dias. Resistência à IGIV foi descrita em 9 casos (21%), dos quais um de DK atípica. São achados compatíveis com dados de literatura.⁴

No intuito de identificar precocemente os casos resistentes ao tratamento com IGIV e, dessa forma, possibilitar a introdução precoce de outras estratégias de tratamento, estudos têm sido realizados tentando estabelecer critérios

clínicos e laboratoriais preditores de resistência à IGIV, como idade, dosagem de albumina, transaminases, hemoglobina, proteína C-reativa (PC-R), velocidade de hemossedimentação (VHS), plaquetas, bilirrubinas, sódio, entre outras.⁴ No presente estudo, os autores construíram curvas ROC para encontrar fatores preditores de resistência e elaboraram modelo preditor utilizando regressão logística multivariada. Analisando as variáveis preditoras de resistência, a PC-R apresentou AUC ROC = 0,789; ponto de corte = 15,1 mg/dL; sensibilidade (S) = 77,8%; e especificidade (E) = 78,9%. A VHS apresentou AUC ROC = 0,781; ponto de corte = 90,5 mm/h; S = 66,7%; e E = 85,7%. O modelo preditor com as duas variáveis apresentou valor p = 0,042 e AUC ROC = 0,790.

Os dados da literatura são controversos, quanto ao uso da VHS como variável preditora de resistência à IGIV. Em metanálise, Baeck et al.,⁵ tendo como objetivo identificar fatores laboratoriais preditores de resistência à IGIV, incluíram 12 estudos publicados entre 2006 e 2014, analisando 2.745 pacientes. Destes, sete estudos calcularam o tamanho do efeito da VHS como fator preditivo de DK resistente à IGIV. A heterogeneidade entre esses estudos foi baixa ($Q(6) = 11,001$, $P > 0,001$, $I^2 = 45,459$) e a metanálise demonstrou que o tamanho do efeito foi pequeno para VHS (efeitos aleatórios, 0,150).⁵

Em metanálise realizada por Xuan Li et al., avaliando 28 estudos envolvendo 26.260 pacientes, cerca de 4.442 pacientes tinham diagnóstico de DK resistente à IGIV e 21.818 pacientes DK sensíveis à IGIV. A metanálise mostrou que a VHS no grupo resistente à IGIV foi significativamente maior do que no grupo sensível à IGIV. Contudo, a forte associação entre VHS e DK foi demonstrada somente em dois estudos em população chinesa, não sendo evidenciados os mesmos resultados em coreanos, japoneses e não asiáticos. Os demais estudos mostraram fraca associação entre valores de VHS e resistência à IGIV.⁶

Na diretriz sobre doença de Kawasaki publicada em 2017 pela American Heart Association,¹ destaca-se que o valor do VHS aumenta com IGIV, não devendo ser utilizada para avaliar resposta terapêutica, e que a VHS persistentemente elevada isoladamente não deve ser interpretada como sinal de resistência à terapia com IGIV (Classe III, NE: C).

Desse modo, devemos analisar com cautela o uso dos valores da VHS como preditor de risco independente para resistência à IGIV na população não asiática.

Quanto aos três modelos de escores de risco desenvolvidos – Kobayashi et al.,⁷ Sano et al.,⁸ e Egami et al.,⁹ validados para

Palavras-chave

Síndrome do Linfonodo Mucocutâneo/tendências Doença de Kawasaki; Artéria Coronária/anormalidade; Vasculite; Crianças; Imunoglobulinas, Intravenosas; Resistência a Drogas.

Correspondência: Isabel Cristina Britto Guimarães •

Universidade Federal da Bahia - Faculdade de Medicina da Bahia - Praça Ramos de Queiros, s/n, CEP 40026-010, Largo do Terreiro de Jesus, Salvador, BA – Brasil
E-mail: isabelcguimaraes@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201353>

a população japonesa⁷⁻⁹ –, eles não apresentam desempenho adequado em populações ocidentais, etnicamente mistas e chinesas.¹⁰⁻¹⁴ Situação semelhante foi observada por Faim et al.,³ em que os respectivos modelos validados no Japão também não apresentaram desempenho adequado.³

Vale destacar no estudo de Faim et al.,³ que cerca de 25% dos pacientes apresentaram envolvimento coronário, 40% destes com formação de aneurismas, além de outras complicações cardiovasculares. AAC e

outras complicações cardiovasculares na fase aguda, como miocardite, choque cardiogênico e derrame pericárdico, são descritas na literatura.^{1,2,4}

Independentemente do tamanho da amostra analisada e de ser estudo retrospectivo, os resultados são comparáveis aos dados da literatura, demonstrando a complexidade da doença e da necessidade de novas pesquisas, tendo como objetivo definir o melhor modelo preditor de resistência à IGIV e potencialmente reduzir a principal complicação da DK.

Referências

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17): 927-99.
2. Campbell AJ, Burns JC. Adjunctive therapies for Kawasaki disease. *J Inf Secur*. 2016; 72(Suppl):S1-S5.
3. Faim D, Henriques c, Brett A, Francisco A, Rodrigues F, Pires A. et al. Doença de Kawasaki: Preditores de resistência à imunoglobulina intravenosa e complicações cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):485-491.
4. Dietz SM, Stijn Dv, Burgner D, Levin M, Kuipers M, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr*. 2017; 176(8):995-1009. DOI 10.1007/s00431-017-2937-5.
5. Baek JY, Song MS. Meta-analysis of predictive factors of IVIG resistance in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2016; 59(2):80-90.
6. Xuan Li, Ye Chen, Yunjia Tang, Yueyue D, Oigun X, Oian W, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4.442 cases. *Eur J Pediatr*. 2018;177:279-92.
7. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113:2606-12.
8. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr*. 2007; 166(2):131-7.
9. Egami K, Muta H, Ishii M, Sud k, sUGhR Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;149:237-40.
10. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart C, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2015; 100(2):366-8.
11. Loomba RS, Raskin A, Gudauskas TM, Kirkpatrick E. Role of the Egami score in predicting intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among different ethnicities. *Am J Ther*. 2016; 23(6):e1293-e1299.
12. Sanchez-Manubens J, Anton J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J, Borlan S, et al. Kawasaki Disease in Catalonia Working G. Role of the Egami score to predict immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among a Western Mediterranean population. *Rheumatol Int*. 2016; 36(7):905-10.
13. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Pediatric Heart Network I. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011; 158(5):831-35 e833.
14. Song R, Yao W, Li X. Efficacy of four scoring systems in predicting intravenous immunoglobulin resistance in children with Kawasaki disease in a children's hospital in Beijing, North China. *J Pediatr*. 2016; 184:120-4.



GDF-15 como Biomarcador em Doenças Cardiovasculares

GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease

Bruna Miers May,¹  Mauricio Pimentel,²  Leandro Ioschpe Zimmerman,²  Luis Eduardo Rohde²

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Nos últimos anos, vários biomarcadores estão ganhando importância clínica na avaliação diagnóstica e prognóstica de pacientes com doenças cardiovasculares. O fator de crescimento e diferenciação celular-15 (GDF-15) é uma citocina induzida por estresse e inflamação, membro da família do TGF- β , cuja produção no miocárdio foi demonstrada experimentalmente em resposta à injúria isquêmica ou sobrecarga cardíaca. Este novo marcador foi positivamente correlacionado com aumento do risco de eventos cardiovasculares em estudos populacionais e configurou-se preditor independente de mortalidade e prognóstico adverso em pacientes com doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. Este trabalho tem como objetivo revisar o valor diagnóstico e prognóstico do GDF-15 em diferentes cenários na cardiologia.

Introdução

O fator de crescimento e diferenciação celular-15 (GDF-15) é uma citocina da família do fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) encontrada em baixa quantidade nos tecidos e no plasma, exceto pela placenta e próstata. Antigamente chamado de citocina inibidora de macrófagos-1 (MIC-1), o GDF-15 foi descoberto há mais de 20 anos e assim nomeado devido a um possível papel antagonista após a ativação de macrófagos por citocinas inflamatórias (interleucinas e fator de necrose tumoral) em estudos experimentais. A sua função no organismo permanece incerta até hoje e pode variar conforme o tecido estudado. A expressão desse marcador é regulada por estresse e injúria tecidual, e está associada a condições inflamatórias em diferentes órgãos, inclusive no miocárdio.¹

Em modelos animais, o GDF-15 apresentou-se inicialmente como uma proteína cardioprotetora, prevenindo morte celular,

e dilatação e hipertrofia cardíaca. Expressão aumentada do marcador foi encontrada após estímulos agressores como sobrecarga de pressão e isquemia tecidual.^{2,3} A ativação da enzima NOS-2 (óxido nítrico sintase 2), em situações de estresse, participa na regulação positiva de GDF-15 por vias de sinalização intracelular dependentes de óxido nítrico.³ Em ratos geneticamente modificados para apresentarem deficiência de GDF-15, na isquemia miocárdica induzida, eram observadas áreas de infarto maiores com maior apoptose de miócitos, indicando uma possível função de limitação de dano miocárdico do marcador.³ A Figura 1 apresenta os principais fatores que influenciam a expressão do GDF-15.

Outro trabalho experimental correlacionou níveis elevados do GDF-15 em cardiomiócitos de ratos com uma redução na ativação do hormônio do crescimento (GH), sugerindo sua participação na via de sinalização do GH. Após essa descoberta, os mesmos autores realizaram estudo em crianças com cardiopatia congênita, encontrando níveis significativamente maiores de GDF-15 no plasma de crianças com cardiopatia e deficiência de crescimento, em relação a controles saudáveis e a cardiopatas com crescimento normal.⁴

Após os resultados dos trabalhos iniciais, o GDF-15 passou a ser investigado em vários contextos clínicos, apresentando-se na maior parte dos estudos como um biomarcador associado a maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares.⁵⁻⁹ Atualmente, a dosagem sérica do GDF-15 encontra-se disponível comercialmente apenas na Europa, em outras regiões os kits são acessíveis apenas para fins de pesquisa clínica e experimental.¹⁰ A dosagem é realizada por imunoenaios, ensaios por quantificação de complexos antígeno-anticorpo marcados por radioisótopos (técnica de imunorradiometria – IRMA), por enzimas (ELISA) ou luminescentes (quimioluminescência). A faixa de detecção varia entre 400-20000 ng/L, com boa precisão e reprodutibilidade (taxas de imprecisão intra e inter-ensaios abaixo de 10%). O método mais utilizado hoje é o por ELISA, pelo menor custo e maior acessibilidade.^{11,12}

O objetivo deste artigo é revisar o papel do GDF-15 em diferentes cenários da cardiologia, avaliando-se a possibilidade de sua incorporação como biomarcador no diagnóstico e estratificação de risco de cardiopatias prevalentes.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Biomarcadores; GDF-15
Fator de Diferenciação de Crescimento; Citocinas; Estresse; Inflamação; Prognóstico.

Correspondência: Mauricio Pimentel •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Ramiro Barcelos, 2350.

CEP 90000-000, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: mpimentels@gmail.com

Artigo recebido em 04/05/2020, revisado em 11/07/2020,

aceito em 12/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200426>

Risco Cardiovascular em Indivíduos Saudáveis

O primeiro estudo em humanos a relacionar o GDF-15 com doença cardiovascular foi publicado em 2002 e incluiu 27 628 mulheres saudáveis acompanhadas por quatro anos. Os resultados demonstraram um aumento de 2,7 vezes no risco de evoluir com eventos cardiovasculares (infarto, acidente

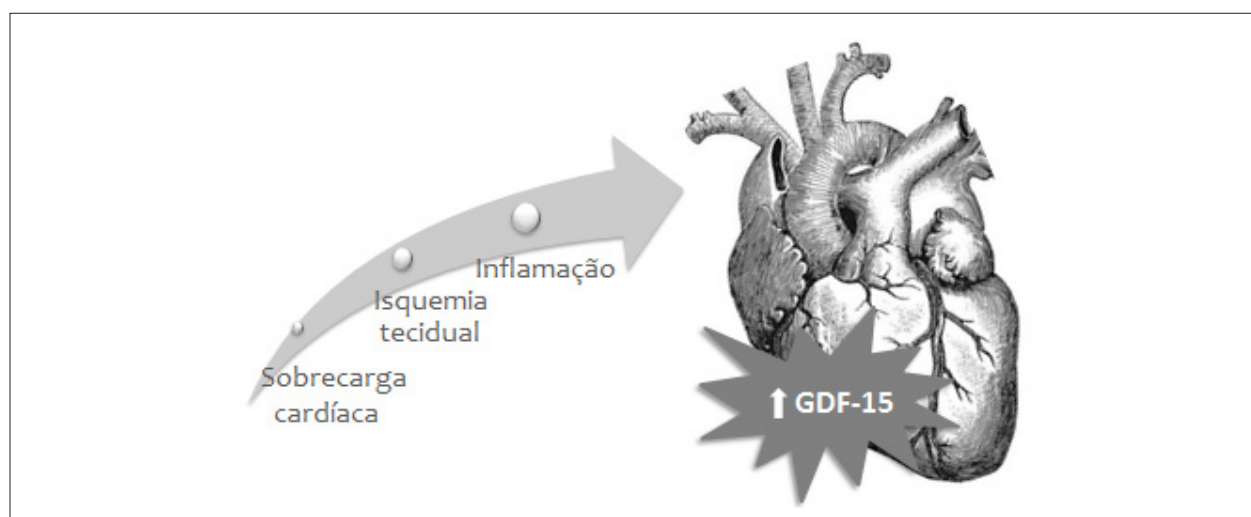


Figura 1 – Fatores que modificam a expressão do fator de crescimento e diferenciação celular-15 (GDF-15) no sistema cardiovascular.

vascular cerebral e morte cardiovascular) nas participantes com níveis da citocina acima de 856 ng/L.¹³ Em uma coorte com 1391 pacientes sem doença cardiovascular estabelecida, o marcador foi preditor independente de mortalidade por todas as causas e de morte cardiovascular com *hazard ratio* (HR) de 1,5 (IC 95%: 1,3-1,8), com poder discriminatório comparável ao peptídeo natriurético cerebral (BNP) (HR 1,3; IC 95%: 1,2-1,5).¹⁴

Dados do Framingham Heart Study, onde foram avaliados 85 biomarcadores (incluindo BNP, PCR e GDF-15) em 3523 participantes ao longo de 14 anos de seguimento, mostraram que o GDF-15 foi o único marcador, em análise multivariada, a manter associação significativa com os três desfechos avaliados: eventos cardíacos ateroscleróticos (HR 1,43; IC 95%: 1,20-1,58), insuficiência cardíaca (IC) (HR 2,08; IC 95%: 1,72-2,53) e mortalidade (HR 1,96; IC 95%: 1,76-2,17).⁸

Doença Arterial Coronariana (DAC)

O GDF-15 foi estudado em pacientes admitidos no hospital após síndrome coronariana aguda (SCA) e em portadores de doença coronariana estável.

Síndromes Coronarianas Agudas

Pacientes que apresentavam níveis aumentados de GDF-15 em dosagem realizada na internação devido à SCA evoluíram com um número maior de eventos como morte cardiovascular, reinfarto e acidente vascular cerebral em 12 meses de seguimento após a alta, demonstrando um valor prognóstico com relação à progressão de doença aterosclerótica.¹⁵

Outro estudo observacional recente demonstrou a mesma associação prognóstica do marcador com eventos cardiovasculares maiores (mortalidade total, infarto não fatal e internação por IC). Porém, em análise multivariada ajustada para outros fatores de risco, o GDF-15 permaneceu significativo apenas para mortalidade e desenvolvimento de IC.¹⁶

Ainda no contexto de doença aguda, um ensaio clínico avaliando estratégia invasiva versus conservadora na SCA sem supradesnívelamento do segmento ST encontrou incidência significativa mais alta de eventos nos pacientes com níveis elevados de GDF-15 alocados no grupo da estratégia conservadora. Os autores sugerem que a dosagem do marcador possa complementar os escores de risco na seleção daqueles que se beneficiam mais da estratégia invasiva precoce.¹⁷

Corroborando com essa ideia, o uso do escore GRACE, ajustado para GDF-15, associado à medida dos níveis de GDF-15 na admissão ao hospital, aumentou a acurácia do escore [área sob a curva (AUC) ROC de 0,79 para 0,85]. Entre os pacientes que não apresentaram eventos durante o seguimento de 6 meses, 54 foram classificados como risco intermediário pelo escore de GRACE e teriam sido reclassificados em baixo risco se utilizado o escore ajustado.¹⁸ Tzikas et al.,¹⁹ encontraram que o GDF-15 é preditor independente de eventos cardiovasculares de modo semelhante à troponina, com forte correlação com a gravidade da doença coronariana avaliada pelo escore Syntax após cateterismo cardíaco.¹⁹

Avaliando-se especificamente pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) tratados com angioplastia primária, a taxa de mortalidade em 10 anos após o evento agudo aumentou de 6% para 19% nos pacientes com GDF-15 acima da mediana.²⁰ Outro estudo avaliou a alteração dinâmica do GDF-15 durante as primeiras 24 horas de um evento de IAMCSST e mostrou pico da citocina em 12 horas, e manutenção dos níveis elevados até final das 24 horas. Níveis maiores na dosagem realizada após 24 horas se correlacionaram à maior mortalidade em 30 dias.²¹ Em relação à extensão do infarto e prognóstico, quanto maior a dosagem do marcador, maior o risco de remodelamento e dilatação ventricular em 12 meses.²² Estudo prospectivo analisou 92 biomarcadores em 847 pacientes com doença coronariana acompanhados por seis anos após infarto agudo. GDF-15 foi um dos dois únicos marcadores com poder para prever mortalidade, após ajuste para fatores clínicos.²³

Em metanálise incluindo oito estudos com pacientes acompanhados após uma SCA, o GDF-15 foi considerado um forte preditor de mortalidade com risco relativo (RR) de 6,08 (IC 95%: 4,79-7,71; $p < 0,001$) e reinfarto não-fatal, com RR de 1,76 (IC 95%: 1,49-2,07; $p < 0,001$).²⁴ Uma metanálise mais recente com 13 estudos e um total de 43 547 pacientes com SCA corrobora esses resultados: RR para mortalidade de 6,75 (IC 95%: 5,81-7,84; $p < 0,001$) e para reinfarto não-fatal 1,95 (IC 95%: 1,72-2,21, $p < 0,001$).²⁵

Ainda no cenário de SCAs, em que está indicado o uso de dupla antiagregação plaquetária, o GDF-15 também foi preditor de risco de sangramento.¹⁵ Em uma análise post-hoc do ensaio clínico PLATO (ticagrelor x clopidogrel no IAMCSST), foi identificado um risco três vezes mais alto de sangramento nos pacientes que mantêm níveis do marcador acima de 1800 ng/L em dosagem realizada um mês após a SCA, independentemente da droga utilizada.²⁶ Nesse contexto, em que os níveis de GDF-15 mantêm-se elevados após o evento agudo, um marcador de risco de sangramento pode ajudar na decisão de manter a terapia antitrombótica dupla além do tempo usualmente recomendado.

Doença Coronariana Estável

Na doença coronariana crônica, GDF-15 foi dosado em uma coorte com 14577 pacientes portadores de angina estável, revascularização prévia, e doença multiarterial ou infarto há mais de um ano. Ao longo do seguimento, níveis acima de 1827 ng/L associaram-se a maior risco de morte cardiovascular (HR 2,63; IC 95%: 1,9-3,6; $p < 0,001$), morte súbita cardíaca (HR 3,06; IC 95%: 1,9-4,8; $p < 0,001$) e hospitalização por IC (HR 5,8; IC 95%: 3,2-10; $p = 0,006$), de forma independente a outros marcadores como troponina, proteína C reativa e BNP. Neste estudo,²⁷ o GDF-15 não se correlacionou com novo evento trombótico após ajuste para os demais biomarcadores.

Insuficiência Cardíaca (IC)

O GDF-15 foi avaliado em diversas coortes de pacientes portadores de IC e comparado, na maioria, a peptídeos natriuréticos [BNP ou fragmento N-terminal do pró-hormônio do BNP (NT-proBNP)]. A principal diferença entre eles é a proporção do aumento no plasma conforme o tipo de disfunção ventricular. O NT-proBNP, um marcador de estresse hemodinâmico do ventrículo esquerdo, está aumentado na IC com fração de ejeção reduzida de forma mais significativa do que na IC com fração de ejeção preservada. Em contrapartida, o GDF-15 encontra-se elevado de forma semelhante na disfunção sistólica e diastólica, sugerindo que injúria inflamatória seja parte da fisiopatologia de ambas as condições. O GDF-15 apresentou-se como importante preditor de eventos adversos e mortalidade, independentemente da fração de ejeção e nível sérico de NT-proBNP.²⁸⁻³³

IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER)

A avaliação do GDF-15 em diferentes estágios da IC define-o como um biomarcador de evolução de doença, aumentando exponencialmente conforme a piora de classe funcional e o remodelamento do ventrículo esquerdo. Os

níveis de GDF-15 já estão elevados na fase pré-clínica da IC (estágio B) e a associação do marcador ao NT-proBNP aumentou a acurácia diagnóstica para IC, inclusive nessa fase inicial.³⁴ Na mesma direção, outro estudo prospectivo correlacionou o GDF-15 à progressão da disfunção ventricular e perda de capacidade funcional em pacientes com fração de ejeção menor que 35%, encontrando níveis séricos progressivamente maiores conforme a gravidade da IC. Este resultado se manteve significativo após ajuste para outros fatores de risco como o consumo de oxigênio de pico (VO₂ pico), idade e taxa de filtração glomerular.³⁵

O primeiro grande estudo que avaliou o valor prognóstico do GDF-15 na ICfer foi realizado utilizando-se a base de dados do ensaio clínico Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*), que avaliou o uso de valsartan em pacientes com IC. O GDF-15 foi avaliado no início do estudo ($n=1734$) e após 12 meses de seguimento ($n=1517$). No início do estudo, 85% dos pacientes apresentavam valores de GDF-15 elevados (>1200 ng/ml). Em análise multivariada incluindo variáveis clínicas, BNP, troponina e proteína C reativa, valores elevados de GDF-15 permaneceram associados de forma independente com aumento do risco de mortalidade total (HR 1,007; IC 95%: 1,001-1,014; $p=0,02$), mas não com a ocorrência de primeiro evento mórbido (HR 1,003; IC 95%: 0,997-1,008; $p=0,34$), que incluía morte, morte súbita com ressuscitação, hospitalizações por IC, ou necessidade de uso de inotrópicos ou vasodilatadores intravenosos por mais de 4h sem hospitalização. Em 12 meses de seguimento, os valores de GDF-15 aumentaram de modo semelhante no grupo placebo e no grupo valsartan, sendo associados de modo independente com mortalidade total e primeiro evento mórbido. Este achado sugere que o GDF-15 represente um eixo fisiopatológico que não é afetado pelas terapias prescritas.⁷

Mais recentemente, o GDF-15 foi estudado em 1935 pacientes incluídos no estudo PARADIGM-HF, que comparou sacubitril/valsartana versus enalapril em pacientes com ICfer. O GDF-15 basal e os seus níveis em um e oito meses de tratamento foram associados significativamente com aumento do risco de mortalidade total e de eventos cardiovasculares. Cada incremento de 20% no GDF-15 basal foi associado com maior risco de mortalidade total (HR 1,13; IC 95%: 1,08-1,18; $p < 0,001$), desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (HR 1,09; IC 95%: 1,05-1,14; $P < 0,001$) e morte por IC (HR 1,16; IC 95% 1,05-1,28; $p < 0,001$). O incremento no nível sérico de GDF-15 durante o estudo não foi influenciado pelos tratamentos prescritos.³⁶

O papel do marcador foi estudado ainda em pacientes submetidos a implante de ressincronizador cardíaco. Durante o seguimento de 158 pacientes, 72% apresentaram boa resposta à ressincronização, mas aqueles em que o nível sérico basal do GDF-15 era superior a 2720 ng/L tiveram risco significativamente maior de morte cardiovascular e reinternações por IC em 2,5 anos. Apesar de se demonstrar o valor prognóstico do biomarcador nesta população, o nível basal e a variação em um ano pós-implante não foram capazes de prever resposta ao dispositivo.³⁷

No cenário de doença avançada, foram dosados cinco biomarcadores (PCR, NT-proBNP, GDF-15, galectina-3 e troponina) em pacientes com classe funcional NYHA (New

Artigo de Revisão

York Heart Association) III. Entre eles, o GDF-15 foi o melhor preditor de mortalidade a longo prazo, inclusive com maior valor preditivo que NT-proBNP (AUC 0,78 versus 0,63).³⁸

Em pacientes com miocardiopatia não-iscêmica grave, GDF-15 foi analisado em biópsias realizadas durante implante de dispositivos de assistência ventricular ou transplante cardíaco, e se mostrou fortemente correlacionado ao grau de fibrose miocárdica nessas amostras.³⁹ Nesta coorte, observou-se que um mês após o implante do suporte circulatório, os níveis do marcador reduziram-se significativamente comparado ao pré-implante, sugerindo mais uma vez a sua associação com o grau de disfunção miocárdica.³⁹

IC com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP)

Atualmente, os critérios diagnósticos para ICFEP são baseados principalmente em sintomas de IC e alterações ecocardiográficas sugerindo elevação nas pressões de enchimento cardíacas. Ainda assim, há bastante heterogeneidade nos conceitos e critérios adotados pelas Sociedades e no diagnóstico de consultório na prática clínica. Em pacientes com ICFEP, foram detectados níveis elevados de GDF-15, e sua associação direta com a relação E/e' no ecocardiograma. A combinação de NT-proBNP e GDF-15 elevados aumentou a acurácia diagnóstica (atingindo uma AUC de 0,93) para ICFEP.⁴⁰ Ainda, estudos de coorte prospectivos com esta população demonstraram que quanto maior o nível sérico do GDF-15, maior o grau de disfunção diastólica e pior a classe funcional NYHA.^{41,42}

Um desafio diagnóstico é a definição de ICFEP em obesos mórbidos, devido a limitações ecocardiográficas como janela desfavorável, dispneia multifatorial e níveis reduzidos de BNP. No estudo de Baessler et al.,⁴³ em pacientes com índice de massa corporal acima de 30 kg/m², o GDF-15 se correlacionou com elevação nas pressões de enchimento ao ecocardiograma. A adição do GDF-15 aos critérios ecocardiográficos de disfunção diastólica obteve melhor performance diagnóstica nessa população, comparada à associação do BNP aos mesmos critérios (AUC 0,76 x AUC 0,56, respectivamente).⁴³

IC Agudamente Descompensada

A concentração sérica do GDF-15 na admissão de pacientes agudamente descompensados é elevada (a maioria dos estudos encontrou valores acima de 1200 ng/L). Quanto mais alta a concentração do marcador ou se os níveis aumentam durante a internação, maior o risco de reinternações por IC e mortalidade após a alta hospitalar.^{44,45}

Estudo⁴⁶ com 55 pacientes portadores de ICFEP realizou dosagens seriadas de diversos biomarcadores durante a internação por descompensação cardíaca e 30 dias após a alta, demonstrando que a curva do GDF-15 se assemelha à de dois outros marcadores: ST2 (biomarcador pertencente à família dos receptores de interleucina-1) e BNP. Neste estudo, um rápido decréscimo no nível do marcador é evidenciado com a melhora clínica dos pacientes, diferente do que ocorreu com outras proteínas inflamatórias como proteína C reativa, TNF-alfa, IL-6, galectinas e mieloperoxidase.⁴⁶

Modelos construídos adicionando o GDF-15 a marcadores clássicos como troponina e BNP demonstram que a sua dosagem na IC aguda acrescenta valor prognóstico. Esse dado sugere a presença de várias vias fisiopatológicas independentes em pacientes hospitalizados por IC e novamente denota relevância clínica do marcador nesse cenário.^{47,48}

A Figura 2 apresenta as principais correlações do GDF-15 com diferentes aspectos clínicos da IC.

Morte Súbita

O GDF-15 também foi estudado no contexto de estratificação de risco de morte súbita em pacientes com doenças cardiovasculares. No cenário de doença coronariana estável, demonstrou-se que pacientes com GDF-15 elevado apresentam maior risco de morte súbita com razão de risco (*hazard ratio*) de 3,0 (IC 95%: 1,94-4,84; $p < 0,001$).²⁷

Em um estudo coorte recente, realizou-se a dosagem de ST2 e GDF-15 em 52 pacientes portadores de IC de etiologia não isquêmica, acompanhados por um tempo médio de sete anos. O GDF-15 correlacionou-se com um aumento em duas vezes no risco de morte por arritmia e morte súbita com ressuscitação (HR 2,2; IC 95% 1,1-4,5; $p=0,028$) e foi superior ao ST2 em prever mortalidade por qualquer causa (HR 2,4; IC 95%: 1,4-4,2; $p = 0,003$ versus HR 1,6; IC 95%: 1,05-2,7; $p = 0,03$).⁴⁹

Fibrilação Atrial (FA)

Em pacientes com FA, em tratamento adequado e anticoagulados, aqueles com níveis mais elevados do marcador apresentaram taxas 4 a 5 vezes mais altas de mortalidade, independentemente da idade, sexo e escore CHA₂DS₂VASc.⁵⁰ Resultado semelhante foi encontrado por Sharma et al.,⁵¹ sendo o GDF-15 fortemente associado à morte por progressão da IC e sangramento.⁵¹

Pacientes portadores de FA não valvar, não anticoagulados, cujos níveis de GDF-15 sérico são acima de 809 ng/dL têm mais risco de ter trombo no átrio esquerdo, independente de idade, volume do átrio e CHA₂DS₂VASc.⁵²

Em um estudo com 14.798 pacientes anticoagulados, foi encontrado um risco 3,5 vezes mais elevado de sangramento maior nos participantes com GDF-15 elevado, independente da terapia antitrombótica utilizada e demais comorbidades.⁵⁰ Após esse achado, foi desenvolvido nesta população e validado em outra amostra semelhante o escore de risco ABC (baseado em idade, biomarcadores - GDF-15, hemoglobina e troponina - e história clínica de sangramento), para sangramentos, sendo o GDF-15 o integrante de maior contribuição para o risco. Esse escore obteve melhor acurácia que o escore mais utilizado na prática clínica (HAS-BLED).⁵³

Doença Renal Crônica

Remodelamento cardíaco, fibrose e inflamação são possíveis fatores envolvidos no aumento da incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica (DRC).

Avaliando-se biomarcadores possivelmente representativos dessas condições, demonstrou-se que as proteínas ST2,

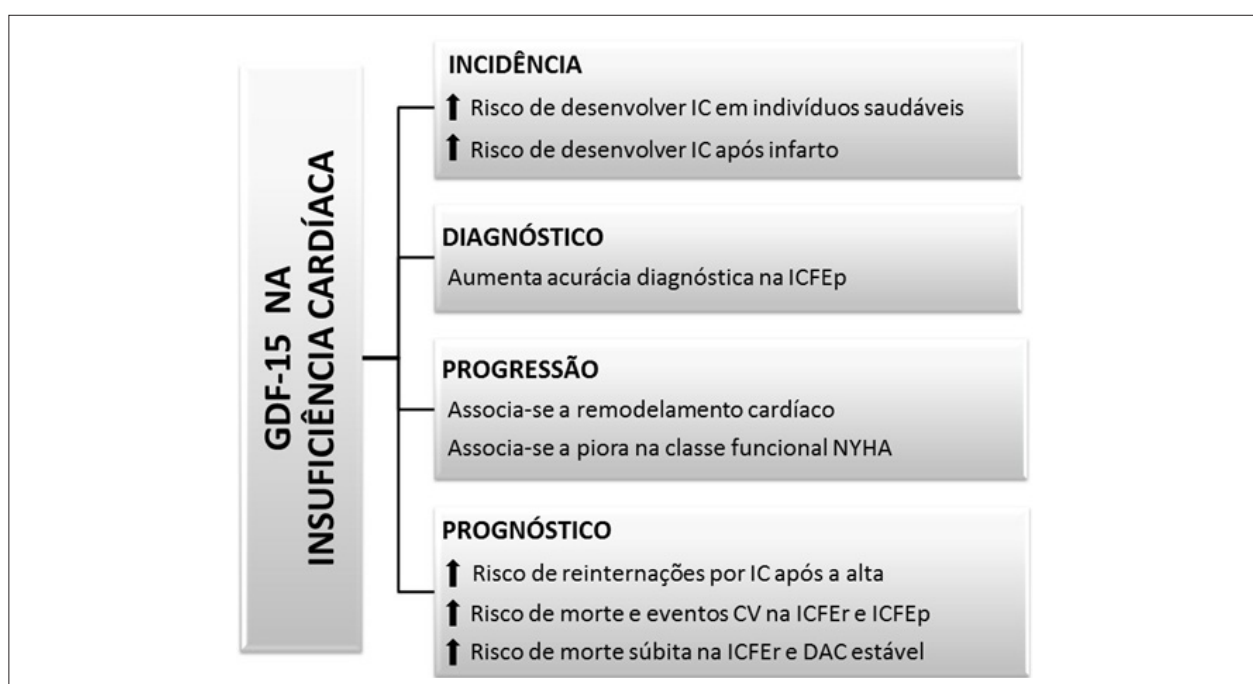


Figura 2 – Implicação do aumento nos níveis de fator de crescimento e diferenciação celular-15 (GDF-15) em diferentes aspectos clínicos na insuficiência cardíaca. IC: insuficiência cardíaca; CV: cardiovasculares; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NYHA: New York Heart Association; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; DAC: doença arterial coronariana

galectina-3 e GDF-15 associaram-se significativamente à mortalidade nestes pacientes, mas não a eventos ateroscleróticos. Entre esses, apenas o GDF-15 correlacionou-se ao risco de desenvolver IC.⁵⁴

Resultado semelhante foi encontrado por Bansal et al.,⁵⁵ em que o GDF-15 foi preditor de IC em pacientes com disfunção renal, assim como o NT-proBNP. Entretanto, ao contrário do peptídeo natriurético, o GDF-15 teve uma correlação mais forte com ICFeP.⁵⁵

Pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 60 mL/min/1,73m² apresentam níveis significativamente maiores de GDF-15 e NT-proBNP, quando comparados a pacientes com função renal normal. Em uma coorte com 358 pacientes com DRC e disfunção sistólica, o GDF-15 refinou a estratificação prognóstica de pacientes com NT-proBNP baixo e foi fortemente associado a eventos adversos, de maneira mais significativa que o próprio peptídeo.⁵⁶

Na Tabela 1 encontram-se os valores, em média, dos níveis séricos de GDF-15 associados às condições clínicas exploradas nesta revisão.

Conclusão

O GDF-15 é um biomarcador sérico cuja expressão parece ser afetada por estresse, injúria tecidual e inflamação, embora seu eixo fisiopatológico ainda não seja completamente entendido. Estudos observacionais com pessoas saudáveis demonstraram associação do GDF-15 com maior risco de eventos cardiovasculares ao longo do tempo. Em pacientes com doença arterial coronariana e IC, o GDF-15

correlacionou-se a um risco elevado de mortalidade total e eventos adversos. A incorporação do GDF-15 melhorou a performance diagnóstica da ICFeP e contribuiu para a elaboração de escore mais acurado para risco de sangramento na FA. A utilização do GDF-15 na prática clínica como marcador prognóstico e sua capacidade de orientar a tomada de decisão clínica depende ainda de novos estudos com maior número de pacientes.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: May BM, Pimentel M; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: May BM, Pimentel M, Zimmerman LI, Rohde LE.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Bruna Miers May pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Pontos de corte do fator de crescimento e diferenciação celular-15 (GDF-15) empregados no diagnóstico e prognóstico em diferentes condições clínicas (valores expressos em ng/L)

Valor para diagnóstico	Predição de eventos adversos				
	Eventos cardiovasculares	Morte cardiovascular	Morte súbita	Mortalidade total	
IC com fração de ejeção reduzida ^{7,33,34}	> 1200	> 2040	> 2252	*	> 2040
IC com fração de ejeção preservada ^{31,40,42}	> 1160	*	NA	NA	*
Síndrome coronariana aguda ^{15,19}	> 967	> 1550	> 1550	NA	> 1259
Doença arterial coronariana estável ²⁷	NA	> 1253	> 1827	> 1253	> 915

NA: Não avaliável (sem estudos para aquele desfecho ou estudos pequenos não confiáveis). * Uso do biomarcador como variável contínua, sem ponto de corte específico.

Referências

- Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol.* 2018;9:1–7.
- Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res.* 2006;98(3):342–50.
- Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor- superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res.* 2006;98(3):351–60.
- Wang T, Liu J, McDonald C, Lupino K, Zhai X, Wilkins BJ, et al. GDF 15 is a heart-derived hormone that regulates body growth. *EMBO Mol Med.* 2017;9(8):1150–64.
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem.* 2017;63:140–51.
- Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009;30(9):1057–65.
- Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: Relation to disease severity and prognosis in the valsartan heart failure trial. *Circulation.* 2010;122(14):1387–95.
- Ho JE, Lyass A, Courchesne P, Chen G, Liu C, Yin X, et al. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14):e008108.
- Xie S, Lu L, Liu L. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality : A meta-analysis of prospective studies. *Clin Cardiol.* 2019;42(5):513–23.
- Chaikijurajai T, Tang WHW. Reappraisal of Inflammatory Biomarkers in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2020 Feb;17(1):9–19.
- Wollert KC, Kempf T, Giannitsis E, Bertsch T, Braun SL, Maier H, et al. An Automated Assay for Growth Differentiation Factor 15. *J Appl Lab Med An AACC Publ.* 2017;1(5):510–21.
- Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G, et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem.* 2007;53(2):284–91.
- Brown DA, Breit SN, Buring J, Fairlie WD, Bauskin AR, Liu T, et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study. *Lancet.* 2002 Jun;359(9324):2159–63.
- Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: The rancho bernardo study. *Circulation.* 2011;123(19):2101–10.
- Hagström E, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Himmelmann A, Husted S, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: Results from the PLATO study. *Eur Heart J.* 2016;37(16):1325–33.
- Peiró ÓM, García-Osuna Á, Ordóñez-Llanos J, Cediel G, Bonet G, Rojas S, et al. Long-term prognostic value of growth differentiation factor-15 in acute coronary syndromes. *Clin Biochem.* 2019 Nov;73:62–69.
- Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T, et al. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2007;116(14):1540–8.
- Widera C, Pencina MJ, Meisner A, Kempf T, Bethmann K, Marquardt I, et al. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2012;33(9):1095–104.
- Tzikas S, Palapies L, Bakogiannis C, Zeller T, Sinning C, Baldus S, et al. GDF-15 predicts cardiovascular events in acute chest pain patients. *PLoS One.* 2017;12(8):1–13.
- Bodde MC, Hermans MPJ, van der Laarse A, Mertens B, Romijn FPHTM, Schaliij MJ, et al. Growth Differentiation Factor-15 Levels at Admission Provide Incremental Prognostic Information on All-Cause Long-term Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiol Ther.* 2019;8(1):29–41.
- Rueda F, Lupón J, García-garcía C, Cediel G, Nevado MCA, Gregori JS, et al. Acute-phase dynamics and prognostic value of growth differentiation factor-15 in ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med.* 2019 Jun;57(7):1093–1101.
- Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Relation of growth-differentiation factor 15 to left ventricular remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011 Oct;108(7):955–8.
- Skau E, Henriksen E, Wagner P, Hedberg P, Siegbahn A, Leppert J. GDF-15 and TRAIL-R2 are powerful predictors of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(15):1576–83.
- Zhang S, Dai D, Wang X, Zhu H, Jin H, Zhao R, et al. Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):1–7.
- Wang Y, Zhen C, Wang R, Wang G. Growth-differentiation factor-15 predicts adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2019;37(7):1346–52.

26. Lindholm D, Hagström E, James SK, Becker RC, Cannon CP, Himmelmann A, et al. Growth Differentiation Factor 15 at 1 Month After an Acute Coronary Syndrome Is Associated With Increased Risk of Major Bleeding. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e005580.
27. Hagström E, Held C, Stewart RAH, Aylward PE, Budaj A, Cannon CP, et al. Growth differentiation factor 15 predicts all-cause morbidity and mortality in stable coronary heart disease. *Clin Chem.* 2017;63(1):325–33.
28. Van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem.* 2012;58(1):127–38.
29. Sinning C, Zengin E, Zeller T, Schnabel RB, Blankenberg S, Westermann D. Candidate biomarkers in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Biomarkers.* 2015;20(4):258–65.
30. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, Lanfermann S, Ojeda F, Schnabel RB, et al. Biomarkers for characterization of heart failure – Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;227:272–7.
31. Chan MMY, Santhanakrishnan R, Chong JPC, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):81–8.
32. Santhanakrishnan R, Chong JPC, Ng TP, Ling LH, Sim D, Toh G, Leong K, et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(12):1338–47.
33. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, Fuzat M, Adams KF, Whellan DJ, et al. Utility of Growth Differentiation Factor-15, A Marker of Oxidative Stress and Inflammation, in Chronic Heart Failure: Insights From the HF-ACTION Study. *JACC Hear Fail.* 2017;5(10):724–34.
34. Li J, Cui Y, Huang A, Li Q, Jia W, Liu K, et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure. *Med Sci Monit.* 2018 Jul;24:4992–9.
35. Rullman E, Melin M, Mandić M, Gonon A, Fernandez-Gonzalo R, Gustafsson T. Circulatory factors associated with function and prognosis in patients with severe heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(6):655–672.
36. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, McMurray JJV, O'Meara E, Packer M, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1701–9.
37. Foley PWX, Stegemann B, Ng K, Ramachandran S, Proudler A, Frenneaux MP, et al. Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2009;30(22):2749–57.
38. Lok DJ, Klip IT, Lok SI, Porte PWB De, Badings E, Van Wijngaarden J, et al. Incremental Prognostic Power of Novel Biomarkers Protein , Galectin-3 , and High-Sensitivity Troponin-T) in Patients With Advanced Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2013;112(6):831–7.
39. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R, Van Geffen AJP, Nous FMA, Van Kuik J, et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1249–56.
40. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kocksämper A, Dungen HD, Lüers C, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(12):1309–16.
41. Dinh W, Füh R, Lankisch M, Hess G, Zdunek D, Scheffold T, et al. Growth-differentiation factor-15: A novel biomarker in patients with diastolic dysfunction? *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):65–75.
42. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y. Growth Differentiation Factor-15 Is a Useful Prognostic Marker in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2014;30(3):338–44.
43. Baessler A, Strack C, Rousseva E, Wagner F, Bruhmeier J, Schmiedel M, et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1240–8.
44. Cotter G, Voors AA, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: Results from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1133–43.
45. Jankovic-Tomasevic R, Pavlovic SU, Jevtovic-Stoimenov T, Apostolovic S, Stanojevic D, Jovanovic I, et al. Prognostic utility of biomarker growth differentiation factor- 15 in patients with acute decompensated heart failure. *Acta Cardiol.* 2016;71(5):587–95.
46. Boulogne M, Sadoune M, Launay JM, Baudet M, Cohen-Solal A, Logeart D. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;226:53–9.
47. Demissei BG, Cotter G, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1001–10.
48. Bettencourt P, Ferreira-Coimbra J, Rodrigues P, Marques P, Moreira H, Pinto MJ, et al. Towards a multi-marker prognostic strategy in acute heart failure: a role for GDF-15. *ESC Hear Fail.* 2018;5(6):1017–22.
49. Stojkovic S, Kaider A, Koller L, Brekalo M, Wojta J, Diedrich A, et al. GDF-15 is a better complementary marker for risk stratification of arrhythmic death in non-ischaemic, dilated cardiomyopathy than soluble ST2. *J Cell Mol Med.* 2018;22(4):2422–9.
50. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE). *Circulation.* 2014;130(21):1847–58.
51. Sharma A, Hijazi Z, Andersson U, Al-Khatib SM, Lopes RD, Alexander JH, et al. Use of biomarkers to predict specific causes of death in patients with Atrial fibrillation: Insights from the Aristotle Trial. *Circulation.* 2018;138(16):1666–76.
52. Hu XF, Zhan R, Xu S, Wang J, Wu J, Liu X, et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018;41(1):34–8.
53. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016;387(10035):2302–11.
54. Tuegel C, Katz R, Alam M, Bhat Z, Bellovich K, de Boer I, et al. GDF-15, Galectin 3, Soluble ST2, and Risk of Mortality and Cardiovascular Events in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018 Oct;72(4):519–28.
55. Bansal N, Zelnick L, Go A, Anderson A, Christenson R, Deo R, et al. Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(21):1448–57.
56. Benes J, Kotrc M, Wohlfahrt P, Conrad MJ, Franekova J, Jabor A, et al. The Role of GDF-15 in Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol.* 2019;35(4):462–70.



Quais os Valores de Normalidade mais Adequados para Monitorização Residencial da Pressão Arterial?

What are the Optimal Reference Values for Home Blood Pressure Monitoring?

Audes D. M. Feitosa,^{1,2} Marco A. Mota-Gomes,³ Fernando Nobre,⁴ Decio Mion Jr.,⁵ Annelise M.G. Paiva,³ Fábio Argenta,⁶ Weimar K.S. Barroso,⁷ Roberto D. Miranda,⁸ Eduardo C. D. Barbosa,⁹ Andréa A. Brandão,¹⁰ Thiago S.V. Jardim,⁷ Paulo C.B.V. Jardim,^{7,11} Wilson Nadruz¹²

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), Universidade de Pernambuco,¹ Recife, PE - Brasil

Instituto UNICAP de Pesquisa Clínica, Universidade Católica de Pernambuco,² Recife, PE - Brasil

Centro Universitário CESMAC,³ Maceió, AL - Brasil

Universidade de São Paulo,⁴ Ribeirão Preto, SP - Brasil

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Santa Rosa, Programa de Residência Médica em Cardiologia,⁶ Cuiabá, MT - Brasil

Liga de Hipertensão Arterial, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás,⁷ Goiânia, GO - Brasil

Seção Cardiovascular, Disciplina de Geriatria, Universidade Federal de São Paulo,⁸ São Paulo, SP - Brasil

Liga de combate à Hipertensão Arterial de Porto Alegre, Serviço de Hipertensão Arterial e Cardiometabolismo Hospital São Francisco e Santa Casa Misericórdia de Porto Alegre,⁹ Porto Alegre, RS - Brasil

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro,¹⁰ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital do Coração de Goiás Ltda,¹¹ Goiânia, GO - Brasil

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas,¹² Campinas, SP - Brasil

Introdução

O diagnóstico de hipertensão arterial (HA) habitualmente se baseia em medidas de pressão arterial (PA) obtidas no consultório. Esta estratégia, entretanto, pode subestimar ou superestimar a verdadeira prevalência de HA devido à presença de fenótipos alternativos, como HA mascarada e HA do avental branco. Neste contexto, as diretrizes atuais de HA têm recomendado, quando possível, a realização de medidas de PA fora do consultório, seja por meio da monitorização ambulatorial da PA (MAPA) ou da monitorização residencial da PA (MRPA), para a confirmação da HA e manuseio mais adequado do paciente.¹⁻⁴

Valores de MRPA utilizados para definir HA começaram a ser propostos de forma mais consensual a partir do final da década de 1990. Em 1998, resultados de uma metanálise de 17 estudos envolvendo 5.422 participantes não tratados com medicações anti-hipertensivas sugeriram que valores elevados de MRPA fossem $\geq 137/89$ mmHg ou $\geq 135/86$ mmHg quando calculados a partir das médias ± 2 desvios padrões ou dos percentis 95, respectivamente.⁵ No ano seguinte, a análise de 2.401 indivíduos normotensos no consultório

estimou que valores elevados de MRPA fossem $\geq 137/85$ mmHg a partir do cálculo dos percentis 95.⁶ Além disso, uma avaliação de 1.913 participantes (69% não tratados) do Estudo de Ohasama mostrou que valores de MRPA $\geq 137/84$ mmHg se associaram com maior risco de morte após um seguimento médio de 5 anos.⁷ Os valores de referência propostos por estes estudos foram arredondados e embasaram a recomendação em diretrizes subsequentes de que medidas de MRPA fossem consideradas anormais quando maiores ou iguais a 135/85 mmHg.^{8,9} Estes valores de referência (135/85 mmHg) foram então incorporados à prática clínica e têm sido recomendados para determinar a presença de valores anormais de MRPA por diretrizes recentes de diversas sociedades^{3,10} incluindo a 7ª Diretriz Brasileira de HA, publicada em 2016,¹ e as 6ª Diretrizes Brasileiras de MAPA e 4ª Diretrizes de MRPA, publicadas em 2018.⁴

Vários estudos publicados na última década avaliando indivíduos sem uso de medicações anti-hipertensivas têm apontado para a necessidade de revisão dos valores de referência de MRPA para diagnosticar HA¹¹⁻¹⁴ Em 2012, Coll-de-Tuero e colaboradores relataram que valores de MRPA $< 130/80$ mmHg se associaram com menor desenvolvimento de lesões de órgão-alvo do que valores de MRPA $< 135/85$ mmHg em uma amostra de 466 indivíduos.¹¹ Em 2017, um estudo coreano incluindo 256 participantes mostrou que valores de MRPA $\geq 130/80$ mmHg apresentaram maior acurácia do que valores de MRPA $\geq 135/85$ mmHg para detectar HA diagnosticada pela MAPA.¹² Mais recentemente, em 2020, resultados de análise de regressão envolvendo 9.868 indivíduos brasileiros não tratados mostraram que valores de PA no consultório de 140/90 mmHg corresponderam a valores de 130/82 mmHg na MRPA.¹³ No que se refere a desfechos cardiovasculares, Niiranen et al.¹⁴ publicaram, em 2013, uma metanálise incluindo dados de 5.018 participantes não tratados de 5 países, a qual mostrou que valores de

Palavras-chave

Hipertensão, Pressão Arterial, Valores Normais, Padrões de Referência, Automonitorização Pressão Arterial.

Correspondência: Wilson Nadruz Junior •

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - Cidade Universitária "Zeferino Vaz". CEP 13081-970, Campinas, SP - Brasil

E-Mail: wilnj@fcm.unicamp.br

Artigo recebido em 15/10/2020, revisado em 11/11/2020, aceito em 11/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201109>

MRPA de 131,9/82,4 mmHg eram equivalentes a valores de PA no consultório de 140/90 mmHg na predição de eventos cardiovasculares.¹⁴ De maneira geral, estes estudos publicados na última década demonstram que valores de normalidade para MRPA são mais próximos de 130/80 mmHg do que 135/85 mmHg, dando suporte à mudança nos valores de referência de MRPA para 130/80 mmHg.

Diversas evidências obtidas em indivíduos sob tratamento anti-hipertensivo também indicam que valores de referência de MRPA mais baixos do que 135/85 mmHg sejam mais adequados para definir a presença de comportamento anormal da PA.^{13,15-17} Resultados de análise de regressão envolvendo 10.069 brasileiros tratados mostraram que valores de MRPA de 131/82 mmHg são equivalentes a valores da PA no consultório de 140/90 mmHg.¹³ No Estudo de Ohasama, a avaliação de 700 pacientes tratados mostrou que a incidência de acidente vascular encefálico foi maior em indivíduos com valores de MRPA entre 125/80 e 134/84 mmHg do que nos indivíduos com valores de MRPA < 115/75 mmHg após um seguimento médio de 11,9 anos, indicando que pacientes com valores de MRPA mais baixos que 135/85 mmHg ainda podem apresentar risco aumentado para desfechos vasculares desfavoráveis.¹⁵ Em outro estudo avaliando 3,5¹⁸ pacientes japoneses sob tratamento anti-hipertensivo, Asayama et al.,¹⁶ mostraram que os indivíduos que atingiram valores de MRPA sistólica menores que 131,6 mmHg apresentaram menor risco de desfechos cardiovasculares desfavoráveis.¹⁶ Recentemente, Coll-de-Tuero et al.¹⁷ mostraram que dentre os pacientes com PA elevada no consultório sem lesão de órgão-alvo, aqueles com valores de MRPA < 130/80 mmHg tiveram mortalidade similar a indivíduos normotensos no consultório, enquanto aqueles com valores de MRPA < 135/85 mmHg tiveram maior mortalidade.¹⁷ Em conjunto, as evidências obtidas em pacientes sob tratamento anti-hipertensivo dão suporte adicional à recomendação de que valores $\geq$ 130/80 mmHg sejam utilizados para detectar indivíduos com comportamento anormal da MRPA.

Por fim, consideramos válido ressaltar que a MRPA e a MAPA na vigília não devem ser consideradas medidas de PA iguais. A MAPA na vigília mede a PA durante as atividades habituais do paciente, incluindo trabalho, transporte, refeições, e em momentos de repouso e estresse. Por outro lado, a MRPA é derivada de um protocolo rígido em que o paciente faz as medidas apenas em ambiente calmo, após repouso de pelo menos 3 minutos, ao amanhecer e ao anoitecer, antes das refeições (ou 2 horas após o jantar), de bexiga vazia e antes do uso das medicações anti-hipertensivas (se for o caso). Neste contexto, é comum que os valores de MAPA na vigília sejam ligeiramente mais altos do que de MRPA.¹⁸ Portanto, pode-se afirmar que a MAPA na vigília e a MRPA são medidas distintas da PA, e consequentemente, podem apresentar valores de normalidade diferentes.

Conclusão

Com base nas evidências acima, a Diretriz Brasileira de HA 2020¹⁹ recomenda que os valores de anormalidade de MRPA passem a ser $\geq$ 130/80 mmHg, em substituição aos valores $\geq$ 135/85 mmHg recomendados previamente pela 7ª Diretriz Brasileira de HA¹ e pelas 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial.⁴

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Nobre F, Mion Jr. D, Paiva AMG, Argenta F, Barroso WKS, Miranda RD, Barbosa ECD, Brandão AA, Jardim TSV, Jardim PCBV, Nadruz W; Redação do manuscrito: Feitosa ADM, Nadruz W; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mota-Gomes MA, Nobre F, Mion Jr. D, Paiva AMG, Argenta F, Barroso WKS, Miranda RD, Barbosa ECD, Brandão AA, Jardim TSV, Jardim PCBV

Potencial Conflito de Interesses

Audes D. M. Feitosa – Omron, Medtronic, EMS, Sandoz, Novartis e Servier (palestras); Omron (Consultor); Beliva (sócio). Marco A. Mota-Gomes - Astra Zeneca, libbs, Sandoz, EMS, Merck, Servier, Omron (palestras); Beliva (sócio). Fernando Nobre - Libbs, Servier, EMS, Baldaci, Cardios, Novartis, Biolab, Daichi-Sankyo (palestras e textos científicos). Fábio Argenta - Lilly, Novartis, Bayer, Boehringer, Torrent, AstraZeneca e Libbs (palestras). Weimar S. Barroso - Servier, EMS, Sandoz, Libbs, Merck, Brace, OMRON, CARDIOS (palestras); Beliva (sócio). Roberto D. Miranda - Boehringer, EMS, Novo Nordisk, Sandoz, Sanofi, Servier (palestras); Beliva (sócio). Eduardo C. D. Barbosa - Bayer, Servier, EMS, Cardios (palestras); Beliva (sócio). Andréa A. Brandão - Bayer, Servier, EMS, Cardios (palestras e textos científicos); Beliva (sócio). Thiago S.V. Jardim - Merck, Bayer, Astra Zeneca e Torrent (palestras). Paulo C.B.V. Jardim - Servier, Libbs, EMS (palestras).

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Malachias M, Gomes M, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian Guideline Of Arterial Hypertension: chapter 2 – diagnosis and classification. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):7-13.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2199-269.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
4. Brandão AA, Alessi A, Feitosa AM, Machado CA, Figueiredo CEP, Amodeo C, et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5 Suppl 1):1-29.
5. Thijs L, Staessen JA, Celis H, Gaudemaris R, Imai Y, Julius S, et al. Reference values for self-recorded blood pressure: a meta-analysis of summary data. *Arch Intern Med*. 1998;158(5):481-8.
6. Thijs L, Staessen JA, Celis H, Fagard R, De Cort P, Gaudemaris R, et al. The international database of self-recorded blood pressures in normotensive and untreated hypertensive subjects. *Blood Press Monit*. 1999;4(2):77-86.
7. Tsuji I, Imai Y, Nagai K, Ohkubo T, Watanabe N, Minami N, et al. Proposal of reference values for home blood pressure measurement: prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. *Am J Hypertens*. 1997;10(4 Pt 1):409-18.
8. Asmar R, Zanchetti A. On behalf of the Organizing Committee and participants. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. *J Hypertens*. 2000;18(5):493-508.
9. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010;24(12):779-85.
10. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res*. 2019;42(9):1235-481.
11. Coll-de-Tuero C, Saez M, Roca-Saumell C, Rodriguez-Poncelas A, Franco P, Dalfo A, et al. Evolution of target organ damage by different values of self-blood pressure measurement in untreated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2012;25(12):1256-63.
12. Park JS, Rhee MY, Namgung J, Lee SY, Cho DK, Choi TY, et al. Comparison of Optimal Diagnostic Thresholds of Hypertension With Home Blood Pressure Monitoring and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens*. 2017;30(12):1170-6.
13. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Correlation between office and home blood pressure in clinical practice: a comparison with 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines recommendations. *J Hypertens*. 2020;38(1):179-81.
14. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension*. 2013;61(1):27-34.
15. Yasui D, Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Kanno A, Hara A, et al. Stroke risk in treated hypertension based on home blood pressure: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):508-14.
16. Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Kikuya M, et al. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertens Res*. 2012;35(11):1102-10.
17. Coll-de-Tuero C, Saez M, Rodriguez-Poncelas A, Bayó-Llibre J, Beltran-Vilella M, Reyes-Negre C, et al. What is the optimal cut-off threshold in self-home blood pressure measurement?: A cohort study according to STROBE statement. *Medicine*. 2019;98(10):e14817.
18. Hara A, Tanaka K, Ohkubo T, Kondo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Ambulatory versus home versus clinic blood pressure: the association with subclinical cerebrovascular diseases: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2012;59(1):22-8.
19. Barroso WS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020. [Epub ahead of print].



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Comparação entre a Relação Neutrófilo-Linfócito Precoce e Tardia na Predição de Eventos Adversos em Pacientes com IAMCSST submetidos à ICP Primária

Early vs. Late Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio for the Prediction of Adverse Outcomes in Patients with STEMI Undergoing Primary PCI

Guilherme Pinheiro Machado,¹ , Gustavo Neves de Araujo,² Daniele Maltauro,¹ , Julia Custodio,¹ Victoria Milan,³ Marco Wainstein²

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS - Brasil

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre Faculdade de Medicina,³ Porto Alegre, RS - Brasil

Introdução

A relação neutrófilo-linfócito (NLR) na admissão hospitalar já se mostrou capaz de prever eventos adversos em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supra desnível do segmento ST (IAMCSST).¹⁻³ Evidências recentes demonstraram que a NLR continua aumentando no período de 48 a 72 horas nos pacientes que apresentam resultados piores.⁴ Portanto, nosso objetivo foi comparar a capacidade prognóstica da NLR na admissão e tardia para eventos adversos em pacientes com IAMCSST submetidos à intervenção coronária percutânea primária (ICPp).

Métodos

Este foi um estudo coorte prospectivo com pacientes consecutivos admitidos com IAMCSST que passaram por ICPp e foram acompanhados durante 12 meses. A NLR foi calculada dividindo-se o número de neutrófilos pelo número de linfócitos obtidos da mesma amostra sanguínea. A NLR foi avaliada na admissão e no período de 48 a 72 horas após o procedimento (NLR tardia) como parte do tratamento de rotina. Outros detalhes sobre informações procedimentais, coleta de dados, definições clínicas, critérios de exclusão e diretrizes éticas estão descritos em outros locais.² A NLR alta foi definida como acima do tercil superior. A análise da curva de característica de operação do receptor (ROC) foi realizada para calcular a área sob a curva (AUC) para a ocorrência de mortalidade em curto e longo prazo e de eventos cardíacos adversos maiores (MACE). Foram realizadas análises multivariadas pela regressão de Poisson com variância robusta para avaliar o valor preditivo independente da NLR tardia. Para o modelo multivariado, os fatores de risco que

foram preditores univariados ($p < 0,05$) foram considerados inicialmente como fatores ou covariáveis. As análises de concordância foram comparadas pelo teste de De Long, enquanto os métodos de Kaplan-Meier foram comparados com testes de Log-Rank, realizados utilizando-se o software MedCalc Statistical, versão 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica). Todas as demais análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software SPSS Statistics for Windows, v.21.0. (IBM Corp., Armonk, New York, EUA).

Resultados

Entre março de 2011 e dezembro de 2018, 864 pacientes compareceram à nossa instituição, diagnosticado com IAMCSST, e 779 deles foram incluídos na análise. A média de idade foi de 60,68 (± 12), 66,4% dos pacientes eram do sexo masculino, 62,1% tinham hipertensão e 24% tinham diabetes.

Na análise multivariada, quando ajustada por idade, tempo dor-porta, doença renal crônica prévia, infarto do miocárdio (IM) prévio, hipotensão na admissão, acesso femoral, tempo de fluoroscopia, volume de contraste, classificação de trombose no infarto do miocárdio (TIMI), fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ antes da alta, a NLR continuou sendo um preditor independente da mortalidade hospitalar, MACE hospitalar e mortalidade após 1 ano (risco relativo [RR] = 14,9, 95% intervalo de confiança [95% IC] = 3,4 - 80,35, $p = 0,001$; RR = 3,4, 95% IC = 1,2 - 9,1, $p = 0,01$; RR = 7,6, 95% IC = 2,9 - 26,1, $p = 0,01$, respectivamente). O uso da NLR tardia aumentou significativamente a AUC de mortalidade hospitalar de 0,55 para 0,84 (Sensibilidade 81,2%, Especificidade 75,6%, Valor preditivo positivo 24,5 e Valor preditivo negativo 97,7). Os dados discriminados dos demais resultados estão descritos na Figura 1. Ao final de 1 ano de acompanhamento, o índice de mortalidade global foi de 28,6% no grupo de NLR alta, hazard ratio (HR) = 3,07 (95% IC = 1,9 - 4,8); $p < 0,0001$; Figura 2).

Discussão

No presente estudo coorte de pacientes de IAMCSST que passaram por ICPp, a NLR tardia foi fortemente associada à mortalidade no curto e no longo prazo e aos MACE. Além disso, a NLR tardia aumenta a capacidade da NLR na admissão de eventos adversos nesses pacientes. Até onde sabemos,

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; Angioplastia; Mortalidade; relação neutrófilo-linfócito; Inflamação; Fatores de Risco.

Correspondência: Guilherme Pinheiro Machado •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Domingos Crescencio, 545. CEP 90650-090, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: gpmachado89@gmail.com

Artigo recebido em 14/04/2020, revisado em 16/08/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200327>

Carta Científica

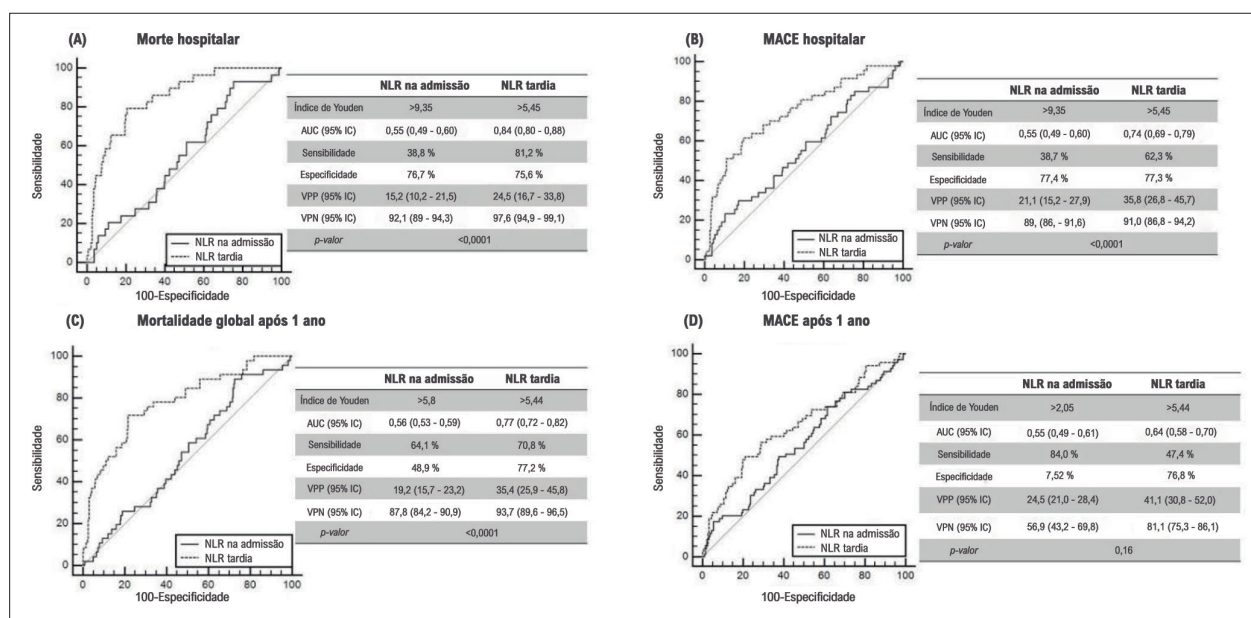


Figura 1 – Gráfico de característica de operação do receptor (ROC) mostrando as áreas sob a curva (AUC) da relação neutrófilo-linfócito (NLR) na admissão e NLR tardia para (A) mortalidade hospitalar, (B) eventos cardiovasculares maiores hospitalares (MACE), (C) mortalidade global após 1 ano e (D) MACE após 1 ano.

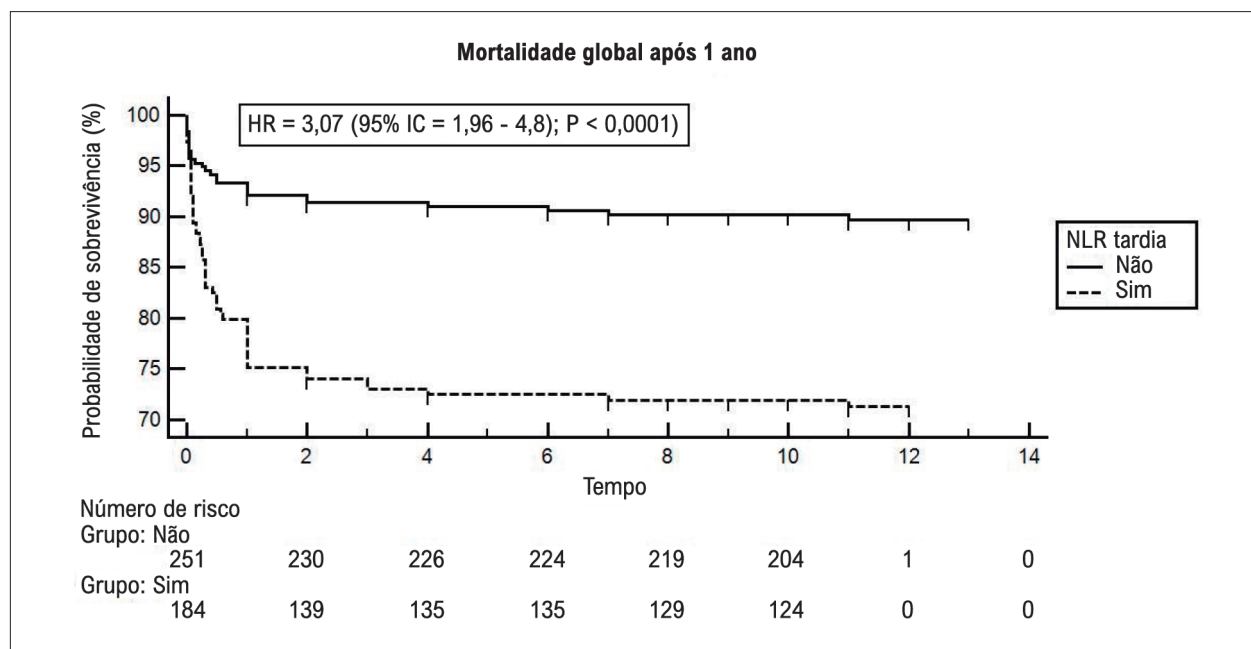


Figura 2 – Curvas tempo-evento para mortalidade global após 1 ano de relação neutrófilo-linfócito (NLR). Os índices de eventos foram calculados utilizando-se os métodos de Kaplan-Meier, e comparados com uso do teste Log-rank

esta foi a primeira vez em que a NLR tardia foi avaliada consistentemente nesse cenário.

A distribuição normal da NLR ainda exige debates. Forget et al.,⁵ estudaram indivíduos saudáveis, e os valores variaram entre 0,78 e 3,5, permanecendo estáveis após 48 horas. Recentemente, Kim et al.,⁶ observaram que a NLR aumenta ao longo do tempo em indivíduos

com doença cardiovascular, atingindo os valores de pico próximo ao momento de um evento adverso. Um estudo recente demonstrou que os pacientes que experimentaram resultados adversos durante o período de acompanhamento tiveram um aumento agudo dos valores de NLR 48 horas após o procedimento.⁴ Esses resultados corroboram os achados de Kim et al.,⁶ descritos acima.

No presente estudo, quando os valores de NLR tardia foram usados para avaliar a capacidade de prever eventos adversos, houve um aumento significativo na AUC quando comparada à NLR na admissão. Isso pode ser explicado porque os neutrófilos são os primeiros leucócitos a infiltrarem o miocárdio infartado, liberando uma variedade de enzimas proteolíticas que causam ruptura de placa, expansão do infarto, ativação da via da coagulação, e instabilidade elétrica cardíaca.⁷⁻⁹ Além disso, há evidências do prolongamento da vida de neutrófilos em placas instáveis.¹⁰ Em contraste com o aumento de neutrófilos nas áreas lesionadas do miocárdio, houve redução dos linfócitos devido ao aumento dos níveis de cortisol, catecolaminas e citocinas pró-inflamatórias no IAMCSST.^{11,12} Isso sugere que a resposta inflamatória exacerbada após o evento define os piores resultados para esses pacientes.

Na prática clínica da maioria dos centros mundiais, a contagem de leucócitos é realizada rotineiramente durante a hospitalização por evento coronário agudo. No presente estudo, uma medição de NLR no período de 48 a 72 horas foi um preditor forte dos resultados adversos, o que destaca a possível aplicação desses marcadores inflamatórios acessíveis e prontamente disponíveis para a estratificação de risco após o infarto do miocárdio.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Machado GP, Maltauro D, Custodio J, Milan V; Obtenção de dados: Maltauro D,

Custodio J, Milan V; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Machado GP, Araujo GN; Redação do manuscrito: Machado GP, Araujo GN, Wainstein M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Araujo GN, Wainstein M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Guilherme Pinheiro Machado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número de protocolo 2018/0436. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Park JJ, Jang H-J, Oh I-Y, Yoon C-H, Suh J-W, Cho Y-S, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;111(5):636-42.
2. Pinheiro Machado G, Araujo GN, Carpes CK, Lech MC, Mariani S, Valle FH, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio can predict procedural adverse events in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2019;30(11):20-5.
3. Machado GP, Araujo GN, Carpes CK, Lech M, Mariani S, Valle FH, et al. Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in the prediction of adverse events after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2018;274:212-7.
4. Machado GP, Araujo GN, Carpes CK, Niche M, Fracasso JF, Custodio JL, et al. Temporal pattern of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2019 Dec;30(8):631-3.
5. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latine D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):12.
6. Kim S, Eliot M, DC K, Wu W, KT K. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality and cardiovascular disease in the Jackson Heart Study and modification by the Duffy antigen variant. *JAMA Cardiol*.
7. Tanriverdi Z, Colluoglu T, Dursun H, Kaya D. The Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and fragmented QRS in acute STEMI patients treated with primary PCI. *J Electrocardiol*. 2017 Nov;50(6):876-83.
8. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: A community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(6):656-62.
9. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov;44(10):1945-56.
10. Narducci ML, Grasselli A, Biasucci LM, Farsetti A, Mule A, Liuzzo G, et al. High telomerase activity in neutrophils from unstable coronary plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Dec;50(25):2369-74.
11. Nunez J, Sanchis J, Bodi V, Nunez E, Mainar L, Heatta AM, et al. Relationship between low lymphocyte count and major cardiac events in patients with acute chest pain, a non-diagnostic electrocardiogram and normal troponin levels. *Atherosclerosis*. 2009 Sep;206(1):251-7.
12. Onsrud M, Thorsby E. Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations. I. Effect on natural killer cell activity. *Scand J Immunol*. 1981;13(6):573-9.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Impressão de Protótipo Tridimensional (P3d) de Coração para Aplicação na Cardiologia Pediátrica: Uma Experiência Inicial

Three-Dimensional-Printed Heart Prototype for Application in Pediatric Cardiology: An Initial Experiment

Maíra Levorato Basso,¹ Alessandra Möbius Gebran,² Julia Dullius Oliveira,² Katrin Möbius Gebran,² Letícia Carlota Bonatto,² Maria Cecília Knoll Farah¹

Hospital Pequeno Príncipe,¹ Curitiba, PR - Brasil

Faculdades Pequeno Príncipe,² Curitiba, PR - Brasil

Introdução

A tecnologia de impressão de protótipos tridimensionais (P3D) desenvolve-se rapidamente na medicina. Estudos recentes mostram a importância de sua aplicabilidade na cardiologia pediátrica.

Profissionais, clínicos e cirurgiões fazem uso de tecnologias bidimensionais como a ecocardiografia, a angiotomografia computadorizada (ATC) e a ressonância magnética para caracterizar estruturas e entender a complexidade das doenças. De modo geral, essas imagens são projetadas e estendidas em tela plana, de modo a não representarem o tamanho real das estruturas, a percepção de profundidade ou a proximidade entre elas.¹

As cardiopatias congênitas têm prevalência de 9,1/1.000 nascidos vivos² e geram consequências hemodinâmicas e funcionais significativas, sendo responsáveis por 6% dos óbitos de crianças no primeiro ano de vida no Brasil.³ A diversidade e a complexidade das cardiopatias exigem do profissional a compreensão detalhada da anatomia no plano terapêutico, uma conduta adequada e a explicação didática aos familiares sobre a doença.^{4,5}

Este estudo fez a impressão em P3D de cardiopatias congênitas a partir de imagens de arquivo de ATC e também como experiência inicial visando a construir uma maior evidência científica.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo e observacional no qual não foi aplicado um instrumento de comparação numérica. No entanto, visa a ressaltar uma experiência inicial, considerando a evidência presente na literatura médica sobre

o uso da tecnologia 3D e os benefícios na compreensão das patologias cardíacas congênitas e sua importância em nosso meio. Imagens representativas das cardiopatias foram obtidas de arquivos de ATC, escolhidas dentre as que apresentavam maior complexidade anatômica e de acordo com a obtenção de melhores informações estruturais com a reprodução tridimensional. As cardiopatias selecionadas foram: atresia pulmonar com comunicação interventricular (APu+CIV) e colaterais sistêmico pulmonares, e hipoplasia do coração esquerdo (SHCE) após a colocação de *stent* no canal arterial e cerclagem dos ramos da artéria pulmonar.

As imagens foram obtidas através de tomógrafo GE *Revolution* com 512 detectores e modulação eletrocardiográfica, posteriormente tratadas no *software Slic3r* para segmentação estrutural. Para a confecção dos protótipos, foi utilizado um filamento termoplástico de ácido polilático com 0,2mm de espessura e apoios em PVA no equipamento de impressão *ZMorph VX/E*. Após a impressão, os P3D foram comparados visualmente pelos autores com as imagens de ATC.

Resultados

Ao comparar visualmente as imagens da ATC com a impressão 3D, foi verificada a compatibilidade anatômica entre elas. Importante ressaltar que a percepção de detalhes importantes da anatomia no P3D foi evidenciada sob diversas perspectivas. No caso de APu+CIV, a compreensão da relação espacial entre as artérias colaterais sistêmico pulmonares originadas da aorta e os ramos pulmonares foi facilitada, bem como a observação comparativa das cavidades ventriculares (Figura 1). No caso de SHCE, foi visto o grau de hipoplasia da aorta ascendente e a presença de estenose do ramo pulmonar, além das relações espaciais entre elas (Figura 2). O tamanho dos modelos reconstituídos correspondeu à anatomia dos pacientes, possibilitando o estudo comparativo das dimensões entre as estruturas, o que pode colaborar na estratégia de tratamento cirúrgico. A possibilidade de ter o P3D em mãos e observar a anatomia sob diferentes ângulos tornou a compreensão das cardiopatias fácil e esclarecedora.

Discussão

A impressão 3D é uma tecnologia que busca a complementação dos exames convencionais, uma vez que torna possível compreender melhor a malformação cardíaca. Ela proporciona o estudo detalhado sobre a localização, o comprimento, a extensão e a relação entre as estruturas

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas; Angiografia Coronária/métodos; Tomografia Computadorizada por Raios X/métodos; Impressão Tridimensional/tendências.

Correspondência: Maíra Levorato Basso •

Hospital Pequeno Príncipe - Rua Desembargador Motta, 1070.

CEP 80250-060, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: mairalevorato@gmail.com

Artigo recebido em 03/02/2020, revisado em 21/08/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200086>

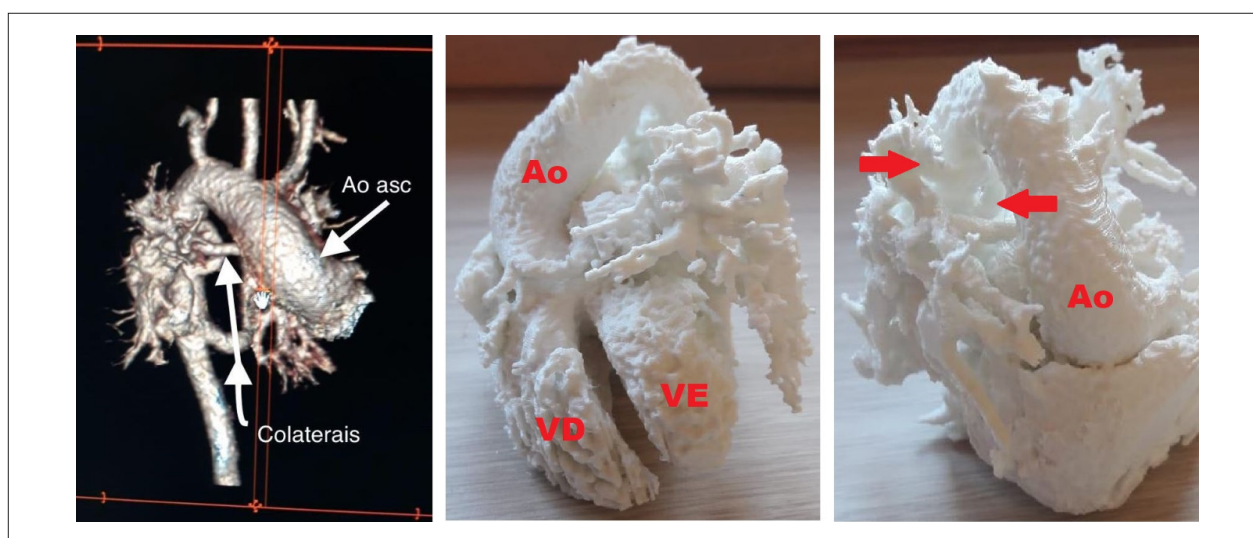


Figura 1 - Caso APu+CIV. À esquerda: ATC - setas indicam a aorta e a presença de artérias colaterais sistêmico pulmonares emergindo da aorta ascendente. À direita - P3D: visão frontal e lateral direita; Ao: aorta; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

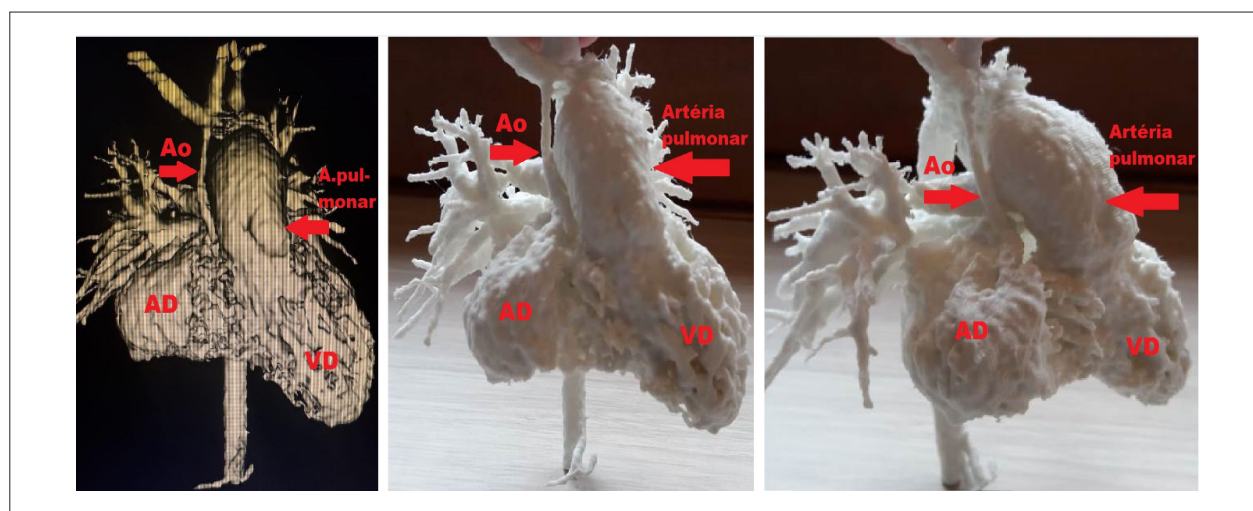


Figura 2 - Caso SHCE. À esquerda: ATC - setas indicam a aorta e a artéria pulmonar. À direita - P3D: visão lateral; Ao: aorta; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito.

malformadas, o que auxilia no planejamento cirúrgico e na identificação de detalhes anatômicos de pacientes submetidos a intervenções prévias.⁶ Por conseguinte, beneficia profissionais na ampliação do conhecimento da cardiopatia e proporciona um maior grau de segurança na escolha de técnicas cirúrgicas.⁷ Estudos em pacientes com atresia pulmonar e defeito do septo ventricular mostraram que P3D possibilitou a visualização de 96% da maioria das artérias colaterais aortopulmonares, se comparada ao intraoperatório. Dessa forma, focaliza a intervenção por cateterismo e reduz o tempo de procedimento, de exposição à anestesia, de fluidoterapia e do uso de contraste em procedimentos hemodinâmicos.⁶⁻⁸

A tecnologia P3D também pode ser utilizada em simulações cirúrgicas, visando a detectar a necessidade de adaptações no planejamento cirúrgico, reduzir complicações, obter bons

resultados nos pós-procedimentos e promover o treinamento de estudantes e médicos.¹ Alguns protótipos apresentam alta flexibilidade e não exigem manuseio especial, podendo ser aplicados antes e durante a intervenção cirúrgica.⁹

Na educação médica, ela possibilita ao graduando e ao médico-residente um maior entendimento da patologia e orientação espacial das estruturas. Com as dificuldades crescentes na obtenção de cadáveres para estudo, o uso de P3D é uma importante opção no ensino sobre a anatomia humana em escolas médicas.¹⁰

No contexto da relação entre médico e paciente, a possibilidade de os pais segurarem o protótipo em suas próprias mãos e visualizar os detalhes anatômicos descritos pelo profissional de saúde proporciona um melhor entendimento tanto da fisiopatologia relacionada quanto

dos sintomas observados no paciente quanto ao tratamento. É descrito na literatura médica que os P3D auxiliam no estreitamento desta relação e são úteis na compreensão das informações e aumentam o conhecimento e o engajamento de paciente e familiares no que diz respeito à doença.¹¹

A impressão em P3D é uma tecnologia em construção. Ela ainda apresenta limitações e desafios para garantir melhor qualidade ao produto. Entre elas, podemos destacar a precisão da montagem, a construção de modelos com mesmas propriedades mecânicas dos tecidos, o menor tempo de preparação e o custo econômico. A possibilidade de imprimir em cores facilitaria a identificação de diferentes tipos de estruturas como ventrículos, artéria pulmonar, ramos e aorta, principalmente no tocante ao ensino de graduação.

As cardiopatias representadas pelos protótipos satisfizeram as representações tridimensionais fidedignas às imagens obtidas nos exames de ATC, que foram utilizados como base para o estudo. A realização do P3D cardíaco é viável em nosso meio e pode ser uma ferramenta útil. Ela é capaz de auxiliar o clínico e a equipe cirúrgica na decisão terapêutica, o aprendizado do aluno no ensino médico de graduação, na especialização e na pós-graduação, o treinamento de habilidades cirúrgicas e o esclarecimento aos familiares da criança sobre a cardiopatia em tratamento.

Comentário: na publicação deste texto, devemos levar em consideração que as imagens dos P3D perdem muito

de seu impacto visual se comparadas com a observação direta e real da peça em mãos.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Basso ML, Farah MCK; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Gebran AM, Oliveira JD, Gebran KM, Bonatto LC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Sundararaghavan S. Three-dimensional-printed cardiac prototypes in complex congenital cardiac defects: new technology with exciting possibilities. *Ann Pediatr Card.* 2017;10(2):114-6.
2. Sodan R, Stefan W, Markert M, Rassoulouian D, Kaczmarek I, Lueth TC et al. Stereolithographic models for surgical planning in congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1854-7.
3. Łodziński P, Balsam P, Peller M, Gawalko M, Opolski G, Grabowski M. Three-dimensional print facilitated ventricular tachycardia ablation in patient with corrected congenital heart disease. *Cardiology J.* 2017; 24(6):684-85.
4. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241-7.
5. Pinto Jr VC. Avaliação da política nacional de atenção cardiovascular de alta complexidade com foco na cirurgia cardiovascular pediátrica [dissertação]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2010.
6. Valverde I. Impresión tridimensional de modelos cardiacos: aplicaciones en el campo de la educación médica, la cirugía cardíaca y el intervencionismo estructural. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70(4):282-91.
7. Kappanayil M, Koneti NR, Kannan RR, Kottayil B, Kumar K. Three-dimensional printed cardiac prototypes aid surgical decisionmaking and preoperative planning in selected cases of complex congenital heart diseases: early experience and proof of concept in a resource limited environment. *Ann Pediatr Card.* 2017;10(2):117-125.
8. Ngan EM, Rebeyka IM, Ross DB, Hirji M, Wolfaardt JF, Seelaus R et al. The rapid prototyping of anatomic models in pulmonary atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132(2):264-269.
9. Abudayyeh I, Gordon B, Ansari MM, Jutzy K, Stoletniy L, Hilliard A. A practical guide to cardiovascular 3d printing in clinical practice: overview and examples. *J Interv Cardiol.* 2018;31:375-383.
10. Luo H, Meyer-Szary J, Wang Z, Sabiniewicz R, Liu Y. Three-dimensional printing in cardiology: Current applications and future challenges. *Cardiol J.* 2017;24(4):436-44.
11. Biglino G, Koniordou D, Gasparini M, Capelli C, Leaver LK, Khambadkone S et al. Piloting the use of patient-specific cardiac models as a novel tool to facilitate communication during clinical consultations. *pediatr cardiol.* 2017; 38(4):813-8.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Níveis Séricos do BDNF na Proteção Cardiovascular e em Resposta ao Exercício

Serum Levels of BDNF in Cardiovascular Protection and in Response to Exercise

Carla Paixão Miranda,¹ Fernando Antônio Botoni,² Manoel Otávio da Costa Rocha²

Universidade de Brasília - Patologia Molecular,¹ Brasília, DF - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,² Belo Horizonte, MG - Brasil

Prezado editor,

Li com interesse o artigo publicado por Trombetta et al.¹ Neste sentido, é cada vez mais sabido a importância da divulgação de novos marcadores na doença cardiovascular. Trago para discussão uma proteína chamada, fator de crescimento/diferencial 15 (GDF-15) que foi identificada pela primeira vez como citocina 1 ou MIC-1 da família do

TGF-beta, apresenta efeitos pleiotrópicos dependendo do modelo a qual está sendo estudado.² O interessante nessa discussão é a interface com que o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) interage com a molécula do GDF-15 que também apresenta efeitos no sistema vascular,³ porém em elevadas concentrações pode apresentar resposta adversa, considerado um marcador prognóstico independente para a doença cardiovascular há evidências que o exercício físico controla os níveis séricos de GDF-15 nos protegendo de doenças cardíacas/coronárias, doenças metabólicas e doenças oncológicas.^{2,3} Neste contexto, o BDNF que também é um marcador prognóstico na doença cardiovascular com função para além do receptor cerebral de maneira a promover a maturação do GDF-15.⁴ Segundo o racional teórico a proteína converte-se subtilisina/cexina (PCSK) apresenta, em sua constituição, uma tríade com sequência de aminoácidos (Asp-His-Ser) com função catalítica promotora de clivagem do GDF-15 e maturação para o meio intracelular.⁴ Evidências mostraram que precursores de GDF-15 não clivados e em grandes quantidades na matriz extracelular se correlacionam com risco aumentado para um pior desfecho clínico na insuficiência cardíaca.⁴

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; BDNF; Fator Neurotrófico Derivado de Encéfalo; Endotélio Vascular; Fatores de Crescimento Neural; Polimorfismo; Exercício.

Correspondência: Carla Paixão Miranda

Universidade de Brasília - Patologia Molecular - Campus Universitário Darcy Ribeiro - Asa Norte, CEP 70910-900, Brasília, DF - Brasil

E-mail: carlanutribio@gmail.com

Artigo recebido em 08/09/2020, revisado em 13/10/2020, aceito em 13/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201001>

Referências

1. Trombetta IC, De Moura IC, Alves CR, Carbonari-Brito R, Cepeda FX. Serum Levels of BDNF in Cardiovascular Protection and in Response to Exercise. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115.(2):263-9.
2. Wesseling M, de Poel JHC, Jager SCA. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player. *ESC Heart Fail.* 2020; 7:1488-501.
3. Kempf T, Eden M, Strelau J, Nagib M, Willenbockel C, Tongers J. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res.* 2006;98(3):351-60.
4. Li J, Liu J, Lupino K, Liu X, Zhang L, Pei L. Growth differentiation factor 15 maturation requires proteolytic cleavage by PCSK3, -5, and -6. *Mol Cell Biol.* 2018;38(21):e00249-18.



Infarto Agudo do Miocárdio com Trombose Coronária em um Paciente com Covid-19 sem Fatores de Risco para Doença Cardiovascular

Acute Myocardial Infarction with Coronary Thrombosis in a Covid-19 Patient without Risk Factors for Cardiovascular Disease

Tainá Viana,¹ Mariana Lins Baptista Guedes Bezerra,² Rodrigo Morel Vieira de Melo,¹ Cristiano Guedes Bezerra,¹ Vítor Mamédio,¹ Gabriela Pio Dourado,² Clara Salles Figueiredo,² Luiz Carlos Santana Passos¹

Universidade Federal da Bahia,¹ Salvador, BA - Brasil

Hospital Ana Nery,² Salvador, BA - Brasil

Relato de Caso

Homem jovem de 32 anos, sem fatores de risco cardiovasculares, procurou uma Unidade de Emergência apresentando quadro de dor torácica intensa há 30 minutos da admissão, sem irradiação. Sinais vitais admissionais: temperatura corporal de 36,1 °C, frequência cardíaca de 89 bpm e saturação de O₂ de 96% em ar ambiente. Durante o interrogatório sistemático, o paciente relatou quadro de anosmia e ageusia há dois dias e negou sentir febre ou qualquer outro sintoma respiratório. Paciente se apresentava previamente hígido, negou uso de drogas ilícitas ou ter histórico pregresso de angina. Negou também histórico familiar de infarto agudo do miocárdio ou de doença arterial coronariana.

O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações apresentou elevação do segmento ST em DII, DIII e aVF; e infradesnívelamento em DI e aVL, compatível com infarto agudo do miocárdio acrescido de supradesnívelamento do segmento ST IAMCSST de parede inferior (Figura 1) e troponina positiva. Outros exames laboratoriais mostraram alteração da proteína C reativa de 6,7 mg/L (VR: <10 mg/L), ferritina 350,2 ng/mL (VR: 21,8 a 274,6 ng/mL), LDH 5.600 U/L (VR: 120 a 246 U/L) e leucocitose de 12.450 cel/uL. A troponina, ultrasensível, estava acima de 50 ng/mL (VR: <0,034 ng/mL).

O paciente recebeu uma dose de ataque de dupla terapia antiplaquetária (AAS 300 mg e clopidogrel 300 mg). Como não seria possível seu encaminhamento para angioplastia em menos de 120 minutos, optou-se por terapia fibrinolítica, utilizado tenecteplase (delta T de 5 horas e 36 minutos). O ECG pós-trombólise mostrou redução de 50% da elevação do segmento ST, porém o paciente ainda

apresentava dor torácica. Considerada a falha de reperfusão, o paciente foi encaminhado para a angioplastia de resgate. A cineangiocoronariografia (Figura 2; Vídeos 1 e 2) revelou artéria coronária direita com grande quantidade de trombo em segmento médio e distal, sem lesões obstrutivas ateroscleróticas em outras coronárias.

Devido à alta carga trombótica, apesar da redução do fluxo (TIMI 2), optou-se por não intervir e pelo uso de dupla terapia antiplaquetária associada a heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica por 72 horas. O paciente foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva com alívio completo dos sintomas. Devido a suspeita de covid-19, realizou-se pesquisa com swab nasofaríngeo por RT-PCR para SARS-CoV-2, cujo resultado foi positivo. A tomografia computadorizada de tórax não mostrou alterações. Nenhuma terapia específica foi instituída para covid-19, pois o paciente permaneceu sem sintomas respiratórios.

O paciente recebeu alta hospitalar após quatro dias de internação, com alívio total da angina, em uso de AAS, apixabana e enalapril. Após 15 dias, permaneceu assintomático. Foi submetido a angiotomografia computadorizada de coronária que evidenciou trombo residual em terço médio da artéria coronária direita com discreta redução luminal e leito distal pérvio (Figuras 3 e 4).

Discussão

A infecção pelo coronavírus SARS-CoV-2 foi declarada um evento pandêmico em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo responsável por elevada morbimortalidade em praticamente todos os países e territórios do mundo. Quando sintomática, a infecção apresenta-se mais comumente através de sintomas dos sistemas respiratório ou gastrointestinal, podendo também estar associada a manifestações cardiovasculares, desde lesão miocárdica até infarto agudo do miocárdio, miocardite fulminante e choque cardiogênico, aumentando a morbimortalidade da doença.¹

Estudos anteriores mostraram que pacientes com covid-19 estão predispostos a eventos trombembólicos, tanto venosos quanto arteriais, com tromboembolismo periférico e pulmonar, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio e isquemia aguda de membros inferiores.²⁻⁴

O paciente descrito é um jovem sem fatores de risco para doença arterial coronariana, que apresentou episódio de IAM CSST inferior com alta carga trombótica, sem evidências de doença aterosclerótica em outras artérias coronárias e com

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; COVID-19; Betacoronavírus; Adulto Jovem; Trombose Coronária; Terapia Trombolítica.

Correspondência: Tainá Viana •

Universidade Federal da Bahia - Departamento de Medicina
Rua Dom João VI, 800 Cond. Pátio Jardins, torre A, 1504 Salvador
40290901 - Brasil

E-mail: tainaviana@yahoo.com.br

Artigo recebido em 01/09/2020, revisado em 30/10/2020, aceito em 25/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200972>

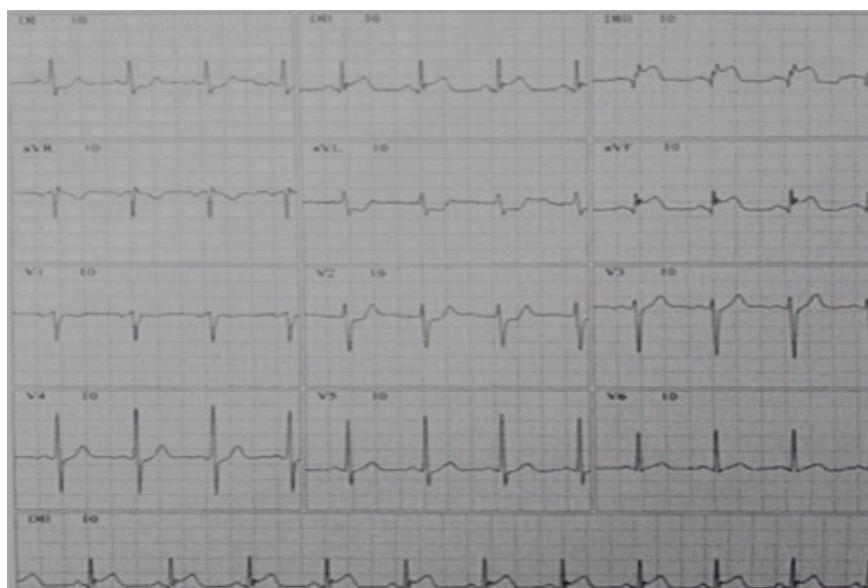


Figura 1 – Eletrocardiograma admissional: Eletrocardiograma apresentando supradesnivelamento do segmento ST nas derivações DII, DIII e aVF e infradesnivelamento do segmento ST em DI e aVL, compatível com infarto agudo do miocárdio de parede inferior.

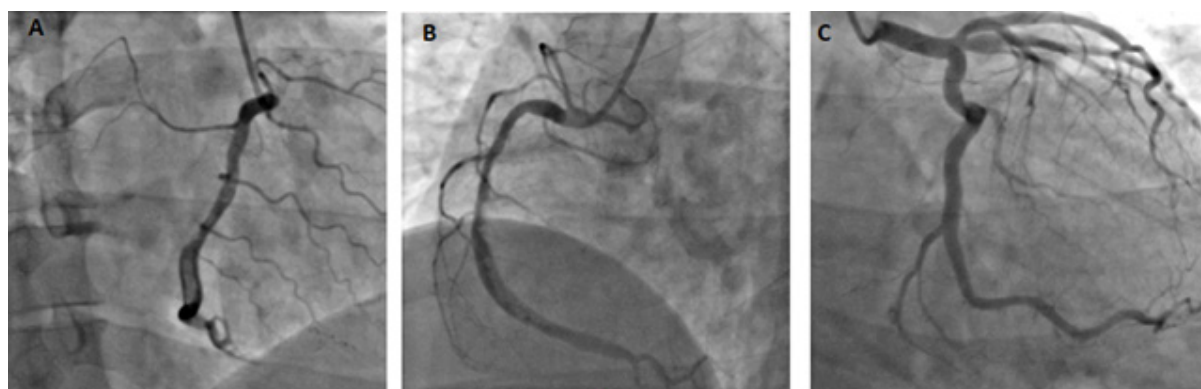


Figura 2 – Angiografia coronariana: (A) Coronária direita com uma grande quantidade de trombo em suas porções medial e (B) distal. (C) Coronária esquerda sem lesões ateroscleróticas.

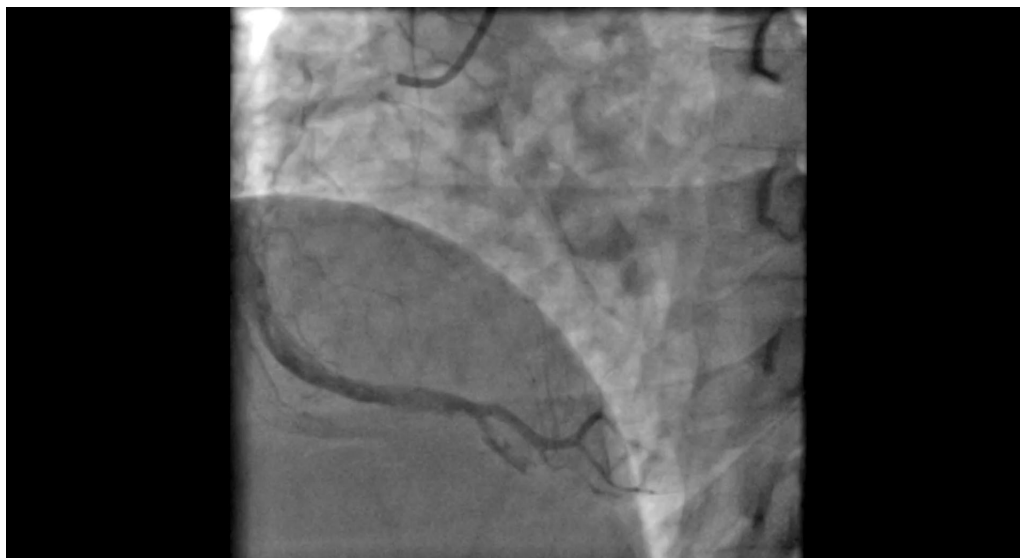
pesquisa de RT-PCR positiva para covid-19. Por se tratar de um paciente sem outros fatores de risco conhecidos para trombose coronariana, é provável que a infecção viral e a resposta inflamatória sejam as protagonistas na ativação da cascata de coagulação como causa da trombose coronariana com manifestação clínica de infarto agudo do miocárdio.

Seif et al,⁵ Dominguez-Erquicia et al,⁶ e Al-Sadawi et al,⁷ descreveram casos de pacientes sem fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) que apresentavam IAMCSST e angiografia coronária que apresentavam trombo maciço com oclusão coronária sem doença aterosclerótica associada. O fato de serem pacientes sem fatores de risco para DAC e que não apresentavam placas ateroscleróticas coronarianas levanta a possibilidade de o evento trombótico

estar associado ao estado de hipercoagulabilidade da infecção por covid-19. Nestes e no caso descrito por Lacour et al,⁸ a trombose coronariana não foi associada à síndrome respiratória aguda grave, reforçando a possibilidade de eventos trombóticos mesmo em pacientes sem manifestações respiratórias ou sistêmicas graves.

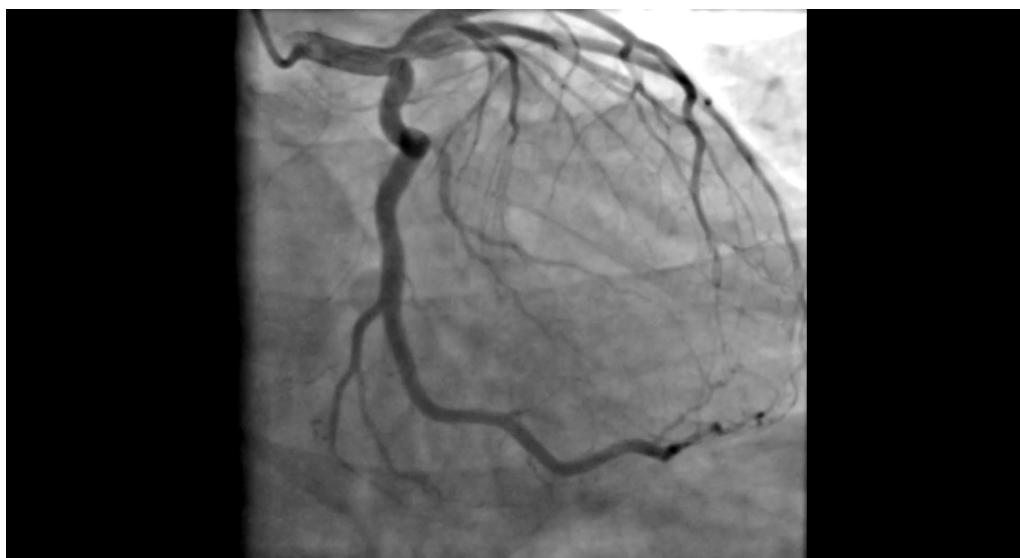
Semelhante às ocorrências relatadas anteriormente,^{5,7} o caso a seguir destaca um paciente com covid-19 e IAMCSST, e que apresenta alta carga trombótica na angiografia coronária e ausência de critérios de reperfusão após terapia fibrinolítica, o que revela a necessidade de terapia de intervenção percutânea de resgate precoce. A grande quantidade de trombo deve estimular o uso de terapia farmacológica mais agressiva, como fibrinolíticos, inibidor da glicoproteína

Imagem



Video 1 – Angiografia da coronária direita: A angiocoronariografia apresenta uma coronária direita com uma grande quantidade de trombo em suas porções medial e distal.

Link: <http://abccardiol.org/supplementary-material/2021/11603/2020-0972-Video01.mp4>



Video 2 – Angiografia da coronária esquerda: A angiocoronariografia não apresenta evidência de lesão obstrutiva aterosclerótica nas demais coronárias.

Link: <http://abccardiol.org/supplementary-material/2021/11603/2020-0972-Video02.mp4>

IIb/IIIa e uso prolongado de anticoagulantes. A ministração destes últimos, associada à terapia antiplaquetária por algumas semanas após o evento deve ser considerada, devido ao estado pró-trombótico associado à infecção por covid-19.

Em tal caso, o uso da angiotomografia coronariana para acompanhamento da lesão reforça a possibilidade de estudo

coronariano não invasivo, o que permitirá a avaliação da placa além da luminografia. Ademais, no contexto da pandemia causada pela covid-19, a realização da angiotomografia reduz a exposição e os riscos para a equipe de saúde, permitindo, quando necessário, estudar alterações pulmonares em conjunto com a avaliação coronariana.⁸

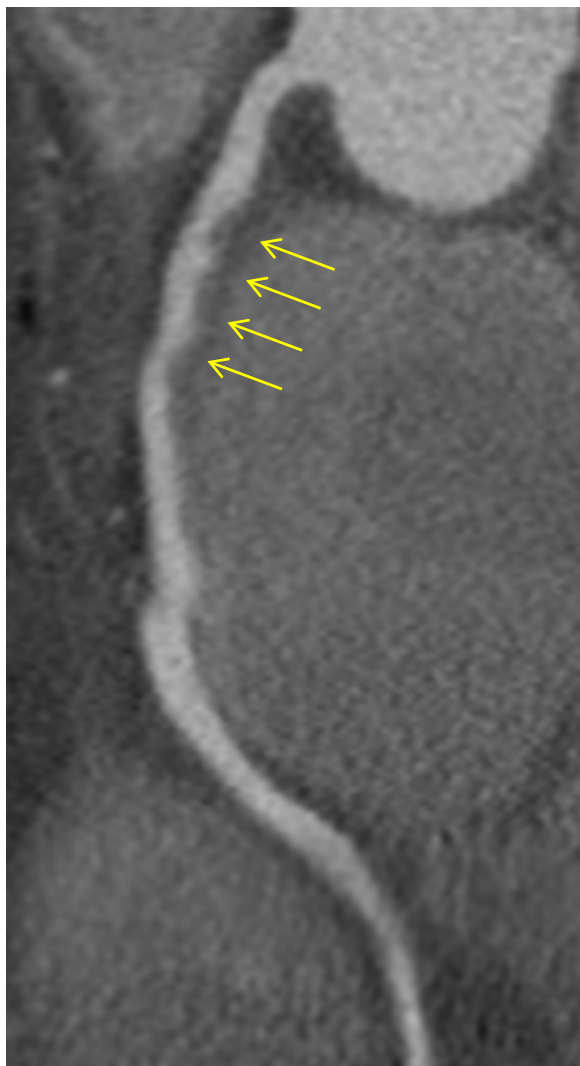


Figura 3 – Angiotomografia coronariana de acompanhamento: Angiotomografia coronariana apresentando imagens sugestivas de trombos residuais (setas) em terço proximal-médio da coronária direita, com discreta redução luminal e leito distal pérvio.

Conclusão

O infarto agudo do miocárdio com trombose coronariana é uma entidade que pode ser associada à covid-19 devido ao estado pró-trombótico predisposto pela infecção, mesmo em pacientes sem fatores de risco cardiovasculares sabidos. Nesses casos, tendo em vista a alta carga trombótica, uma terapia farmacológica agressiva, substituindo a angioplastia, deve ser considerada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Viana T, Melo RMV, Bezerra CG, Passos LCS; Obtenção de dados: Viana T, Bezerra MLBG, Bezerra CG, Mamédio V, Dourado GP; Análise e interpretação dos dados: Bezerra MLBG; Redação do manuscrito: Viana T, Mamédio V, Dourado

GP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bezerra MLBG, Melo RMV, Bezerra CG, Passos LCS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

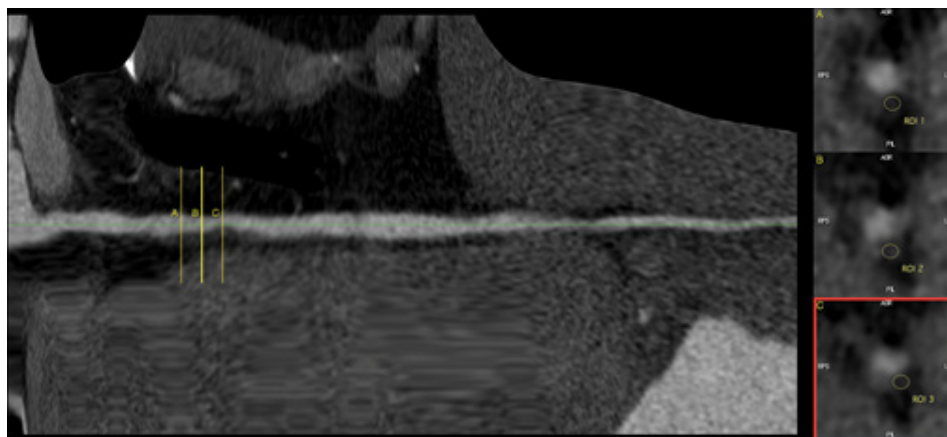


Figura 4 – Angiotomografia coronariana de acompanhamento: Artéria coronária direita com estreitamento luminal irregular e segmentar de grau discreto em terço proximal-médio. Na visão transversal do vaso nas áreas de estreitamento, podem ser observadas imagens com baixa atenuação (20 a 100 HU), intimamente relacionadas à parede do vaso, que podem ser compatíveis com a hipótese de trombos.

Referências

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 708-20.
2. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost*. 2020; 120(6): 937-48.
3. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with covid-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020; 192:152-60.
4. Koralnik IJ, Tyler KL. Covid-19: a global threat to the nervous system. *Ann Neurol*. 2020; 88(1):1-11.
5. Seif S, Ayuna A, Kumar A, Macdonald J. Massive coronary thrombosis caused primary percutaneous coronary intervention to fail in a covid-19 patient with ST-elevation myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2020; 10.1002/ccd.29050.
6. Dominguez-Erquicia P, Dobarro D, Raposeiras-Roubín S, Bastos-Fernandez G, Iñiguez-Romo A. Multivessel coronary thrombosis in a patient with covid-19 pneumonia. *Eur Heart J*. 2020; 41(22):132.
7. Al-Sadawi M, Mohiuddin A, Hossain N, Shaikh S, Feit A, Ramalanjaona B et al. Management of ST-Elevation Myocardial infarction in the covid-19 Era: the role of thrombosis and anticoagulation strategy. *Am J Med Case Rep*. 2020; 8(9): 262-7.
8. Araujo-Filho J, Dantas Júnior R, Assunção Júnior A, Nomura C. Covid-19 and cardiovascular imaging: shall we go beyond echocardiography? *Arq Bras Cardiol*. 2020; 33(2): 1-3.



Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020

Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020

Realização: Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DHA-SBC), Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Coordenador Geral: Weimar Kunz Sebba Barroso

Núcleo Coordenador: Weimar Kunz Sebba Barroso, Cibele Saad Rodrigues, Luiz Aparecido Bortolotto, Marco Antônio Mota-Gomes

Autores da Diretriz: Weimar Kunz Sebba Barroso,^{1,2} Cibele Isaac Saad Rodrigues,³ Luiz Aparecido Bortolotto,⁴ Marco Antônio Mota-Gomes,⁵ Andréa Araujo Brandão,⁶ Audes Diógenes de Magalhães Feitosa,^{7,8} Carlos Alberto Machado,⁹ Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo,¹⁰ Celso Amodeo,¹¹ Décio Mion Júnior,¹² Eduardo Costa Duarte Barbosa,¹³ Fernando Nobre,^{14,15} Isabel Cristina Britto Guimarães,¹⁶ José Fernando Vilela-Martin,¹⁷ Juan Carlos Yugar-Toledo,¹⁷ Maria Eliane Campos Magalhães,¹⁸ Mário Fritsch Toros Neves,⁶ Paulo César Brandão Veiga Jardim,^{2,19} Roberto Dischinger Miranda,¹¹ Rui Manuel dos Santos Póvoa,¹¹ Sandra C. Fuchs,²⁰ Alexandre Alessi,²¹ Alexandre Jorge Gomes de Lucena,²² Alvaro Avezum,²³ Ana Luiza Lima Sousa,^{1,2} Andrea Pio-Abreu,²⁴ Andrei Carvalho Sposito,²⁵ Angela Maria Geraldo Pierin,²⁴ Annelise Machado Gomes de Paiva,⁵ Antonio Carlos de Souza Spinelli,²⁶ Armando da Rocha Nogueira,²⁷ Nelson Dinamarco,²⁸ Bruna Eibel,^{29,30} Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz,³¹ Claudia Regina de Oliveira Zanini,^{1,2} Cristiane Bueno de Souza,⁹ Dilma do Socorro Moraes de Souza,³¹ Eduardo Augusto Fernandes Nilson,^{24,32} Elisa Francine de Assis Costa,¹ Elizabete Viana de Freitas,^{6,33} Elizabeth da Rosa Duarte,³⁴ Elizabeth Silaid Muxfeldt,^{26,35} Emilton Lima Júnior,³⁶ Erika Maria Gonçalves Campana,^{6,37} Evandro José Cesarino,^{38,39} Fabiana Marques,⁴⁰ Fábio Argenta,⁴¹ Fernanda Marciano Consolim-Colombo,⁴² Fernanda Spadotto Baptista,¹² Fernando Antonio de Almeida,³ Flávio Antonio de Oliveira Borelli,⁴³ Flávio Danni Fuchs,⁴⁴ Frida Liane Plavnik,^{4,23} Gil Fernando Salles,²⁷ Gilson Soares Feitosa,⁴⁵ Giovannio Vieira da Silva,¹² Grazia Maria Guerra,^{4,46} Heitor Moreno Júnior,²⁵ Helius Carlos Finimundi,⁴⁷ Isabela de Carlos Back,⁴⁸ João Bosco de Oliveira Filho,⁴⁹ João Roberto Gemelli,⁵⁰ José Geraldo Mill,⁵¹ José Marcio Ribeiro,^{52,53} Leda A. Daud Lotaf,^{43,54} Lilian Soares da Costa,⁵⁵ Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães,⁵⁶ Luciano Ferreira Drager,⁴ Luis Cuadrado Martin,⁵⁷ Luiz César Nazário Scala,⁵⁸ Madson Q. Almeida,¹² Marcia Maria Godoy Gowdak,⁵⁹ Marcia Regina Simas Torres Klein,²⁴ Marcus Vinícius Bolívar Malachias,⁵² Maria Cristina Caetano Kuschner,⁶ Maria Eliete Pinheiro,⁶⁰ Mario Henrique Elesbão de Borba,⁶¹ Osni Moreira Filho,⁶² Oswaldo Passarelli Júnior,⁴³ Otavio Rizzi Coelho,²⁵ Priscila Valverde de Oliveira Vitorino,⁶³ Renault Mattos Ribeiro Junior,⁶⁴ Roberto Esporcate,^{6,65} Roberto Franco,⁵⁷ Rodrigo Pedrosa,⁸ Rogerio Andrade Mulinari,²¹ Rogério Baumgratz de Paula,⁶⁶ Rogério Toshiro Passos Okawa,^{67,68} Ronaldo Fernandes Rosa,⁶⁹ Sandra Lia do Amaral,⁵⁷ Sebastião R. Ferreira-Filho,⁷⁰ Sergio Emanuel Kaiser,⁶ Thiago de Souza Veiga Jardim,¹ Vanildo Guimarães,⁷¹ Vera H. Koch,²⁴ Wille Oigman,⁶ Wilson Nadruz²⁵

Universidade Federal de Goiás,¹ Goiânia, GO – Brasil

Liga de Hipertensão Arterial, ² Goiânia, GO – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,³ Sorocaba, SP – Brasil

Instituto do Coração (InCor),⁴ São Paulo, SP – Brasil

Centro Universitário CESMAC,⁵ Maceió, AL – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FCM-UERJ),⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal de Pernambuco,⁷ Recife, PE – Brasil

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE),⁸ Recife, PE – Brasil

Secretaria Municipal de Saúde de Campos do Jordão,⁹ Campos do Jordão, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,¹⁰ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP,¹² São Paulo, SP – Brasil

Serviço Hipertensão e Cardiometabolismo da Santa Casa de Porto Alegre,¹³ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,¹⁴ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Hospital São Francisco,¹⁵ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Universidade Federal da Bahia (UFBA),¹⁶ Salvador, BA – Brasil

Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto,¹⁷ São José do Rio Preto, SP – Brasil
Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),¹⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital do Coração de Goiás,¹⁹ Goiânia, GO – Brasil
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),²⁰ Porto Alegre, RS – Brasil
Universidade Federal do Paraná (UFPR),²¹ Curitiba, PR – Brasil
Hospital Agamenom Magalhães,²² Recife, PE – Brasil
Hospital Alemão Oswaldo Cruz,²³ São Paulo, SP – Brasil
Universidade de São Paulo (USP),²⁴ São Paulo, SP – Brasil
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),²⁵ Campinas, São Paulo – Brasil
Cardiocentro,²⁶ Natal, RN – Brasil
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),²⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Universidade Estadual de Santa Cruz,²⁸ Ilhéus, BA – Brasil
Instituto de Cardiologia, Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC),²⁹ Porto Alegre, RS – Brasil
Centro Universitário da Serra Gaúcha (FSG),³⁰ Caxias do Sul, RS – Brasil
Universidade Federal do Pará (UFPA),³¹ Belém, PA – Brasil
Ministério da Saúde,³² Brasília, DF – Brasil
Departamento de Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia,³³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC),³⁴ Tubarão, SC – Brasil
Universidade Estácio de Sá (UNESA),³⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR),³⁶ Curitiba, PR – Brasil
Universidade Iguazu (UNIG),³⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,³⁸ Ribeirão Preto, SP – Brasil
Associação Ribeirão Pretana de Ensino, Pesquisa e Assistência ao Hipertenso (AREPAH),³⁹ Ribeirão Preto, SP – Brasil
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,⁴⁰ Ribeirão Preto, SP – Brasil
Mediodonto,⁴¹ Cuiabá, MT – Brasil
Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE),⁴² São Paulo, SP – Brasil
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁴³ São Paulo, SP – Brasil
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁴⁴ Porto Alegre, RS – Brasil
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,⁴⁵ Salvador, BA – Brasil
Universidade Santo Amaro (UNISA),⁴⁶ São Paulo, SP – Brasil
Universidade de Caxias do Sul (UCS),⁴⁷ Caxias do Sul, RS – Brasil
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC),⁴⁸ Florianópolis, SC – Brasil
Hospital Israelita Albert Einstein,⁴⁹ São Paulo, SP – Brasil
Clínica Gemelli,⁵⁰ Porto Velho, RO – Brasil
Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo,⁵¹ Vitória, ES – Brasil
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais,⁵² Belo Horizonte, MG – Brasil
Hospital Felício Rocho,⁵³ Belo Horizonte, MG – Brasil
Hospital do Coração (HCor),⁵⁴ São Paulo, SP – Brasil
Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro,⁵⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Centro Universitário de Tecnologia e Ciência (UniFTC),⁵⁶ Salvador, BA – Brasil
Universidade Estadual Paulista (UNESP),⁵⁷ Bauru, SP – Brasil
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso,⁵⁸ Cuiabá, MT – Brasil
Instituto Vera Cruz,⁵⁹ São Paulo, SP – Brasil
Sociedade Brasileira de Nefrologia,⁶⁰ São Paulo – Brasil
Cardio Clínica do Vale,⁶¹ Lajeado, RS – Brasil
Pontifícia Universidade Católica do Paraná,⁶² Curitiba, PR – Brasil
Pontifícia Universidade Católica de Goiás,⁶³ Goiânia, GO – Brasil
Cardios Vita Centro de Medicina Cardiológica,⁶⁴ Brasília, DF – Brasil
Hospital Pró-Crdiaco,⁶⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Universidade Federal de Juiz de Fora,⁶⁶ Juiz de Fora, MG – Brasil
Avancor Cardiologia,⁶⁷ Maringá, PR – Brasil
Universidade Estadual de Maringá,⁶⁸ Maringá, PR – Brasil
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo,⁶⁹ São Paulo – Brasil
Universidade Federal de Uberlândia,⁷⁰ Uberlândia, MG – Brasil
Hospital Getúlio Vargas,⁷¹ Recife, PE – Brasil

1. DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Coordenador: Paulo César Brandão Veiga Jardim

Coordenadora adjunta: Frida Liane Plavnik

Membros: Eduardo Augusto Fernandes Nilson, Evandro José Cesarino, Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães

2. PRESSÃO ARTERIAL E DANO VASCULAR

Coordenador: Eduardo Costa Duarte Barbosa

Coordenador Adjunto: Flávio Danni Fuchs

Membros: Bruna Eibel, José Geraldo Mill, Rogério Toshiro Passos Okawa

3. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

Coordenador: Marco Antônio Mota Gomes

Coordenadores Adjuntos: Audes Diógenes de Magalhães Feitosa, Wilson Nadruz

Membros: Annelise Machado Gomes de Paiva, Fábio Argenta, João Bosco de Oliveira Filho

4. AVALIAÇÃO CLÍNICA E COMPLEMENTAR

Coordenador: Rui Manuel dos Santos Póvoa

Coordenadores adjuntos: Armando da Rocha Nogueira, Nelson Dinamarco

Membros: Dilma do Socorro Moraes de Souza, Lilian Soares da Costa, Alexandre Alessi

5. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR

Coordenadora: Maria Eliane Campos Magalhães

Coordenador adjunto: Andrei Carvalho Sposito

Membros: Gilson Soares Feitosa, José Marcio Ribeiro, Rogério Andrade Mulinari

6. DECISÃO E METAS TERAPÊUTICAS

Coordenador: Mario Fritsch Neves

Coordenadores adjuntos: Luiz Aparecido Bortolotto, Wille Oigman

Membro: Thiago de Souza Veiga Jardim

7. EQUIPE MULTIPROFISSIONAL

Coordenador: Carlos Alberto Machado

Coordenadores adjuntos: Ana Luíza Lima Sousa, Grazia Maria Guerra

Membros: Cristiane Bueno de Souza, Luiz César Nazário Scala, Marcia Maria Godoy Gowdak, Sandra Lia do Amaral

8. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Coordenadora: Sandra C. Fuchs

Coordenadora adjunta: Marcia Regina Simas Torres Klein

Membros: Alvaro Avezum, Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz, Claudia Regina de Oliveira Zanini, Mario Henrique Elesbão de Borba, Priscila Valverde de Oliveira Vitorino, Roberto Esporcatte

9. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Coordenadora: Andréa Araujo Brandão

Coordenadores adjuntos: Marcus Vinícius Bolívar Malachias, Fernando Antonio de Almeida

Membros: Fernanda Marciano Consolim-Colombo, Otavio Rizzi Coelho, Sergio Emanuel Kaiser

10. HIPERTENSÃO E CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS

Coordenador: Fernando Nobre

Coordenadores adjuntos: Flávio Antonio de Oliveira Borelli, Rogério Baumgratz de Paula

Membros: Antonio Carlos de Souza Spinelli, Fabiana Marques, Maria Eliete Pinheiro, Rodrigo Pedrosa

11. HIPERTENSÃO ARTERIAL NA GESTAÇÃO

Coordenador: Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

Coordenador adjunto: Emilton Lima Júnior

Membros: Alexandre Jorge Gomes de Lucena, Fernanda Spadotto Baptista, Helius Carlos Finimundi

12. HIPERTENSÃO ARTERIAL NA CRIANÇA E NO ADOLESCENTE

Coordenadora: Isabel Cristina Britto Guimarães

Coordenadora adjunta: Isabela de Carlos Back

Membros: Maria Cristina Caetano Kuschner, Vera H. Koch

13. CRISE HIPERTENSIVA

Coordenador: José Fernando Vilela-Martin

Coordenadores adjuntos: Luis Cuadrado Martin, Roberto Franco

Membros: Andrea Pio-Abreu, João Roberto Gemelli

14. HIPERTENSÃO ARTERIAL NO IDOSO

Coordenador: Roberto Dischinger Miranda

Coordenadores adjuntos: Elizabete Viana de Freitas, Sebastião R. Ferreira-Filho

Membros: Elisa Franco de Assis Costa, Elizabeth da Rosa Duarte, Ronaldo Fernandes Rosa

15. HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA

Coordenador: Juan Carlos Yugar-Toledo

Coordenadores adjuntos: Cibele Isaac Saad Rodrigues, Luciano Drager

Membros: Leda A. Daud Lotaif, Madson Q. Almeida, Osni Moreira Filho, Oswaldo Passarelli Júnior

16. HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE E REFRATÁRIA

Coordenador: Celso Amodeo

Coordenadores adjuntos: Elizabeth Silaid Muxfeldt, Gil Fernando Salles

Membros: Erika Maria Gonçalves Campana, Heitor Moreno Júnior

17. ADESAO AO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

Coordenador: Décio Mion Júnior

Coordenador adjunto: Giovania Vieira da Silva

Membros: Angela Maria Geraldo Pierin, Renault Mattos Ribeiro Junior, Vanildo Guimarães

18. PERSPECTIVAS

Weimar Kunz Sebba Barroso, Cibele Saad Rodrigues, Luiz Aparecido Bortolotto, Marco Antônio Mota-Gomes, Priscila Valverde de Oliveira Vitorino

Esta diretriz deverá ser citada como:

Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):516-658

Nota: Estas diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.

E-mail: diretrizes@cardiol.br

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores da Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020

Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador da Diretriz:

Nomes Integrantes da Diretriz	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretor da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Alexandre Alessi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Alexandre Jorge Gomes de Lucena	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Alvaro Avezum	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ana Luiza Lima Sousa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Andréa Araujo Brandão	Não	Abbott, Daiichi Sankyo, EMS, Libbs, Novartis, Medley, Merck, Servier	Não	Não	Servier	Abbott, Daiichi Sankyo, EMS, Libbs, Novartis, Medley, Merck, Servier	Não
Andrea Pio-Abreu	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Andrei Carvalho Sposito	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Angela Maria Geraldo Pierin	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Annelise Machado Gomes de Paiva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Antonio Carlos de Souza Spinelli	Não	Merck, Torrent, Boehringer, Sandoz	Não	Não	EMS, Aché, Torrent	Não	Não
Armando da Rocha Nogueira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Audes Diógenes de Magalhães Feitosa	Não	EMS, Servier, Sandoz, Merck, Medtronic e Omron	Omron	Não	Não	EMS, Servier e Omron	Não
Bruna Eibel	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Alberto Machado	Não	Não	Biolab, Omron	Não	Não	Não	Não
Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo	Não	Não	Não	Fresenius	Centro de Pesquisa Clínico da PUCRS, Baxter, Fresenius, Alexion, AstraZeneca.	Não	Não
Celso Amodeo	Não	Novartis, NovoNordisk, EMS, ACHE	Montecorp Farmasa	Não	Não	ACHE, Montecorp Farmasa	Não
Cibele Isaac Saad Rodrigues	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Claudia Regina de Oliveira Zanini	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Diretrizes

Cristiane Bueno de Souza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Decio Mion Junior	Não	Zodiac	Não	Não	Não	Zodiac	Não
Dilma do Socorro Moraes de Souza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Augusto Fernandes Nilson	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Costa Duarte Barbosa	Não	Servier, EMS	Não	Não	Não	Não	Não
Elisa Franco de Assis Costa	Não	Não	Não	Não	Abbot Nutrition, Nestlé Health Sciences, Aché, Sandoz, Nutricia	Abboot Nutrition	Não
Elizabete Viana de Freitas	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Elizabeth da Rosa Duarte	Não	Não	Não	Não	Sim, Ache, Bayer, Novartis, Torrent, Servier.	Não	Não
Elizabeth Silaid Muxfeldt	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Emilton Lima Júnior	Não	Servier, Novo Nordisk, Bayer, Biolab, Amgem	Não	Servier	Não	Não	Não
Erika Maria Gonçalves Campana	Não	Não	Não	Não	Servier	Servier	Não
Evandro José Cesarino	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fábio Argenta	Não	Não	Não	Não	Novartis, Bayer, Torrent, Lilly, Boehringer	Não	Não
Fernanda Marciano Consolim-Colombo	Não	Merck, Ache, Daiichi	Não	Não	Não	Não	Não
Fernanda Spadotto Baptista	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fernando Antonio de Almeida	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fernando Nobre	Não	Libbs, Cristália	Não	Não	Libbs, Novartis, Servier, Baldacci	Daichi Sankio, Libbs, Novartis, Biolab, Servier, Baldacci	Não
Flávio Antonio de Oliveira Borelli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Flávio Danni Fuchs	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Frida Liane Plavnik	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Gil Fernando Salles	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Gilson Soares Feitosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Giovania Vieira da Silva	Não	Ache	Não	Não	Não	Ache	Não
Grazia Guerra	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Heitor Moreno Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Helius Carlos Finimundi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Isabel Cristina Britto Guimarães	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Isabela de Carlos Back	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
João Bosco de Oliveira Filho	Não	Não	Não	Não	Novartis, Bristol, AztraZeneca	Não	Não
João Roberto Gemelli	Não	Não	Não	Não	Boehringer, Libbs	Não	Boehringer, Libbs
José Fernando Vilela-Martin	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Jose Geraldo Mill	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Marcio Ribeiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Juan Carlos Yugar-Toledo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Leda A. Daud Lotaif	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lilian Soares da Costa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luciano Ferreira Drager	Não	Aché, Biolab, Boehringer, Merck	ResMed	Não	Não	Aché, Biolab, Merck	Não
Luis Cuadrado Martin	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Aparecido Bortolotto	Não	Servier, Novonordisk	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz César Nazário Scala	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Madson Q. Almeida	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcia Maria Godoy Gowdak	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcia Regina Simas Torres Klein	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marco Antônio Mota-Gomes	Omron, Beliva	Não	Omron, Libbs	Não	Não	Omron, Libbs	Não
Marcus Vinícius Bolívar Malachias	Não	Libbs, Biolab	Não	Não	Não	Libbs, Biolab	Não
Maria Cristina Caetano Kuschnir	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Eliane Campos Magalhães	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Eliete Pinheiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mario Fritsch Toros Neves	Não	Servier	Não	Não	Não	Não	Não
Mario Henrique Elesbão de Borba	Não	EMS	Não	Não	Não	Não	Não
Nelson Dinamarco Ludovico	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Osni Moreira Filho	Não	Biolab, Servier	Não	Não	Não	Não	Não
Oswaldo Passarelli Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Diretrizes

Otávio Rizzi Coelho	Não	Daichi-Sankyo, Boehringer	Não	Daichi-Sankyo, BAYER, Novo-Nordisk	Não	Sanofi, Takeda, AstraZeneca, Daichi-Sankyo, Bayer	Não
Paulo César Brandão Veiga Jardim	Não	Servier, Libbs, EMS	Não	Não	Não	Servier, Libbs	Não
Priscila Valverde Vitorino	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Renault Mattos Ribeiro Júnior	Não	Daiichi Sankyo	Não	Não	Não	Não	Não
Roberto Dischinger Miranda	Não	EMS, Boehringer	Não	Não	Não	EMS, Sanofi, Servier	Não
Roberto Esporcatte	Não	EMS	Não	Não	Não	Não	Não
Roberto Franco	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rodrigo Pedrosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rogério Andrade Mulinari	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rogério Baumgratz de Paula	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rogério Toshiro Passos Okawa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ronaldo Fernandes Rosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rui Manuel dos Santos Póvoa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sandra Fuchs	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sandra Lia do Amaral	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sebastião R. Ferreira-Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sergio Emanuel Kaiser	Engage, Alecadio, RED-HF, Odyssey-Outcomes, SELECT	Amgen, Novo Nordisk, Novartis, astrazeneca, Momenta Farma, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Baldacci	Não	Não	Não	Novartis, Momenta Farma, Farmasa, EMS	Não
Thiago de Souza Veiga Jardim	Não	AstraZeneca, Torrent, Meck, Bayer	Não	Não	Não	Não	Não
Vanildo Guimarães	Não	Boehringer, Novartis, Sandoz	Não	Não	Não	Não	Não
Vera H. Koch	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza	Ministério da Saúde, Sociedade Europeia de Hipertensão Arterial, Artery Society, EMS	EMS, Libbs, Sandoz, Servier, Cardios, Omron	Omron	Não	EMS, Servier	EMS, Servier, Omron	Não
Wille Oigman	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Wilson Nadruz	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Lista de siglas

AAS	ácido acetilsalicílico	FEO	feocromocitona
ACS	agente comunitário de saúde	FEp	fração de ejeção preservada
AGA	avaliação geriátrica ampla	FEr	fração de ejeção reduzida
Aix	<i>augmentation index</i>	FR	fatores de risco
AMPA	automedida da pressão arterial	FRCV	fator de risco cardiovascular
AOS	apneia obstrutiva do sono	GBD	<i>global burden diseases</i> (carga global de doenças)
APA	adenomas produtores de aldosterona	GH	hormônio de crescimento
ARP	atividade da renina plasmática	GR	grau de recomendação
AVE	acidente vascular encefálico	HA	hipertensão arterial
AVEH	acidente vascular encefálico hemorrágico	HAB	hipertensão do avental branco
AVEI	acidente vascular encefálico isquêmico	HAR	hipertensão arterial resistente
AVD	atividade de vida diária	HARf	hipertensão arterial refratária
BB	betabloqueadores	HARV	hipertensão arterial renovascular
BCC	bloqueador do canal de cálcio	HDL	high density lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)
BRA	bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II	HELPP	<i>hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets</i>
CB	circunferência do braço	HM	hipertensão mascarada
CH	crise hipertensiva	HO	hipotensão ortostática
CV	cardiovascular	HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> (cromatografia líquida de alta performance)
DAC	doença arterial coronária	HPP	hipotensão pós-prandial
DALYs	anos de vida ajustados para incapacidade	HS	hipertensão sustentada
DAOP	doença arterial obstrutiva periférica	hs-TnT	troponina T de alta sensibilidade
DC	débito cardíaco	IAM	infarto agudo do miocárdio
DCbV	doença cerebrovascular	IC	insuficiência cardíaca
DCNT	doença crônica não transmissível	ICFEP	insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
DCV	doença cardiovascular	ICFER	insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
DFM	displasia fibromuscular	IECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina
DIU	diuréticos	IGF-1	<i>insulin-like growth factor-I</i>
DM	diabetes melito	IMC	índice de massa corporal
DMF	dilatação mediada pelo fluxo	ITB	índice tornozelo braquial
DRC	doença renal crônica	IV	intravenosa
E/R	espiritualidade ou religiosidade	LOA	lesão de órgãos-alvo
EA	evento adverso	MAPA	medida ambulatorial da pressão arterial
EAB	efeito do avental branco	MDO	múltiplos danos a órgãos-alvo
EAP	edema agudo de pulmão	MDPAC	medida desacompanhada da pressão arterial no consultório
EAR	estenose de artéria renal	MEV	mudança de estilo de vida
ECR	ensaio clínico randomizado	MMII	membros inferiores
EH	emergência hipertensiva	MRPA	medida residencial da pressão arterial
EM	efeito de mascaramento	NA	noradrenalina
eNOS	produção de óxido nítrico pela sintase endotelial	NE	nível de evidência
ERG	escore de risco global	NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale

Diretrizes

FA	fibrilação atrial	NO	óxido nítrico
FC	frequência cardíaca	NOO-	peroxinitrito
FE	fração de ejeção	NPS	nitroprussiato de sódio
NT-proBNP	N-terminal pro-peptídeo natriurético do tipo B	SM	síndrome metabólica
NTG	nitroglicerina	SNPS	sistema nervoso parassimpático
NV	normotensão verdadeira	SNS	sistema nervoso simpático
OMS	Organização Mundial da Saúde	SRAA	sistema renina-angiotensina aldosterona
ONU	Organização das Nações Unidas	SUS	Sistema Único de Saúde
PA	pressão arterial	T4	tiroxina
PAD	pressão arterial diastólica	TC	tomografia computadorizada
PAE	pressão arterial elevada	TG	triglicerídeos
PAS	pressão arterial sistólica	TNM	tratamento não medicamentoso
PCH	pseudocrise hipertensiva	TSH	hormônio tireotrófico
PCR	proteína C-reativa	UH	urgência hipertensiva
PE	pré-eclâmpsia	UTI	unidade de terapia intensiva
PNS	pesquisa nacional de saúde	VM	teste funcional de velocidade de marcha
RFG-e	ritmo de filtração glomerular estimado	VOP	velocidade de onda de pulso
RN	recém-nascido	VOPcf	velocidade de onda de pulso carotídeo femoral
RNM	ressonância nuclear magnética	YLL	<i>years lost of life</i> (anos de vida perdidos)
RVP	resistência vascular periférica		

Sumário

1. Definição, Epidemiologia e Prevenção Primária	528
1.1 Definição de Hipertensão Arterial.....	528
1.2 Impacto da Hipertensão Arterial nas Doenças Cardiovasculares.....	528
1.3 Fatores de Risco para Hipertensão Arterial.....	528
1.3.1. Genética.....	528
1.3.2. Idade.....	528
1.3.3. Sexo.....	528
1.3.4. Etnia.....	528
1.3.5. Sobrepeso/Obesidade.....	528
1.3.6. Ingestão de Sódio e Potássio.....	529
1.3.7. Sedentarismo.....	529
1.3.8. Álcool.....	529
1.3.9. Fatores Socioeconômicos.....	529
1.3.10. Outros Fatores de Risco Relacionados com a Elevação da PA.....	529
1.3.11. Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).....	529
1.3.12. Dados Epidemiológicos Globais.....	529
1.4. Prevalência de Hipertensão Arterial no Brasil.....	530
1.5. Prevenção Primária.....	530
1.5.1. Introdução.....	530
1.5.2. Controle do Peso (GR: I; NE: A).....	530
1.5.3. Dieta Saudável (GR: I; NE: A).....	530
1.5.4. Sódio (GR: I; NE: A).....	530
1.5.5. Potássio (GR: I; NE: A).....	531
1.5.6. Atividade Física (GR: I; NE: A).....	531
1.5.7. Álcool (GR: IIA; NE: B).....	531
1.5.8. Fatores Psicossociais (GR: IIB; NE: B).....	531
1.5.9. Suplementos Alimentares (GR: I a III; NE: A e B).....	531
1.5.10. Tabagismo (GR: I; NE: A).....	531
1.5.11. Espiritualidade (GR: I; NE: B).....	531
1.6. Estratégias para a Implementação de Medidas Preventivas.....	532
2. Pressão Arterial e Dano Vascular	535
2.1. Introdução.....	535
2.2. Pressão Arterial, Desfechos Clínicos e Dano Cardiovascular.....	535
2.3. Pressão Arterial, Inflamação e Disfunção Endotelial.....	536
2.4. Pressão Arterial e Rigidez Arterial.....	536
2.4.1. Índice Tornozelo-Braquial (ITB).....	537
2.4.2. Velocidade de Onda de Pulso (VOP).....	537
2.4.3. Pressão Central.....	537
3. Diagnóstico e Classificação	540
3.1. Introdução.....	540
3.2. Medida da Pressão Arterial no Consultório.....	540
3.3. Classificação.....	540
3.4. Medida da Pressão Arterial Fora do Consultório.....	541
3.5. Efeito do Avental Branco (EAB) e Efeito de Mascaramento (EM).....	541
3.6. Hipertensão do Avental Branco (HAB) e Hipertensão Mascarada (HM).....	541
3.7. Hipertensão Mascarada Não Controlada e Hipertensão do Avental Branco Não Controlada.....	542
3.8. Recomendações para Diagnóstico e Seguimento.....	542
3.9. Pressão Aórtica Central.....	542
3.10. Genética e Hipertensão Arterial.....	542
4. Avaliação Clínica e Complementar	548
4.1. História Clínica.....	548
4.2. Avaliação Clínica.....	548
4.2.1. Anamnese.....	548
4.3. Exame Físico.....	548
4.3.1. Investigação Laboratorial Básica, Avaliação de Lesões Clínicas e subclínicas em Órgãos-Alvo.....	548
5. Estratificação de Risco Cardiovascular	552
5.1. Introdução.....	552
5.2. Estratificação de Risco Adicional (Condições Associadas).....	552
5.2.1. Lesões em Órgãos-Alvo.....	553
5.2.2. Presença de Doença Cardiovascular e Renal.....	553
5.3. Avaliação do Risco Cardiovascular Global.....	553
5.4. Desafios na Avaliação do Risco Cardiovascular na Hipertensão Arterial.....	553
6. Decisão e Metas Terapêuticas	556
6.1. Introdução.....	556
6.2. O Hipertenso de Risco Baixo ou Moderado.....	556
6.3. O Hipertenso de Alto Risco.....	556
6.4. O Hipertenso com Doença Coronária.....	556
6.5. O Hipertenso com História de Acidente Vascular Encefálico.....	556
6.6. O Hipertenso com Insuficiência Cardíaca.....	557
6.7. Hipertenso com Doença Renal Crônica (DRC).....	557
6.8. O Hipertenso Diabético.....	557
6.9. O Hipertenso Idoso.....	557
7. Equipe Multiprofissional	559
7.1. A Importância da Abordagem Multiprofissional no Controle da Hipertensão.....	559
7.2. Formação e Atuação da Equipe.....	559
7.2.1. Profissional Médico – Ações Específicas.....	559
7.2.2. Profissional Enfermeiro – Ações Específicas.....	559
7.2.2.1. Ações Específicas da Enfermagem na Atenção Primária.....	560
7.2.3. Profissional Nutricionista – Ações Específicas.....	560
7.2.3.1. Consulta do Nutricionista.....	560
7.2.3.2. Ações Coletivas do Nutricionista.....	560
7.2.4. Profissional de Educação Física – Ações Específicas.....	560
7.2.4.1. Ações Coletivas dos Profissionais de Educação Física e Fisioterapia.....	561
7.3. Ações da Equipe Multiprofissional.....	561
8. Tratamento não Medicamentoso	562
8.1. Introdução.....	562
8.2. Tabagismo.....	562
8.3. Padrão Alimentar.....	562
8.4. Sódio da Dieta.....	563
8.5. Potássio.....	563
8.6. Laticínios.....	563
8.7. Chocolate e Produtos com Cacau.....	563
8.8. Café e Produtos com Cafeína.....	563
8.9. Vitamina D.....	564
8.10. Suplementos e Substitutos.....	564
8.11. Perda de Peso.....	564
8.12. Consumo de Bebidas Alcoólicas.....	564
8.13. Atividade Física e Exercício Físico.....	564
8.14. Respiração Lenta.....	565
8.15. Controle de Estresse.....	565
8.16. Espiritualidade e Religiosidade.....	565
9. Tratamento Medicamentoso	568
9.1. Objetivos do Tratamento.....	568
9.2. Princípios Gerais do Tratamento Medicamentoso.....	568
9.3. Esquemas Terapêuticos.....	568
9.3.1. Monoterapia.....	568
9.3.2. Combinação de Medicamentos.....	569
9.4. Características Gerais das Diferentes Classes de medicamentos Anti-Hipertensivos.....	569
9.4.1. Diuréticos (DIU).....	569
9.4.1.1. Efeitos Adversos dos Diuréticos.....	569
9.4.2. Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC).....	569
9.4.2.1. Efeitos Adversos dos Bloqueadores de Canal de Cálcio.....	570

Diretrizes

9.4.3. Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA)	570
9.4.3.1. Efeitos Adversos dos Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina	570
9.4.4. Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina II (BRA)	570
9.4.4.1. Efeitos Adversos dos Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina II	570
9.4.5. Betabloqueadores (BB)	570
9.4.5.1. Efeitos Adversos dos Betabloqueadores	571
9.4.6. Simpatolíticos de Ação Central	571
9.4.6.1. Efeitos Adversos dos Simpatolíticos de Ação Central	571
9.4.7. Alfabloqueadores	571
9.4.7.1. Efeitos Adversos dos Alfabloqueadores	572
9.4.8. Vasodilatadores Diretos	572
9.4.8.1. Efeitos Adversos dos Vasodilatadores Diretos	572
9.4.9. Inibidores Diretos da Renina	572
9.4.9.1. Efeitos Adversos dos Inibidores Diretos da Renina	572
9.5. Associações de Fármacos Anti-hipertensivos	572
10. Hipertensão e Condições Clínicas Associadas	578
10.1. Diabetes Mellito (DM)	578
10.1.1. Objetivos do Tratamento	578
10.2. Síndrome Metabólica (SM)	578
10.3. Doença Arterial Coronária (DAC)	578
10.4. Hipertensão na Doença Renal Crônica (DRC)	579
10.4.1. Paciente em Tratamento Conservador – Metas e Tratamento	579
10.4.2. Pacientes em Terapia Renal Substitutiva (TRS): Metas e Tratamento	579
10.5. Insuficiência cardíaca (IC)	579
10.6. Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH) e Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI)	580
10.6.1. Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico	580
10.6.2. Acidente Vascular Encefálico Isquêmico	580
11. Hipertensão Arterial na Gestação	581
11.1. Epidemiologia	581
11.2. Classificação da Hipertensão Arterial na Gestação	581
11.3. Conceito e Critérios Diagnósticos	581
11.4. Predição e Prevenção de Pré-eclâmpsia	582
11.5. Tratamento não Medicamentoso	582
11.6. Conduta Expectante	582
11.7. Tratamento Medicamentoso	583
11.8 Risco Cardiovascular Futuro	583
12. Hipertensão Arterial na Criança e no Adolescente	586
12.1. Contexto Epidemiológico e Importância da Hipertensão em Pediatria	586
12.2. Definição e Etiologia	586
12.3. Diagnóstico	586
12.3.1. Métodos de Medida da PA	586
12.4. Anamnese	587
12.5. Exame Físico	587
12.6. Exames Complementares	587
12.7. Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA)	587
12.8. Aspectos terapêuticos	587
12.9. Terapêutica não Farmacológica	587
12.10. Terapêutica Farmacológica	588
12.11. Seguimento de Crianças e Adolescentes com HA	588
12.12. Crise Hipertensiva	588
13. Crise Hipertensiva	596
13.1. Definição	596
13.2. Classificação	596
13.3. Principais Aspectos Epidemiológicos, Fisiopatogênicos e Prognósticos	596
13.3.1. Epidemiologia	596
13.3.2. Fisiopatogenia	596
13.3.3. Prognóstico	596
13.4. Investigação Clínicolaboratorial Complementar	597
13.5. Tratamento Geral da Crise Hipertensiva	597
13.6. Emergências Hipertensivas em Situações Especiais	597
13.6.1. Encefalopatia Hipertensiva	597
13.7. Acidente Vascular Encefálico (AVE)	597
13.7.1. Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI)	597
13.7.2. Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH)	598
13.7.3. Síndromes Coronarianas Agudas	598
13.7.4. Edema Agudo de Pulmão (EAP)	598
13.7.4.1. Dissecção Aguda de Aorta	598
13.7.5. Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia	598
13.7.6. EH pelo Uso de Substâncias Ilícitas	598
13.7.7. Hipertensão Acelerada/Maligna	599
13.7.8. Hipertensão com Múltiplos Danos aos Órgãos-alvo	599
14. Hipertensão Arterial no Idoso	602
14.1. Introdução	602
14.2. Mecanismos Fisiopatológicos	602
14.3. Diagnóstico e Decisão Terapêutica	603
14.4. Tratamento	603
14.4.1. Tratamento Não Medicamentoso	603
14.4.2. Tratamento Farmacológico	604
14.5. Situações Especiais	604
14.5.1. Status Funcional e Fragilidade: Avaliação e Implicações	604
14.5.2. Declínio Cognitivo e Demência	604
14.5.3. Polifarmácia e Adesão	605
14.5.4. Desintensificação e Desprescrição	605
14.5.5. Hipotensão Ortostática e Pós-prandial	605
15. Hipertensão Arterial Secundária	607
15.1. Introdução	607
15.2. Causas Não Endócrinas	607
15.2.1. Doença Renal Crônica (DRC)	607
15.2.2. Hipertensão Renovascular (HARV)	607
15.3. Displasia Fibromuscular	608
15.3.1. Coarctação da Aorta	608
15.3.2. Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)	608
15.3.2.1. Conceito e Epidemiologia	608
15.3.2.2. Apresentação Clínica e Triagem da AOS no Contexto da HA	609
15.3.2.3. Impacto do Tratamento da AOS sobre a PA	609
15.3.2.4. Tratamento Anti-hipertensivo em Pacientes Hipertensos com AOS	609
15.4. Causas Endócrinas	609
15.4.1. Hiperaldosteronismo Primário (HP)	609
15.4.2. Feocromocitoma	610
15.4.3. Hipotireoidismo	610
15.4.4. Hipertireoidismo	610
15.4.5. Hiperparatireoidismo Primário	610
15.4.6. Síndrome de Cushing	611
15.4.7. Obesidade	611
15.4.8. Acromegalia	611
15.5. Causas Medicamentosas, Hormônios e Substâncias Exógenas	611
16. Hipertensão Arterial Resistente e Refratária	619
16.1. Definição e Classificação	619
16.2. Epidemiologia da Hipertensão Arterial Resistente	619
16.3. Fisiopatologia	619
16.4. Investigação Diagnóstica	619
16.5. Tratamento	620
16.5.1. Tratamento Não Farmacológico	620

16.5.2. Tratamento Farmacológico	620
16.5.3. Novos Tratamentos	620
17. Adesão ao Tratamento Anti-Hipertensivo	624
17.1. Introdução	624
17.2. Conceito de Adesão	624
17.3. Métodos de Avaliação da Adesão ao Tratamento	624
17.4. Fatores que Interferem na Adesão ao Tratamento	624
17.5. Estratégias para promover a adesão ao tratamento anti-hipertensivo	625
17.6. Conclusão	625
18. Perspectivas	627
18.1. Introdução	627
18.2. Definição, Epidemiologia e Prevenção Primária	627
18.3. Pressão Arterial e Dano Vascular	628
18.4. Biomarcadores Cardíacos	628
18.5. Diagnóstico e Classificação	628
18.6. Avaliação Complementar e Estratificação do Risco Cardiovascular	629
18.7. Metas e Tratamento	629
Referências	630

1. Definição, Epidemiologia e Prevenção Primária

1.1 Definição de Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) definida por níveis pressóricos, em que os benefícios do tratamento (não medicamentoso e/ou medicamentoso) superam os riscos. Trata-se de uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais (Figura 1.1), caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva. É aconselhável, quando possível, a validação de tais medidas por meio de avaliação da PA fora do consultório por meio da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), da Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) ou da Automedida da Pressão Arterial (AMPA) (ver Capítulo 3).

1.2. Impacto da Hipertensão Arterial nas Doenças Cardiovasculares

Por se tratar de condição frequentemente assintomática, a HA costuma evoluir com alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasos. Ela é o principal fator de risco modificável com associação independente, linear e contínua para doenças cardiovasculares (DCV), doença renal crônica (DRC) e morte prematura. Associa-se a fatores de risco metabólicos para as doenças dos sistemas cardiocirculatório e renal, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose, e diabetes melito (DM).¹⁻⁶

Além disso, apresenta impacto significativo nos custos médicos e socioeconômicos, decorrentes das complicações nos órgãos-alvo, fatais e não fatais, como: coração: doença

arterial coronária (DAC), insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial (FA) e morte súbita; cérebro: acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico (AVEI) ou hemorrágico (AVEH), demência; rins: DRC que pode evoluir para necessidade de terapia dialítica; e sistema arterial: doença arterial obstrutiva periférica (DAOP).³⁻⁶

1.3. Fatores de Risco para Hipertensão Arterial

1.3.1. Genética

Os fatores genéticos podem influenciar os níveis de PA entre 30-50%.⁷ No entanto, devido à ampla diversidade de genes, às variantes genéticas estudadas até o momento e à miscigenação em nosso país, não foram identificados dados uniformes com relação a tal fator. Mais detalhes sobre o componente genético da HA podem ser encontrados no Capítulo 3.

1.3.2. Idade

Com o envelhecimento, a PAS torna-se um problema mais significativo, resultante do enrijecimento progressivo e da perda de complacência das grandes artérias. Em torno de 65% dos indivíduos acima dos 60 anos apresentam HA, e deve-se considerar a transição epidemiológica que o Brasil vem sofrendo, com um número ainda maior de idosos (≥ 60 anos) nas próximas décadas, o que acarretará um incremento substancial da prevalência de HA e de suas complicações.^{7,8}

1.3.3. Sexo

Em faixas etárias mais jovens, a PA é mais elevada entre homens, mas a elevação pressórica por década se apresenta maior nas mulheres. Assim, na sexta década de vida, a PA entre as mulheres costuma ser mais elevada e a prevalência de HA, maior. Em ambos os sexos, a frequência de HA aumenta com a idade, alcançando 61,5% e 68,0% na faixa etária de 65 anos ou mais, em homens e mulheres, respectivamente.⁷

1.3.4. Etnia

A etnia é um fator de risco importante para a HA, mas condições socioeconômicas e de hábitos de vida parecem ser fatores mais relevantes para as diferenças na prevalência da HA do que a implicação étnica propriamente dita.^{7,8} Dados do Vigitel 2018 mostraram que, em nosso país, não houve uma diferença significativa entre negros e brancos no que diz respeito à prevalência de HA (24,9% versus 24,2%).⁹

1.3.5. Sobrepeso/Obesidade

Parece haver uma relação direta, contínua e quase linear entre o excesso de peso (sobrepeso/obesidade) e os níveis de PA.³⁻⁶ Apesar de décadas de evidências inequívocas de que a circunferência de cintura (CC) fornece informações independentes e aditivas ao índice de massa corpórea (IMC) para prever morbidade e risco de morte, tal medida

não é rotineiramente realizada na prática clínica. Recomenda-se que os profissionais de saúde sejam treinados para realizar adequadamente essa simples medida e considerá-la como um importante “sinal vital” na prática clínica.³⁻⁶

1.3.6. Ingestão de Sódio e Potássio

A ingestão elevada de sódio tem-se mostrado um fator de risco para a elevação da PA, e consequentemente, da maior prevalência de HA. A literatura científica mostra que a ingestão de sódio está associada a DCV e AVE, quando a ingestão média é superior a 2 g de sódio, o equivalente a 5 g de sal de cozinha.¹⁰ Estudos de medida de excreção de sódio mostraram que naqueles com ingestão elevada de sódio, a PAS foi 4,5 mmHg a 6,0 mmHg maior e a PAD 2,3 mmHg a 2,5 mmHg em comparação com os que ingeriam as quantidades recomendadas de sódio.¹¹

Cabe destacar, ainda, que o consumo excessivo de sódio é um dos principais fatores de risco modificáveis para a prevenção e o controle da HA e das DCV e que, em 2013, US\$ 102 milhões dos gastos do SUS com hospitalizações foram atribuíveis ao consumo excessivo de sódio.¹²

De maneira inversa, o aumento na ingestão de potássio reduz os níveis pressóricos. Deve ser salientado que o efeito da suplementação de potássio parece ser maior naqueles com ingestão elevada de sódio e entre os indivíduos da raça negra. A ingestão média de sal no Brasil é de 9,3 g/dia (9,63 g/dia para homens e 9,08 g/dia para mulheres), enquanto a de potássio é de 2,7 g/dia para homens e 2,1 g/dia para mulheres.^{12,13}

1.3.7. Sedentarismo

Há uma associação direta entre sedentarismo, elevação da PA e da HA.³⁻⁶ Chama a atenção que, em 2018, globalmente, a falta de atividade física (menos de 150 minutos de atividade física por semana ou 75 minutos de atividade vigorosa por semana) era de 27,5%, com maior prevalência entre as mulheres (31,7%) do que nos homens (23,4%).¹⁴

No Brasil, o inquérito telefônico Vigitel de 2019 identificou que 44,8% dos adultos não alcançaram um nível suficiente de prática de atividade física, sendo esse percentual maior entre mulheres (52,2%) do que entre homens (36,1%).⁹

1.3.8. Álcool

O impacto da ingestão de álcool foi avaliado em diversos estudos epidemiológicos. Há maior prevalência de HA ou elevação dos níveis pressóricos naqueles que ingeriam seis ou mais doses ao dia, o equivalente a 30 g de álcool/dia = 1 garrafa de cerveja (5% de álcool, 600 mL); = 2 taças de vinho (12% de álcool, 250 mL); = 1 dose (42% de álcool, 60 mL) de destilados (uísque, vodka, aguardente). Esse limite deve ser reduzido à metade para homens de baixo peso e mulheres.^{15,16}

1.3.9. Fatores Socioeconômicos

Entre os fatores socioeconômicos, podemos destacar menor escolaridade e condições de habitação inadequadas, além da baixa renda familiar, como fatores de risco significativo para HA.^{17,18}

1.3.10. Outros Fatores de Risco Relacionados com a Elevação da PA

Além dos fatores clássicos mencionados, é importante destacar que algumas medicações, muitas vezes adquiridas sem prescrição médica, e drogas ilícitas têm potencial de promover elevação da PA ou dificultar seu controle. Esse tópico será abordado em mais detalhes no Capítulo 15. Entre eles, estão: os inibidores da monoaminaoxidase e os simpatomiméticos, como descongestionantes nasais (fenilefrina), antidepressivos tricíclicos (imipramina e outros), hormônios tireoidianos, contraceptivos orais, anti-inflamatórios não esteroides, carbexonolona e liquorice, glicocorticoides, ciclosporina, eritropoietina, drogas ilícitas (cocaína, *cannabis sativa*, anfetamina e 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA)).^{5,19}

1.3.11. Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

Há clara evidência que sustenta a relação entre a AOS e a HA e o aumento do risco para HA resistente (ver também no Capítulo 15). Os graus leve, moderado e grave da AOS mantêm uma relação dose-resposta com a HA. Existe uma associação mais forte de caucasianos e pacientes do sexo masculino à AOS.^{3-6,20}

1.3.12. Dados Epidemiológicos Globais

As DCV são a principal causa de morte, hospitalizações e atendimentos ambulatoriais em todo o mundo, inclusive em países em desenvolvimento como o Brasil.²¹ Em 2017, dados completos e revisados do Datasus mostraram a ocorrência de 1.312.663 óbitos no total, com um percentual de 27,3% para as DCV.²² A HA estava associada em 45% destas mortes cardíacas: DAC e IC e de 51,0% das mortes por doença cerebrovascular (DCbV) e um percentual muito pequeno de mortes diretamente relacionadas com a HA (13,0%). Vale ressaltar que a HA mata mais por suas lesões nos órgãos-alvo.²³ (Figura 1.2).

No ano de 2017, dados da Carga Global das Doenças (GBD) indicaram que as DCV foram responsáveis por 28,8 % do total de mortes entre as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). O estudo GBD revelou que, em 2017, ocorreram quase 18 milhões de mortes por causas CV (31,8% do total de mortes), representando 20,6% do total de anos de vida perdidos (YLL) e 14,7% do total de DALYs (anos de vida ajustados para a incapacidade ou, em outras palavras, anos perdidos de vida saudável).^{18,21}

Ainda, segundo o GBD, observou-se que a elevação da PAS foi o principal fator de risco, responsável por 10,4 milhões de mortes e 218 milhões de DALYs.²¹ Foi também responsável por cerca de 40,0% das mortes em portadores de DM, 14,0% da mortalidade materno-fetal na gravidez e 14,7% do total de DALYs para a DRC.²⁴⁻²⁶

Globalmente, em 2010, a prevalência de HA ($\geq 140/90$ mmHg e/ou em uso de medicação anti-hipertensiva) foi de 31,0%, sendo maior entre homens (31,9%) do que entre as mulheres (30,1%).^{17,18}

Um estudo de tendência mundial da PA entre 1975-2015, que avaliou 19,1 milhões de adultos, mostrou que em 2015 o número estimado de adultos com HA era de 1,13 bilhões,

sendo 597 milhões de homens e 529 milhões de mulheres, indicando um aumento de 90% no número de pessoas com HA, principalmente nos países de baixa e média rendas.^{17,18} O estudo mostrou que a prevalência de HA diminuiu nos países de alta renda e em alguns de média, enquanto nos países de baixa renda aumentou ou se manteve constante. Os fatores implicados nesse incremento seriam o envelhecimento da população e a maior exposição aos outros fatores de risco, como ingestão elevada de sódio e baixa de potássio, além do sedentarismo.^{17,18}

1.4. Prevalência de Hipertensão Arterial no Brasil

Os dados de prevalência no país tendem a variar de acordo com a metodologia e a casuística utilizadas. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, 21,4% (IC 95% 20,8-22,0) dos adultos brasileiros autorrelataram HA, enquanto, considerando as medidas de PA aferidas e uso de medicação anti-hipertensiva, o percentual de adultos com PA maior ou igual que 140 por 90 mmHg chegou a 32,3% (IC 95% 31,7-33,0). Detectou-se que a prevalência de HA foi maior entre homens, além de, como esperado, aumentar com a idade por todos os critérios, chegando a 71,7% para os indivíduos acima de 70 anos (Tabela 1.1 e Figura 1.3).²⁷

Em 2017, ocorreu um total de 1.312.663 óbitos, com um percentual de 27,3% para as DCV. Essas doenças representaram 22,6% das mortes prematuras no Brasil (entre 30 e 69 anos de idade). No período de uma década (2008 a 2017), foram estimadas 667.184 mortes atribuíveis à HA no Brasil.²¹⁻²³

Com relação à tendência do coeficiente de mortalidade por 100.000 habitantes de 2000 a 2018, podemos observar um leve aumento no IAM e um importante aumento da HA relatada de forma direta, com incrementos, respectivamente, de 25% e 128%.²³

Quanto à morbidade, podemos observar no período dos últimos dez anos uma tendência de estabilidade das internações (Sistema de Internações Hospitalares do Datasus) por todas as causas e pelas DCV corrigido por habitantes (Figura 1.3).^{5,23} Em termos de custos ao SUS, a HA tem custos atribuíveis maiores do que os da obesidade e do DM. Em 2018, estimaram-se gastos de US\$ 523,7 milhões no SUS, com hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos.²⁸

Ao longo da última década, 77% dos custos com hospitalizações no SUS com DAC são representados por DCV associadas à HA e aumentaram 32%, em reais, de 2010 a 2019, passando de R\$ 1,6 bilhão para R\$ 2,2 bilhões no período.^{28,29}

1.5. Prevenção Primária

1.5.1. Introdução

A HA tem alta prevalência e é um dos principais fatores de risco para as DCV e renais, apresentando determinantes genéticos, ambientais e sociais combinados. Mostra-se de fácil diagnóstico e seu tratamento é eficaz utilizando-se um arsenal terapêutico diversificado, bastante eficiente e com

poucos efeitos adversos. Mesmo assim, seu controle em todo o mundo é pífio, porque se trata de doença frequentemente assintomática, o que dificulta a adesão aos cuidados.

A equação final torna o desafio do tratamento muito elevado, e a prevenção continua a ser a melhor opção em termos de custo-benefício. A abordagem adequada dos fatores de risco para o desenvolvimento da HA deve ser o grande foco do SUS. Nesse quesito, há vários pontos que merecem destaque. Muitos se confundem ou se somam ao tratamento não medicamentoso (Quadro 1.1), descrito detalhadamente no Capítulo 8.^{3,5,6,30,31}

1.5.2. Controle do Peso (GR: I; NE: A)

A obesidade geral e a obesidade abdominal foram associadas ao aumento do risco de HA. Por outro lado, a diminuição do peso promove a diminuição da PA tanto em indivíduos normotensos quanto em hipertensos.^{3,5,6} Ser “o mais magro possível” dentro da faixa da normalidade do IMC pode ser a melhor sugestão com relação à prevenção primária da HA.^{3,5,6, 32-36}

1.5.3. Dieta Saudável (GR: I; NE: A)

Há várias propostas de dietas para a prevenção da HA, que também favorecem o controle dos hipertensos e contribuem para a saúde como um todo.^{5,37} Tem destaque, nesse sentido, a dieta DASH e suas variantes (baixa quantidade de gordura, mediterrânea, vegetariana/vegana, nórdica, baixo teor de carboidratos etc.). Os benefícios são ainda maiores quando ocorre em conjunto a redução de ingestão de sódio.^{5,37-40}

Todos os documentos sobre o assunto indicam a alimentação com consumo parcimonioso de frutas, verduras, legumes, cereais, leite e derivados, além de indicarem menor quantidade de gordura e sal.³⁷⁻⁴¹ Uma metanálise que comparou algumas variedades dessas dietas com a dieta padrão mostrou maior redução da PAS (-9,73 a -2,32 mmHg) e PAD (-4,85 a -1,27 mmHg) no grupo com dietas adequadas.³⁹ Devem ser levados em conta os aspectos socioeconômicos e culturais para que ocorra adesão a determinado tipo de recomendação alimentar.^{3,5,6,37}

1.5.4. Sódio (GR: I; NE: A)

O consumo excessivo de sódio é um dos principais fatores de risco modificáveis para a prevenção e o controle da HA e das DCV.²⁹ A restrição de sódio mostrou ter um efeito redutor da PA em muitos estudos. Uma metanálise apontou que uma redução de 1,75 g de sódio por dia (4,4 g de sal/dia) está associada a uma redução média de 4,2 e 2,1 mmHg na PAS e na PAD, respectivamente. O efeito redutor na PA com a restrição de sódio é maior em negros, idosos, diabéticos, naqueles que apresentam síndrome metabólica (SM) e na DRC.³⁷

Recomenda-se que a ingestão de sódio seja limitada a aproximadamente 2 g/dia (equivalente a cerca de 5 g de sal por dia) na população em geral.³⁻⁶ A redução eficaz do sal não é fácil e, muitas vezes, há pouca valorização de quais alimentos contêm altos níveis de sal. Convém recomendações para se ter muito cuidado com a quantidade de sal adicionado e com os alimentos com alto teor de sal (produtos industrializados e processados).³⁻⁶

A redução no consumo de sal na população brasileira continua sendo prioridade de saúde pública, mas requer um esforço combinado entre indústria de alimentos, governos nas diferentes esferas e público em geral, já que 80% do consumo de sal envolve aquele contido nos alimentos processados.^{3-6,10,12,40} O consumo adequado de frutas e vegetais potencializa o efeito benéfico da dieta com baixo teor de sódio sobre a PA. Os substitutos do sal contendo cloreto de potássio e menos cloreto de sódio (30% a 50%) são úteis para reduzir a ingestão de sódio e aumentar a de potássio, apesar de limitações em seu uso.⁴²

1.5.5. Potássio (GR: I; NE: A)

A relação entre o aumento da suplementação de potássio e a diminuição da HA está relativamente bem compreendida.⁴³ A suplementação de potássio constitui-se em uma alternativa segura, sem importantes efeitos adversos, com impacto modesto, mas significativo, na PA e pode ser recomendada para a prevenção do aparecimento da HA.⁴³⁻⁴⁷ Uma ingestão adequada de potássio, na ordem de 90 a 120 mEq/dia, pode acarretar uma diminuição de 5,3 mmHg na PAS e 3,1 mmHg na PAD.⁴⁵ Sua ingestão pode ser aumentada pela escolha de alimentos pobres em sódio e ricos em potássio, como feijões, ervilha, vegetais de cor verde-escura, banana, melão, cenoura, beterraba, frutas secas, tomate, batata-inglesa e laranja.³

1.5.6. Atividade Física (GR: I; NE: A)

O sedentarismo é um dos dez principais fatores de risco para a mortalidade global, causando cerca de 3,2 milhões de mortes a cada ano.^{48,49} Uma metanálise com 93 artigos e 5.223 indivíduos indicou que o treinamento aeróbico, resistido dinâmico e resistido isométrico reduz a PAS/PAD em repouso em 3,5/2,5, 1,8/3,2 e 10,9/6,2 mmHg, respectivamente, em populações gerais.⁵⁰⁻⁵²

Todos os adultos devem ser aconselhados a praticar pelo menos 150 min/semana de atividades físicas moderadas ou 75 min/semana de vigorosas. Os exercícios aeróbicos (caminhada, corrida, ciclismo ou natação) podem ser praticados por 30 minutos em 5 a 7 dias por semana. A realização de exercícios resistidos em 2 a 3 dias por semana também pode ser recomendada.^{50,52} Para um benefício adicional, em adultos saudáveis, recomenda-se um aumento gradual da atividade física para 300 minutos por semana de intensidade moderada ou 150 minutos por semana de atividade física vigorosa, ou uma combinação equivalente de ambos, idealmente com exercício diário supervisionado.⁵⁵

1.5.7. Álcool (GR: IIA; NE: B)

Estima-se que o consumo excessivo de álcool seja responsável por cerca de 10-30% dos casos de HA e por aproximadamente 6% da mortalidade de todas as causas no mundo.^{3-6,15,56-59} Para os consumidores de álcool, a ingestão de bebida alcoólica deve ser limitada a 30 g de álcool/dia = 1 garrafa de cerveja (5% de álcool, 600 mL); = 2 taças de vinho (12% de álcool, 250 mL); = 1 dose (42% de álcool, 60 mL) de destilados (uísque, vodca, aguardente). Esse limite deve ser reduzido à metade para homens de baixo peso, mulheres

e indivíduos com sobrepeso e/ou triglicerídeos elevados. Indivíduos abstêmios não devem ser induzidos a beber.^{3-6,15}

1.5.8. Fatores Psicossociais (GR: IIB; NE: B)

O controle do estresse emocional, por diversas técnicas existentes, pode contribuir para a prevenção da HA, carecendo ainda de mais estudos robustos nesse sentido.^{3-6,60} O treino desse controle resulta em: redução da reatividade CV e redução da PA e de sua variabilidade.⁶¹⁻⁶³

1.5.9. Suplementos Alimentares (GR: I a III; NE: A e B)

Os efeitos de redução da PA de suplementos alimentares são, em geral, discretos e heterogêneos.⁵⁸⁻⁶⁸ As substâncias cuja suplementação tem alguma evidência de discreta redução da PA são: vitamina C, peptídeos bioativos derivados de alimentos, alho, fibras dietéticas, linhaça, chocolate amargo (cacau), soja, nitratos orgânicos e ômega 3.^{38,47,69} As suplementações de magnésio, vitaminas combinadas, chá e coenzima Q10 não demonstraram redução significativa da PA.^{64,65,70}

1.5.10. Tabagismo (GR: I; NE: A)

Independentemente de seu efeito sobre a PA, abordar este tema mostra-se muito importante, porque o fumo é o único fator de risco totalmente evitável de doença e morte cardiovasculares, e seu enfrentamento precisa ser feito.^{3-6,71-75} As estratégias recomendadas pela OMS para o controle do tabagismo seriam do ponto de vista de prevenção: evitar que o jovem experimente cigarro, pois, ao fazê-lo, terá probabilidade superior a 50% de tornar-se dependente, e aplicar a lei antifumo no país, particularmente a proibição de comercialização de produtos de tabaco para menores de idade, além de outras ações dirigidas a esse público.⁷² O combate ao tabagismo é difícil, pelas dependências química e psíquica que causa, mas os benefícios da cessação na mortalidade CV já ocorrem a curto prazo.^{71,73-75}

O rigor no combate e no controle, a orientação contínua e o apoio psicoemocional incondicional ao tabagista, com a eventual prescrição de medicamentos, têm-se mostrado a abordagem mais eficaz.⁷³ É também importante a proteção contra a exposição ao fumo passivo que também implica maior risco.⁷⁴

1.5.11. Espiritualidade (GR: I; NE: B)

Dentro de um conceito de espiritualidade (E) que transcende religiosidade (R), mas que significa um conjunto de valores morais, emocionais, de comportamento e atitudes com relação ao mundo, temos evidências crescentes de seus benefícios em termos de risco CV, mortalidade e, particularmente, controle pressórico.⁷⁶

O estudo de coorte *Black Women's Health Study* mostrou que as mulheres que lidavam com as situações de estresse (*coping*), usando a espiritualidade e a religiosidade, tinham um risco menor de desenvolver HA no seguimento de 10 anos (razão da taxa de incidência = 0,87; IC 95% 0,75-1,00), e essa associação era mais forte naquelas que relatavam maior nível de estresse. A pesquisa indicou que

as situações de R/E contribuem com uma modulação mais suave de situações da vida cotidiana e trazem benefícios no controle da PA.⁷⁷

1.6. Estratégias para a Implementação de Medidas Preventivas

As mudanças no estilo de vida (MEV) são de difícil implementação, e a sociedade como um todo deve participar deste esforço. São importantes programas contínuos de educação em saúde dirigidos a alunos de escolas profissionalizantes; alunos de primeiro e segundo graus; equipes de instituições; empresas; e comunidade. As ações de conscientização são estratégias importantes, por meio de mídia; campanhas temáticas periódicas

(Dias Municipal, Estadual e/ou Nacional de Prevenção e Combate à HA – lei federal 10.439 de 30/04/2002, Semana da HA, *May Measurement Month* da *International Society of Hypertension* etc.); e ações adicionais: incorporação das ações de prevenção, detecção e controle da HA nos programas de atenção primária à saúde, incluindo crianças e adolescentes e, particularmente, programas de saúde escolar; implementação de programas de assistência multiprofissional; fortalecimento de normas governamentais para reduzir o conteúdo de sódio e gorduras saturadas dos alimentos industrializados; aperfeiçoamento na rotulagem do conteúdo nutricional dos alimentos; e monitorização das ações de prevenção e controle da HA e seus resultados por meio de eficientes indicadores de saúde.³⁻⁶

Mensagens principais

Os números que definem a hipertensão arterial são arbitrários, mas se caracterizam como valores em que os benefícios do tratamento (não medicamentoso e/ou medicamentoso) superam os riscos.

A HA é uma condição multifatorial (genética, meio ambiente, hábitos de vida e fatores socioeconômicos).

A HA é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e renais.

A HA tem alta prevalência, é de fácil diagnóstico e possui tratamento adequado, mas é de difícil controle pela baixa adesão.

A prevenção da HA é custo-efetiva e o melhor caminho para a diminuição da morbimortalidade cardiovascular.

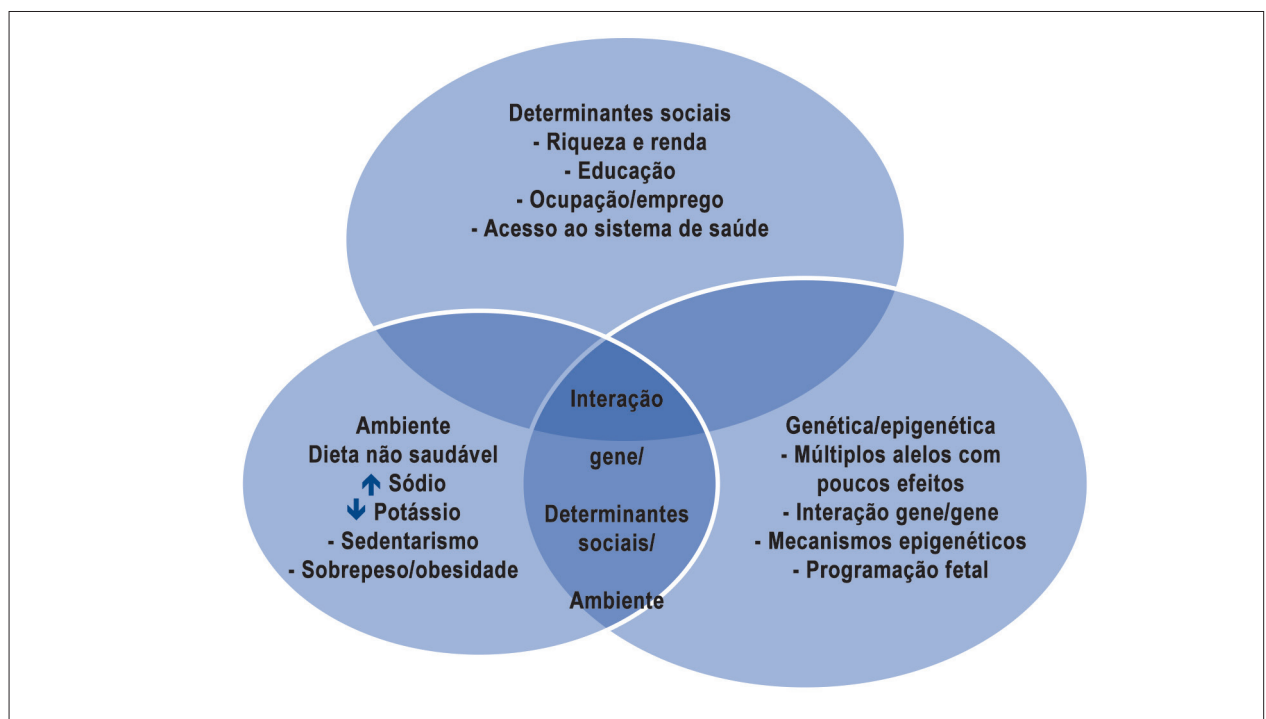


Figura 1.1 – Carey et al. 2008.⁶

Determinantes genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais interagem para elevar a PA em hipertensos e na população em geral. ↑ aumentado; ↓ diminuído.

Fonte: Carey et al. 2008.⁶

Tabela 1.1 – Prevalência de hipertensão arterial e intervalo de confiança 95% de acordo com três critérios utilizados

	HA autorreferida (Vigitel)	PA medida $\geq 140/90$ mmHg (PNS, 2013)	PA medida $\geq 140/90$ mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva (PNS, 2013)
Total	21,4% (20,8-22,0)	22,8% (22,1-23,4)	32,3% (31,7-33,0)
Sexo masculino	18,3 (17,5-19,1)	25,8(24,8-26,7)	33,0 (32,1-34,0)
Sexo feminino	24,2 (23,4-24,9)	20,0 (19,3-20,8)	31,7 (30,9-32,5)

HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial. Fonte: Nilson et al. 2020.²⁹

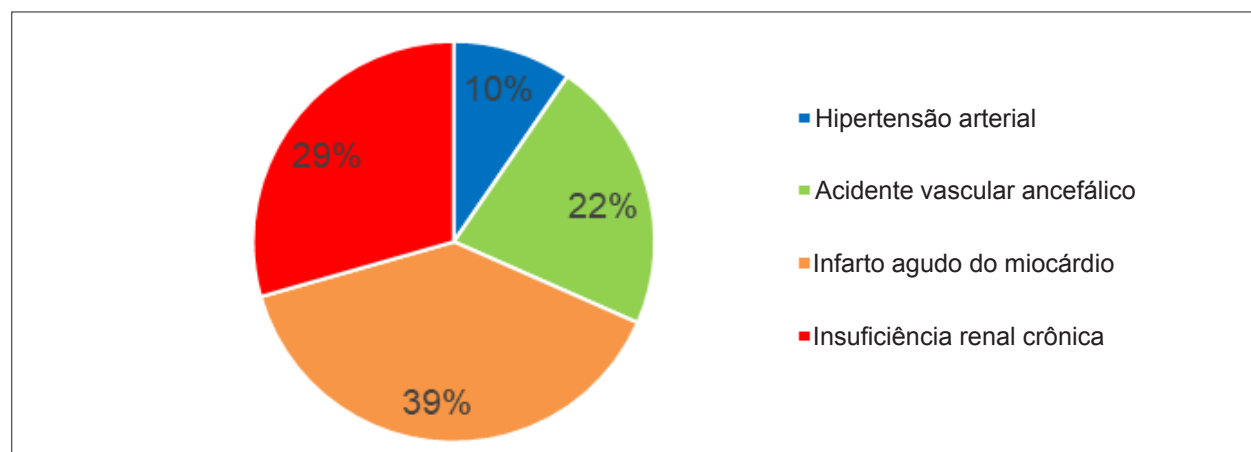


Figura 1.2 – Percentual de óbitos por hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e insuficiência renal crônica (Brasil, 2000).
Fonte: Adaptado de Datasus/MS/SVS/CGIAE 2017.²³

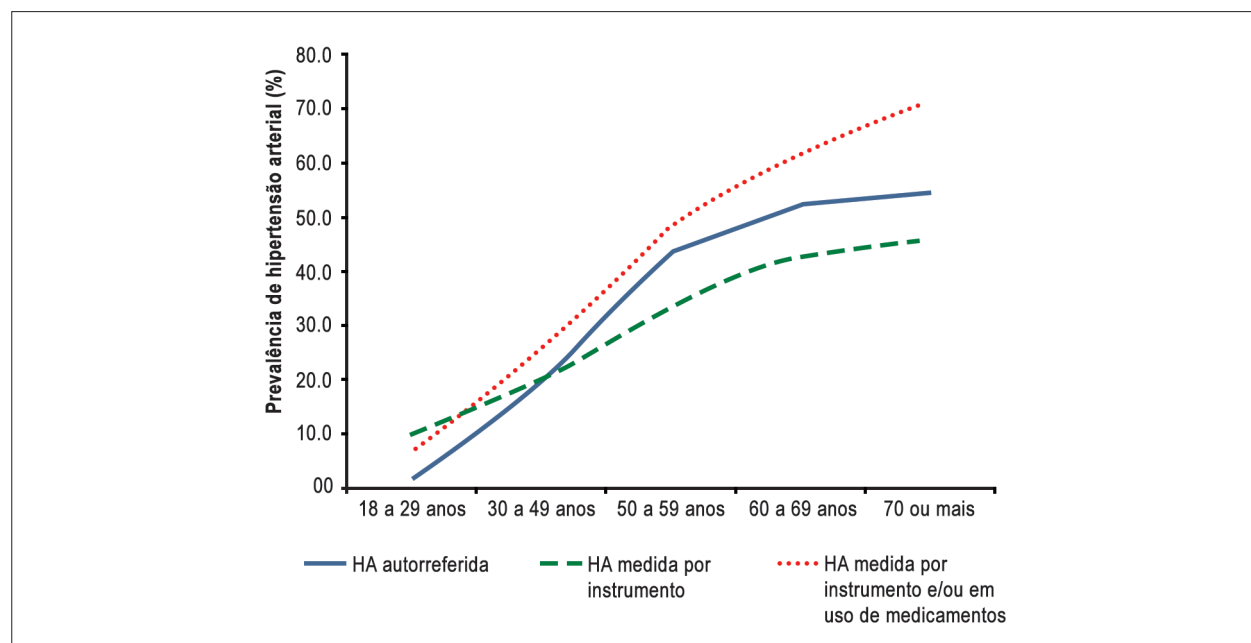


Figura 1.3 – Prevalência populacional de hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, em adultos com 18 anos de idade ou superior, ambos os sexos, por faixa etária (Brasil, 2013).
Fonte: Nilson et al., 2020.²⁹

Quadro 1.1 – Principais intervenções que previnem hipertensão arterial

Modalidade	Intervenção NF	Dose	Diferença de PAS obtida
Controle do Peso	Peso/gordura corpórea	Alcançar peso ideal. Esperada diminuição de 1mmHg por cada quilo de peso perdido	- 2/3 mmHg
Dieta saudável	Dieta tipo DASH	Dieta rica em frutas, vegetais, grãos e baixo teor de gordura. Redução de gordura saturada e trans	- 3 mmHg
Redução da ingestão de sódio	Sódio na dieta	Ideal < 2 g ou pelo menos redução de 1,0 g/dia	- 2/3 mmHg
Aumento da ingestão de potássio	Potássio na dieta	3,5 a 5,0 g/dia em dieta rica em potássio	- 2 mmHg
Atividade física	Aeróbia	150 min/semana	-5/7 mmHg
	De resistência dinâmica	8 a 10 exercícios para os principais grupos musculares, 1 a 3 séries, 50 a 80% de 1 RM	
	De resistência isométrica	Exercício de handgrip (preensão de mão) unilateral ou 1 perna, 4 séries, 2 min de contração isométrica, 30% da contração voluntária máximo (CVM), 2-3 min de pausa entre as séries	-4/5 mmHg
Ingestão de álcool	Consumo de álcool	Para quem usa álcool Homens ≤ 2 drinques Mulheres ≤ 1 drinque	-4/5 mmHg

NF: não farmacológica; PAS: pressão arterial sistólica; RM: repetição máxima; mmHg: milímetros de mercúrio. Fonte: Adaptado de Carey et al., 2018.⁶

2. Pressão Arterial e Dano Vascular

2.1. Introdução

Valores de pressão arterial (PA) elevados têm sido tradicionalmente associados ao risco para cardiopatia isquêmica, acidente vascular encefálico (AVE), doença renal crônica (DRC) e mortalidade precoce. Uma clássica metanálise de 61 estudos observacionais, com seguimento de 12,7 milhões de pessoas-ano e registro de 56.000 mortes por doença arterial coronária (DAC) ou AVE, produziu uma sólida evidência observacional.⁷⁸ Essa metanálise demonstrou que o risco inicia-se com valores de PA tão baixos quanto 115 mmHg de PA sistólica (PAS) ou 75 mmHg de PA diastólica (PAD), dobrando a cada 20 mmHg de elevação da PAS ou 10 mmHg de PAD. Apesar da consistência das evidências observacionais, não houve incorporação desses achados na definição do diagnóstico de hipertensão arterial (HA), que permanece há muitos anos em 140/90 mmHg.

Dessa forma, os pacientes continuam sendo classificados como hipertensos com níveis de PA acima de 140/90 mmHg, e indivíduos com PAS entre 120 a 139 mmHg e PAD entre 80 a 89 mmHg são classificados como portadores de PA normal ou pré-hipertensos, sendo que tais pessoas apresentam risco cardiovascular mais elevado em comparação com a PA ótima ou normal. O impacto da pré-hipertensão (sistólica entre 130-139 mmHg e diastólica entre 85-89 mmHg) sobre o risco vascular foi descrito em 2001 por Vasan et al.,⁷⁹ que analisaram 6.859 participantes do estudo de Framingham. Neste estudo, os autores encontraram um aumento no risco absoluto para eventos cardiovasculares (CV). Vários outros estudos foram publicados a partir daí, analisando-se também pacientes considerados como níveis mais baixos (sistólica entre 120-139 e diastólica 80-89 mmHg), como no estudo de Hisayama, de Fukuhara et al.,⁸⁰ que também encontraram um aumento no risco de doenças CV.

Diversos outros estudos foram publicados desde o estudo inicial de Vasan et al., o que levou a uma metanálise publicada em 2019 por Han et al.,⁸¹ analisando 47 estudos, em uma população de 491.666 indivíduos. Nessa metanálise, após o controle dos múltiplos fatores de risco CV, a pré-hipertensão aumentou em 40% o risco total de doenças, sendo que 12,09% das doenças CV; 13,26% das doenças coronarianas; 24,60% dos infartos do miocárdio (IAM); e 19,15% dos AVE poderiam ser prevenidos com seu controle efetivo.

Diante disso, os pré-hipertensos, mesmo ainda considerados como não hipertensos, deveriam ser melhor avaliados e estratificados. Alguns exames complementares não invasivos são capazes de avaliar o impacto da PA sobre o vaso, analisando o dano vascular precoce, não apenas em populações de hipertensos, mas também em pré-hipertensos,⁸² como a dilatação mediada pelo fluxo (DMF), que verifica a função endotelial, e a velocidade de onda de pulso (VOP) e o índice tornozelo-braquial (ITB) que conferem a camada média arterial. Este capítulo tem por objetivo demonstrar o impacto do aumento da PA no risco CV, na disfunção endotelial (dano camada endotelial vascular) e na rigidez arterial (dano camada média vascular) antes mesmo do diagnóstico de HA.

2.2. Pressão Arterial, Desfechos Clínicos e Dano Cardiovascular

Na metanálise de Law et al.,⁸³ a redução de PAS em 10 mmHg em ensaios clínicos randomizados promoveu a prevenção de IAM e AVE na proporção estimada por estudos observacionais para aquela elevação da PA. O mesmo ocorreu em uma metanálise mais recente.⁸⁴ Nesse estudo, a redução de risco relativo para eventos CV em ensaios em que os participantes foram tratados para meta de PAS entre 120 e 124 mmHg, em comparação com mais de 160 mmHg, foi de 64%, o que é próximo à redução de risco de 75% para uma redução estimada de 40 mmHg de PAS na metanálise realizada pela *Prospective Studies Collaboration*.⁷⁸ Outras metanálises têm convergido quanto a esses achados, com destaque para a maior delas, com mais de 600.000 participantes de ensaios clínicos analisados.⁸⁵ O ensaio clínico SPRINT acrescentou evidência maior aos estudos anteriormente comentados.⁸⁶ Pacientes randomizados para uma meta de PAS < 120 mmHg (tratamento intensivo) tiveram uma redução de 25% na incidência de DCV, em comparação com aqueles randomizados para PA-alvo inferior a 140 mmHg. Houve redução de 43% na mortalidade por DCV e 27% na mortalidade por todas as causas. Demonstrou-se um benefício similar em um subgrupo de participantes com 75 anos ou mais na linha de base, incluindo aqueles com fragilidade⁸⁷ (GR: I NE: A).

Mais recentemente, foram publicados diversos estudos de coorte, muitos com grandes amostras. Eles demonstraram que a elevação da PA propicia riscos similares aos demonstrados para DAC e AVE para a incidência de outros desfechos CV. Entre eles, incluem-se insuficiência cardíaca (IC), com e sem fração de ejeção (FE) preservada,⁸⁸ fibrilação atrial,⁸⁹ cardiopatias valvares,^{90,91} doença arterial periférica,⁹² doença renal crônica (DRC),^{93,94} demência^{95,96} e doença de Alzheimer.⁹⁷ Provavelmente, diabetes melito,⁹⁸ disfunção erétil⁹⁹ e degeneração macular da senilidade¹⁰⁰ decorrem de elevações sustentadas da PA. Essas consequências exteriorizam-se, em geral, depois de muitos anos de exposição aos níveis pressóricos elevados, geralmente em valores que anteriormente não eram associados a risco CV.¹⁰¹ As consequências da elevação da PA podem ser classificadas em precoces e tardias e englobam a maioria das DCV (Quadro 2.1). A teoria de que a DCV decorre, predominantemente, de desvio à direita da distribuição da PA de toda humanidade foi recentemente proposta.¹⁰²

Existem poucas evidências experimentais que demonstram a prevenção de longo prazo da PA elevada. A realização de ensaios clínicos para demonstrar a efetividade de intervenções ainda na fase inicial de elevação da PA e a consequente redução de desfechos é um projeto desafiador, pois exigiria longos períodos de intervenção. Apesar dessa limitação, demonstrou-se, no estudo SPRINT-Mind, que a estratégia de reduzir a PAS a valores inferiores a 120 mmHg associou-se à redução da incidência de desfecho composto por déficit cognitivo leve e demência¹⁰³ e de estigmas de Alzheimer na ressonância magnética.¹⁰⁴

À demonstração dos riscos da elevação da PA para a ocorrência de desfechos clínicos, adicionaram-se evidências dos danos vasculares e cardíacos pré-clínicos em valores de PA inferiores aos tradicionalmente utilizados para o diagnóstico

de HA. Consequências cardíacas decorrentes dos níveis tensionais discretamente elevados, categorizadas como pré-hipertensão, foram demonstradas.^{105,106} O estudo PREVER revelou que, nesses casos, a redução da PA leva à redução da massa ventricular estimada por eletrocardiograma,¹⁰⁷ além de reduzir em quase 50% a incidência de HA.

Estimativas de risco atribuível à elevação da PA para a incidência das doenças listadas (Quadro 2.1) têm aumentado progressivamente em anos recentes, com a inclusão de valores mais baixos de PA nos modelos matemáticos. As mais conservadoras atribuem 49% dos infartos e 62% dos AVE à PA superior a 115/75 mmHg.¹⁰⁸

Muitas justificativas são aventadas para explicar sobrevidas centenárias. Curiosamente, mesmo em publicações em que se demonstra que HA e eventos CV ocorrem tardiamente nesses indivíduos,¹⁰⁹ não se atribuiu nexo causal entre aquelas condições. À luz do apresentado nesse capítulo, é natural deduzir que o envelhecimento vascular não é inexorável.¹⁰² Assim, deduz-se que o fundamental para longas existências provavelmente consiste na manutenção de PA em valores realmente normais. Recentemente, demonstrou-se em um seguimento de 14 anos de participantes do estudo MESA¹¹⁰ (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), livres de outros fatores de risco CV, que a PAS superior a 100 mmHg aumentou o risco de eventos CV em três vezes, em comparação com os integrantes com PAS entre 90 e 99 mmHg.

O conjunto de evidências nos permite supor que, futuramente, os valores de referência para o diagnóstico de HA, assim como para as metas terapêuticas, possam ser modificados para níveis mais próximos do que consideramos como PA ótima ou normal. Entretanto, para que isso ocorra, ainda necessitamos de evidências mais sólidas e robustas.

2.3. Pressão Arterial, Inflamação e Disfunção Endotelial

A HA e suas complicações são mediadas por diversos mecanismos cujo traço comum é a disfunção endotelial, caracterizada pela baixa disponibilidade de óxido nítrico (NO) e pelo consequente desequilíbrio local entre fatores de relaxamento e constrição de arteríolas.¹¹¹ A disfunção endotelial decorre do desequilíbrio entre a produção de NO pela sintase endotelial (eNOS) ou a transformação do NO no radical livre peroxinitrito (NOO⁻).¹¹² Nesse caso, a vasodilatação mediada por vários peptídeos, incluindo a bradicinina e angiotensina 1-7, é prejudicada, o que leva ao aumento da resistência vascular periférica e à alteração da permeabilidade endotelial. A instalação de um estado inflamatório crônico em pacientes com HA, pelo aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (como moléculas de adesão leucocitária, endotelina-1, angiotensina II), reduz a expressão da eNOS,¹¹³⁻¹¹⁵ enquanto o aumento do estresse oxidativo acelera a degradação do NO. A baixa disponibilidade local de NO aumenta o tônus do músculo liso vascular, induz a proliferação de células musculares lisas da camada média e aumenta a permeabilidade do endotélio. Isso facilita a passagem das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) para o espaço subendotelial, que parece ser o evento inicial no desenvolvimento da aterosclerose. Dessa forma, a disfunção endotelial estaria na raiz de duas doenças crônicas

que geralmente caminham juntas: a HA e a aterosclerose. Portanto, a identificação do grau de disfunção endotelial seria importante para a avaliação do curso clínico da HA. A nível bioquímico, a proteína C-reativa (PCR) ultrasensível parece ser o marcador mais adequado, e disponível clinicamente, para avaliar a disfunção endotelial.

Atualmente, a técnica mais utilizada em pesquisa clínica para a análise da função endotelial *in vivo* é a DMF medida na artéria braquial.¹¹⁶⁻¹¹⁹ É um método não invasivo feito com ultrassonografia que se correlaciona com a função endotelial das coronárias^{120,121} e prediz, de modo independente, a doença CV.^{121,123} No entanto, sua disponibilidade é reservada. A dilatação dependente do endotélio ocorre pelo relaxamento da artéria braquial em resposta ao aumento do estresse de cisalhamento e da liberação local de NO.¹¹⁹ A associação entre DMF e prognóstico CV é que ela reflete a biodisponibilidade do NO.¹²⁴ A DMF pode melhorar o poder preditivo do risco calculado pelos fatores de risco tradicionais, incluindo hipertensos jovens.^{119,123} A opção por anti-hipertensivos que aumentam a biodisponibilidade do NO e estatinas pode representar uma opção interessante para o manejo clínico,^{5,37,125} visando a melhorar ou preservar a função endotelial tanto de pacientes assintomáticos quanto naqueles com DAC estabelecida.

2.4. Pressão Arterial e Rigidez Arterial

A avaliação do dano vascular presente na HA tem sido cada vez mais incorporada na prática clínica. Tais danos envolvem alterações da microvasculatura, aterosclerose, aumento da rigidez arterial e disfunção endotelial.¹²⁶ No que diz respeito à rigidez arterial, esta provavelmente tem um componente genético,¹²⁷ mas também temos dois outros importantes determinantes: a idade e os níveis da PA.¹²⁸

A idade tem maior impacto nas artérias proximais (centrais), predominantemente elásticas, do que nas artérias periféricas, predominantemente musculares. As artérias centrais tornam-se mais rígidas com a idade, enquanto as musculares sofrem menos alterações. Com a idade, observamos fragmentação e degeneração da elastina e aumento progressivo do colágeno, acompanhado de depósito de cálcio na camada média arterial, com consequente aumento da rigidez arterial.^{128,129}

O aumento sustentado da PA é um gatilho para o desenvolvimento da hipertrofia da camada média da parede arterial, por promover alterações quantitativas e qualitativas de seus componentes (elastina, colágeno e células musculares lisas) que levam a adaptações mecânicas.^{127,128,130} Tais achados foram descritos, tanto em modelos animais¹³¹ quanto em estudos *in vitro* e culturas de órgãos *ex vivo*,^{132,133} em que células mecanossensíveis responderam ao aumento de estresse com produção de matriz. Portanto, a HA acelera o envelhecimento vascular, uma resposta mecanobiológica local ao aumento de estresse induzido pelo aumento da PA e, consequentemente, da rigidez arterial (rigidez como consequência).^{128,134}

Entretanto, vários estudos demonstraram aumento da rigidez carotídea ou aórtica em indivíduos normotensos, apesar de a PA nestes ser normal.¹³⁵⁻¹³⁸ Artérias mais rígidas representam maior impedância para a ejeção ventricular, o

que exige maiores valores de pressão para manter constante o fluxo sanguíneo. Dessa maneira, tal aumento da rigidez arterial também é capaz de levar, a longo prazo, ao aumento da PA e, consequentemente, do risco CV. Os estudos demonstraram que a rigidez arterial poderia preceder a HA, estabelecendo a teoria da rigidez como causa. Humphey et al. (2016)¹³⁴ descreveram o mecanismo não como causa ou consequência, mas, sim, como causa e consequência, ou seja, um *feedback* positivo, um ciclo rigidez-HA-rigidez.

A avaliação do impacto da HA sobre a camada média das artérias pode ser feita por meio de biomarcadores que sejam capazes de detectar o dano e os diferentes graus de acometimento, o impacto na mortalidade, prever eventos CV, adicionar informações aos fatores de risco estabelecidos, estratificar o risco suficientemente para mudar as recomendações terapêuticas e acrescentar informações que justifiquem seu custo adicional.¹³⁹ Os biomarcadores disponíveis para a avaliação da rigidez arterial estão relacionados nos tópicos a seguir.

2.4.1. Índice Tornozelo-Braquial (ITB)

O ITB é a razão entre a pressão sistólica no tornozelo e no braço.¹⁴⁰ É considerado um marcador de rigidez arterial em pacientes sem doença arterial periférica.¹⁴¹ Pode ser realizado com o uso do Doppler, ou simplesmente através do método oscilométrico, mais barato e disponível, sendo que os valores mensurados através de ambas as técnicas têm uma boa correlação.¹⁴² Segundo uma metanálise publicada em 2008,¹⁴³ um ITB $\leq 0,90$ foi associado a aproximadamente o dobro de mortalidade idade-ajustada em 10 anos, mortalidade CV e maior taxa de eventos coronários. O uso do ITB resultou em uma reclassificação da categoria de risco CV e uma modificação da terapêutica em 19% dos homens e 36% das mulheres.¹⁴³ O ITB como preditor de risco cardiovascular é GR: IIa, NE: B.

2.4.2. Velocidade de Onda de Pulso (VOP)

A VOP tem sido considerada padrão-ouro na avaliação da rigidez arterial, não apenas pela facilidade em sua obtenção, mas também devido ao grande corpo de evidências demonstrando sua associação a doenças CV, independentemente dos fatores de risco tradicionais.^{144,145}

Calcula-se a VOP carotídeo-femoral (VOPc-f) dividindo-se a distância percorrida pelo tempo (VOPc-f = distância/tempo). O tempo pode ser medido diretamente na mesma onda de pulso ou indiretamente por meio da utilização do eletrocardiograma. A padronização de tal medida foi estabelecida pelo grupo europeu no documento de consenso publicado em 2012,¹⁴⁶ sendo um método não invasivo, robusto e validado.

Entre os métodos validados disponíveis atualmente, temos os que utilizam tonometria de pulso^{147,148} e mecanotransdutores piezoelétricos^{149,150} e oscilométricos.^{151,152} Em 2015, a American Heart Association publicou um posicionamento sobre a padronização da utilização desses equipamentos para a avaliação da rigidez arterial.⁸²

O aumento da rigidez arterial é um preditor de desfechos. Isso foi demonstrado para a VOPc-f em pacientes hipertensos no início dos anos 2000^{153,154} e confirmado em vários estudos e subsequentemente em duas metanálises.^{155,156} A primeira metanálise publicada em 2010,¹⁵⁵ com 15.877 pacientes de 17 estudos, demonstrou que o aumento de 1 m/s da VOP, com o risco ajustado para idade, sexo e fatores de risco, elevou em 14% os eventos CV, 15% a mortalidade CV e 15% a mortalidade por todas as causas. Além disso, um aumento de um desvio-padrão estaria associado a um aumento respectivo de 47%, 47% e 42%. A segunda metanálise, publicada em 2014,¹⁵⁶ com 17.635 pacientes, proveniente de 16 estudos, evidenciou que, para cada aumento em um desvio-padrão da VOP, ocorria aumento de risco de 35% para DAC, 54% para AVE e 45% para DCV.

Além de ser um preditor de desfechos, a adição da VOP aos fatores de risco CV tradicionais auxilia na estratificação. O primeiro estudo a demonstrar uma melhora na estratificação de risco ao se adicionar a VOP aos demais fatores de risco CV foi realizado em uma amostra da população geral da coorte de Framingham.¹⁵⁷ Posteriormente, a metanálise de Ben-Shlomo et al. (2014)¹⁵⁶ demonstrou um incremento em 13% na predição de risco em indivíduos com risco intermediário, quando a VOP foi adicionada.

Apesar da relevância da VOP na predição de eventos e na estratificação de risco, seu uso na prática clínica ainda é reduzido. Um grupo europeu publicou em 2019 um escore¹⁵⁸ baseado em variáveis clínicas que poderia identificar indivíduos com prioridade para a avaliação da VOP. Esse escore avalia variáveis clínicas facilmente disponíveis e foi denominado de SAGE, um acrônimo: S (*systolic blood pressure* – pressão sistólica braquial), A (*age* – idade), G (*fasting plasma glucose* – glicemia de jejum) e E (*estimated glomerular filtration rate* – estimativa da taxa de filtração glomerular). A elevação da VOP pode ser predita com acurácia por esse escore. Portanto, podemos priorizar a avaliação da rigidez arterial em pacientes hipertensos selecionados, melhorando a implementação do uso de tal medida na prática clínica.

O valor de corte de normalidade da VOP, na maioria dos estudos e diretrizes, é menor que 10 m/s. Entretanto, devido à influência da idade sobre a rigidez arterial, os valores de referências propostos atualmente levam em conta as diferentes faixas etárias e sexo, conforme estabelecidos pelo grupo europeu em 2010¹⁴⁴ utilizando o método tonométrico, e mais recentemente em um trabalho nacional com o método oscilométrico (Tabela 2.1).¹⁵⁹ O VOP como preditor de risco cardiovascular é GR: IIa, NE: A.

2.4.3. Pressão Central

A pressão central (aórtica, carotídea) não corresponde à pressão periférica (braquial), devido à amplificação de pulso que ocorre da aorta para a periferia e é mais relevante para a patogênese das doenças CV que a pressão periférica.¹⁶⁰ Atualmente, a pressão central pode ser facilmente acessada de maneira não invasiva, com os mesmos equipamentos utilizados e validados para a medida VOP.^{151,161,162}

Os índices hemodinâmicos centrais são preditores independentes de eventos CV futuros e mortalidade por todas

as causas, segundo a metanálise de Vlachopoulos et al., com 11 estudos e um total de 5.648 indivíduos, em um seguimento médio de 45 meses.¹⁶⁰ Os valores de referência para a pressão central foram estabelecidos pelo grupo europeu em 2014

usando o método tonométrico¹⁶³ e mais recentemente em um trabalho nacional com equipamentos oscilométricos (Tabela 2.1).¹⁵⁹ A pressão central como preditor de risco cardiovascular é GR: IIa NE: B.

	Grau de recomendação	Nível de evidência
Pressão arterial acima 120mmHg aumenta o dano vascular e o risco cardiovascular	I	A
Uso de marcadores séricos para a identificação de disfunção endotelial	IIb	B
Uso da DMF do sistema braquial arterial (técnica padrão-ouro para a análise da função endotelial <i>in vivo</i>) na identificação de disfunção endotelial	IIb	B
Uso da DMF para a estratificação de risco cardiovascular	IIb	B
Rigidez arterial avaliada pela VOP é um preditor independente de risco cardiovascular; e sua avaliação, quando possível, pode aumentar a acurácia dessa estratificação	IIa	A
ITB é preditor independente de risco cardiovascular	IIa	B
Pressão central é preditor independente de risco cardiovascular	IIa	B

Mensagens principais

A pré-hipertensão aumenta o risco cardiovascular.

O dano vascular ocorre não apenas em hipertensos, mas pode estar presente também nos pré-hipertensos.

Há exames não invasivos para a avaliação precoce do dano vascular, mas nem sempre eles estão disponíveis.

A análise da rigidez arterial pela VOP é um preditor independente de risco cardiovascular; e sua avaliação pode ser realizada na prática clínica, quando disponível.

Outros métodos como o ITB e a medida central da pressão arterial também podem ser utilizados na avaliação do risco cardiovascular. A DMF é mais utilizada no âmbito da pesquisa.

Quadro 2.1 – Consequências precoces e tardias da elevação crônica da PA²⁵

Doenças de apresentação precoce e tardia

Acidente vascular encefálico

Doença cardíaca coronária

Insuficiência cardíaca

Morte cardiovascular

Doenças de apresentação tardia

Cardiomiopatia hipertensiva

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Fibrilação atrial

Cardiopatias valvares

Síndromes aórticas

Doença arterial periférica

Doença renal crônica

Demências

Diabetes melito

Disfunção erétil

Tabela 2.1 – Valores de referência para pressão sistólica central e para velocidade de onda de pulso em população sem e com fatores de risco cardiovascular, brasileira e europeia^{69,84,85}

	População normal – sem fatores de risco cardiovascular				População com fatores de risco cardiovascular			
	Brasileira ¹		Europeia ²		Brasileira ¹		Europeia ²	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
PASc								
< 30 anos	101 (90-93-113-119)	113 (90-93-113-119)	95 (80-88-102-110)	103 (92-97-109-115)	118 (102-109-127-131)	123 (107-114-132-144)	101 (88-94-110-124)	110 (95-102-120-130)
30-39 anos	109 (96-102-117-123)	114 (96-102-117-123)	98 (84-90-108-119)	103 (88-05-112-120)	120 (102-110-130-143)	125 (108-116-133-141)	111 (92-100-127-141)	114 (95-103-129-144)
40-49 anos	110 (99-103-117-122)	116 (99-103-117-122)	102 (87-93-113-123)	106 (90-97-114-123)	121 (104-110-134-146)	123 (108-115-131-141)	116 (95-104-133-146)	118 (97-106-132-144)
50- 59 anos	110 (97-104-120-124)	112 (97-104-120-124)	110 (93-100-119-127)	110 (96-102-118-126)	124 (106-114-135-146)	124 (105-114-134-144)	120 (100-109-134-148)	123 (102-111-137-150)
60- 69 anos	114 (100-103-121-126)	112 (100-105-120-125)	114 (97-105-122-129)	114 (97-105-122-128)	127 (105-115-141-154)	123 (103-112-136-149)	128 (105-115-141-154)	128 (105-115-142-155)
≥ 70 anos	113 (100-103-121-126)	116 (100-103-121-126)	118 (100-109-126-131)	116 (99-107-124-130)	131 (108-118-146-165)	125 (102-111-140-156)	138 (113-126-152-164)	135 (113-124-147-160)
	População normal – sem fatores de risco cardiovascular				População com fatores de risco cardiovascular			
	Brasileira ¹		Europeia ³		Brasileira ¹		Europeia ³	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Normal alta	HA estágio I	HA estágio II	
< 30 anos	4,9 (4,4-4,5-5,0-5,3)	5,2 (4,9-5,1-5,4-5,7)	6,1 (5,3-7,1)	5,3 (4,7-5,0-5,6-6,0)	5,3 (5,0-5,3-5,8-6,3)	6,7 (5,8-7,9)	7,2 (5,7-9,3)	7,6 (5,9-9,9)
30- 39 anos	5,4 (5,0-5,2-5,8-6,1)	5,7 (5,3-5,5-5,9-6,1)	6,4 (5,2-8,0)	5,8 (5,3-5,5-6,2-6,7)	6,1 (5,5-5,8-6,4-6,7)	7,0 (5,5-8,8)	7,2 (5,5-9,3)	7,6 (5,8-11,2)
40- 49 anos	6,4 (5,7-6,0-6,7-6,9)	6,5 (5,9-6,2-6,8-7,0)	6,9 (5,9-8,6)	6,8 (6,0-6,4-7,2-7,7)	6,8 (6,2-6,4-7,1-7,5)	7,7 (6,5-9,5)	8,1 (6,8-10,8)	9,2 (7,1-13,2)
50- 59 anos	7,5 (6,7-7,0-7,8-8,2)	7,4 (6,9-7,2-7,9-8,0)	8,1 (6,3-10,0)	7,9 (7,1-7,5-8,3-8,8)	7,9 (7,1-7,5-8,3-8,7)	8,4 (7,0-11,3)	9,2 (7,2-12,5)	9,7 (7,4-14,9)
60-69 anos	8,9 (8,1-8,5-9,2-9,4)	8,9 (8,2-8,6-9,1-9,6)	9,7 (7,9-13,1)	9,3 (8,4-8,8-9,8-10,4)	9,2 (8,4-8,7-9,7-10,2)	9,8 (7,9-13,2)	10,7 (8,4-14,1)	12,0 (8,5-16,5)
≥ 70 anos	11,3 (10,2-10,4-12,5-13,2)	11,0 (10,1-10,6-11,6-12,3)	10,6 (8,0-14,6)	11,8 (10,2-10,8-12,9-14,0)	11,2 (9,9-10,4-12,1-13,2)	11,2 (8,6-15,8)	12,7 (9,3-16,7)	13,5 (10,3-18,2)

¹ referência brasileira (oscilometria), ² referência europeia de PASc, mediana (percentis 10°, 25°, 75°, 90°), ³ referência europeia de VOP (tonometria) mediana (percentis 10°, 90°). Os valores de referência europeus para VOP não se dividem com relação ao sexo. PASc: pressão arterial sistólica central; VOP: velocidade de onda de pulso.

3. Diagnóstico e Classificação

3.1. Introdução

A avaliação inicial de um paciente com hipertensão arterial (HA) inclui a confirmação do diagnóstico, a suspeita e a identificação de causa secundária, além da avaliação do risco cardiovascular (CV). As lesões de órgão-alvo (LOA) e as doenças associadas também devem ser investigadas. Fazem parte dessa avaliação: a medida da pressão arterial (PA) no consultório e/ou fora dele, utilizando-se técnica adequada e equipamentos validados e calibrados, a obtenção de história médica (pessoal e familiar), a realização de exame físico e a investigação clínica e laboratorial. Propõem-se avaliações gerais a todos os hipertensos e avaliações complementares apenas para grupos específicos.¹⁶⁴

3.2. Medida da Pressão Arterial no Consultório

A PA deve ser medida em toda avaliação por médicos, de qualquer especialidade, e por todos os profissionais da saúde devidamente capacitados. Exclusivamente aos médicos cabem o diagnóstico de HA e seus fenótipos, assim como a conduta relacionada a tais diagnósticos.

Os esfigmomanômetros auscultatórios ou oscilométricos são os métodos preferidos para medir a PA. Esses dispositivos devem ser validados de acordo com as condições e os protocolos padronizados,¹⁶⁵ e sua calibração deve ser verificada anualmente, no caso dos oscilométricos, e a cada seis meses no caso dos auscultatórios ou de acordo com as orientações do Inmetro/Ipem.¹⁶⁶ A PA deve ser inicialmente medida nos dois braços e idealmente estabelecida por medição simultânea. Caso ocorra uma diferença > 15 mmHg da PAS entre os braços, há o aumento do risco CV,¹⁶⁷ o qual pode estar relacionado com a doença vascular aterosclerótica. Todas as medidas subsequentes devem ser realizadas no braço com valores mais elevados da PA. Na suspeita de HA secundária à coarctação da aorta, a medida deverá ser realizada também nos membros inferiores, utilizando-se manguitos apropriados para a circunferência do braço ou da coxa (Quadro 3.1).¹⁶⁴

Em idosos, diabéticos, disautônômicos ou naqueles em uso de anti-hipertensivos, a PA também deve ser medida 1 minuto e 3 minutos após estar em pé (imóvel).¹⁶⁸ A hipotensão ortostática é definida como uma redução na PAS ≥ 20 mmHg ou na PAD ≥ 10 mmHg dentro do 3º minuto em pé e está associada a um risco aumentado de mortalidade e eventos cardiovasculares.¹⁶⁹

Os Quadros 3.2 e 3.3 resumem os procedimentos e etapas recomendados para a medida adequada da PA. Enfatiza-se que a medida inadequada da PA pode levar a classificação imprecisa, superestimação ou subestimação da verdadeira PA do paciente e, conseqüentemente, tratamento desnecessário ou até mesmo ausência de tratamento em hipertensos mal avaliados. Diante da simplicidade da medida realizada pela técnica oscilométrica, a utilização de dispositivo oscilométrico de braço pode ser preferível ao auscultatório, quando as duas técnicas estiverem disponíveis.¹⁷⁰ As diferenças para a realização da medida da PA entre as duas técnicas são destacadas no Quadro 3.3.

No estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT),⁸⁶ utilizou-se uma nova modalidade de medida da PA no consultório sem a presença do profissional de saúde, denominada medida desacompanhada da PA no consultório (MDPAC). Nessa modalidade, o paciente, depois de devidamente treinado, realiza sua própria medida em sala reservada para essa finalidade. Os participantes do SPRINT seguiram um protocolo no qual aguardavam em uma sala silenciosa por cinco minutos; em seguida, um aparelho automático realizava a medida da PA por três vezes, com intervalos de um minuto, registrando os valores obtidos. A MDPAC melhora a reprodutibilidade da medida da PA, e o efeito do avental branco pode ser substancialmente reduzido ou mesmo eliminado.^{171,172} Na MDPAC, os valores obtidos são semelhantes ou mesmo inferiores aos obtidos pela medida ambulatorial da PA (MAPA) na vigília ou pela medida residencial da PA (MRPA).¹⁷³ Contudo, mostra-se fundamental lembrar que a medida convencional da PA no consultório é a base de todos os dados epidemiológicos e clínicos disponíveis atualmente.

Nos indivíduos obesos, o uso de um manguito com tamanho e forma ideais em relação ao braço do paciente é de importância primordial. A escolha do manguito apropriado depende não apenas da circunferência do braço, mas também de sua forma.¹⁷⁴ Manguitos mais longos e largos são necessários nesses pacientes para não haver superestimação da PA. A abordagem do antebraço deve ser considerada válida e pode ser usada em contextos clínicos para medir a PA, quando a medição do braço for desafiadora na obesidade grave (circunferência superior a 50 cm, em que não há manguito disponível). Assim, o pulso auscultado deve ser o radial, embora haja restrições a tal prática.^{175,176} Ocorre uma especial dificuldade em braços largos e curtos, em forma de cone, nos quais manguitos de grandes dimensões não se adaptam. Nesses casos, o uso de monitores de pulso validados também pode ser considerado.^{177,178}

3.3. Classificação

Os limites de PA considerados normais são arbitrários.^{164,179} Os valores que classificam o comportamento da PA em adultos por meio de medidas casuais ou de consultório estão expressos no Quadro 3.4. São considerados hipertensos os indivíduos com PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg. Quando utilizadas as medidas de consultório, o diagnóstico de HA deverá ser sempre validado por medições repetidas, em condições ideais, em duas ou mais visitas médicas em intervalo de dias ou semanas; ou de maneira mais assertiva, realizando-se o diagnóstico com medidas fora do consultório (MAPA ou MRPA), excetuando-se aqueles pacientes que já apresentem LOA ou doença CV.³⁷ Define-se a classificação de acordo com a PA do consultório e pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica.

Indivíduos com PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg são definidos como portadores de HA sistólica isolada, enquanto a presença de níveis de PAS < 140 mmHg e PAD ≥ 90 mmHg caracteriza a HA diastólica isolada. Tanto a HA sistólica isolada quanto a HA diastólica isolada apresentam maior prevalência de HA do avental branco (HAB).¹⁸⁰

Com relação à diretriz brasileira anterior,¹⁶⁴ a PA normal passa a ser denominada PA ótima e a pré-hipertensão, a ser dividida em PA normal e pré-hipertensão. Os indivíduos com PAS entre 130 e 139 e PAD entre 85 e 89 mmHg passam a ser considerados pré-hipertensos, pois esta população apresenta consistentemente maior risco de doença CV, doença arterial coronária e acidente vascular encefálico do que a população com níveis entre 120 e 129 ou 80 e 84 mmHg. Há também maior risco de ser portadores de HA mascarada (HM).^{181,182} Consequentemente, indivíduos pré-hipertensos devem ser monitorados mais de perto.

3.4. Medida da Pressão Arterial Fora do Consultório

A PA fora do consultório pode ser obtida através da MAPA ou da MRPA, respeitando-se suas indicações e limitações.¹⁸³⁻¹⁸⁷ As medidas da PA fora do consultório devem ser estimuladas. As principais vantagens e desvantagens da medida da PA fora do consultório são resumidas no Quadro 3.5, enquanto suas principais indicações, além das indicações específicas para a MRPA, são mostradas no Quadro 3.6.

A MAPA e a MRPA não devem ser confundidas com a automedida da PA (AMPA), realizada com equipamento automático do próprio paciente, que não obedece a nenhum protocolo preestabelecido. As medidas são realizadas aleatoriamente e feitas por decisão do próprio paciente ou até a pedido médico.¹⁸⁸

A pandemia provocada pela covid-19 acelerou o processo de telemedicina (teleconsulta, teleorientação e telemonitoramento), que acreditamos ser irreversível. No momento presente, o SUS já realiza teleorientação sobre a covid-19, e algumas operadoras de saúde suplementar já a adotaram. Nesse cenário, a AMPA surge como uma possibilidade para contribuir no diagnóstico, no acompanhamento e no tratamento dos hipertensos. Para isso, sugere-se a utilização de equipamentos oscilométricos de boa qualidade, ou seja, validados e preferencialmente de braço. Caso seja utilizado o de punho, o que deve ser desestimulado, preferem-se aqueles validados, com sensor de altura e movimento. Sugere-se um número mínimo de sete medidas realizadas no período de 16 a 72 horas. Até o momento, sugerem-se valores de normalidade iguais aos da MRPA, embora estudos específicos ainda precisam ser realizados para comparar os valores de PA obtidos pelas diferentes técnicas.^{187,189}

A definição de HA de acordo com a PA no consultório está mostrada no Quadro 3.7. Quando comparados com os valores da PA no consultório, os valores da MRPA são geralmente mais baixos, e o limiar de diagnóstico para HA é $\geq 130/80$ mmHg (equivalente à PA no consultório $\geq 140/90$ mmHg).^{180,190-192} A MRPA fornece valores de PA mais reprodutíveis e está mais fortemente relacionada com a LOA, particularmente à hipertrofia ventricular esquerda, e a predição de morbimortalidade CV do que a PA do consultório.^{188,193} Há também evidências de que a MRPA pode ter um efeito benéfico na adesão à medicação e no controle da PA,^{194,195} especialmente quando combinada com orientação e aconselhamento.¹⁹⁶ O telemonitoramento e os aplicativos de *smartphone* podem oferecer vantagens

adicionais à MRPA,^{197,198} como auxílio à memória das medidas da PA e uma maneira conveniente de armazenar e editar os dados da PA em laudo digital.

A MAPA é melhor preditor de risco CV e de LOA do que a PA do consultório.¹⁹⁹ Além disso, a média ambulatorial da PA de 24 horas demonstrou ter uma melhor relação com eventos não fatais ou fatais,^{200,201} como eventos coronários fatais e não fatais e acidente vascular encefálico.²⁰²⁻²⁰⁵

3.5. Efeito do Avental Branco (EAB) e Efeito de Mascaramento (EM)

A diferença da PA entre as medidas obtidas no consultório e fora dele é denominada EAB ou EM, quando seus valores são, respectivamente, positivos ou negativos. Com base em estudos de MRPA, diferenças iguais ou superiores a 15 mmHg na PAS e/ou 9 mmHg na PAD indicam EAB significativa, enquanto diferenças iguais ou inferiores a -1 mmHg na PAS e/ou PAD indicam EM significativa.¹⁸⁰ Essas situações não mudam o diagnóstico, ou seja, se o indivíduo é normotenso, permanecerá normotenso; e, se é hipertenso, continuará sendo hipertenso. Contudo, talvez seja útil para identificar indivíduos com risco de ter diferenças relevantes na PA dentro e fora do consultório, o que pode contribuir para um melhor manejo terapêutico.

3.6. Hipertensão do Avental Branco (HAB) e Hipertensão Mascarada (HM)

No diagnóstico da HA, são possíveis vários fenótipos. Define-se a normotensão verdadeira (NV) como as medidas da PA no consultório e fora do consultório normais, a HA sustentada (HS) quando ambas são anormais, a HAB quando a PA é elevada no consultório, mas é normal fora dele, e HM quando a PA é normal no consultório, mas é elevada fora dele.^{206,207} Suas prevalências estimadas no Brasil são demonstradas na Figura 3.1.^{208,209}

Embora a prevalência varie entre os estudos, a HAB pode ser detectada em cerca de 15 a 19% dos indivíduos no consultório, alcançando 30 a 40% naqueles com PA elevada no consultório. É mais comum nos pacientes com HA estágio 1.²¹⁰⁻²¹²

A presença de LOA e o risco de eventos CV associados à HAB são menores do que na HS.^{205,213,214} No entanto, em comparação com a NV, a HAB está associada a maior atividade adrenérgica, maior prevalência de fatores de risco metabólicos, LOA mais frequente e maior risco para desenvolver diabetes melito e progressão para HS e hipertrofia ventricular esquerda.^{215,216} Na HAB, os valores da PA fora do consultório tendem a ser mais altos do que na NV, o que pode explicar o aumento do risco a longo prazo de eventos CV.²¹⁷⁻²²¹

Assim como a HAB, a prevalência de HM pode variar bastante entre as populações. Contudo, de maneira geral, a HM pode ser detectada em cerca de 7 a 8% dos indivíduos no consultório, podendo atingir aproximadamente 15% dos pacientes normotensos.^{222,223} Vários fatores podem elevar a PA fora do consultório com relação à PA do consultório, como idade avançada, sexo masculino, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, HA induzida pelo exercício, ansiedade, estresse, obesidade, diabetes melito, doença

renal crônica e história familiar de HA. A HM está associada à dislipidemia, à disglucemia, à LOA, à pré-hipertensão e à atividade adrenérgica e aumenta o risco de desenvolver diabetes melito e HS.^{183,185,198,207,224-226} Metanálises de estudos prospectivos indicam que a incidência de eventos CV é cerca de duas vezes maior na HM do que na NV, sendo comparável à HA.^{210,227,228}

3.7. Hipertensão Mascarada Não Controlada e Hipertensão do Avental Branco Não Controlada

Os termos HAB e HM foram originalmente definidos para pessoas que não estavam sendo tratadas para HA. Entretanto, em pacientes em uso de medicações anti-hipertensivas também pode haver comportamentos discrepantes da PA dentro e fora do consultório. Nesse contexto, utilizam-se as seguintes nomenclaturas para os pacientes tratados com anti-hipertensivos: HA mascarada não controlada, quando a PA está controlada no consultório, mas elevada fora dele; HA do avental branco não controlada quando a PA está elevada no consultório, mas normal fora dele; HA sustentada não controlada, quando a PA no consultório e a fora dele estão elevadas; e HA controlada, quando a PA está normal no consultório e fora dele.²¹⁸ As prevalências desses fenótipos no Brasil são demonstradas na Figura 3.2.^{213,214}

3.8. Recomendações para Diagnóstico e Seguimento

A HA é uma condição habitualmente assintomática. Por isso, deve ser avaliada em todo atendimento médico e em programas estruturados de triagem populacional. Nestes últimos, mais de 50% dos portadores de HA não sabiam que tinham a doença.^{229,230} As medidas da PA devem ser realizadas em intervalos regulares, com a frequência conforme a classificação de PA (Figura 3.3). Pessoas saudáveis com uma PA ótima no consultório (< 120/80 mmHg) ou com PA normal (120-129/80-84 mmHg) devem ter a PA medida novamente pelo menos anualmente e nas consultas médicas. Pacientes com pré-hipertensão (130-139/85-89 mmHg) devem ter a PA medida anualmente ou, preferencialmente antes, devido às altas taxas de progressão para HA. Além disso, nos casos suspeitos de HM, a MAPA ou a MRPA devem ser realizadas para detectar tal fenótipo.

Como a PA pode ter alta variabilidade, o diagnóstico de HA não deve se basear exclusivamente na medida da PA em apenas uma consulta médica, a menos que esteja substancialmente elevada (HA estágio 3) ou haja diagnóstico estabelecido de LOA ou de doença CV. Para os demais pacientes, as medidas repetidas da PA em visitas subsequentes no consultório devem ser utilizadas para confirmar uma elevação persistente, bem como para classificar o estágio da HA. Quanto maior o estágio da HA, maior deverá ser o número de visitas e menor o intervalo de tempo entre elas. Assim, pacientes em estágio 2 ou 3 poderão requerer mais visitas com intervalos de tempo mais curtos entre as visitas (dias ou semanas), enquanto aqueles com estágio 1 poderão requerer visitas após alguns meses, especialmente quando não há LOA e o risco CV é baixo.

A diretriz recomenda o uso de medidas de PA fora do consultório (Figura 3.3) como uma estratégia alternativa às avaliações repetidas da PA dentro dele para confirmar

o diagnóstico de HA, desde que sejam logística e economicamente viáveis.²³¹ Tal abordagem pode também gerar informações clínicas complementares relevantes, como a detecção de HAB e HM.^{213,214,232} (Quadro 3.6 e Figura 3.3).

O teste ergométrico não é recomendado para a avaliação diagnóstica da HA, devido a várias limitações, inclusive a falta de padronização da metodologia e das definições. Atualmente, não há consenso sobre a resposta normal da PA durante o exercício.

3.9. Pressão Aórtica Central

Várias técnicas têm permitido a medida da PA aórtica (PA central) por meio de algoritmos específicos a partir de medidas de PA obtidas no braço.^{233,159} Vários estudos mostraram reduções diferentes na PA central em comparação com a PA braquial com o uso de alguns anti-hipertensivos e, embora a PA central pareça ser um melhor preditor de eventos CV do que a PA braquial, o valor prognóstico incremental da medida da PA central ainda necessita de mais evidências.^{160,234}

A HA espúria (HA sistólica isolada nos jovens com PA central normal) parece ser a condição mais evidente para o uso da PA central (quando disponível) na prática clínica, o que configura a primeira indicação da medida da PA central. Isso ocorre em uma pequena fração de jovens, principalmente homens atletas, e ainda não está claro se esses pacientes estão sob menor risco CV do que o sugerido pela PA convencional.²³⁵⁻²³⁷

É importante ressaltar que as limitações do valor prognóstico da PA central não se aplicam a parâmetros associados a tais medidas, como a velocidade de onda de pulso (VOP) e o *augmentation index* (Alx), cujos valores prognósticos estão bem estabelecidos.²³⁸

3.10. Genética e Hipertensão Arterial

Considera-se a HA primária uma doença multifatorial, mas com forte componente genético. Estudos em famílias e em gêmeos demonstram uma herdabilidade de 30 a 50%.^{239,240} A maioria desse risco genético é transmitido de forma poligênica, ou seja, através da contribuição de centenas de variações de DNA que, em conjunto, aumentam o risco de desenvolvimento do fenótipo hipertensivo, após interação com fatores ambientais. Um estudo recente com mais de 1 milhão de pacientes demonstrou que variações de DNA em mais de 900 genes estão associadas ao controle da PA, o que explica cerca de 27% da herdabilidade do controle da PA.²⁴⁰ Esse estudo abre caminho para o uso futuro de painéis genéticos de avaliação de risco de HA, que poderiam ajudar a guiar os esforços preventivos.

Em contraste com a HA primária, diversas formas secundárias de HA são causadas por mutação em um gene único (HA monogênica), de herança familiar, como o hiperaldosteronismo familiar, a síndrome de Liddle, a hiperplasia adrenal congênita e as formas herdadas de feocromocitoma e paraganglioma (Quadro 3.8).^{240,241} Essas causas devem ser investigadas nos pacientes com suspeita de HA secundária. O diagnóstico genético preciso pode levar não somente ao tratamento adequado, como também permitir o aconselhamento genético familiar e o rastreamento precoce em membros assintomáticos da família.

Diretrizes

Recomendação	GR	NE
Recomenda-se que a PA seja classificada como HA ótima, normal, pré-hipertensão ou estágios 1 a 3, de acordo com a PA do consultório.	I	C
Programas de triagem para HA são recomendados. Todos os adultos (≥ 18 anos) devem ter a PA no consultório medida e registrada em seu prontuário médico e estar cientes da PA. ^{160,234}	I	B
Diante da simplicidade da medida realizada pela técnica oscilométrica, a utilização de dispositivo automático de braço pode ser preferível ao auscultatório, quando as duas técnicas estiverem disponíveis.	I	C
Indica-se a medida da PA, anualmente, se a PA do consultório for $< 140/90$ mmHg.	I	C
Recomenda-se que a PA no consultório seja medida em ambos os braços pelo menos na primeira consulta, porque uma diferença de PAS entre os braços > 15 mmHg é sugestiva de doença ateromatosa e está associada a um risco CV aumentado. ¹⁶⁷	I	A
Se uma diferença entre os braços < 15 mmHg da PA for registrada, recomenda-se que todas as leituras subsequentes da PA usem o braço com uma leitura mais alta da PA.	I	C
Recomenda-se que o diagnóstico de HA seja baseado em medições repetidas da PA em consultório em mais de uma consulta, exceto quando é HA estágio 3 e especialmente em pacientes de alto risco. Em cada consulta, três medidas da PA devem ser registradas, com 1 a 2 minutos de intervalo, e medidas adicionais devem ser realizadas se as duas primeiras leituras diferirem em > 10 mmHg. A PA do paciente é a média das duas últimas leituras da PA.	I	C
Recomenda-se que o diagnóstico de HA seja baseado em medição de PA fora do consultório com MAPA e/ou MRPA, desde que essas medidas sejam viáveis (logisticamente e economicamente).	I	C
A PA fora do consultório (ou seja, MAPA ou MRPA) é especificamente recomendada para várias indicações clínicas, como identificação da HAB e HM, quantificação dos efeitos do tratamento e identificação de possíveis causas de efeitos colaterais (p. ex., hipotensão sintomática). ^{164,170,180,201,209}	I	A
A pressão de pulso, a variabilidade da PA e a PA central podem ser consideradas, mas atualmente são pouco utilizadas para o uso clínico de rotina. Podem fornecer informações adicionais úteis em algumas circunstâncias e são ferramentas valiosas para a pesquisa.	IIb	C
O teste genético deve ser considerado em centros especializados para pacientes com suspeita de causas raras monogênicas de HA secundária ou para aqueles com feocromocitoma. ²⁴⁰⁻²⁴²	IIa	B
O teste genético de rotina para pacientes hipertensos não é recomendado.	III	C

PA: pressão arterial; CV: cardiovascular; HAB: hipertensão do avental branco; HM: hipertensão mascarada; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial.

Mensagens principais

Recomenda-se que a PA seja classificada como ótima, normal, pré-hipertensão ou estágios 1 a 3, de acordo com a PA do consultório.
Programas de triagem para HA são recomendados. Todos os adultos (≥ 18 anos) devem ter a PA medida no consultório e registrada em seu prontuário médico e estar cientes dos valores aferidos.
Indica-se a medida da PA, anualmente, se a PA do consultório $< 140/90$ mmHg.
Recomenda-se que o diagnóstico de HA seja baseado em medições repetidas da PA em consultório, em mais de uma consulta, ou pela medida de PA fora do consultório com MAPA e/ou MRPA, desde que essas medidas sejam viáveis.
A PA fora do consultório (ou seja, MAPA ou MRPA) é especificamente recomendada para várias indicações clínicas, como identificação da HAB e da HM, quantificação dos efeitos do tratamento e identificação de possíveis causas de efeitos colaterais (p. ex., hipotensão sintomática).

Quadro 3.1 – Dimensões do manguito de acordo com a circunferência do membro

Circunferência	Denominação do manguito	Largura do manguito	Comprimento da bolsa
≤ 6 cm	Recém-nascido	3 cm	6 cm
6-15 cm	Criança	5 cm	15 cm
16-21 cm	Infantil	8 cm	21 cm
22-26 cm	Adulto pequeno	10 cm	24 cm
27-34 cm	Adulto	13 cm	30 cm
35-44 cm	Adulto grande	16 cm	38 cm
45-52 cm	Coxa	20 cm	42 cm

Fonte: Malachias et al., 2017.¹⁶⁴

Quadro 3.2 – Medida da pressão arterial no consultório

O paciente deve sentar-se confortavelmente em um ambiente silencioso por 5 minutos, antes de iniciar as medições da PA. Explique o procedimento ao indivíduo e oriente a não conversar durante a medição. Possíveis dúvidas devem ser esclarecidas antes ou depois do procedimento.

Certifique-se de que o paciente NÃO:

- Está com a bexiga cheia;
- Praticou exercícios físicos há, pelo menos, 60 minutos;
- Ingeriu bebidas alcoólicas, café ou alimentos;
- Fumou nos 30 minutos anteriores.

Três medidas de PA devem ser realizadas, com intervalo de 1 a 2 minutos; e medidas adicionais somente se as duas primeiras leituras diferirem em > 10 mmHg. Registre em prontuário a média das duas últimas leituras da PA, sem “arredondamentos” e o braço em que a PA foi medida.

Medidas adicionais podem ter que ser realizadas em pacientes com valores instáveis da PA devido a arritmias. Nos pacientes com FA, os métodos auscultatórios devem ser preferencialmente usados, pois a maioria dos dispositivos automáticos não foi validada para a medida da PA.*

Use o manguito adequado para a circunferência do braço.

O manguito deve ser posicionado ao nível do coração. A palma da mão deve estar voltada para cima e as roupas não devem garrotear o braço. As costas e o antebraço devem estar apoiados; as pernas, descruzadas; e os pés, apoiados no chão.

Meça a PA nos dois braços na primeira visita, de preferência simultaneamente, para detectar possíveis diferenças entre os braços. Use o braço com o maior valor como referência.

Para pesquisar hipotensão ortostática, meça inicialmente a PA (de preferência, em posição supina, após o paciente estar nesta posição em repouso por 5 minutos; na impossibilidade de o indivíduo ficar na posição supina, pode-se de forma alternativa, embora não ideal, realizar a medida com o paciente sentado), e depois medir a PA 1 minuto e 3 minutos após a pessoa ficar em pé. As medições da PA em repouso e em pé devem ser realizadas em todos os pacientes na primeira consulta e também consideradas em visitas subsequentes em idosos, diabéticos, disautônomicos e pessoas em uso de anti-hipertensivo.

Registre a frequência cardíaca. Para excluir arritmia, use palpação do pulso.

Informe o valor de PA obtido para o paciente.

*FA: fibrilação atrial; PA: pressão arterial. *A maioria dos dispositivos automáticos registra a forma de onda de pressão sistólica individual mais alta em vez de uma média de vários ciclos cardíacos em pacientes com FA, o que levando à superestimação da PA.*

Quadro 3.3 – Etapas para a realização da medida da pressão arterial**Etapas**

1. Determinar a circunferência do braço no ponto médio entre o acrômio e o olécrano.
2. Selecionar o manguito de tamanho adequado ao braço.
3. Colocar o manguito, sem deixar folgas, 2 a 3 cm acima da fossa cubital.
4. Centralizar o meio da parte compressiva do manguito sobre a artéria braquial.
5. Estimar o nível da PAS pela palpação do pulso radial.*
6. Palpar a artéria braquial na fossa cubital e colocar a campânula ou o diafragma do estetoscópio sem compressão excessiva.*
7. Inflar rapidamente até ultrapassar 20 a 30 mmHg o nível estimado da PAS obtido pela palpação.*
8. Proceder à deflação lentamente (velocidade de 2 mmHg por segundo).*
9. Determinar a PAS pela ausculta do primeiro som (fase I de Korotkoff) e, depois, aumentar ligeiramente a velocidade de deflação.*
10. Determinar a PAD no desaparecimento dos sons (fase V de Korotkoff).*
11. Auscultar cerca de 20 a 30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento e, depois proceder, à deflação rápida e completa*.
12. Se os batimentos persistirem até o nível zero, determinar a PAD no abafamento dos sons (fase IV de Korotkoff) e anotar valores da PAS/PAD/zero.*

*PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. * Itens realizados exclusivamente na técnica auscultatória.*

Diretrizes

Quadro 3.4 – Classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir de 18 anos de idade

Classificação*	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	< 120	e	< 80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA Estágio 1	140-159	e/ou	90-99
HA Estágio 2	160-179	e/ou	100-109
HA Estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. *A classificação é definida de acordo com a PA no consultório e pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica. **A HA sistólica isolada, caracterizada pela PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAS nos intervalos indicados. ***A HA diastólica isolada, caracterizada pela PAS < 140 mmHg e PAD ≥ 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAD nos intervalos indicados.

Quadro 3.5 – Vantagens e desvantagens da medida da pressão arterial fora do consultório

- Maior número de medidas obtidas
- Refletem as atividades usuais dos examinandos
- Pode identificar HA do avental branco e HA mascarada
- Maior engajamento dos pacientes com o diagnóstico e o seguimento

MAPA	MRPA
• Leituras noturnas • Permite medições em condições de vida real • Uso em pacientes com cognição prejudicada e nos raros casos de comportamento obsessivo • Permite avaliar a variabilidade da PA em períodos curtos de tempo • Evidência prognóstica mais robusta • Custo elevado • Disponibilidade por vezes limitada • Pode ser desconfortável	• Baixo custo e amplamente disponível • Medição em um ambiente domiciliar, que pode ser mais relaxado do que o do consultório • Permite avaliar a variabilidade da PA no dia a dia • Envolvimento do paciente na medição da PA • Maior adesão ao tratamento • Somente PA em repouso • Potencial para erro de medição • Não tem leitura noturna

HA: hipertensão arterial; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; PA: pressão arterial.

Quadro 3.6 – Indicações para MAPA ou MRPA

MAPA ou MRPA
A pesquisa de HA do avental branco é mais comum, particularmente nas seguintes situações: • HA estágio 1 no consultório • Elevação acentuada da PA no consultório, com ausência de LOA
A pesquisa de HA mascarada é mais comum, particularmente nas seguintes situações: • Pré-hipertensão no consultório • PA normal no consultório em pacientes com LOA ou com alto risco CV
Confirmação do diagnóstico de HA resistente
Avaliação do controle da HA, especialmente em pacientes de alto risco CV
Indivíduos com resposta exacerbada da PA ao exercício
Presença de grande variabilidade da PA no consultório
Avaliação de sintomas sugestivos de hipotensão durante o tratamento
Indicações específicas para MAPA: - Avaliação da PA durante o sono e/o descenso vigília/sono (p. ex., suspeita de HA noturna, apneia obstrutiva do sono, doença renal crônica, diabetes, HA endócrina ou disfunção autonômica) - Investigação de hipotensão postural e pós-prandial em pacientes não tratados e tratados

HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; LOA: lesão de órgão-alvo; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão.

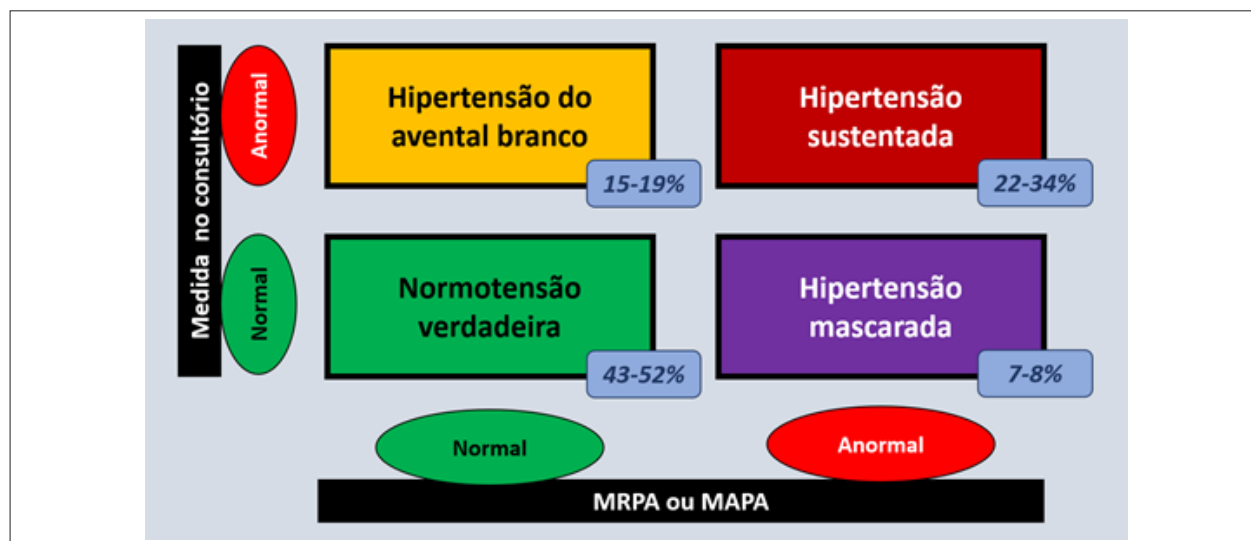
Quadro 3.7 – Definição de hipertensão arterial de acordo com a pressão arterial de consultório, monitorização ambulatorial da pressão arterial e monitorização residencial da pressão arterial

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA no consultório	≥ 140	e/ou	≥ 90
MAPA 24 horas	≥ 130	e/ou	≥ 80
Vigília	≥ 135	e/ou	≥ 85
Sono	≥ 120	e/ou	≥ 70
MRPA	≥ 130	e/ou	≥ 80

HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial.

Quadro 3.8 – Causas de hipertensão monogênica

Condição	Modo de herança	Genes envolvidos
Síndrome de Liddle	Autossômico dominante	SCNN1B e SCNN1G
Hiperplasia adrenal congênita	Autossômico recessivo	CYP11B1
	Autossômico recessivo	CYP17A1
Síndrome de aparente excesso mineralocorticoide	Autossômico recessivo	HSD11B2
Síndrome de Geller	Autossômico dominante	NR3C2
	Autossômico dominante	WNK4
Síndrome de Gordon (pseudo-hipoaldosteronismo tipo II)	Autossômico dominante	WNK1
	Autossômico recessivo ou dominante	KLHL3
	Autossômico dominante	CUL3
Hiperaldosteronismo familiar tipo I	Autossômico dominante	CYP11B1
Hiperaldosteronismo familiar tipo II	Autossômico dominante	CLCN2
Hiperaldosteronismo familiar tipo III	Autossômico dominante	KCNJ5
Hiperaldosteronismo familiar tipo IV	Autossômico dominante	CACNA1H

**Figura 3.1 – Diagnósticos possíveis na hipertensão arterial (fenótipos).**

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial.

Diretrizes

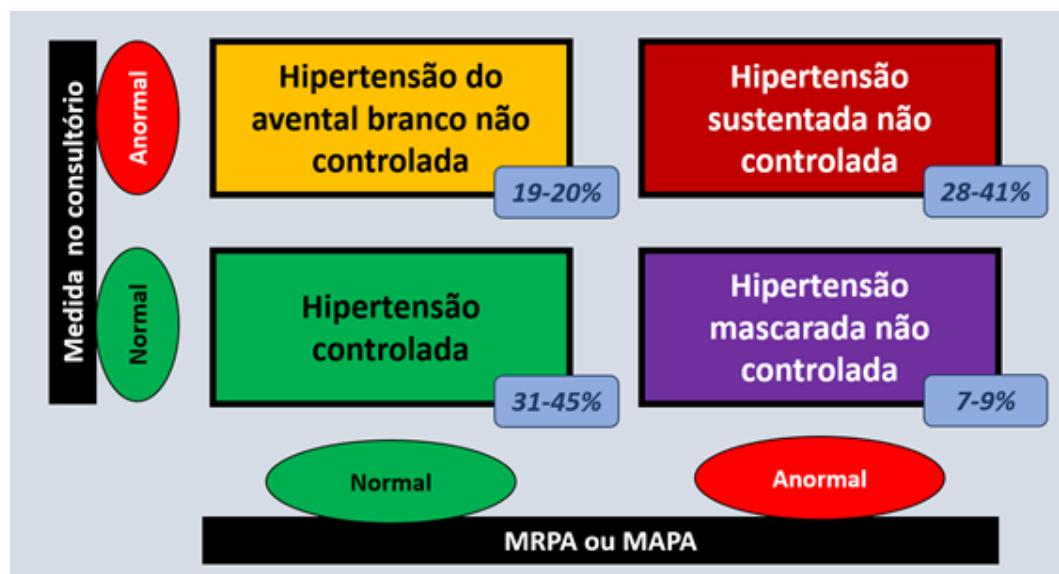


Figura 3.2 – Fenótipos em hipertensos tratados.

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial.

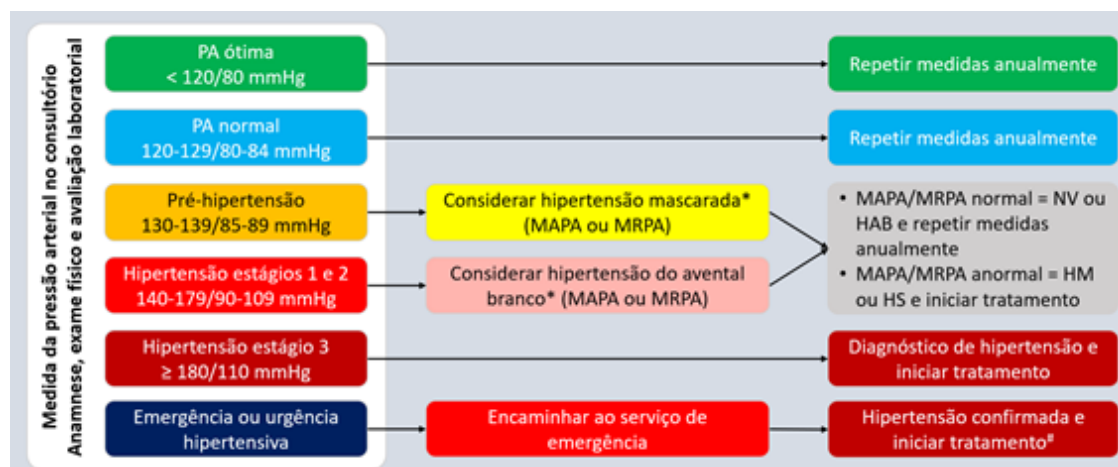


Figura 3.3 – Triagem e diagnóstico de hipertensão arterial.

PA: pressão arterial; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; NV: normotensão verdadeira; HAB: hipertensão do avental branco; HM: hipertensão mascarada; HS: hipertensão sustentada

4. Avaliação Clínica e Complementar

4.1. História Clínica

A avaliação clínica do paciente hipertenso deve ser feita seguindo-se o método tradicional, constituído por anamnese, exame físico e laboratorial. O Quadro 4.1 contempla um resumo dos objetivos. O seguimento de todas as etapas permitirá o diagnóstico correto da hipertensão arterial (HA) e estratificar o risco cardiovascular e renal, contribuindo para estabelecer a estratégia terapêutica mais adequada.

4.2. Avaliação Clínica

4.2.1. Anamnese

Deve ser realizada anamnese, com história clínica completa, perguntas obrigatórias sobre o tempo de diagnóstico e tratamentos anti-hipertensivos instituídos previamente (medicamentos e doses). Além disso, convém apurar os sintomas que indiquem a evolução da doença hipertensiva, especialmente a presença de lesão de órgãos-alvo (LOA). São importantes os antecedentes pessoais e a construção de uma linha de tempo que permita melhor compreensão do quadro clínico.

A história familiar também deve ser obtida para corroborar o diagnóstico de HA primária²⁴³ (GR: I; NE: B). Durante a consulta, deve ser questionada, entre outros, a existência de: fatores de risco específicos para doença cardiovascular (DCV) e renal,²⁴⁴⁻²⁴⁶ comorbidades e aspectos biopsicossociais, culturais e socioeconômicos.^{244,245,247} É fundamental avaliar o uso de outros medicamentos, fármacos e drogas lícitas e ilícitas, que não anti-hipertensivos, que possam interferir na PA (Capítulo 9), bem como pesquisar indícios na história clínica que sugiram causas secundárias de HA, conforme detalhado no Capítulo 15.

4.3. Exame Físico

Um exame físico minucioso deve ser realizado, com medida correta e repetida da PA e da frequência cardíaca (FC), como já descrito no Capítulo 3, além de se procurar sinais de LOA e de achados que possam sugerir causas secundárias de HA.

Os dados antropométricos, peso e altura, assim como o cálculo do índice de massa corporal (IMC)²⁴⁸ e da circunferência abdominal (CA),²⁴⁸ têm seus valores de normalidade definidos pela *World Obesity Federation* (disponíveis on-line em <https://www.worldobesity.org/>). A avaliação deve contemplar palpação e ausculta cardíaca e de carótidas, além de verificação dos pulsos. A medida do índice tornozelo braquial (ITB) também é incentivada, assim como a fundoscopia.^{249,250} Realiza-se o cálculo do ITB por meio da razão entre a pressão arterial sistólica (PAS) do braço e a do tornozelo, tanto esquerdo quanto direito. A relação PAS braço/PAS tornozelo normal é acima de 0,90. A obstrução leve caracteriza-se por ITB entre 0,71-0,90; moderada 0,41-0,70; e grave 0,00-0,40 (GR: IIa, NE: B). É ferramenta importante tanto para o diagnóstico de doença arterial obstrutiva periférica quanto para o prognóstico de eventos cardiovasculares.²⁵⁰

Em alguns casos, pode ser indicada a medida da pressão arterial sistólica central (PASC) com o intuito de detectar a hipertensão sistólica isolada no jovem (hipertensão espúria no jovem), pois, diferentemente da medida na artéria braquial, a PASC não se encontra elevada (GR: IIa, NE: B) (Capítulo 3).^{251,252} No Quadro 4.2, pode ser encontrado um resumo do exame físico.

4.3.1. Investigação Laboratorial Básica, Avaliação de Lesões Clínicas e subclínicas em Órgãos-Alvo

A avaliação complementar tem como objetivo detectar lesões clínicas ou subclínicas em órgãos-alvo, no sentido de melhor estratificar o risco cardiovascular (CV). Para a estratificação do risco CV global, deverão ser levados em conta, além dos fatores de risco clássicos (Quadro 4.3), os novos fatores de risco que vêm sendo identificados, embora nem todos ainda não tenham sido incorporados em escores clínicos.^{253,254} Nesta investigação, destacam-se alterações da glicemia ou da hemoglobina glicada, a obesidade abdominal (síndrome metabólica), a pressão de pulso > 65 mmHg em idosos, a história de pré-eclâmpsia/eclâmpsia e a história familiar de HA (em hipertensos limitrofes).²⁵⁴

A alteração da velocidade de onda de pulso (VOP), quando disponível, é um exame que denota LOA, podendo reclassificar os pacientes de risco CV intermediário para risco elevado (GR: IIa, NE: A) (Capítulo 2).¹⁵⁶ A avaliação laboratorial básica (Quadros 4.4 e 4.5) deve fazer parte da rotina inicial de todo paciente hipertenso.²⁵³ São recomendadas: dosagem sérica de potássio, ácido úrico, creatinina, glicemia e perfil lipídico; e realização de um exame sumário de urina e de eletrocardiograma, para possível detecção de hipertrofia ventricular esquerda.

Para a avaliação da função renal, devemos obter o ritmo de filtração glomerular estimado calculado pelas fórmulas do *Modification of Diet in Renal Diseases* (MDRD)²⁵⁵ ou, preferencialmente, pelo *Chronic Kidney Diseases Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI),²⁵⁶ que podem ser obtidas no site <http://mdrd.com/>.

Na Figura 4.1, temos ritmo de filtração glomerular estimado (RFG-e) com a interpretação dos valores para a classificação em estágios (E1 a E5) e o prognóstico da doença renal crônica, levando-se em conta a categoria de albuminúria, de acordo com o *Kidney Diseases Improving Global Outcomes* (KDIGO).^{257,258} As cores expressam o prognóstico renal e a conduta. O verde indica bom prognóstico e baixo risco; o amarelo, risco intermediário, devendo-se monitorizar o paciente; o laranja, alto risco, mau prognóstico, com obrigatoriedade de referenciar para o especialista; e o vermelho, risco muito alto, mau prognóstico e obrigatoriedade de referenciar para o especialista.

Com relação à avaliação renal:

- Recomenda-se que o laboratório de análises clínicas disponibilize o resultado do exame de dosagem de creatinina acompanhado do resultado do RFG-e (GR: I, NE: B);
- Não recomendamos a dosagem de *clearance* de creatinina (urina de 24h), exceto para alteração significativa da massa

Diretrizes

muscular (amputação), superfície corporal de extremos e instabilidade clínica (GR: I, NE: B);

- Recomenda-se que se investigue a proteinúria/albuminúria utilizando-se pela ordem de importância: razão albuminúria/creatininúria (RAC), razão proteinúria/creatininúria (RPC);

urinálise por fita de proteinúria total com leitura automática e urinálise por fita de proteinúria total com leitura manual. Recomenda-se que os laboratórios clínicos relatem RAC e RPC de qualquer amostra de urina e não apenas suas concentrações (GR: I, NE: B).

Mensagens principais

A anamnese e o exame físico devem ser completos buscando sempre a medida correta da PA, a análise dos parâmetros antropométricos e a detecção de sintomas e sinais de comprometimento em órgãos-alvo e de indícios de causas secundárias de hipertensão.

No paciente hipertenso, é importante a pesquisa de comorbidades (diabetes melito, dislipidemias e doenças renais e da tireoide, entre outras), para melhor tratamento e estratificação do risco CV.

Os exames complementares de rotina preconizados nessas diretrizes são básicos, de fácil disponibilidade e interpretação, baixo custo e obrigatórios para todos os pacientes, pelo menos na primeira consulta e anualmente. Outros exames podem ser necessários para as populações indicadas.

É fundamental pesquisar lesões em órgãos-alvo, tanto clínicas quanto subclínicas, para orientação terapêutica mais completa.

Quadro 4.1 – Avaliação clínica e laboratorial

Realizar medidas acuradas da PA para a confirmação diagnóstica de HA (Capítulo 2)

Questionar sobre história familiar de HA

Identificar fatores de risco cardiovasculares e renais associados

Pesquisar LOA (subclínicas ou manifestas clinicamente)

Investigar a presença de outras doenças

Questionar sobre fármacos e drogas que possam interferir na PA

Aplicar escore de risco CV global (Capítulo 5)

Rastrear indícios de HA secundária (Capítulo 15)

PA: pressão arterial; HA: hipertensão arterial; LOA: lesões em órgãos-alvo; CV: cardiovascular.

Quadro 4.2 – Avaliação do exame físico

1. Obter medidas repetidas e acuradas em ambos os braços da PA (vide Capítulo 3)

2. Medir parâmetros antropométricos: peso, altura, FC, CA e cálculo do IMC

3. Procurar sinais de lesões em órgãos-alvo

4. Detectar características de doenças endócrinas como Cushing, hiper ou hipotireoidismo

5. Examinar a região cervical: palpação e ausculta das artérias carótidas, verificação de estase jugular e palpação de tireoide

6. Avaliar o aparelho cardiovascular: desvio de ictus e propulsão à palpação; na ausculta, presença de B3 ou B4, hiperfonese de segunda bulha, sopros e arritmias

7. Avaliar o sistema respiratório: ausculta de estertores, roncos e sibilos

8. Observar as extremidades: edemas, pulsos em membros superiores e inferiores (na presença de pulso femorais diminuídos, sugere coartação de aorta, doença da aorta ou ramos)

9. Palpar e auscultar o abdômen: frêmitos, sopros, massas abdominais indicativas de rins policísticos e tumores (podem sugerir causas secundárias ou LOA)

10. Detectar déficits motores ou sensoriais no exame neurológico

11. Realizar fundoscopia ou retinografia (quando disponível): identificar aumento do reflexo dorsal, estreitamento arteriolar, cruzamentos arteriovenosos patológicos, hemorragias, exsudatos e papiledema (sinais de retinopatia hipertensiva)

PA: pressão arterial, FC: frequência cardíaca; CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corpórea.

Quadro 4.3 – Fatores de risco cardiovascular adicionais

Idade (mulher > 65 anos e homem > 55 anos)
Tabagismo
Dislipidemia: triglicerídeos (TG) > 150 mg/dL em jejum; LDL-c > 100 mg/dL; HDL-c < 40 mg/dL
Diabetes melito (DM) já confirmado (glicemia de jejum de, pelo menos, 8 horas $\geq$ 126 mg/dL, glicemia aleatória $\geq$ 200 mg/dL ou HbA1c $\geq$ 6,5%) ou pré-diabetes (glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL ou HbA1c entre 5,7 e 6,4%)
História familiar prematura de DCV: em mulher < 65 anos e homem < 55 anos
Pressão de pulso em idosos (PP = PAS – PAD) > 65 mmHg
ITB ou VOP anormais
História patológica pregressa de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia
Obesidade central: IMC < 24,9 Kg/m ² (normal); entre 25 e 29,9 Kg/m ² (sobrepeso); > 30 Kg/m ² (obesidade)
Relação cintura/quadril (C/Q)
Cintura abdominal = mulher < 88 cm e homem < 102 cm
Cintura: C = no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca lateral
Quadril Q = ao nível do trocanter maior
Cálculo (C/Q) = mulher: $C/Q \leq 0,85$; homens: $C/Q \leq 0,95$
Perfil de síndrome metabólica
<i>C: cintura, Q: quadril, C/Q: relação cintura quadril, ITB: índice tornozelo braquial, PP: pressão de pulso, IMC: índice de massa corpórea.</i>

Quadro 4.4 – Exames complementares de rotina

Análise de urina (GR: I, NE: C)
Potássio plasmático (GR: I, NE: C)
Creatinina plasmática (GR: I, NE: B)
Glicemia de jejum (GR: I, NE: C) e HbA1c (GR: I, NE: C)
Estimativa do ritmo de filtração glomerular (GR: I, NE: B)
Colesterol total, HDLc e triglicerídeos plasmáticos (GR: I, NE: C) *
Ácido úrico plasmático (GR: I, NE: C)
Eletrocardiograma convencional (GR: I, NE: B) **

* O LDLc é calculado pela seguinte fórmula: $LDLc = colesterol\ total - (HDLc + triglicerídeos/5)$ (quando a dosagem de triglicerídeos for abaixo de 400 mg/dL).²⁵⁹ * O LDLc também tem sido dosado por alguns laboratórios, fazendo parte da rotina laboratorial. ** Critério de detecção de HVE – Sokolow-Lyon: $SV_1 + RV_{5,6} > 35\ mm$ – Cornell Voltagem: $RaVL + SV_3 > 20\ mm$ (mulher), $> 28\ mm$ (homem).^{260, 261}

			Categorias de albuminúria persistente Descrição e intervalos		
Categorias de RFG (mL/min/1,73m ²) Descrição e intervalo			A1 Normal a levemente aumentada	A2 Moderadamente aumentada	A3 Gravemente aumentada
			< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
E1	Normal ou alto	≥ 90			
E2	Levemente diminuído	60-89			
E3a	Leve a moderadamente diminuído	45-59			
E3b	Moderado a extremamente diminuído	30-44			
E4	Extremamente diminuído	15-29			
E5	Doença renal terminal	≤ 15			

Figura 4.1 – Prognóstico da doença renal crônica de acordo com o ritmo de filtração glomerular e a albuminúria.
DRC: Doença renal crônica, RFG-e: ritmo de filtração glomerular estimado; KDIGO: Kidney Diseases Improving Global Outcomes.

Quadro 4.5 – Exames recomendados a populações indicadas.

Radiografia de tórax: tem indicação no acompanhamento do paciente hipertenso nas situações de suspeita clínica de acometimento cardíaco (GR: IIa, NE: C) e/ou pulmonar ou para a avaliação de hipertensos com acometimento de aorta em que o ecocardiograma não está disponível.²⁶²

Ecocardiograma: é mais sensível que o eletrocardiograma quanto ao diagnóstico de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e agrega valores na avaliação de formas geométricas de hipertrofia e tamanho do átrio esquerdo, nas funções sistólica e diastólica. Está indicado quando houver indícios de HVE no eletrocardiograma ou em pacientes com suspeita clínica de insuficiência cardíaca (GR: IIa, NE: B). Considera-se HVE quando a massa do ventrículo esquerdo indexada para a superfície corpórea é igual ou superior a 116 g/m² no homem e 96 g/m² na mulher.²⁶³

Albuminúria ou relação proteinúria/creatininúria ou albuminúria/creatininúria: exame útil para os hipertensos diabéticos, com síndrome metabólica ou com dois ou mais fatores de risco, pois mostrou prever eventos cardiovasculares fatais e não fatais (valores normais < 30 mg/g de creatinina (GR: I, NE: B)).²⁶⁴

Ultrassonografia de carótidas: indicado na presença de sopros carotídeos, sinais de doença cerebrovascular ou presença de doença aterosclerótica em outros territórios. O aumento na espessura íntima-média (EIM) das carótidas e/ou a identificação de placas de aterosclerose prediz a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais e infarto do miocárdio, independentemente de outros fatores de risco CV. Valores da EIM > 0,9 mm têm sido considerados como anormais, assim como o encontro de placas ateroscleróticas (GR: I, NE: A).^{265,266}

Ultrassonografia renal ou com Doppler: necessária em pacientes com massas abdominais ou sopro abdominal (GR: IIa, NE: B).²⁶⁷

Hemoglobina glicada (HbA1c): indicada quando a glicemia de jejum for maior que 99 mg/dL, na presença de história familiar ou de diagnóstico prévio de DM2 e obesidade (GR: IIa, NE: B).²⁶⁸

Teste ergométrico: está indicado na suspeita de doença coronária estável, diabetes melito ou antecedente familiar para doença coronária em pacientes com pressão arterial controlada (GR: IIa, NE: C).²⁶⁹

MAPA/MRPA: ver as indicações dos métodos no Capítulo 3 (GR: I, NE: A).¹⁸⁶

Medida da velocidade da onda de pulso (VOP), quando disponível: indicada em hipertensos de baixo e médio risco, sendo considerado um método útil para avaliação da rigidez arterial, ou seja, do dano vascular. VOP com valores acima de 10m/s são considerados anormais na população em geral, porém já existem valores de referência ajustados para decís de idade e sexo (GR: IIa, NE: A).^{139,270,271}

Ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro: indicada em pacientes com distúrbios cognitivos e demência para detectar infartos silenciosos e micro-hemorragias (GR: IIa, NE: C).²⁷²

5. Estratificação de Risco Cardiovascular

5.1. Introdução

Está amplamente estabelecida a relação causal, linear e contínua entre o aumento da pressão arterial (PA) e o risco de doença cardiovascular (DCV) em ambos os sexos, todas as idades e todos os grupos étnicos.⁸⁵ A PA atua de forma sinérgica com outros fatores de risco (FR) para DCV, e seu efeito pró-aterogênico será tanto maior quanto maior o for o número e a intensidade desses fatores adicionais.^{78,273} A DCV é uma condição multifatorial que depende de interações sinérgicas em todo o complexo causal responsável por seu desenvolvimento. Além disso, o aumento modesto de vários FR pode desencadear maior incremento no risco cardiovascular (CV) que a elevação acentuada de apenas um único FR.^{273,274} Assim, quantificar o risco do paciente hipertenso, ou seja, a probabilidade de determinado indivíduo desenvolver DCV em um determinado período de tempo é parte essencial do processo e pode nortear estratégias preventivas e de tratamento.^{37,164,275}

Vale destacar que o impacto do controle da hipertensão arterial (HA) será tanto maior quanto maior for o risco absoluto individual e o risco global estimado.²⁷⁶⁻²⁷⁸ Digno de nota é o conceito de risco residual que representa a magnitude do risco que permanece depois que os FR tradicionais são controlados.²⁷⁹ Admite-se que o controle parcial dos FR e/ou a instituição tardia de medidas terapêuticas eficazes sejam elementos centrais na geração do risco CV residual no paciente hipertenso. Apesar da escassez de ferramentas para identificar o risco residual, está claro que a precocidade e a precisão no controle dos FR são ferramentas essenciais no controle dele.²⁷⁹ Dessa maneira, a abordagem abrangente de todos os FR justifica-se plenamente. Nesse sentido, quando identificados, os FR potencialmente modificáveis devem ser informados aos pacientes hipertensos com o objetivo de melhorar a eficácia das medidas farmacológicas e não farmacológicas implementadas.^{37,164,275}

A estimativa de risco CV não deve ser obtida de modo intuitivo ou pela mera soma dos FR presentes, mas por métodos que considerem sua natureza complexa e multifatorial.⁴ Deve ser feita por meio de equações ou algoritmos,^{4,280,281} instrumentos que estimam o risco baseados em modelos de regressão com múltiplas variáveis e desenvolvidos a partir de estudos populacionais, recomendados em várias diretrizes em todo o mundo.^{4,280,281} Mesmo médicos experientes erram em mais de 50% dos casos quando estimam o risco sem a utilização de uma equação ou um algoritmo.²⁸²

Deve ser ressaltada, entretanto, a ausência de dados populacionais brasileiros nesses modelos de estimativa de risco, o que os torna menos precisos na avaliação do risco CV em nossa população. Em outras palavras, o risco aferido pelos escores internacionais pode estar subestimado por deixar de considerar os FR mais prevalentes ou relevantes em nossa população. Para atenuar essa limitação e evitar subdiagnosticar pacientes em alto risco, a presente diretriz recomenda identificar outros marcadores, denominados fatores modificadores de risco, para reclassificar o risco em indivíduos considerados de risco moderado (a ser detalhado adiante).

A classificação do risco CV depende dos níveis da PA, dos FRCV associados, da presença de lesões em órgãos-alvo (LOA), que são lesões estruturais e/ou funcionais decorrentes da HA em vasos, coração, cérebro, rins e retina, e/ou da existência de DCV ou doença renal estabelecidas.^{37,164,275} Diferentes escores foram desenvolvidos e vêm sendo aplicados para classificar os pacientes hipertensos em categorias de baixo, moderado e alto riscos CV.^{37,164,275} Entretanto, novos biomarcadores, precursores e preditores de doença parecem ainda ser necessários para melhorar a predição de risco e reduzir a diferença entre o risco calculado e as taxas de eventos observadas, sobretudo nos indivíduos estratificados como de risco moderado.²⁸³⁻²⁸⁵ A incorporação de ferramentas para a avaliação do risco relativo *versus* risco vitalício e períodos de avanço do risco ao longo da vida também se justifica, especialmente na avaliação de jovens com baixo risco absoluto, mas com alto risco relativo para DCV bem como no idoso, cuja estimativa de risco continua sendo um desafio pela acelerada modificação da expectativa de vida e pela funcionalidade nestes últimos anos.²⁸⁵

5.2. Estratificação de Risco Adicional (Condições Associadas)

Na maioria dos pacientes hipertensos, coexistem ou agregam-se outros fatores reconhecidos como capazes, *per se*, determinar ou incrementar o aparecimento e desenvolvimento da DCV, independentemente dos valores da PA.^{37,275,286-288} As condições associadas, quer por sua prevalência na população em geral, quer pela força de sua associação a eventos CV, devem ser identificadas no paciente hipertenso, por meio de história clínica, exame físico e exames complementares.^{37,164,275} Assim, devem ser procurados: a) os FR coexistentes na HA (Quadro 5.1); b) as LOA (Quadro 5.2); c) a presença de DCV e renal estabelecida.

A identificação de tais condições é importante não apenas para estimar o risco a que se expõe o paciente hipertenso em seu respectivo estágio de hipertensão, bem como para que os FR controláveis sejam alvos de intervenção terapêutica própria, com a intensidade que a gradação de risco lhe demande.^{37,164,275} Devem ser priorizados os FR de mais fácil identificação e os mais prevalentes, bem como aqueles cuja associação ao risco CV esteja solidamente estabelecida (Quadro 5.1).

Conforme exposto no Quadro 5.1, os fatores relacionados neste devem ser considerados na estimativa do risco CV, respeitando-se os critérios diagnósticos vigentes. A idade apresenta correlação linear com HA e risco de complicações CV, como infarto do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE), sendo tal linearidade mais evidente com o AVE. Para o IAM, há uma acentuação do grau de associação dependente do sexo que se inicia aos 55 anos no homem e aos 65 anos na mulher.²⁸⁷ Tabagismo, quantificado como carga maço/ano, tabagismo passivo e outras formas de tabagismo, como charutos, cachimbos e cigarros eletrônicos, são considerados elementos centrais no risco CV. Já a dislipidemia caracteriza-se por elevações do conteúdo de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) ou do conjunto de lipoproteínas aterogênicas obtido pela subtração da lipoproteína de alta densidade (HDL) do colesterol total, ou seja, não HDL-colesterol. A consideração do valor de

HDL-colesterol permanece indicada como estimativa de risco e possui limiares distintos em homens e mulheres. Os triglicerídeos (TG) elevados também caracterizam dislipidemia, particularmente quando associados a redução da HDL-colesterol ou em níveis superiores a 500 mg/dL, quando o tratamento específico está indicado e há possibilidade de pancreatite. O diabetes melito deve ser diagnosticado pelos seguintes critérios: glicemia plasmática em jejum de ≥ 126 mg/dL; hemoglobina glicada $> 6,5\%$, aferida por cromatografia líquida de alta performance (HPLC); ou ainda, glicemia > 200 mg/dL, após 2 h de sobrecarga oral de glicose no teste oral de tolerância ou em glicemia aleatória. A obesidade deve ser considerada quando o índice de massa corporal (IMC) for > 30 kg/m² ou quando a medida da cintura abdominal (CA) for > 80 cm em mulheres ou > 94 cm em homens de descendência europeia ou africana ou > 90 cm naqueles de descendência asiática.²⁸⁹

5.2.1. Lesões em Órgãos-Alvo

A estimativa de risco no paciente hipertenso deve ser complementada pela identificação da presença de LOA, que são frequentes, muitas vezes subdiagnosticadas, não estando geralmente incluídas nos escores de estratificação de risco. Elas causam aumento adicional do risco CV, notadamente quando várias coexistem no mesmo indivíduo^{5,6,7} (Quadro 5.2).

5.2.2. Presença de Doença Cardiovascular e Renal

A presença de doenças cardiovascular e renal documentadas determina o risco aumentado de eventos CV no hipertenso.^{37,164,275,290-292} A doença cerebrovascular deve ser considerada em quaisquer das seguintes manifestações: AVE isquêmica, hemorragia encefálica ou acidente isquêmico transitório. A doença arterial coronariana deve englobar angina, IAM, isquemia miocárdica silenciosa, cirurgia de revascularização miocárdica ou intervenção coronariana prévias. A insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (FEp) ou a reduzida (FER) devem ser igualmente consideradas como doença cardiovascular manifesta,^{86,275} bem como a fibrilação atrial (FA).²⁹³ Da mesma maneira, a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) sintomática²⁹⁴ e a doença de aorta relacionada com aneurismas, hematomas ou ulcerações constituem manifestações cardiovasculares com grande impacto no risco CV global. Pela estreita associação ao risco CV, devem ser considerados como indicadores de risco alto a doença renal crônica estágio 4 ou superior, identificada como ritmo de filtração glomerular estimado (RFG-e) < 30 mL/min/1,73m², relação albuminúria/creatininúria em amostra isolada (> 300 mg/g creatinina); e proteinúria/creatininúria em amostra isolada (> 300 mg/g creatinina). Por fim, retinopatia atribuível ao processo hipertensivo, como hemorragias; exsudatos; e papiledema também são condições indicativas de alto risco.^{37,275}

No Quadro 5.3, estão expostas as principais razões para que se deva realizar a estimativa de risco levando-se em conta, além do valor pressórico, a presença de fatores coexistentes de risco cardiovascular, LOA e de DCV e/ou renal. Incluem estabelecimento de prognóstico com razoável precisão de estimativa e distinção dos casos que exigem intensificação da terapêutica.^{37,275}

O Quadro 5.4 é de grande valia na estratificação de risco do paciente hipertenso. Vale lembrar que os FR mencionados se referem àqueles com valor epidemiológico estabelecido, facilidade de obtenção na maioria das situações clínicas e comprovado valor prognóstico. Auxilia na compreensão do impacto da progressão de risco associado aos diferentes graus de PA, presença de FR, LOA ou doença cardiovascular e/ou renal, em indivíduos de meia-idade.

Nos pacientes considerados de risco moderado, tem sido recomendada a realização de testes, quando disponíveis e factíveis, e nunca de forma generalizada, para a identificação de marcadores subclínicos de LOA com o objetivo de incrementar a acurácia do risco estimado.^{82,295,296} Destacam-se a avaliação da HVE através da ecocardiografia, que também registra parâmetros de função ventricular, e o índice de massa ventricular esquerda (IMVE) (GR: IIa, NE: B), a albuminúria, preferencialmente pela relação albuminúria/creatininúria e a realização do ITB (GR: IIa, NE: B). Biomarcadores vasculares de incorporação clínica mais recente, como a velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf), também podem contribuir para reclassificar o risco CV desses indivíduos (GR: IIa, NE: A),^{296,297} além de conferir pior prognóstico naqueles com doença já estabelecida.^{139,298} Tal aspecto é de particular importância em indivíduos jovens, que têm menor risco relativo e nos quais há oportunidade de prevenção da deterioração irreversível da estrutura e da função da parede arterial.

Outras condições também têm sido reconhecidas como capazes de influenciar ou modificar o risco CV do paciente hipertenso classificado como de risco moderado, porém com menor poder discriminatório.^{37,275} Sua identificação não é recomendada para o reconhecimento de pacientes de alto risco ou naqueles sem nenhum dos fatores coexistentes de risco acima elencados (Quadro 5.5).

5.3. Avaliação do Risco Cardiovascular Global

A estratificação de risco CV global não é específica para o paciente hipertenso e tem como objetivo determinar o risco global de um indivíduo entre 30 e 74 anos de desenvolver DCV em geral nos próximos 10 anos.^{3,4,280,281,299} Vale ressaltar que a HA é um dos FRCV com maior impacto relativo – portanto, presente em todas as equações de estimativa de risco global. Além disso, a mitigação do risco CV não será efetiva sem que se considere o conjunto de elementos que determinam o curso clínico do paciente hipertenso. Uma forma prática e ágil de calcular o risco CV global é utilizar a Calculadora para Estratificação de Risco Cardiovascular recomendada e disponibilizada pelo Departamento de Aterosclerose da SBC em seu site e disponível para os sistemas Android e IOS.³

5.4. Desafios na Avaliação do Risco Cardiovascular na Hipertensão Arterial

Várias condições clínicas podem interferir na estratificação do risco CV do paciente hipertenso e, entre essas, destaca-se a idade. Em curto prazo, enquanto os pacientes idosos têm maior risco absoluto, os jovens apresentam menor risco absoluto, mesmo com perfil de risco desfavorável.³⁷ Em longo

prazo ou no risco ao longo da vida, a influência da idade sobre o risco CV inverte-se, passando a ter maior perda de longevidade aqueles que manifestam os FR em idade jovem.

Outra limitação é a duração da exposição à doença ou ao FR. Escores que utilizam a opção binária (sim/não) para condições clínicas como DM e tabagismo na avaliação do risco cardiovascular não consideram a duração dessas condições. Portanto, pacientes com maior tempo de exposição terão maior risco CV quando comparados com indivíduos com menor tempo de exposição aos mesmos fatores.³⁷ Por isso, as incorporações de novas ferramentas para a avaliação do risco relativo *versus* risco vitalício e períodos de avanço do risco parecem ser necessárias, especialmente nos jovens com baixo risco absoluto, mas com alto risco relativo para DCV.^{280,299} O conceito de “idade vascular” e “idade cardiometabólica” podem auxiliar nessa estratégia.^{300,301}

A influência da duração do tratamento anti-hipertensivo também pode interferir na estimativa de risco. Nos pacientes hipertensos com início recente de tratamento, deve ser considerada a pressão arterial antes do início do tratamento, enquanto nos pacientes com maior tempo de tratamento deverão ser consideradas as medidas atuais de pressão arterial.³⁷

O momento de aferição e o valor de PA a ser considerado na estratificação de risco CV e os diferentes fenótipos de HA também devem ser levados em consideração. Nesse sentido, a medida da PA fora do consultório tem sido cada vez mais estimulada. Medidas domiciliares, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) têm trazido importantes informações complementares, embora ainda se considere a medida de PA de consultório como referência para o diagnóstico e a avaliação de eficácia do tratamento.^{37,164,302} Nesse sentido, a recomendação da realização da MAPA vem sendo ampliada para a confirmação do diagnóstico de HA, com maior correlação de suas medidas com LOA e morbidade e mortalidade cardiovascular quando comparadas com as medidas casuais de PA.³⁰³ Nessa mesma direção, diferentes padrões de HA, como a hipertensão mascarada, a hipertensão sistólica isolada e a ausência de descenso noturno ou mesmo aumento da PA durante o sono, também parecem conferir risco cardiovascular distinto.^{304,305} Desse modo, as limitações apontadas devem ser levadas em consideração na individualização da estimativa de risco CV do paciente hipertenso na prática clínica.

Mensagens principais

Mais de 50% dos pacientes hipertensos têm FRCV adicionais.

A presença de um ou mais FRCV adicionais aumenta o risco de doença coronariana, cerebrovascular, renal e arterial periférica nos pacientes hipertensos.

A identificação dos FR adicionais deve fazer parte da avaliação diagnóstica do paciente hipertenso, especialmente quando há história familiar de DCV.

O risco CV deve ser estimado em todos os pacientes hipertensos por meio de escores simples, baseados nos níveis de PA e na presença de FR adicionais e comorbidades (Quadro 5.1).

Uma estimativa confiável do risco CV pode ser feita de forma prática por meio da identificação de FR, como idade > 65 anos, sexo (homens > mulheres), frequência cardíaca (> 80 bpm), aumento do peso corporal, diabetes melito, elevação do LDL-c, história familiar de DCV, história familiar de HAS, tabagismo e fatores psicossociais e/ou socioeconômicos; de LOA: presença de HVE, DRC moderada a grave (RFG-e < 60 mL/min/1,73m²) ou de outra avaliação que confirme presença de LOA e de doenças prévias: DAC, IC, AVE, DAOP, FA e DRC estágio 3 ou maior.

CV: cardiovascular; ERG: escore de risco global; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; FR: fator de risco; LOA: lesão de órgão-alvo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; RFG-e: ritmo de filtração glomerular estimado; IC: insuficiência cardíaca; AVE: acidente vascular encefálico; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; FA: fibrilação atrial.

Quadro 5.1 – Fatores de risco coexistentes na hipertensão arterial

Sexo masculino

Idade: > 55 anos no homem e > 65 anos na mulher

DCV prematura em parentes de 1º grau (homens < 55 anos e mulheres < 65 anos)

Tabagismo

Dislipidemia: LDL-colesterol ≥100mg/dL e/ou não HDL-colesterol 130 mg/dL e/ou HDL-colesterol ≤ 40mg/dL no homem e ≤ 46mg/dL na mulher e/ou TG >150 mg/dL

Diabetes melito

Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²)

Diretrizes

Quadro 5.2 – Lesões em órgãos-alvo

Hipertrofia ventricular esquerda

ECG (índice Sokolow-Lyon (SV1 + RV5 ou RV6) ≥ 35 mm; RaVL > 11 mm; Cornell voltagem > 2440 mm.ms ou Cornell índice > 28 mm em homens e > 20 mm em mulheres (GR: I, NE: B)

ECO: IMVE ≥ 116 g/m² nos homens ou ≥ 96 g/m² nas mulheres (GR: IIa, NE: B)

ITB $< 0,9$ GR (GR: IIa, NE: B)

Doença renal crônica estágio 3 (RFG-e entre 30 e 60 mL/min/1,73m²)

Albuminúria entre 30 e 300 mg/24h ou relação albumina/creatinina urinária 30 a 300 mg/g (GR: I, NE: B)

VOP carótido-femoral > 10 m/s (GR: IIa, NE: A)

ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ITB: índice tornozelo-braquial; RFG-e: ritmo de filtração glomerular estimado; VOP: velocidade de onda de pulso.

Quadro 5.3 – Razões para realizar a estimativa de avaliação de risco (GR: I NE: C)

Estimar o risco de eventos cardiovasculares em médio e longo prazos

Determinar o nível de atenção à saúde, como frequência dos atendimentos

Determinar a precocidade de início do tratamento farmacológico

Determinar a intensidade do controle dos fatores de risco modificáveis

Quadro 5.4 – Classificação dos estágios de hipertensão arterial de acordo com o nível de PA, presença de FRCV, LOA ou comorbidades

FR, presença de LOA ou doença	PA (mmHg)			
	Pré-hipertensão PAS 130-139 PAD 85-89	Estágio 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Estágio 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Estágio 3 PAS > 180 PAD > 110
Sem FR	Sem risco adicional	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
1 ou 2 FR	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto	Risco alto
≥ 3 FR	Risco moderado	Risco alto	Risco alto	Risco alto
LOA, DRC estágio 3, DM, DCV	Risco alto	Risco alto	Risco alto	Risco alto

PA: pressão arterial; FR: fator de risco; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LOA: lesão em órgão-alvo; DRC: doença renal crônica; DM: diabetes melito; DCV: doença cardiovascular.

Quadro 5.5 – Fatores que podem modificar o risco do paciente hipertenso

História familiar ou nos pais de início precoce de hipertensão arterial

Nível muito elevado de um FR individual, incluindo HA estágio 3

Eclâmpsia/pré-eclâmpsia prévia

Apneia do sono

Pressão de pulso > 60 (em pacientes idosos)

Ácido úrico > 7 mg/dL (homens) e $> 5,7$ mg/dL (mulheres) (GR: I, nível: C)

Proteína C-reativa ultrasensível > 2 mg/L (GR: I, nível: B)

FC > 80 bpm

Síndrome metabólica*

Sedentarismo

Fatores psicossociais e econômicos

Distúrbios inflamatórios crônicos

FR: fatores de risco; HA: hipertensão arterial; FC: frequência cardíaca. *Para que se defina a presença de síndrome metabólica pelos critérios da International Diabetes Federation (IDF) é necessário haver obesidade central, definida como circunferência abdominal > 80 cm em mulheres ou > 94 cm em homens de descendência europeia ou africana ou > 90 cm naqueles de descendência asiática, além de dois entre os quatro fatores a seguir: triglicédeos > 150 mg/dL, HDL-C baixo (< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres), hipertensão arterial; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou DM tipo 2 previamente diagnosticado.²⁸⁹

6. Decisão e Metas Terapêuticas

6.1. Introdução

Um dos objetivos específicos do tratamento do paciente hipertenso é obter o controle pressórico alcançando a meta de pressão arterial (PA) previamente estabelecida. Tal meta deve ser definida individualmente, sempre considerando a idade e a presença de doença cardiovascular (DCV) ou de seus fatores de risco (FR). De forma geral, deve-se reduzir a PA visando a alcançar valores menores que 140/90 mmHg e não inferiores a 120/70 mmHg (GR: I, NE: A). Nos indivíduos mais jovens e sem FR, podem-se alcançar metas mais baixas com valores inferiores a 130/80 mmHg.

6.2. O Hipertenso de Risco Baixo ou Moderado

A estimativa de risco cardiovascular (CV) é extremamente importante no paciente hipertenso, pois define possíveis diferenças na meta de PA a ser alcançada. Os pacientes hipertensos sem muitos FR adicionais devem ser avaliados sob duas óticas distintas: hipertensos com níveis pressóricos significativamente elevados sem outros FR (hipertensão estágio 2 – risco moderado) e aqueles com elevações menores de PA (hipertensão estágio 1 – baixo risco).

Os benefícios de se tratar os hipertensos sem outros fatores de risco CV associados que apresentam valores de PA significativamente elevados (> 160 mmHg) já estão bem estabelecidos e vêm sendo sistematicamente recomendados por diretrizes nacionais e internacionais.^{5,37,164} Por outro lado, há carência de evidências científicas derivadas de estudos randomizados que justifiquem o tratamento do paciente hipertenso estágio 1 com baixo risco CV. Tal fato ocorre porque o grande número de participantes e o tempo prolongado de seguimento necessários praticamente inviabilizam um estudo randomizado controlado conduzido em pacientes com essas características. Assim, metanálises de dados individuais de participantes de estudos randomizados conduzidos com hipertensos estágio 1 sem DCV prévia nos auxiliam a definir a melhor conduta.³⁰⁶⁻³⁰⁸ Um desses estudos evidenciou que o tratamento do hipertenso de baixo risco não reduziu os desfechos de doença arterial coronariana (DAC), os eventos CV ou a mortalidade CV, em um seguimento de quatro a cinco anos.³⁰⁶ Houve, entretanto, uma tendência para a redução de acidente vascular encefálico (AVE) e mortalidade total, sendo que tais diminuições seriam claramente obtidas com um tempo de seguimento maior ou mais participantes incluídos nos estudos. Uma segunda metanálise, que incluiu cerca de 9.000 participantes de cinco estudos randomizados, evidenciou a redução do desfecho composto (DAC e AVE) em 34% e na mortalidade por todas as causas em 19% pela redução da pressão arterial sistólica (PAS) em 7 mmHg com tratamento medicamentoso.³⁰⁷ Uma terceira publicação demonstrou que a redução de doenças CV e de mortalidade quando a PA inicial era maior ou igual a 140/90 mmHg, sendo que o mesmo resultado não foi observado com valores iniciais menores.³⁰⁸ Todos esses achados foram reforçados pelos resultados de uma análise de subgrupo do estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE)-3. Neste estudo, mesmo que os hipertensos estágio 1 fossem classificados como de risco CV intermediário, o tratamento anti-hipertensivo

com redução média de 6 mmHg na PAS, reduziu em 27% eventos CV maiores.³⁰⁹ Com base em tais dados, o tratamento medicamentoso pode ser iniciado em combinação com o tratamento não medicamentoso no hipertenso estágio 1 de baixo risco cardiovascular (GR: I, NE: A).

Com relação à meta pressórica no hipertenso de baixo risco CV, também faltam dados específicos provenientes de estudos randomizados. Uma metanálise recente e dados de um grande estudo observacional sugerem que metas pressóricas inferiores a 140/90 mmHg devem ser obtidas nesses pacientes, sendo que as maiores reduções em desfechos CV são obtidas com valores de PAS entre 120-130 mmHg.^{85,310} Assim, para tais pacientes recomendamos uma meta abaixo de 140/90 mmHg e, se tolerada, próximo a 120/80 mmHg (Quadro 6.1) (GR: I, NE: B).

6.3. O Hipertenso de Alto Risco

Em geral, o hipertenso com três ou mais FR, diabético, com lesões em órgãos-alvo (LOA), doença CV ou renal é considerado de alto risco. Na prática clínica, os exemplos mais comuns de indivíduos com alto risco CV são os pacientes hipertensos com DAC, história prévia de AVE, com insuficiência cardíaca e doença renal crônica (DRC), e quando a HA está associada ao diabetes melito (DM). Essas comorbidades são abordadas no Capítulo 10 (*Condições Clínicas Associadas*), mas as metas para cada uma dessas situações clínicas estão discutidas adiante. Convém lembrar que o alto risco depende não apenas da presença de FR e de LOA, mas também do estágio da HA, conforme o Quadro 5.4, podendo um hipertenso ter FR ou LOA, mas em estágio 3 de HA (Quadro 6.1).

6.4. O Hipertenso com Doença Coronária

A HA consiste em um importante FR independente para o desenvolvimento de isquemia miocárdica. Antes dos 50 anos, a PA diastólica (PAD) é o principal preditor de risco de DAC, enquanto após os 60 anos de idade a PAS se mostra mais importante.³¹¹ Na população mais idosa, a PAD torna-se inversamente relacionada com o risco de DAC, e a pressão de pulso torna-se o preditor mais forte para DAC.³¹¹ Em uma metanálise que incluiu quase 1 milhão de adultos, a DAC fatal foi correlacionada com os níveis de PA a partir de 115/75 mmHg para todas as idades.⁷⁸ Nesse caso, o tratamento anti-hipertensivo em pacientes com DAC deve procurar resultar em PA $< 130/80$ mmHg, mas não inferior a 120/70 mmHg. Nos pacientes com evidência de isquemia miocárdica, a PAD deve ser reduzida com cautela até 70 mmHg, especialmente nos diabéticos e nos mais idosos.³¹² Convém muito cuidado na redução da PAS nos idosos com DAC e com elevada pressão de pulso, pois isso pode resultar em valores muito baixos de PAD e propiciar isquemia miocárdica.³¹³

6.5. O Hipertenso com História de Acidente Vascular Encefálico

A HA é o FR mais importante para AVE isquêmico (AVEI) e hemorrágico (AVEH), demonstrando uma relação direta com os níveis pressóricos. Nos indivíduos mais jovens sem doença CV ou renal estabelecida, manter a PA na faixa ótima

ou normal, com uma meta de 120/80 mmHg, pode ser mais eficaz para a prevenção cerebrovascular primária. Para aqueles com um ou mais episódios prévios de AVE, a meta mais adequada para a prevenção secundária deve ser avaliada conforme o tipo de AVE e o tempo pós-evento (Tabela 10.2). Nos casos crônicos de prevenção secundária, o preconizado é manter a PAS entre 120 e 130 mmHg (GR: I, NE: A).³¹⁴ Nos mais idosos ou com doença coronária associada, situação relativamente comum, o fenômeno da curva J deve ser considerado quando a PA alcança valores abaixo de 120/70 mmHg, com maior risco para eventos CV e mortalidade.³¹⁵

6.6. O Hipertenso com Insuficiência Cardíaca

A HA é considerada FR para as duas formas de apresentação de insuficiência cardíaca (IC), ou seja, com fração de ejeção reduzida e com fração de ejeção preservada. O tratamento adequado da HA reduz a incidência de IC. Ainda não houve estudos clínicos específicos na população com IC comparando diferentes metas de tratamento. As recomendações são, então, extrapoladas das evidências em outras populações de alto risco, nas quais a redução da PA mostrou maior proteção contra eventos CV, embora com potencial aumento dos efeitos colaterais. Nos pacientes que já apresentam IC com fração de ejeção reduzida, o controle pressórico diminui a mortalidade e a taxa de reinternação por descompensação cardíaca. A meta adequada nessa população é < 130/80 mmHg, mas com o cuidado de manter acima de 120/70 mmHg.³¹⁶ Naqueles com fração de ejeção preservada, a melhor forma de tratamento permanece incerta e, portanto, recomenda-se adotar uma estratégia de tratamento semelhante aos pacientes com fração de ejeção reduzida.^{317,318}

6.7. Hipertenso com Doença Renal Crônica (DRC)

A PA elevada está presente na maioria dos pacientes com DRC, o que aumenta o risco de doenças CV, DRC e morte. O estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) concluiu que a PA sistólica < 120 mmHg diminuiu o risco de doença CV e a mortalidade em adultos não diabéticos com alto risco CV, muitos dos quais com DRC. Entretanto, não foi capaz de retardar a progressão da DRC.³¹⁹ É notório que, nesse estudo, a PA foi aferida com dispositivos automatizados e frequentemente desacompanhada, uma técnica que geralmente resulta em valores inferiores aos medidos no consultório.^{320,321} A redução absoluta do risco pode ser maior entre aqueles com albuminúria, devido à forte associação entre albuminúria e doença CV e renal, mas os efeitos da redução intensiva da PA sobre o risco de DCV parecem ser similares pelo nível de albuminúria.^{322,323} As evidências atuais indicam uma meta de PA < 130/80 mmHg em pacientes com DRC, independentemente da presença de DM.^{275,324,325} Nos pacientes com DRC terminal, os benefícios do controle intensivo da PA são incertos, pois os estudos são de curta duração, e os efeitos hemodinâmicos podem levar à maior redução do ritmo de filtração glomerular (RFG). Independentemente da meta a ser alcançada, a redução da PA no paciente com DRC sempre exige atenção na medida correta da PA e monitorização dos eventos adversos, sobretudo das anormalidades eletrolíticas e da diminuição do RFG.³²⁵

6.8. O Hipertenso Diabético

No paciente hipertenso DM, obtém-se a prevenção da morbidade e da mortalidade com o controle da glicemia, a normalização da PA e a redução dos outros fatores de risco CV.³²⁶ Manter a PA controlada no indivíduo diabético é essencial para a proteção renal, o que reduz a albuminúria, além de ser importante para diminuir o risco de AVE e de hipertrofia ventricular esquerda (HVE).^{327,328} Evidências de ensaios clínicos randomizados, metanálises e estudos observacionais em diabéticos hipertensos indicam que uma redução da PAS para 130-139 mmHg, com valores próximos a 130 mmHg, protege eficazmente contra complicações CV e renais.^{307,329} A PAD pode ser reduzida para 70-79 mmHg sem comprometer a proteção e a segurança do indivíduo. Por outro lado, não há dados conclusivos que diminuam a PAS para < 130 mmHg leva a uma maior proteção CV e renal. Valores de PAS < 120 mmHg devem ser evitados. Portanto, a meta recomendada em diabéticos é < 130/80 mmHg (GR: IIa, NE: B).

Alcançar uma meta de PAS mais baixa implica necessidade de maior número de anti-hipertensivos, o que eleva o risco de efeitos adversos graves.³³⁰ Na prática, as metas ideais de PA podem variar entre os hipertensos diabéticos, de acordo com a idade e a presença de LOA. Por exemplo, não há dados disponíveis em pacientes com diabetes de início recente, sem complicações e, portanto, com riscos CV e renal relativamente baixos. Nesses casos, níveis pressóricos mais baixos podem ser mais bem tolerados e resultar em maior benefício em médio e longo prazos. De forma geral, o controle da PA é mais difícil nos indivíduos diabéticos do que naqueles não diabéticos. Além disso, não é raro o hipertenso diabético demonstrar níveis satisfatórios de PA na consulta e valores elevados na MAPA ou na MRPA, caracterizando, assim, a hipertensão mascarada. Tal observação reforça a necessidade de medidas da PA fora do consultório para uma melhor avaliação de controle no hipertenso diabético.³³¹

6.9. O Hipertenso Idoso

A complexidade do hipertenso idoso é abordada no Capítulo 14. As metas de PA para a população idosa devem levar em conta, além da idade cronológica (considerando ≥ 60 anos nos países de baixa renda e ≥ 65 anos nos demais, de acordo com a maioria das sociedades internacionais),^{37,275} o estado funcional, a fragilidade e as comorbidades presentes. Dessa forma, o alvo terapêutico deve ter equilíbrio entre os potenciais benefícios e prejuízos com os valores de PA atingidos.

Na maioria dos ensaios clínicos que mostraram benefício do tratamento da PA em pacientes idosos, o alvo para a PAS variou entre 140 e 150 mmHg, em que se observou a maior redução de eventos CV e fatais.^{37,332} No estudo HYVET, que incluiu pacientes com idade acima de 80 anos ativos e não frágeis, além de redução da PAS < 150 mmHg (média 144 mmHg), evidenciou-se reduções significantes na mortalidade, AVE fatal e também IC.³³³ Em metanálise e revisão sistemática incluindo nove estudos, os autores demonstraram robusta evidência de que reduções < 150/90 mmHg trazem redução de mortalidade, AVC e eventos cardíacos em idosos.³³⁴ No entanto, recentes ensaios clínicos mostraram evidências

de benefícios de metas mais baixas de PA em pacientes idosos.^{87,335} No subgrupo de indivíduos do estudo SPRINT com mais de 75 anos de idade,⁸⁷ o grupo de tratamento intensivo que atingiu uma média de PA-alvo de 124/62 mmHg teve uma redução significativa de eventos CV e IC e também de morte por todas as causas quando comparado com a meta menos intensiva, na qual a média alcançada foi 135/67 mmHg. Neste estudo, sugere-se um benefício do tratamento mais intensivo mesmo nos idosos mais frágeis, mas houve maior incidência de quedas e maior ocorrência de prejuízo da função renal no controle mais intensivo. Outro dado relevante no estudo SPRINT é que a medida de PA foi realizada sem supervisão e costuma ser mais baixa do que a convencional. Assim, a meta atingida equivale a valores entre 130-139 mmHg, se

comparada com a medida realizada nos estudos anteriores.³²¹ Em outra metanálise, Bavish et al.³³⁵ demonstraram que o controle de PA mais agressivo em pacientes com idade ≥ 65 anos reduziu mais eventos CV, mas apresenta muitas limitações metodológicas e revelou maior ocorrência de insuficiência renal no grupo de controle mais intensivo.

De maneira geral, a recomendação de metas para pacientes idosos brasileiros ≥ 60 anos é alcançar valores de acordo com sua condição global (hígidos ou frágeis), conforme o Quadro 6.2, também constante do Capítulo 14. Em idosos, o correto é tratar metas como individuais, considerando-se a qualidade de vida do paciente, o risco de quedas, a fragilidade, a independência e a presença de comorbidades.

Mensagens principais

Nos hipertensos de risco CV baixo ou moderado, a meta de tratamento é alcançar valores inferiores a 140/90 mmHg.

No hipertenso com DAC, a meta terapêutica é obter PA <130/80 mmHg, mas a PA diastólica deve ser mantida com valores acima de 70 mmHg.

Para os hipertensos com IC ou episódio prévio de AVE, o tratamento anti-hipertensivo deve ser titulado até alcançar a meta de PA <130/80 mmHg, mas a concomitância de doença DAC e idade avançada, comum em tal situação, limita a redução da PA até 120/70 mmHg.

Nos hipertensos com DRC, o objetivo do tratamento é alcançar PA < 130/80 mmHg, mas sempre com monitorização de eventos adversos, especialmente redução da função renal e alterações eletrolíticas.

O tratamento da hipertensão nos indivíduos diabéticos deve procurar manter valores < 130/80 mmHg, evitando-se a redução acentuada da PA para valores inferiores a 120/70 mmHg.

Quadro 6.1 – Metas pressóricas gerais a serem obtidas com o tratamento anti-hipertensivo

Meta	Risco cardiovascular	
	Baixo ou moderado	Alto
PA sistólica (mmHg)	< 140	120-129
PA diastólica (mmHg)	< 90	70-79

Quadro 6.2 – Metas de tratamento para idosos considerando a condição global e a medida da pressão arterial no consultório.

Condição global ¹	PAS de consultório		PAD de consultório	
	Limiar de tratamento	Meta pressórica ^{4,5}	Limiar de tratamento	Meta ⁸
Hígidos ²	≥ 140 (I, A)	130-139 (I, A) ⁶	≥ 90	70-79
Idosos frágeis ³	≥ 160 (I, C)	140-149 (I, C) ⁷	≥ 90	70-79

1: mais importante a condição funcional que idade cronológica; 2: incluindo fragilidade leve; 3: fragilidade moderada a severa; 4: incluindo idosos com comorbidades: DM, DAC, DRC, ACV/EIT (não se refere à fase aguda); 5: avaliar ativamente a tolerabilidade, inclusive possíveis sintomas atípicos; 6: uma meta mais rígida (125-135 mmHg) pode ser obtida em casos selecionados, especialmente em idosos motivados, com < 80 anos, apresentando ótima tolerabilidade ao tratamento; 7: limites mais elevados em caso de sobrevida limitada e ausência de sintomas. A redução da PA deve ser gradual; 8: PAD = evitar < 65-70 mmHg em portadores de DAC clinicamente manifesta.

7. Equipe Multiprofissional

7.1. A Importância da Abordagem Multiprofissional no Controle da Hipertensão

A hipertensão arterial (HA) não controlada continua sendo fator de risco cardiovascular (FRCV) amplamente prevalente no Brasil e no mundo. Diversos estudos nacionais e internacionais demonstraram, de forma consistente, a superioridade do controle da pressão arterial (PA) com a abordagem multiprofissional, comparada com o tratamento convencional, com acréscimo na qualidade da assistência, melhor adesão e sucesso terapêutico, redução de FRCV, morbidade e mortalidade CV.³³⁶⁻³⁴¹ Cuidados dispensados por equipes e decisões tomadas de forma compartilhada estão associados à redução de custos e a melhores resultados no tratamento da HA.^{342,343}

Vários objetivos exigem diferentes estratégias de atuação, entre as quais assistência centrada no paciente, capacidade de integração entre os profissionais, compartilhamento de objetivos e metas e colaboração na tomada de decisões, com a participação do próprio paciente.³⁴⁴ Um estudo longitudinal brasileiro, retrospectivo, com o objetivo de avaliar o efeito da intervenção multiprofissional em hipertensos idosos com 80 anos ou mais ($n = 71$), acompanhados em serviço especializado por um tempo médio de 15,2 anos mostrou a redução dos valores da PA e o aumento das taxas de controle dela, com otimização do tratamento.³⁴⁵

Uma revisão sistemática composta por 80 estudos realizados nos Estados Unidos, no período de 1980 a 2012, mostrou a eficácia do atendimento em equipe. Observou-se o aumento de 12% nas taxas de controle da PA, com a redução da mediana da PA sistólica (PAS) de -5,4 mmHg e da PA diastólica (PAD) de -1,8 mmHg, principalmente quando enfermeiros e farmacêuticos compunham a equipe. Tais resultados foram observados em diversas configurações multiprofissionais e em diferentes grupos populacionais norte-americanos.³⁴⁶

Uma equipe multiprofissional forma-se a partir de ações integradas entre todos os seus membros. O que determina essa unidade não é apenas a dimensão espacial, mas principalmente o desenvolvimento de ações conjuntas, em que cada categoria profissional atua como ator independente em ações específicas de sua profissão, porém reconhecendo e associando suas ações aos demais membros da equipe.

A atuação multiprofissional tem sido utilizada com sucesso em serviços de atenção primária³⁴⁷, secundária³³⁶ e terciária³⁴¹ à saúde. O nível de complexidade das ações profissionais pode distanciá-los de uma ação conjunta. Por outro lado, é na promoção da saúde e no nível de atenção primária que as atuações têm maior poder de integração, e o desempenho da equipe concretiza-se de forma efetiva. O trabalho em equipe tem vantagens como incentivar o paciente a replicar seus conhecimentos e atitudes, favorecer ações de pesquisa em serviço e proporcionar crescimento profissional aos membros da equipe e, consequentemente, da instituição.^{337,343, 348-350}

A implementação da abordagem multidisciplinar exige mudanças organizacionais nos níveis de atenção do sistema de saúde, destacando sua importância também com relação a cuidados em *home care*.³³⁶ A abordagem multidisciplinar da HA

classifica-se com grau de recomendação I, nível de evidência A (Quadro 7.1).³⁵¹ Portanto, a assistência à saúde passa a ter a característica central de um trabalho coletivo e complexo, em que a interdisciplinaridade e a multiprofissionalidade são necessárias.^{341,347,352} Existem atribuições comuns a todos os membros da equipe e atribuições específicas a cada função (GR: I, NE: A).

7.2. Formação e Atuação da Equipe

7.2.1. Profissional Médico – Ações Específicas

No nível primário, há a participação do médico generalista e, nos demais níveis, a presença de cardiologista, nefrologista e especialista em hipertensão. As ações específicas do médico são as seguintes:³⁴¹

- Consulta médica (detalhada no Capítulo 4).
- Responsável por diagnóstico, estratificação de risco e orientação das condutas terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas.
- Avaliação clínica dos pacientes, pelo menos, duas vezes por ano.
- Referência e contra referência dentro do sistema de saúde.

Além do médico, a participação de profissionais de diversas áreas da saúde (enfermeiros, farmacêuticos, assistentes sociais, nutricionistas, profissionais de educação física, fisioterapeutas, pedagogos, psicólogos), com formação de equipes multiprofissionais no atendimento de hipertensos, ocorre há várias décadas nos países desenvolvidos.^{353,354}

7.2.2. Profissional Enfermeiro – Ações Específicas

As ações específicas do enfermeiro são as seguintes:

- Promover o acolhimento dos pacientes, identificando conjuntamente com o usuário os diversos obstáculos e barreiras presentes no cotidiano e incentivar apoio seu enfrentamento.
- Capacitar as pessoas para aumentar seu controle sobre os determinantes que influenciam o autocuidado e, assim, melhorar sua saúde. As habilidades avançadas de comunicação, técnicas de mudança de comportamento, educação do paciente e habilidades de aconselhamento são elementos essenciais que aprimoram os sistemas de saúde e mostram-se necessárias para auxiliar os pacientes com problemas crônicos.³⁵⁵ O próprio Ministério da Saúde (MS) destaca que o desenvolvimento de ações referentes à promoção de saúde e à prevenção das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), em especial a HA e o diabetes melito (DM), é um enorme desafio.³⁵⁶
- Incentivar o autocuidado.
- Planejar estratégias para promover e avaliar a adesão dos pacientes às condutas prescritas com técnicas educacionais, motivacionais, cognitivas e uso das tecnologias.^{344, 357-361}
- Promover ações educacionais para o letramento em saúde com os usuários.^{344, 362}
- Visitas domiciliares, visando a reforçar a utilização da medicação e colaborar no gerenciamento de cuidados e/ou

de tecnologia para promover o uso correto, como ajudar o usuário a criar rotinas e hábitos para a tomada da medicação.^{363, 364}

7.2.2.1. Ações Específicas da Enfermagem na Atenção Primária

As equipes que atuam na atenção básica devem procurar seguir o princípio do “cuidado centrado na pessoa”, no qual o indivíduo é o ator principal das ações de cuidado de forma singularizada. Os profissionais devem ajudar o usuário a desenvolver conhecimentos, aptidões, competências e confiança necessária para gerir e tomar decisões embasadas sobre sua própria saúde de maneira mais efetiva. O cuidado é construído com as pessoas, de acordo com suas necessidades e potencialidades na busca de uma vida independente e plena. Para tanto, o MS publicou a Portaria 2.436, de 21 de setembro de 2017,³⁶⁵ que determina diretrizes para as ações da equipe de enfermagem, como:

- Realizar atenção à saúde aos indivíduos e famílias vinculadas às equipes e, quando indicado ou necessário, no domicílio e/ou nos demais espaços comunitários (escolas, associações entre outras), em todos os ciclos de vida.
- Realizar consulta de enfermagem e procedimentos, solicitar exames complementares e prescrever medicações conforme protocolos, diretrizes clínicas e terapêuticas ou outras normativas técnicas estabelecidas pelo gestor federal, estadual, municipal ou do Distrito Federal, observadas as disposições legais da profissão.
- Realizar e/ou supervisionar acolhimento com escuta qualificada e classificação de risco, de acordo com protocolos estabelecidos.
- Realizar estratificação de risco e elaborar plano de cuidados para as pessoas que possuem condições crônicas no território, junto aos demais membros da equipe.
- Realizar atividades em grupo e encaminhar, quando necessário, usuários a outros serviços, conforme fluxo estabelecido pela rede local.
- Planejar, gerenciar e avaliar as ações desenvolvidas por técnicos/auxiliares de enfermagem, agente comunitário de saúde (ACS) e agentes de combate a endemias em conjunto com os outros membros da equipe.³⁶⁵
- Supervisionar as ações do técnico/auxiliar de enfermagem e ACS.
- Implementar e manter atualizados rotinas, protocolos e fluxos relacionados com sua área de competência na Unidade Básica de Saúde.
- Exercer outras atribuições conforme legislação profissional, que sejam de responsabilidade na sua área de atuação.

7.2.3. Profissional Nutricionista – Ações Específicas

Uma recente metanálise³⁶⁶ mostrou que a orientação nutricional é mais efetiva na diminuição da PA quando ser realiza esta por equipe multidisciplinar composta por nutricionista. Na atenção primária, a consulta do nutricionista mostrou ser mais efetiva na melhora da qualidade da dieta.³⁶⁷

7.2.3.1. Consulta do Nutricionista^{367,368}

Na consulta com o nutricionista, devem ser contemplados os seguintes pontos:

- Anamnese alimentar com avaliação da rotina de consumo, número de refeições, horários, alimentos ingeridos e quantidades, além da frequência de consumo de alimentos cardioprotetores.
- Avaliação antropométrica: medida de peso e altura, medida da circunferência abdominal e cálculo do índice de massa corporal.
- Prescrição e orientação da dieta com base no diagnóstico médico e exames laboratoriais.
- Acompanhamento das mudanças dietéticas e evolução antropométrica.
- Participação em ações com a população.

7.2.3.2. Ações Coletivas do Nutricionista

As ações devem ser as seguintes:

- A orientação nutricional deve ser centrada nas mudanças de impacto na diminuição da PA: perda de peso,^{369,370} aumento do consumo de frutas e vegetais³⁷¹⁻³⁷³ e diminuição do consumo de sódio.^{374, 375}
- Atualmente, a utilização de recursos tecnológicos gratuitos na área de nutrição representa um importante recurso de informação em larga escala, e seu uso deve ser incentivado.^{376, 377}

7.2.4. Profissional de Educação Física – Ações Específicas

O comportamento sedentário (tempo sentado ou vendo TV/celular/computador) e a inatividade física (prática de atividades físicas AF aquém do adequado para a saúde) constituem um importante problema de saúde pública, pois elevam os custos do tratamento e reduzem a expectativa de vida.³⁷⁸⁻³⁸⁰ Cabe ao profissional de educação física aplicar as recomendações expostas no Capítulo 8 para minimizar esses comportamentos. Nesse sentido, o profissional deve:

- Recomendar a redução do comportamento sedentário nas populações adulta e adolescente.
- Incentivar o cumprimento das recomendações mínimas de atividades físicas (AF) para toda a população por meio de ações coletivas detalhadas a seguir. A prática dessas atividades contribui para reduzir a mortalidade por doenças cardiovasculares, mesmo quando há comportamento sedentário.³⁸¹
- Programar, ministrar e supervisionar programas de exercícios físicos (EF), presenciais ou a distância, individuais ou em grupo, adequados às realidades locais e às características específicas de cada pessoa. Convém fazer uso de recursos tecnológicos (celular, internet, games, vídeos etc.) para motivar a participação, controlar a frequência e a intensidade de execução e dar dicas de como aumentar a atividade física regular diária;
- Realizar avaliações pré-participação, indicar a avaliação médica prévia nos casos recomendados e fazer reavaliações regulares para verificar a efetividade da prática e ajustar sua progressão.

7.2.4.1. Ações Coletivas dos Profissionais de Educação Física e Fisioterapia

- Dentro da equipe multiprofissional, deve-se estimular, por meio dos pacientes, dos representantes da comunidade e da sociedade civil, o desenvolvimento de AF comunitárias, visto que as atividades de lazer são benéficas para a manutenção da qualidade de vida na comunidade.³⁸²
- O profissional de educação física, dentro da equipe, deve demonstrar, por meio de resultados positivos, que a prevenção e o tratamento da HA depende da combinação da redução do comportamento sedentário e do aumento da AF com outros fatores, como uma alimentação saudável e a redução de peso corporal, estresse, consumo de sal e álcool, fumo etc. Além disso, deve incentivar a adesão ao tratamento medicamentoso e à medida frequente da PA, favorecendo melhor controle da doença.
- A criação de Ligas e Associações de portadores de HA é uma estratégia que aumenta a adesão do paciente ao tratamento, e esses profissionais podem participar da equipe de saúde que auxilia essas instituições.
- Atividades pontuais, como Campanhas de Prevenção e Combate à Hipertensão, são estratégias eficientes e importantes para que os pacientes recebam informações de saúde. Os profissionais de educação física e fisioterapia têm atuação importante nesse contexto.

7.3. Ações da Equipe Multiprofissional

Nos níveis primário e secundário de atenção, além do médico, a equipe multiprofissional pode ser composta por enfermeiro, técnico e auxiliar de enfermagem, nutricionista, psicólogo, assistente social, profissional de educação física, fisioterapeuta, farmacêutico, musicoterapeuta, funcionários administrativos e agentes comunitários de saúde, não sendo necessária a existência de todos componentes para o início da ação.^{383,384}

Considerando a Política Nacional de Atenção Básica (Portaria 2.436, de 21 de setembro de 2017), a qual define em seu Art. 2º, “a atenção básica é o conjunto de ações de saúde individuais, familiares e coletivas que envolvem promoção,

prevenção, proteção, diagnóstico, tratamento, reabilitação, redução de danos, cuidados paliativos e vigilância em saúde, desenvolvida por meio de práticas de cuidado integrado e gestão qualificada, realizada com equipe multiprofissional e dirigida à população em território definido, sobre as quais as equipes assumem responsabilidade sanitária”.³⁶⁵

As superposições de funções poderão ser minimizadas pelo estabelecimento de regras claras e pela harmonia entre o grupo. Deve-se considerar que o processo educativo e as mudanças de atitudes são lentas, sendo essenciais para o alcance das metas a uniformização da linguagem e a prática de uma comunicação clara, objetiva e equilibrada.³⁴³ Os membros da equipe devem atuar de acordo com as especificidades de suas formações, respeitando os limites definidos pelas diretrizes e pelos respectivos conselhos profissionais. Também é importante conhecer a ação individual dos outros membros.^{347,384}

A formação de equipes multiprofissionais no atendimento de hipertensos ocorre há várias décadas nos países desenvolvidos.^{341,348,350,385} As ações educativas e terapêuticas podem ser desenvolvidas com grupos de pacientes, seus familiares e a comunidade, considerando que a implementação de qualquer um dos métodos deve respeitar as particularidades sociais e culturais, locais e regionais. Estratégias mais modernas podem envolver mídias sociais e técnicas de educação a distância.^{338,351,357,362,386,387} Alguns exemplos de estratégias de atuação de equipe multiprofissional centradas no paciente, com evidências de melhor controle da PA, são expressos no Quadro 7.1.

Em uma recente análise sobre o futuro da HA, Dzau & Balatbat³⁸⁸ afirmaram que, até os dias atuais, o atendimento ao hipertenso tem sido feito por prestadores de cuidados não alinhados, de modo fragmentado, com informações isoladas, sendo necessárias melhores condições de coordenação e integração entre os prestadores de cuidados, em diferentes locais. Com relação ao futuro, explicam que o controle ou a prevenção da HA dependerão da convergência bem-sucedida e de avanços das ciências tecnológicas e digitais, biotecnológicas e biomédicas, com destaque para a atuação multidisciplinar.³⁸⁸

Mensagens principais

No contexto da atenção primária ao hipertenso, compete ao médico realizar: diagnóstico, estratificação de risco, conduta terapêutica não farmacológica e farmacológica, pelo menos duas vezes por ano.

O atendimento populacional deve ter como principais orientações a manutenção de peso dentro da faixa de normalidade, o aumento do consumo de frutas e vegetais e a diminuição do consumo de sódio na dieta.

Dentro da equipe multiprofissional, o profissional de educação física deve recomendar a redução do comportamento sedentário e estimular a recomendação mínima de atividade física, visando à aquisição de hábitos saudáveis para a manutenção da qualidade de vida na comunidade.

O cuidado de enfermagem deve ser centrado na pessoa, aumentando-se o acesso às informações básicas, de modo compreensível e que auxilie na decisão do autocuidado através de ações individuais e coletivas, por meio de consulta de enfermagem, visita domiciliar e atividades educacionais em grupo.

Estratégias de atuação de equipe multiprofissional centradas no paciente, com evidências de melhor controle da PA devem ser implementadas pela equipe multiprofissional.

Quadro 7.1 – Estratégias de atuação da equipe multiprofissional centradas no paciente

Estratégias	Descrição	Exemplos	Membro da Equipe
Educação do paciente	Abordagem didática ou interativa para informar e educar os pacientes	Sessões educativas presenciais ³⁸⁹ Materiais impressos presenciais ^{389, 390} Materiais impressos via correio ³⁹⁰ Meios audiovisuais e Educação a distância ³⁹¹	MED, ENF, FARM, NUT, PSI, ACS
Apoio social	Envolvimento de familiares, amigos ou outros indivíduos para ajudar os pacientes a utilizarem os fármacos, conforme prescrito	Reuniões de grupos de apoio ^{347,350} Educação familiar ³⁴⁸	FAM, AM, CD, ACS, ASS
Letramento e motivação do paciente	Motivar os pacientes a tomar a medicação, conforme prescrito, e remover obstáculos que prejudiquem sua motivação	Intervenções motivacionais ^{386, 389} Implantar ações de letramento em saúde ^{362,392,393}	MED, ENF, NUT, PSI EF, FIS, AM, CD, FAM
Automonitoramento da PA e uso de tecnologias	Envolver os pacientes a monitorar a PA e a adesão ao tratamento	Automedidas da PA ³⁹¹ Monitorização residencial da PA ^{394,395} Telemonitoramento da PA ^{343,390,396,397}	MED, ENF, PAC, FAM, CD, ACS
Comunicação ou interação com os prestadores de serviços e entre membros da equipe	Melhorar a comunicação entre os pacientes e a equipe multiprofissional e outros prestadores e entre membros da equipe	Treinamento de habilidades de comunicação entre pacientes e a equipe multiprofissional e entre membros da equipe ³⁹⁰ Intervenções digitais interativas ^{350,358,359,398}	MED, ENF, NUT, EF, FIS, PSI, ASS, ACS
Facilitar o acesso aos serviços de saúde	Facilitar o agendamento de consultas em horários compatíveis com as necessidades dos pacientes	Pacientes de outros municípios Idosos dependentes de acompanhamento de terceiros ^{345,399}	ACS, ASS

AM: Amigo; ACS: agentes comunitários de saúde; ASS: assistente social; CD: cuidadores; ENF: enfermeiro; EF: profissional de educação física; FAM: familiar; FARM: farmacêutico; FIS: fisioterapia; MED: médico; NUT: nutricionista; PAC: paciente; PS: psicólogo.

8. Tratamento Não Medicamentoso

8.1. Introdução

Pressão arterial (PA) elevada, tabagismo, obesidade, dieta não saudável e atividade física insuficiente são fatores de risco cardiovasculares (FRCV) estabelecidos e alvos de intervenções para controle da hipertensão arterial (HA). Nos últimos anos, algumas modalidades terapêuticas não convencionais têm sido investigadas, envolvendo adoção de respiração lenta, musicoterapia e espiritualidade. Neste capítulo sobre o tratamento não medicamentoso (TNM), discutem-se as evidências que embasam as condutas recomendadas sobre tabagismo, padrão alimentar, sódio, potássio, laticínios, chocolate e produtos com cacau, vitamina D, suplementos e substitutos, perda de peso, consumo de bebidas alcoólicas, atividade e exercício físicos, respiração lenta, controle de estresse, espiritualidade e religiosidade.

8.2. Tabagismo

O tabagismo persiste como um dos principais FRCV, e o consumo não apenas de cigarro, mas também de charuto, cigarrilha, cachimbo, narguilé e cigarro eletrônico, permanece particularmente elevado em alguns países e associado a risco CV aumentado⁴⁰⁰ (GR: I, NE: A). No Brasil, verificou-se uma tendência decrescente nos últimos 15 anos, mas não uniformemente distribuída⁴⁰¹ (GR: IIa, NE: B). O tabagismo apresenta potencial considerável de causar dano, como aceleração de processos aterotrombóticos e elevação temporária da PA. O uso de tabaco eleva a PA cerca de 5 a 10 mmHg, em média,⁴⁰² mas não há estudos mostrando o

efeito benéfico da cessação do tabagismo sobre o controle da HA. Independentemente, deve ser enfatizada a cessação, devido ao risco CV e de neoplasias.⁴⁰³ Os medicamentos para a cessação (como bupropiona de liberação sustentada, vareniclina, goma de nicotina, pastilha, *spray* nasal e adesivos) são eficazes para ajudar os fumantes a parar com o tabagismo⁴⁰⁴ (GR: IIa, NE: B).

8.3. Padrão Alimentar

Os padrões alimentares considerados saudáveis têm sido associados à redução da PA. A dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) foi capaz de reduzir a PA, sendo o efeito atribuído ao maior consumo de frutas, hortaliças, laticínios com baixo teor de gordura e cereais integrais, além de consumo moderado de oleaginosas e redução no consumo de gorduras, doces e bebidas com açúcar e carnes vermelhas. O efeito hipotensor decorre do padrão de dieta (Quadro 8.1), mais do que de seus componentes individuais – alto teor de potássio, cálcio, magnésio e fibras, com quantidades reduzidas de colesterol e gordura total e saturada^{405,406} (GR: I, NE: A). A associação da dieta DASH com restrição de sódio⁴⁰⁶ resultou em redução na PA sistólica (PAS) de 11,5 mmHg nos indivíduos hipertensos e 7,1 mmHg nos normotensos, em comparação com a dieta com alto teor de sódio. Metanálises de ensaios clínicos randomizados confirmaram o efeito redutor na PA^{406,407} (GR: I, NE: A). Alguns estudos sugerem que a adesão à dieta DASH está associada a menor risco de acidente vascular encefálico (AVE)^{408,409} (GR: IIa, NE: B), mortalidade cardiovascular⁴¹⁰ (GR: I, NE: A) e doença renal⁴¹¹ (GR: I, NE: A).

A dieta do Mediterrâneo, assim como a DASH, é rica em frutas, hortaliças e cereais integrais, além de ser pobre em carnes vermelhas. Apresenta teor elevado de gorduras, devido ao consumo de quantidades generosas de azeite de oliva (rico em ácidos graxos monoinsaturados) e inclui o consumo de peixes e oleaginosas, além da ingestão moderada de vinho tinto⁴¹² (GR: IIa, NE: B). Essa dieta reduz o risco de problemas cardiovasculares^{413,414} (GR: IIa, NE: A), mas os efeitos sobre a pressão são modestos⁴¹⁴⁻⁴¹⁷ (GR: IIa, NE: B).

8.4. Sódio da Dieta

A ingestão habitual de sódio em todo o mundo foi estimada em 4 g/dia⁴¹⁸ (GR: IIa, NE: B), enquanto a ingestão recomendada para indivíduos hipertensos e para a população em geral é até 2 g/dia⁴¹⁹ (GR: I, NE: A). Mais do que depender de adesão individual à restrição de sódio, que diminui a longo prazo, estão em andamento iniciativas governamentais junto à indústria alimentícia para reduzir o teor de sódio dos alimentos. Dados epidemiológicos mostram que a ingestão de sódio se associa diretamente à elevação da PA, e ensaios clínicos randomizados caracterizaram o efeito hipotensor da restrição de sódio. A prova de conceito apoia-se ainda em curva dose-resposta, mostrando que mesmo uma pequena redução no consumo de sódio consegue produzir efeito, que é mais pronunciado em indivíduos hipertensos, em negros e em idosos⁴²⁰ (GR: I, NE: A). A restrição na ingestão de sódio para ± 1.800 mg/dia associou-se à redução de 5,4 mmHg na PAS em indivíduos hipertensos⁴²¹ (GR: I, NE: A). São exemplos de alimentos ricos em sódio: carnes processadas (presunto, mortadela, salsicha, linguiça, salame), *bacon*, carne-seca, *nuggets*; enlatados (extrato de tomate, conserva de milho, de ervilhas), queijos (amarelos: parmesão, provolone, prato), temperos prontos (Arisco®, Sazon®, molho de soja [*shoyu*], molho inglês, *ketchup*, mostarda, maionese, extrato concentrado, temperos prontos, amaciantes de carne e sopas desidratadas) e lanches industrializados (*chips*, batata frita e salgadinhos).⁴²² Uma parte da estratégia para reduzir o sal é ler os rótulos nutricionais de todos os alimentos e escolher aqueles com baixo teor de sal (cloreto de sódio) e outras formas de sódio, destacando-se o consumo de vegetais frescos, congelados ou enlatados “sem adição de sal” e o uso de ervas, especiarias e misturas de temperos sem sal para cozinhar e à mesa. Convém cozinhar arroz, macarrão e cereal quente sem sal e escolher alimentos com baixo teor de sódio, preterindo alimentos congelados, pizza, misturas embaladas, sopas ou caldos enlatados e molhos para salada. Sempre que possível, convém lavar os alimentos enlatados, como o atum, para remover o sódio. Alguns tipos de sal de cozinha (sal rosa do Himalaia e sal marinho, entre outros) apresentam o mesmo conteúdo de cloreto de sódio que o sal de cozinha ou o sal grosso.

8.5. Potássio

As dietas com alto teor de sódio geralmente possuem baixo teor de potássio, as quais estão associadas à maior incidência de HA. Vários ensaios clínicos randomizados conduzidos em agregados populacionais testaram a substituição do sal de cozinha à base de cloreto de sódio por apresentações de sal com baixo teor de sódio e elevado de potássio, os quais resultaram em redução da PA⁴²³⁻⁴²⁸ (GR: I, NE: A). A magnitude

do efeito sobre a pressão varia com o consumo de sódio na dieta e a extensão da substituição para fontes alternativas de alimentação dos habitantes daquela população. Uma metanálise prévia⁴²⁸ (GR: I, NE: A) teve efeito confirmado para substituição a curto e longo prazos em indivíduos adultos e idosos, embora o efeito hipotensor pareça ser mais pronunciado em indivíduos hipertensos, com uma diferença média resumida, com relação ao grupo controle, de -8,87 mmHg (IC95%: -11,19 a -6,55) na PAS e -4,04 mmHg (IC95%: -5,70 a -2,39) na PA diastólica (PAD)⁴² (GR: I, NE: A). Uma metanálise de intervenções com restrição de sódio mostrou que seis estudos com dois meses a três anos com alta qualidade que utilizaram substitutos do sal (cloreto de potássio em substituição ao cloreto de sódio variando de 25% a 50%) reduziram significativamente a PAS (-5,7 mmHg; IC95% -8,5 a -2,8) e a PAD (-2,0 mmHg; IC95% -3,5 a -0,4) na China⁴²⁹ (GR: I, NE: A). São alimentos ricos em potássio: damasco, abacate, melão, leite desnatado, iogurte desnatado, folhas verdes, peixes (linguado e atum), feijão, laranja, ervilha, ameixa, espinafre, tomate e uva-passa.

8.6. Laticínios

Os laticínios representam um grupo heterogêneo de alimentos, e seu impacto sobre a saúde deve ser avaliado considerando todos os seus componentes. Apesar de serem ricos em ácidos graxos saturados (na versão integral), podem conter constituintes com potencial efeito benéfico, como a proteína do soro do leite (*whey protein*), os fosfolipídios da membrana dos glóbulos de gordura, o cálcio, o magnésio, o potássio, os probióticos e as vitaminas K₁ e K₂.^{430,431} (GR: IIa, NE: B). Estudos de coorte sugerem que o consumo de laticínios apresenta associação inversa ao risco de doenças CV^{432,433} (GR: IIa, NE: B). Alguns ensaios clínicos randomizados sugerem efeito hipotensor modesto, em especial, os realizados com laticínios pobres em gordura^{434,435} (GR: IIa, NE: A) e com proteínas do leite⁴³⁶ (GR: IIa, NE: B). Cabe ressaltar que as diretrizes alimentares preconizam consumo de laticínios com baixo teor de gorduras^{437,438} (GR: IIa, NE: B).

8.7. Chocolate e Produtos com Cacau

Uma metanálise de dez ensaios clínicos randomizados (n = 297) identificou a redução de 4,5 mmHg (IC 95%: 3,3 a 5,9) e 2,5 mmHg (IC 95%: 1,2 a 3,9) nas pressões sistólica e diastólica, respectivamente, com o consumo aumentado de produtos com cacau. Os estudos foram muito heterogêneos e as intervenções, variadas⁴³⁹ (GR: IIa, NE: A). Observaram-se resultados similares, mas de menor magnitude, em uma metanálise mais recente⁴⁴⁰ (GR: IIa, NE: A). Dois aspectos merecem destaque, embora o número de estudos seja maior na metanálise mais recente. Um foi que persistiu a heterogeneidade entre os *trials*, com quantias variáveis de flavonóis. O segundo aspecto é que o consumo de chocolate ou produtos do cacau acrescenta calorias à dieta, que precisam ser equilibrados com algum grau de restrição alimentar.

8.8. Café e Produtos com Cafeína

O café, além de ser rico em cafeína (Quadro 8.2), possui compostos bioativos como polifenóis, em especial os ácidos

clorogênicos, o magnésio e o potássio, que podem favorecer a redução da PA.⁴⁴¹ A cafeína é capaz de elevar agudamente a PA, por mais de três horas, mas o consumo regular leva à tolerância.⁴⁴² A ingestão de café a longo prazo não tem sido associada a maior incidência de HA.⁴⁴³ Pelo contrário, as metanálises de estudos de coorte mostram que o consumo de café se associou a um efeito discreto de redução no risco de hipertensão^{443,444} (GR: IIb, NE: B). Na falta de evidências experimentais robustas, recomenda-se que o consumo de café não exceda quantidades baixas a moderadas (≤ 200 mg de cafeína) (GR: IIa, NE: B).

8.9. Vitamina D

Apesar de alguns estudos observacionais sugerirem que a deficiência de vitamina D está associada à elevação da pressão ou à maior incidência de hipertensão^{445,446} (GR: IIb, NE:A), os estudos com suplementação de vitamina D apresentam resultados inconsistentes⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹ (GR: IIb, NE: A). Portanto, o papel da vitamina D no controle da pressão ainda não está estabelecido.

8.10. Suplementos e Substitutos

Além da redução de sódio nos alimentos processados, dispõem-se de alternativas para minimizar o efeito deletério do sódio e, ao mesmo tempo, propiciar benefício do potássio. Realizou-se um ensaio clínico randomizado em indivíduos chineses com doença cardiovascular prévia ou PAS superior a 160 mmHg, que receberam aleatoriamente uma combinação de 65% de cloreto de sódio, 25% de cloreto de potássio e 10% de sulfato de magnésio ou sal de cozinha com 100% de cloreto de sódio. A intervenção resultou em uma redução média de 3,7 mmHg (1,6 a 5,9) na pressão sistólica, a qual alcançou o efeito máximo em 12 meses, diminuindo 5,4 mmHg (2,3 a 8,5)⁴²⁶ (GR: IIa, NE: B). Um ensaio clínico randomizado conduzido em indivíduos hipertensos e suas famílias detectou resultados similares, mas de menor magnitude, após 36 meses²⁸ (GR: I, NE: A).

Apesar de a suplementação de cálcio poder exercer um efeito discreto na prevenção de hipertensão⁴⁵⁰ (GR: IIa, NE: B), não está estabelecido seu papel no tratamento. Uma metanálise de 12 ensaios clínicos randomizados identificou que o uso de multivitaminas e multiminerais foi capaz de reduzir a PA em indivíduos com doenças crônicas. Em uma análise de subgrupo de 58 indivíduos hipertensos, houve a redução de 7,98 mmHg (14,95 a 1,02) na PAS, mas, para PAD, a significância foi limítrofe⁴⁵¹ (GR: IIa, NE: B).

8.11. Perda de Peso

Foi bem registrado o efeito hipertenso do ganho de peso. Há uma relação praticamente linear entre PA e índices de obesidade. A adiposidade corporal excessiva, especialmente a visceral, é um fator de risco importante para a elevação da PA, que pode ser responsável por 65 a 75% dos casos de HA.⁴⁵² A perda ponderal reduz a PA, mesmo sem alcançar o peso corporal desejável. Em uma metanálise incluindo 25 estudos, a perda ponderal de 5,1 kg reduziu, em média, a PAS em 4,4 mmHg e a PAD em 3,6 mmHg⁴⁵³ (GR: I, NE: A). Para indivíduos com sobrepeso ou obesidade, a perda

ponderal é uma recomendação essencial no tratamento da HA. A avaliação da adiposidade corporal não deve ser limitada à análise do índice de massa corporal (IMC), mas, sim, incluir parâmetros de adiposidade corporal central, como a circunferência da cintura (CC). O ideal é alcançar e manter um peso corporal saudável, representado pelo IMC (kg/m^2) < 25 em adultos (GR: I, NE: A) e, segundo o Ministério da Saúde, IMC entre 22 e < 27 em idosos, e CC (cm) < 90 em homens e < 80 em mulheres. As evidências de uma metanálise com dados de participantes em quatro continentes mostraram que, para cada cinco unidades acima de um IMC > 25 , o risco de morte prematura aumentou cerca de 31%, assim como o risco de 49% para mortalidade cardiovascular⁴⁵⁴ (GR: IIa, NE: B).

8.12. Consumo de Bebidas Alcoólicas

Há relação linear entre consumo de bebidas alcoólicas e PA, e o consumo abusivo está associado a maior prevalência de HA. Um metanálise recente, incluindo 36 ensaios clínicos randomizados e 2.865 participantes, detectou que, em indivíduos que bebiam até dois drinques por dia, a redução no consumo de bebidas alcoólicas não se associou à redução significativa da PA. Contudo, em indivíduos que bebiam mais do que dois drinques por dia, a redução no consumo de bebidas alcoólicas associou-se à maior redução da PA, cerca de 5,5 mmHg (6,70 a 4,30) na PAS e 3,97 (4,70 a 3,25) na PAD. Essa redução foi mais pronunciada naqueles que bebiam seis drinques ou mais por dia e reduziram a ingestão em cerca de 50%¹⁵ (GR: IIa, NE: B). Entre indivíduos que consomem bebidas alcoólicas, a ingestão não deve ultrapassar 30 g de álcool/dia, ou seja, uma garrafa de cerveja (5% de álcool, 600 mL), ou duas taças de vinho (12% de álcool, 250 mL) ou uma dose (42% de álcool, 60 mL) de destilados (uísque, vodka, aguardente). Esse limiar deve ser reduzido à metade para homens com baixo peso, mulheres, indivíduos com sobrepeso e/ou triglicerídeos elevados. Indivíduos abstêmios não devem ser induzidos a consumir bebidas alcoólicas.¹⁵

8.13. Atividade Física e Exercício Físico

A atividade física (AF) refere-se a qualquer movimento corporal que aumente o gasto energético acima daquele em repouso, como locomoção e atividades laborais, domésticas e de lazer. O exercício físico (EF), por sua vez, refere-se à AF estruturada, organizada e com objetivo específico, como melhorar a saúde e/ou a aptidão física.⁴⁵⁵ O comportamento sedentário é o tempo gasto em atividades de baixo dispêndio energético ($\leq 1,5$ MET), como aquelas executadas na posição sentada, reclinada ou deitada (assistir à TV, utilizar o computador, jogar videogame ou trabalhar).⁴⁵⁶ A redução do tempo sedentário, mesmo que por curto período de tempo, diminui o risco de mortalidade⁴⁵⁷ (GR: IIb, NE: B).

A prática regular de AF diminui a incidência de HA.⁴⁵⁸ Além disso, os hipertensos que alcançam as recomendações de prática de AF para a saúde apresentam uma redução de 27 a 50% no risco de mortalidade, mas níveis menores também apresentam efeito benéfico⁵³ (GR: I, NE: A). No tratamento da HA, benefícios adicionais podem ser obtidos com EF estruturados, realizando-se o treinamento aeróbico complementado pelo resistido. O treinamento aeróbico

possui comprovado efeito reduzindo a PA de consultório e ambulatorial, enquanto os treinamentos resistidos dinâmico e isométrico de *handgrip* (preensão manual) reduzem a PA de consultório, mas não há evidências de diminuição da PA ambulatorial.⁴⁵⁹ O Quadro 8.3 apresenta a magnitude do efeito desses treinamentos (GR: I, NE: A).⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹

Outras modalidades de treinamento, como o realizado em meio líquido,⁴⁶² a ioga,⁴⁶³ o tai chi chuan⁴⁶⁴ e o treinamento intervalado de alta intensidade,⁴⁶⁵ entre outros, também parecem reduzir a PA de consultório de hipertensos. No entanto, não há evidência documentada de efeitos sobre a pressão ambulatorial nem de seus potenciais riscos, de modo que eles ainda não são recomendados. O Quadro 8.4 apresenta as recomendações de prática de atividade física e exercício.

Para a prescrição de AF e EF leves a moderados em indivíduos sem doença cardíaca, cerebrovascular ou renal, pode-se prescindir de uma avaliação médica prévia. Caso surjam sintomas durante a prática, deve-se interromper a atividade e procurar o médico. Indivíduos hipertensos com comorbidades, sintomas ou que pretendem fazer atividades de alta intensidade ou competitivas devem se submeter à avaliação médica prévia.⁴⁶⁶ Recomenda-se o teste ergométrico para avaliar a aptidão física e prescrever exercícios físicos,⁴⁶⁷ o que possibilita avaliar a resposta da PA ao esforço e confirmar a presença de doença coronariana nos indivíduos sintomáticos ou com múltiplos fatores de risco. A sessão de treinamento não deve ser realizada se a PA estiver acima de 160/105 mmHg, e recomenda-se medir a PA durante o exercício aeróbico em hipertensos hiper-reativos e diminuir a intensidade se ela estiver acima de 180/105 mmHg (GR: IIa, NE: C).

8.14. Respiração Lenta

A respiração lenta ou guiada requer redução da frequência respiratória para menos de 6 a 10 respirações/minuto durante 15-20 minutos/dia para promover a redução na PA casual. O ensaio clínico randomizado utilizando respiração lenta guiada (*device guided breathing; Resperate device*®), analisados em metanálise prévia, não resultaram em redução significativa de PA após a exclusão de cinco estudos nos quais a indústria do equipamento estava envolvida.⁴⁶⁸ Uma metanálise recente, agregando seis *trials* de exercícios de respiração lenta voluntária em comparação com a respiração natural, detectou uma redução de 6,36 mmHg (IC95%: 10,32 a 2,39) na PAS e 6,39 mmHg (IC95%: 7,30 a 5,49) na PAD, em comparação aos controles, em ensaios clínicos randomizados com até seis meses de duração.⁴⁶⁹ As evidências existentes demonstram que, a curto prazo, exercícios voluntários de respiração lenta podem reduzir a PAS e a PAD de pacientes com HA portadores de doença CV (GR: IIa, NE: A). Um ensaio clínico, realizado com um número reduzido de participantes, mostrou que a respiração lenta reduz a pressão em repouso de indivíduos com HA isolada, além das respostas aos exercícios estáticos e dinâmicos⁴⁷⁰ (GR: IIb, NE: B).

A associação de audição musical à respiração profunda, em comparação com ouvir música, apenas não resultou em redução estatisticamente significativa de PA. Participantes de ambos os grupos de intervenção obtiveram redução clinicamente significativa de PA⁴⁷¹ (GR: IIb, NE: B).

8.15. Controle de Estresse

De modo geral, as técnicas usadas no manejo de estresse não apresentam evidências robustas de eficácia, sejam terapias comportamentais, meditação transcendental (GR: IIb, NE: B), outras técnicas de meditação (GR: III, NE: C), ioga (GR: III, NE: C), terapias de relaxamento (GR: III, NE: C) e abordagens de *biofeedback* (GR: IIb, NE: B). Entre os procedimentos, a respiração lenta guiada apresentou mais evidências do que as disponíveis para acupuntura (GR: III, NE: B). As indicações clínicas mostram apenas tendência à redução da PA, sejam usadas separadamente ou em conjunto⁴⁷² (GR: IIa, NE: B). Em duas metanálises, a musicoterapia se associou à redução significativa da PAS,^{473,474} enquanto em outra foi observada apenas tendência à redução da PA⁴⁷⁵ (GR: IIb; NE: A).

A meditação pode ser entendida como a experiência de esvaziar a mente, tornando-a livre de pensamentos; a prática de focar a concentração em um único objeto até conscientizar-se do objeto; a contemplação de um aspecto da realidade; ou ainda desenvolver determinada qualidade mental ou mesmo comportamental.^{476,477} Uma revisão sistemática mostrou que a meditação transcendental reduziu em cerca de 4 mmHg a PAS e 2 mmHg a PAD⁴⁷⁸ (GR: IIb, NE: B). Contudo, os mecanismos pelos quais a meditação reduz a PA não foram completamente elucidados, e apontaram-se limitações metodológicas nesses estudos.⁴⁷⁹

8.16. Espiritualidade e Religiosidade

A espiritualidade está associada aos aspectos físicos, psicológicos e sociais, o que possibilita a visão integral do ser humano, colocando-o no centro da atenção e do tratamento⁴⁸⁰ (GR: IIb, NE: C). Pode ser considerada como um conjunto de valores morais, mentais e emocionais que norteiam pensamentos, comportamentos e atitudes^{3,481} (GR: I, NE: B). Diferencia-se de religião, entendida como sistema organizado de crenças, práticas e símbolos destinados a facilitar a proximidade com o transcendente ou o Divino^{3,481} (GR: I, NE: B).

Estudos sugerem a associação entre índices de espiritualidade ou religiosidade (E/R) e taxas de mortalidade por todas as causas, mortalidade CV e câncer, bem como qualidade de vida⁴⁸²⁻⁴⁸⁵ (GR: I, NE: B). Os mecanismos envolvidos envolvem modificações favoráveis de estilo de vida e em FRCV, como redução nos níveis séricos de glicose, colesterol, fibrinogênio, cortisol e citocinas inflamatórias^{481,486} (GR: I, NE: B).

Dados os aspectos multidimensionais da E/R, assim como as características das populações estudadas, estudos observacionais avaliando a associação a PA e/ou risco de HA apresentam resultados heterogêneos, porém a maioria sugere efeitos benéficos.^{77,481,487,488} No estudo SWAN (*Study of Women's Health Across the Nation*), com mais de 1.600 mulheres de meia-idade, as práticas espirituais diárias não se revelaram protetoras para a PAS ou a HA.⁴⁸⁹ Já no *Chicago Community Adult Health Study*, a frequência religiosa não se associou à HA, enquanto o hábito de orar apresentou associação positiva. A espiritualidade esteve associada à HA diastólica, enquanto o significado de perdão foi associado a menor PAD e menor probabilidade de ocorrência de HA.⁴⁹⁰

Em outro estudo, a maior frequência religiosa associou-se à redução da PAD, mas não à PAS⁴⁹¹ (GR: IIa, NE: B).

Em uma revisão recente, observou-se que elementos de E/R podem interferir na adesão ao tratamento farmacológico de forma positiva, mas em outros estudos os efeitos foram opostos ou mistos, principalmente em doenças graves e crônicas⁴⁹² (GR: IIa, NE: C). O profissional de saúde deve identificar

quais são as demandas e as expectativas do paciente, prover o apoio adequado e superar conflitos. Para tal, perguntas abertas ou questionários semiestruturados podem ser úteis^{3,493} (GR: I, NE: B). Apesar de evidências provenientes de estudos observacionais correlacionarem E/R e HA, são poucos os estudos clínicos avaliando os efeitos de intervenções nesse domínio, principalmente em doenças CV graves, nas doenças crônicas ou em cuidados paliativos^{481,494} (GR: IIb, NE: B).

Mensagens principais

Os indivíduos hipertensos devem ser avaliados quanto ao hábito de fumar, e deve ser buscada a cessação do tabagismo, se necessário com o uso de medicamentos, pelo aumento do risco CV.

A dieta tipo DASH e semelhantes – aumento no consumo de frutas, hortaliças, laticínios com baixo teor de gordura e cereais integrais, além de consumo moderado de oleaginosas e redução no consumo de gorduras, doces e bebidas com açúcar e carnes vermelhas – deve ser prescrita.

O consumo de sódio deve ser restrito a 2 g/dia, com substituição de cloreto de sódio por cloreto de potássio, se não existirem restrições.

O peso corporal deve ser controlado para a manutenção de IMC < 25 kg/m².

Realizar, pelo menos, 150 minutos por semana de atividade física moderada. Deve ser estimulada ainda a redução do comportamento sedentário, levantando-se por 5 minutos a cada 30 minutos sentado.

Quadro 8.1 – Exemplo de porções e quantidades de alimentos recomendados em dieta do tipo DASH a serem consumidas diariamente ou por semana por quem dispende cerca de 2.000 kcal/dia

Grupo de alimentos	Porções diárias	Tamanho das porções/unidade
Frutas	4-5	1 fruta média
		1/4 de xícara de frutas secas
		1/2 xícara de frutas frescas, congeladas ou enlatadas
		177 mL de suco de frutas
Vegetais	4-5	1 xícara de vegetais com folhas crus
		1/2 xícara de vegetais cozidos
		177 mL de suco de vegetais
Laticínios dietéticos	2-3	237 mL de leite
		1 xícara de iogurte
		42 g de queijo
Grãos e derivados**	7-8	1 fatia de pão
		1 xícara de cereal pronto para comer*
		1/2 xícara de arroz cozido, macarrão ou cereal
Carnes magras, aves e peixes	≤ 2	85 g de carne magra cozida, aves sem pele ou peixes
Nozes, sementes e leguminosas secas***	4-5 por semana	1/3 xícara ou 42 g de nozes
		1 colher de sopa ou 14 g de sementes
		1/2 xícara de feijão seco cozido

* Os tamanhos das porções variam entre 1/2 xícara e 1 1/4 de xícara. ** Milho, aveia, granola, arroz integral. *** Castanha-de-caju, castanha-do-pará, amêndoas, amendoim, feijão, lentilha. Adaptado de Fuchs, 2001.422

Diretrizes

Quadro 8.2 – Conteúdo de cafeína em bebidas cafeinadas

	Volume (mL)	Cafeína (mg)
Café passado	355	235
Café instantâneo	237	63
Café expresso	30	63
Café descafeinado	237	2
Chá-preto	237	47
Chá-verde	237	28
Chá de camomila	237	0

Adaptado de van Dam RM, Hu FB, Willett WC, 2020.⁴⁴²

Quadro 8.3 – Magnitude de redução da pressão arterial de indivíduos hipertensos com o treinamento físico

Treinamento	Pressão sistólica/diastólica
Aeróbico ⁴⁵⁹	-12,3/-6,1 mmHg*
Aeróbico ⁴⁵⁹	-8,8/-4,9 mmHg**
Resistido dinâmico (musculação) ⁴⁶⁰	-5,7/-5,2 mmHg
Resistido isométrico de preensão manual (handgrip) ⁴⁶¹	-6,5/-5,5 mmHg

* Pressão de consultório. ** Monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Quadro 8.4 – Recomendações de prática de atividade física e exercício físico.

Redução do Comportamento Sedentário - NE:B GR:IIb

Levantar por 5 minutos a cada 30 minutos sentado

Recomendação Atividade Física populacional - NE:A. GR:I

Realizar, pelo menos, 150 minutos por semana de atividade física moderada

Treinamento Físico - Aeróbico complementado pelo Resistido - NE:A. GR:I

Prescrição do Treinamento Aeróbico – Obrigatório

Modalidades diversas: andar, correr, dançar, nadar, entre outras

Frequência: 3 a 5 vezes por semana (mais vezes - melhor)

Duração: 30 a 60 minutos por sessão (mais tempo - melhor)

Intensidade moderada definida por:

- 1) Maior intensidade conseguindo conversar (sem ficar ofegante)
- 2) Sentir-se entre “ligeiramente cansado” e “cansado” (11 a 13 na escala de Borg 20)
- 3) Manter a frequência cardíaca (FC) de treino na faixa calculada por:

$$FC_{\text{treino}} = (FC_{\text{máxima}} - FC_{\text{repouso}}) \times \% + FC_{\text{repouso}}$$

Onde:

FC máxima: deve ser obtida num teste ergométrico máximo, feito em uso dos medicamentos regulares, ou pelo cálculo da FC máxima prevista pela idade (220-idade). Essa fórmula não pode ser usada em indivíduos hipertensos com cardiopatias, em uso de betabloqueadores ou inibidores de canais de cálcio não diidropiridínicos.

FC repouso: deve ser medida após 5 min de repouso deitado

%: utilizar 40% como limite inferior e 60% como superior

Prescrição do Treinamento Resistido – Complementar

2 a 3 vezes/semana

8 a 10 exercícios para os principais grupos musculares, dando prioridade para execução unilateral, quando possível

1 a 3 séries

10 a 15 repetições até a fadiga moderada (repetição na qual há redução da velocidade de movimento) – aproximadamente 60% de 1RM

Pausas longas passivas – 90 a 120 s

9. Tratamento Medicamentoso

9.1. Objetivos do Tratamento

A proteção cardiovascular (CV) consiste no objetivo primordial do tratamento anti-hipertensivo. A redução da pressão arterial (PA) é a primeira meta, com o objetivo maior de reduzir desfechos CV e mortalidade associados à hipertensão arterial (HA).^{5,37,164,495} Os resultados de metanálises de estudos clínicos randomizados em pacientes hipertensos mostraram que a redução de PA sistólica de 10 mmHg e diastólica de 5 mmHg com fármacos se acompanha de diminuição significativa do risco relativo de desfechos maiores: 37% para acidente vascular encefálico (AVE), 22% para doença arterial coronariana (DAC), 46% para insuficiência cardíaca (IC), 20% para mortalidade CV e 12% para mortalidade total.^{83,85,307,308,496,497} Observa-se que os benefícios são maiores quanto maior o risco CV, mas ocorrem mesmo em pacientes com pequenas elevações da PA com risco CV baixo a moderado.^{307,308,496}

Destaca-se que, em sua maioria, esses achados provêm de estudos clínicos com hipertensos acima de 50 anos e de alto risco CV, em acompanhamento raramente maior que cinco anos. Portanto, os benefícios para indivíduos jovens, de risco baixo a moderado e em prazo mais longo de tratamento representam extrapolações da evidência científica disponível.⁴⁹⁸ Em especial nesse grupo de pacientes, infere-se que a avaliação do impacto dos medicamentos anti-hipertensivos na proteção de órgãos-alvo pode ser útil como indicador indireto de sucesso do tratamento, notadamente a redução da massa ventricular esquerda^{499,500} e da albuminúria.⁵⁰¹ Dessa maneira, o tratamento adequado em indivíduos abaixo de 50 anos é fortemente recomendado.

9.2. Princípios Gerais do Tratamento Medicamentoso

A maioria dos pacientes hipertensos necessitará de fármacos em adição às modificações do estilo de vida para alcançar a meta pressórica.^{5,37,83,164,307,307,308,495,497,502} O Quadro 9.1 mostra as recomendações de início de tratamento com intervenções no estilo de vida e do tratamento farmacológico de acordo com a pressão arterial, a idade e o risco cardiovascular.

As cinco principais classes de fármacos anti-hipertensivos – diuréticos (DIU), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e betabloqueadores (BB) demonstraram reduções significativas da PA comparadas com placebo, acompanhadas de diminuições consideráveis dos desfechos CV fatais e não fatais, benefício relacionado fundamentalmente com a redução da PA.^{5,37,83,164,307,308,495,497} Os BB são úteis quando há certas condições clínicas específicas: pós-infarto agudo do miocárdio (IAM) e angina do peito, IC com fração de ejeção reduzida (ICFe), para o controle da frequência cardíaca (FC) e em mulheres com potencial de engravidar.^{5,37,164,495} Outras classes de fármacos, como os alfabloqueadores, os simpatolíticos de ação central, os antagonistas da aldosterona e os vasodilatadores diretos, não foram amplamente estudadas em ensaios clínicos e associam-se a maior taxa de eventos adversos e devem ser usadas quando não há controle da PA

em uso de combinações utilizando-se as principais classes de fármacos já mencionadas.^{37,164,495,503,504}

São características desejáveis do fármaco anti-hipertensivo:

- Ter demonstrado a capacidade de reduzir a morbidade e a mortalidade CV;
- Ser eficaz por via oral;
- Ser bem tolerado;
- Ser administrado preferencialmente em dose única diária;
- Poder ser usado em associação;
- Ter controle de qualidade em sua produção.

Além disso, recomenda-se:

- Utilizar por um período mínimo de quatro semanas, antes de modificações, salvo em situações especiais;
- Não utilizar medicamentos manipulados, pois não são submetidos a controle da farmacocinética e farmacovigilância;
- O paciente deverá ser orientado sobre a importância do uso contínuo da medicação anti-hipertensiva, da eventual necessidade de ajuste de doses, da troca ou da associação de medicamentos e ainda do eventual aparecimento de efeitos adversos;
- Não há evidências suficientes para a recomendação rotineira da administração noturna de fármacos anti-hipertensivos, exceto em condições especiais.

9.3. Esquemas Terapêuticos

O tratamento com medicamentos pode ser iniciado com monoterapia ou com combinação de fármacos. Ênfase deve ser dada ao uso de combinação de fármacos como estratégia preferencial para a maioria dos pacientes hipertensos (Figura 9.1).

9.3.1. Monoterapia

A monoterapia pode ser a estratégia anti-hipertensiva inicial para pacientes com HA estágio 1 com risco CV baixo^{37,164,495} ou com PA 130-139/85-89 mmHg de risco CV alto³⁰⁷ ou para indivíduos idosos e/ou frágeis⁴ (Figura 9.1). Nesses perfis de pacientes, a redução da PA desejada é pequena ou deve ser feita de maneira gradual, de modo a evitar eventos adversos.^{37,164,495,502}

O tratamento deve ser individualizado; e a escolha inicial do medicamento, basear-se nas características gerais desejáveis dos medicamentos anti-hipertensivos já descritas, nas particularidades individuais, na presença de doenças associadas e lesões de órgãos-alvo (LOA) e nas condições socioeconômicas.^{5,37,164,495}

As classes de anti-hipertensivos consideradas preferenciais^{5,37,164,495} para o controle da PA em monoterapia inicial são:

- DIU tiazídicos ou similares;^{83,307,497}
- BCC;^{83,307,497}
- IECA;^{83,307,497}
- BRA.^{83,307,497}

Os BB podem ser considerados como fármaco inicial em situações específicas,^{5,37,83,164,307,495,497} conforme já descrito anteriormente, e mais frequentemente são usados em associação a outros fármacos. A posologia pode ser ajustada na tentativa de alcançar a meta pressórica recomendada.

9.3.2. Combinação de Medicamentos

A combinação de fármacos é a estratégia terapêutica preferencial para a maioria dos hipertensos, independentemente do estágio da HA e do risco CV associado.^{5,37,164,495,502-507} (Figura 9.1). O início do tratamento deve ser feito com combinação dupla de medicamentos que tenham mecanismos de ação distintos, sendo exceção a essa regra a associação de DIU tiazídicos com poupadores de potássio. Caso a meta pressórica não seja alcançada, ajustes de doses e/ou a combinação tripla de fármacos estarão indicados. Na sequência, mais fármacos deverão ser acrescentados até ser alcançado o controle da PA.⁵⁰²⁻⁵⁰⁴

O racional para a associação de fármacos baseia-se no incremento do efeito anti-hipertensivo quando se atua em mecanismos fisiopatológicos distintos por ações sinérgicas e pela inibição da ativação dos mecanismos contrarregulatórios.^{502,503} Além disso, a combinação de fármacos pode reduzir potencialmente a ocorrência de efeitos colaterais, pelo uso de menor dose de cada um dos fármacos envolvidos na combinação ou pela capacidade que um dos fármacos pode ter de antagonizar os efeitos adversos do outro.^{502,503} São aspectos de interesse a maior adesão ao tratamento e a redução da inércia terapêutica. As combinações em doses fixas e em comprimido único são preferenciais por se associarem a maior adesão ao tratamento e, por consequência, melhores resultados clínicos.^{502,503}

O início do tratamento com combinação de fármacos em doses fixas associa-se à redução do risco de desfechos CV quando comparado com o tradicional início do tratamento com monoterapia, com mais rápido alcance da meta pressórica e com a proteção de órgãos-alvo e desfechos CV a longo prazo.⁵⁰²⁻⁵⁰⁷

9.4. Características Gerais das Diferentes Classes de medicamentos Anti-Hipertensivos

A Quadro 9.2 apresenta, por classe terapêutica, a lista de medicamentos anti-hipertensivos disponíveis no Brasil.

9.4.1. Diuréticos (DIU)

O mecanismo da ação anti-hipertensiva dos DIU relaciona-se inicialmente a seus efeitos natriuréticos, com a diminuição do volume circulante e do volume extracelular. Após quatro a seis semanas, o volume circulante praticamente normaliza-se, e ocorre redução da resistência vascular periférica (RVP). Os DIU reduzem a PA e diminuem a morbidade e a mortalidade CV.⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰ O efeito anti-hipertensivo não está diretamente ligado às doses utilizadas, porém os efeitos colaterais guardam relação com a dose e a potência da ação diurética. Deve-se dar preferência aos DIU tiazídicos (hidroclorotiazida) ou similares (clortalidona e indapamida) em doses baixas, pois são mais suaves e com maior tempo de ação, reservando-se os

DIU de alça (furosemida e bumetanida) às condições clínicas com retenção de sódio e água, como a insuficiência renal (creatinina > 2,0 mg/dL ou o ritmo de filtração glomerular estimado ≤ 30 mL/min/1,73m²) e situações de edema (IC, síndrome nefrítica). Os DIU poupadores de potássio (espironolactona e amilorida) costumam ser utilizados em associação aos tiazídicos ou DIU de alça. A espironolactona tem sido habitualmente utilizada como o quarto medicamento a ser associado aos pacientes com HA resistente e refratária. Esse aspecto é abordado de forma mais extensa no capítulo 16 dessas formas mais graves de HA.

Há maior potência diurética da clortalidona com relação à hidroclorotiazida, quando comparadas dose a dose, e sua meia-vida mais prolongada credenciou-a a ser indicada como DIU preferencial em pacientes com HA resistente ou refratária. Isso porque a retenção de sódio e volume é um mecanismo importante na resistência ao tratamento.⁵⁰⁴ Já a indicação da clortalidona como DIU preferencial em função de promover maior redução de eventos CV é controversa, pois a metanálise e os estudos observacionais incluindo grande número de usuários são discordantes.^{495,511,512} Por outro lado, como seria esperado pelo efeito diurético mais intenso, tais estudos registraram maior frequência de efeitos adversos da clortalidona, particularmente os distúrbios hidreletrolíticos e metabólicos. A indapamida, um tiazídico-símile, cujo uso tem crescido nos últimos anos, a exemplo da clortalidona, tem maior potência e efeito diurético mais prolongado e, como as medicações anteriores, apresenta comprovados efeito anti-hipertensivo e redução de eventos CV com bom perfil metabólico.⁵¹³ Dessa forma, não há dados definitivos que sustentem a preferência pela clortalidona para o tratamento anti-hipertensivo do indivíduo com função renal normal, mas se pode utilizá-la quando se deseja maior efeito diurético, em especial na HA resistente, pois é mais potente que a hidroclorotiazida.

9.4.1.1. Efeitos Adversos dos Diuréticos

Os principais efeitos adversos dos DIU são fraqueza, câibras, hipovolemia e disfunção erétil. A hipopotassemia é o efeito metabólico mais comum e, frequentemente acompanhada de hipomagnesemia, que podem provocar arritmias ventriculares, sobretudo a extrassístolia. A hipopotassemia também reduz a liberação de insulina, aumentando a intolerância à glicose e o risco de desenvolver diabetes melito tipo 2. O aumento do ácido úrico é um efeito quase universal dos DIU, podendo precipitar crises de gota nos indivíduos com predisposição.

O uso de DIU em doses baixas diminui o risco dos efeitos adversos, sem prejuízo da eficácia anti-hipertensiva, especialmente quando em associação a outras classes de medicamentos. A espironolactona pode causar ginecomastia e hiperpotassemia, sendo este distúrbio eletrolítico mais frequente em pacientes com déficit de função renal. Há relatos de que a indapamida pode ter um melhor perfil metabólico em comparação com a hidroclorotiazida.⁵¹³

9.4.2. Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC)

Esta classe de medicamentos bloqueia os canais de cálcio na membrana das células musculares lisas das arteríolas, reduz

a disponibilidade de cálcio no interior das células dificultando a contração muscular e, consequentemente, diminui a RVP por vasodilatação.^{514,515}

Os BCC são classificados em dois tipos básicos: os di-hidropiridínicos e os não di-hidropiridínicos. Os di-hidropiridínicos (anlodipino, nifedipino, felodipino, manidipino, levanlodipino, lercanidipino, lacidipino) exercem efeito vasodilatador predominante, com mínima interferência na FC e na função sistólica, sendo, por isso, mais frequentemente usados como medicamentos anti-hipertensivos.

Os BCC não di-hidropiridínicos, como as difenilalquilaminas (verapamila) e as benzotiazepinas (diltiazem), têm menor efeito vasodilatador e agem na musculatura e no sistema de condução cardíacos. Por isso, reduzem a FC, exercem efeitos antiarrítmicos e podem deprimir a função sistólica, principalmente nos pacientes que já tenham disfunção miocárdica, devendo ser evitados nessa condição.

Convém dar preferência aos BCC de ação prolongada para evitar oscilações indesejáveis na FC e na PA. São anti-hipertensivos eficazes e reduzem a morbidade e mortalidade CV.^{307,515-517} Um estudo de desfecho reafirmou a eficácia, a tolerabilidade e a segurança do uso dessa classe de medicamentos no tratamento da HA de pacientes com DAC,⁵¹⁸ constituindo-se em alternativa aos BB quando esses não puderem ser utilizados, ou em associação, na angina refratária.

9.4.2.1. Efeitos Adversos dos Bloqueadores de Canal de Cálcio

O edema maleolar costuma ser o efeito colateral mais registrado e resulta da própria ação vasodilatadora (mais arterial que venosa), promovendo a transudação capilar. A cefaleia latejante e as tonturas são comuns. O rubor facial é mais comum com os BCC di-hidropiridínicos de ação rápida. A hiperemia do terço distal das pernas (dermatite ocre) e a hipertrofia gengival são efeitos adversos ocasionais.

Os efeitos adversos costumam ser dose-dependentes, podem causar intolerância aos BCC di-hidropiridínicos e, às vezes, resultam em resistência ao tratamento. Nesses casos, pode ser testada a utilização de BCC lipofílicos (manidipino, lercanidipino, lacidipino) ou o levanlodipino em baixas doses. A verapamila e o diltiazem podem agravar a IC, além de causar bradicardia e bloqueio atrioventricular. Observa-se a obstipação intestinal com a verapamila.⁵¹⁶

9.4.3. Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA)

São medicamentos anti-hipertensivos eficazes que têm como ação principal a inibição da enzima conversora de angiotensina I, responsável a um só tempo pela transformação de angiotensina I em angiotensina II (vasoconstritora) e pela redução da degradação da bradicinina (vasodilatadora). São eficazes no tratamento da HA, reduzindo a morbidade e mortalidade CV.³⁰⁷ Mostram-se medicações comprovadamente úteis em muitas outras afecções CV, como em ICFer e antirremodelamento cardíaco pós-IAM, além de possíveis propriedades antiateroscleróticas. Também retardam o declínio da função renal em pacientes com doença renal do

diabetes ou de outras etiologias, especialmente na presença de albuminúria.⁵¹⁹

9.4.3.1. Efeitos Adversos dos Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

Habitualmente, são bem tolerados pela maioria dos pacientes hipertensos, sendo a tosse seca seu principal efeito colateral, acometendo 5 a 20% dos usuários. O edema angioneurótico e a erupção cutânea ocorrem mais raramente.⁵²⁰ Um fenômeno observado quando se administra a pacientes com insuficiência renal é a piora inicial da função renal, habitualmente discreta, provocada pela adaptação da hemodinâmica intraglomerular (vasodilatação da arteríola eferente e redução da pressão de filtração glomerular) que resulta em elevação da ureia e da creatinina séricas.⁵²¹ Entretanto, essa piora inicial da função renal é um mecanismo protetor, pois evita a hiperfiltração glomerular e reduz a progressão da doença renal crônica.⁵²² Se a perda da função renal for importante (> 30%), deve-se retirar o medicamento e investigar a possibilidade de estenose bilateral das artérias renais ou estenose de artéria renal em rim único funcionante.

Os IECA e outros bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podem provocar hipotensão em pacientes com insuficiência renal, sobretudo nos diabéticos, e o uso é contraindicado na gravidez, pelo risco de complicações fetais.^{523,524} Por isso, seu emprego deve ser cauteloso e frequentemente monitorado em adolescentes e mulheres em idade fértil.

9.4.4. Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina II (BRA)

Os BRA antagonizam a ação da angiotensina II pelo bloqueio específico dos receptores AT1, responsáveis pelas ações próprias da angiotensina II (vasoconstrição, estímulo da proliferação celular e da liberação de aldosterona). No tratamento da HA, especialmente em populações de alto risco CV ou com comorbidades, proporcionam a redução da morbidade e da mortalidade CV e renal (doença renal do diabetes).⁵²⁵⁻⁵³¹

9.4.4.1. Efeitos Adversos dos Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina II

São incomuns os efeitos adversos relacionados com os BRA, sendo o exantema raramente observado. De forma semelhante aos IECA, os BRA podem promover a redução inicial da filtração glomerular por vasodilatação das arteríolas eferentes, diminuindo a pressão de filtração glomerular, mas esse efeito é nefroprotetor a longo prazo.⁵²⁹⁻⁵³¹ Pelas mesmas razões dos IECA, podem causar hipercalcemia, especialmente na presença de insuficiência renal, e são contraindicados na gravidez, devendo os mesmos cuidados ser tomados em mulheres em idade fértil.

9.4.5. Betabloqueadores (BB)

Os BB têm ações farmacológicas complexas. Promovem a diminuição inicial do débito cardíaco e da secreção de renina, com a readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas.^{532,533}

Eles podem ser diferenciados em três categorias, de acordo com a seletividade para ligação aos receptores adrenérgicos: 1) não seletivos – bloqueiam tanto os receptores adrenérgicos beta-1, encontrados principalmente no miocárdio, quanto os beta-2, encontrados no músculo liso, nos pulmões, nos vasos sanguíneos e em outros órgãos (propranolol, nadolol e pindolol, este último apresentando atividade simpatomimética intrínseca, agindo como um agonista adrenérgico parcial e produzindo menos bradicardia); 2) cardiosseletivos – bloqueiam preferencialmente os receptores beta-1 adrenérgicos (atenolol, metoprolol, bisoprolol e nebivolol, que é o mais cardiosseletivo); e 3) com ação vasodilatadora – manifesta-se por antagonismo ao receptor alfa-1 periférico (carvedilol) e por produção de óxido nítrico (nebivolol).^{532,535} O propranolol mostra-se também útil em pacientes com tremor essencial, prolapso de válvula mitral, síndromes hipercinéticas (hipertireoidismo e síndrome do pânico), cefaleia de origem vascular e hipertensão portal.^{532,533}

Uma metanálise⁵³⁶ que incluiu mais de 130 mil pacientes com hipertensão primária comparou os BB a outras classes de medicamentos anti-hipertensivos, a placebo ou a sem tratamento. Observou-se que, comparativamente com os demais agentes anti-hipertensivos (DIU, BCC, IECA, BRA), os BB aumentam em 16% o risco de AVE. Quando comparados com placebo ou pacientes sem tratamento, os BB reduzem o AVE, mas apenas metade do que seria esperado para a redução pressórica observada. A metanálise⁵³⁴ também identificou que o atenolol, comparado com os demais anti-hipertensivos, aumenta o risco de AVE em 26% e a mortalidade geral em 8%, ambos estatisticamente significantes. Essa é a principal razão para tal diretriz recomendar os BB como medicação anti-hipertensiva inicial apenas nos casos em que têm indicação específica.

9.4.5.1. Efeitos Adversos dos Betabloqueadores

Broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão, astenia e disfunção sexual. Os BB são contraindicados em pacientes com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus. Podem acarretar intolerância à glicose, induzir ao aparecimento de novos casos de diabetes melito, hipertrigliceridemia, elevação do colesterol-LDL e redução do colesterol-HDL. O impacto sobre o metabolismo da glicose é potencializado quando são utilizados em combinação com DIU. Os BB de terceira geração (carvedilol e nebivolol) têm impacto neutro ou até podem melhorar o metabolismo da glicose e lipídico, possivelmente pelo efeito vasodilatador, com diminuição da resistência à insulina e melhora da captação de glicose pelos tecidos periféricos.^{532,535} Estudos com o nebivolol também têm encontrado menor disfunção sexual, possivelmente em decorrência do efeito sobre a síntese de óxido nítrico endotelial.^{532,535}

9.4.6. Simpatolíticos de Ação Central

Os alfa-agonistas de ação central agem por meio do estímulo dos receptores alfa-2 que estão envolvidos nos mecanismos simpatoinibitórios.⁵³⁷ Os efeitos bem definidos

dessa classe são: diminuição da atividade simpática e do reflexo dos barorreceptores, o que contribui para a bradicardia relativa e a hipotensão notada na posição ortostática; discreta diminuição na RVP e no débito cardíaco; redução nos níveis plasmáticos de renina; e retenção de fluidos. São representantes desse grupo: metildopa, clonidina e o inibidor dos receptores imidazolínicos rilmenidina.^{538,539} A clonidina age também nos receptores alfa-2 pré-sinápticos, que impedem a liberação de norepinefrina. Esta se acumula na terminação nervosa e, ao ser interrompida abruptamente, pode provocar crise adrenérgica pela liberação descontrolada.⁵³⁷ A rilmenidina, apesar de apresentar algum agonismo aos receptores alfa-2 centrais, exibe maior afinidade com os sítios de ligação dos receptores imidazolínicos do subtipo I, característica que confere menos efeitos indesejáveis que a clonidina.⁵³⁸

Os medicamentos dessa classe não apresentam efeitos metabólicos e não interferem na resistência periférica à insulina nem no perfil lipídico. A metildopa encontra sua principal indicação na HA durante a gestação, pois é usada por um curto período da vida, com grande experiência clínica em sua utilização nesse tempo, e apresenta o melhor perfil de segurança para a gestante e para o feto.^{537,539} O uso da clonidina pode ser favorável em situações de HA associada a síndrome das pernas inquietas,⁵⁴⁰ retirada de opioides,⁵⁴¹ flushes da menopausa,⁵⁴² diarreia associada à neuropatia diabética⁵⁴³ e hiperatividade simpática em pacientes com cirrose alcoólica.⁵⁴⁴

9.4.6.1. Efeitos Adversos dos Simpatolíticos de Ação Central

A metildopa pode provocar reações autoimunes, como febre, anemia hemolítica, galactorreia e disfunção hepática, que, na maioria dos casos, desaparecem com a interrupção do uso. No desenvolvimento de uma reação adversa, a metildopa pode ser substituída por outro alfa-agonista central.⁵³⁹

A clonidina apresenta risco do efeito rebote com a descontinuação, especialmente quando associada aos betabloqueadores, e pode ser perigosa em situações pré-operatórias.⁵³⁷ A retirada gradual em duas a quatro semanas evita o efeito rebote. Os medicamentos dessa classe apresentam reações adversas decorrentes da ação central, como sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção erétil.^{537,539}

9.4.7. Alfabloqueadores

Os medicamentos dessa classe agem como antagonistas competitivos dos receptores alfa-1 pós-sinápticos, reduzindo a RVP sem mudanças no débito cardíaco.⁵³⁹ Promovem maior redução pressórica quando na posição ortostática e na taquicardia reflexa. Por isso, é comum a hipotensão postural, comumente descrita na primeira dose. O efeito hipotensor mostra-se discreto como monoterapia, sendo a preferência pelo uso associado. Apresentam contribuição favorável e discreta no metabolismo lipídico e glicídico.⁵³⁹ Os representantes dessa classe utilizados como medicamentos anti-hipertensivos são a doxazosina e a prazosina.

Uma ação coadjuvante benéfica dos bloqueadores alfa-1 é o relaxamento da musculatura do assoalho prostático, a qual favorece o esvaziamento da bexiga nos pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB). Por isso, alguns alfabloqueadores são também utilizados em homens com HPB, em particular a doxazosina, a tansulosina, a alfuzosina e a silodosina.

9.4.7.1. Efeitos Adversos dos Alfabloqueadores

Podem provocar hipotensão sintomática na primeira dose. O fenômeno de tolerância é frequente, necessitando aumento da dose para manter o efeito anti-hipertensivo (taquifilaxia). A incontinência urinária em mulheres pode ser causada pelo uso de alfabloqueadores. Há evidência de que os pacientes tratados com doxazosina têm maior risco de incidência de IC.⁵³⁹

9.4.8. Vasodilatadores Diretos

Os medicamentos dessa classe, ativos por via oral, são a hidralazina e o minoxidil. Atuam diretamente, relaxando a musculatura lisa arterial, levando à redução da RVP.⁵³⁹

9.4.8.1. Efeitos Adversos dos Vasodilatadores Diretos

Os efeitos colaterais da hidralazina são cefaleia, *flushing*, taquicardia reflexa e reação *lupus-like* (dose-dependente).⁵³⁹ Seu uso pode também acarretar anorexia, náusea, vômito e diarreia. Os vasodilatadores podem provocar retenção de sódio e água, com o aumento do volume circulante e da taquicardia reflexa. Um efeito colateral frequente do minoxidil é o hirsutismo, que ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes.

9.4.9. Inibidores Diretos da Renina

O alisquireno, único representante da classe disponível comercialmente, promove a inibição direta da ação da renina com a consequente diminuição da formação de angiotensina II.⁵⁴⁵ Outras ações podem contribuir para a redução da PA e a proteção tissular, como redução da atividade plasmática de renina,⁵⁴⁵ bloqueio de receptor celular próprio de renina/pró-renina⁵⁴⁶ e diminuição da síntese intracelular de angiotensina II.⁵⁴⁷

Estudos de eficácia anti-hipertensiva comprovam sua ação anti-hipertensiva, em monoterapia e em associação, de intensidade semelhante aos demais bloqueadores do SRAA e com aparente benefício adicional de redução da proteinúria em indivíduos com doença renal.^{548,549} Não existem, contudo, evidências de seus benefícios sobre a morbidade e a mortalidade CV em hipertensos e pré-hipertensos.^{550,551}

9.4.9.1. Efeitos Adversos dos Inibidores Diretos da Renina

Apresentam boa tolerabilidade. *Rash* cutâneo, diarreia (especialmente com doses elevadas, acima de 300 mg/dia), aumento de creatinafosfoquinase e tosse podem ocorrer em menos de 1% dos usuários. Seu uso é contraindicado na gravidez pelas mesmas razões dos IECA e BRA.

9.5. Associações de fármacos anti-hipertensivos

A terapia anti-hipertensiva inicial com combinação de fármacos parece estar associada à redução do risco de desfechos CV quando comparada com o tradicional início do tratamento com monoterapia.⁵⁵² A combinação inicial de dois fármacos em comparação com a associação sequencial promove um controle mais rápido, podendo reduzir em até cinco vezes mais a PA,⁵⁰⁶ com evidente impacto sobre LOA e desfechos CV a longo prazo. Uma metanálise demonstrou que a terapia de combinação em dose fixa com dois medicamentos aumentou em 24% a adesão quando comparada com a combinação em separado.⁵⁵³ Há, contudo, poucos estudos especificamente destinados a avaliar combinações de fármacos sobre desfechos CV.

O estudo ACCOMPLISH⁵⁵⁴ comparou as combinações benazeprila-hidroclorotiazida e benazeprila-anlodipino. A diferença na PA sistólica/diastólica entre os dois grupos, embora significativa, foi apenas 0,9/1,1 mmHg menor no braço anlodipino. Observou-se uma redução no risco do desfecho primário composto de IAM não fatal, AVE, internação por angina instável, cirurgia de revascularização miocárdica e ressuscitação cardiopulmonar a favor do grupo benazeprila-anlodipino. A escolha da hidroclorotiazida neste estudo sofreu críticas devido à duração de seu efeito inferior a 24 horas, ao contrário do efeito prolongado do anlodipino. Todavia, uma publicação não encontrou diferenças significativas na PA de 24 horas entre os grupos.⁵⁵⁵ Em pacientes com índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m², não se observaram diferenças no desfecho primário entre os dois grupos.⁵⁵⁶ Outra análise pré-especificada demonstrou redução adicional da progressão de doença renal com a associação benazeprila-anlodipino.⁵⁵⁷

O estudo ASCOT-BPLA⁵⁵⁸ comparou uma estratégia baseada em anlodipino, seguida da adição de perindopril, se necessário, *versus* atenolol, seguido de bendroflumetiazida. Cerca de 78% dos pacientes em cada grupo usaram a terapia combinada para o controle tensional. Não houve diferenças no desfecho primário composto de IAM não fatal e DAC fatal, mas desfechos secundários como AVE, eventos coronarianos fatais, mortalidade CV e mortalidade por todas as causas foram significativamente menores no grupo baseado em anlodipino. O desenvolvimento de diabetes *de novo* foi 30% maior no grupo tratado com BB e tiazídico. O subestudo CAFE²³⁴ revelou redução mais significativa da pressão aórtica central com a combinação anlodipino-perindopril e atribuiu-se a este achado, ao menos parcialmente, a maior redução de desfechos secundários neste grupo.

No estudo multicêntrico VALUE,⁵²⁷ pacientes de alto risco CV receberam tratamentos anti-hipertensivos baseados em valsartana ou anlodipino. Cerca de 25% dos pacientes em ambos os grupos necessitaram da adição de 12 a 25 mg de hidroclorotiazida para o controle da PA. Apesar da maior e mais precoce redução tensional no grupo anlodipino, o desfecho cardíaco primário combinado ao fim de quatro anos foi similar entre os grupos, assim como as taxas de IAM fatal e morte por todas as causas. Houve menos casos de IC com valsartana e menos AVE e IAM não fatal com anlodipino.

No HOPE-3,³⁰⁹ primariamente dirigido ao estudo da ação de fármacos em pacientes pré-hipertensos em risco CV

intermediário, o recurso de uma estratégia inicial baseada na combinação fixa candesartana-hidroclorotiazida promoveu a redução de 27% no risco do desfecho composto de morte CV, IAM não fatal e AVE nos indivíduos considerados como hipertensos estágio 1. Contudo, nenhum benefício foi observado em pré-hipertensos.

Os estudos PROGRESS,²⁹¹ que avaliou pacientes com doença cerebrovascular prévia; ADVANCE,⁵⁵⁹ o qual analisou indivíduos com diabetes tipo 2; e HYVET,⁵⁶⁰ que estudou pessoas com 80 ou mais anos de idade, utilizaram a intervenção baseada em indapamida e perindopril, tendo demonstrado benefícios da associação de DIU a IECA na redução de problemas como AVE e disfunções vasculares; na composição de desfechos micro e macrovasculares; e em morte, AVE e IC, respectivamente.

A associação de BB a tiazídicos reduziu os desfechos CV, quando testada contra placebo em estudos antigos, envolvendo especialmente pacientes idosos,^{509,561,562} mas foi inferior à associação de tiazídicos e losartana no estudo LIFE,⁵²⁶ no qual ofereceu menor proteção contra AVE e favoreceu distúrbios no metabolismo da glicose. O uso de combinações fixas de tiazídicos com atenolol e outros BB deve ficar restrito às indicações específicas dessa classe de fármacos,^{5,164,495} face à indução de potenciais distúrbios metabólicos dos DIU, como resistência à insulina, hiperglicemia, hiperuricemia e hipopotassemia.

A associação de bloqueadores de canais de cálcio di-hidropiridínicos com diuréticos tiazídicos pode revelar-se especialmente útil em idosos com hipertensão sistólica isolada ou em casos de contraindicação ao uso de bloqueadores do SRA ou de restrições a seu emprego, devido a riscos potenciais, como nas mulheres em idade fértil.

O polígono da Figura 9.2 apresenta as combinações preferenciais (conectadas em traço verde), a contraindicada (em tracejado vermelho) e as combinações possíveis, porém menos estudadas (em linha pontilhada).¹ Em hipertensos em

estágio 3 e em hipertensos resistentes, busca-se otimizar o tratamento triplice com os fármacos preferenciais – IECA ou BRA, BCC di-hidropiridínico e DIU tiazídico ou similar.^{37,503,504} Um estudo avaliou a única combinação fixa triplice disponível em nosso meio, valsartana-anlodipino-hidroclorotiazida em pacientes com HA estágios 2 e 3, tendo demonstrado reduções médias de 39,7 mmHg na PA sistólica e de 24,7 mmHg na diastólica, significativamente maiores que combinações duplas envolvendo os mesmos fármacos.⁵⁶³

O não alcance da meta pressórica com o esquema triplice exige a utilização de um quarto fármaco, cuja opção preferencial atual é a espironolactona.^{37,564-567} BB, clonidina⁵⁶⁴ e doxazosina⁵⁶⁷ são opções de associações de 4º ou 5º fármacos, havendo ainda a possibilidade de adição de hidralazina¹⁶⁴ nos casos de intolerância a alguma das opções anti-hipertensivas anteriores e na HA resistente.^{503,504} No estudo PATHWAY 2,⁵⁶⁷ o uso de amilorida revelou-se tão eficaz quanto a espironolactona, oferecendo um tratamento substituto para a HA resistente. Contudo, o fármaco não está disponível em formulação industrializada em nosso meio. O estudo ReHOT⁵⁶⁴ demonstrou eficácia da clonidina similar à da espironolactona como 4º fármaco no controle de pacientes com HA resistente. No entanto, na análise da PA ambulatorial de 24 horas, a espironolactona revelou-se superior.

O tratamento com associações de dois bloqueadores do sistema renina-angiotensina, como IECA com BRA ou qualquer um dos dois com inibidor de renina, é contraindicado, pois promoveu o aumento de efeitos adversos, sem a redução de desfechos CV.⁵⁶⁸⁻⁵⁶⁹

O Quadro 9.3 apresenta os principais ensaios clínicos em que foram utilizadas associações de fármacos anti-hipertensivos; e o Quadro 9.4, os principais níveis de evidência e grau de recomendação sobre o tratamento farmacológico. A Figura 9.1 apresenta as etapas habituais da associação de fármacos para o controle da HA.

Mensagens principais

Os objetivos primordiais do tratamento anti-hipertensivo são a redução da pressão arterial e do risco de desfechos CV e mortalidade associados à hipertensão arterial.

O tratamento medicamentoso deve se associar às medidas não medicamentosas, e as classes de anti-hipertensivos preferenciais para o uso em monoterapia ou combinação são: diurético tiazídico ou similar, BCC, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e betabloqueadores (com indicações específicas).

A combinação de fármacos é a estratégia inicial recomendada para hipertensos estágio 1 de moderado e alto risco e estágios 2 e 3, preferencialmente em comprimido único. A monoterapia deve ser considerada para hipertensos estágio 1 de baixo risco e para muito idosos e/ou indivíduos frágeis.

O início do tratamento com combinação de dois fármacos deve ser feito com um IECA, ou BRA, associado a DIU tiazídico ou similar ou BCC. Em pacientes de alto risco não obesos, as combinações com BCC são as preferenciais.

Quando não se atinge o controle da PA com combinação de dois fármacos, deve ser prescrita a combinação de três fármacos, habitualmente um IECA, ou BRA, associado a DIU tiazídico ou similar e BCC; caso necessário, acrescentar espironolactona em seguida.

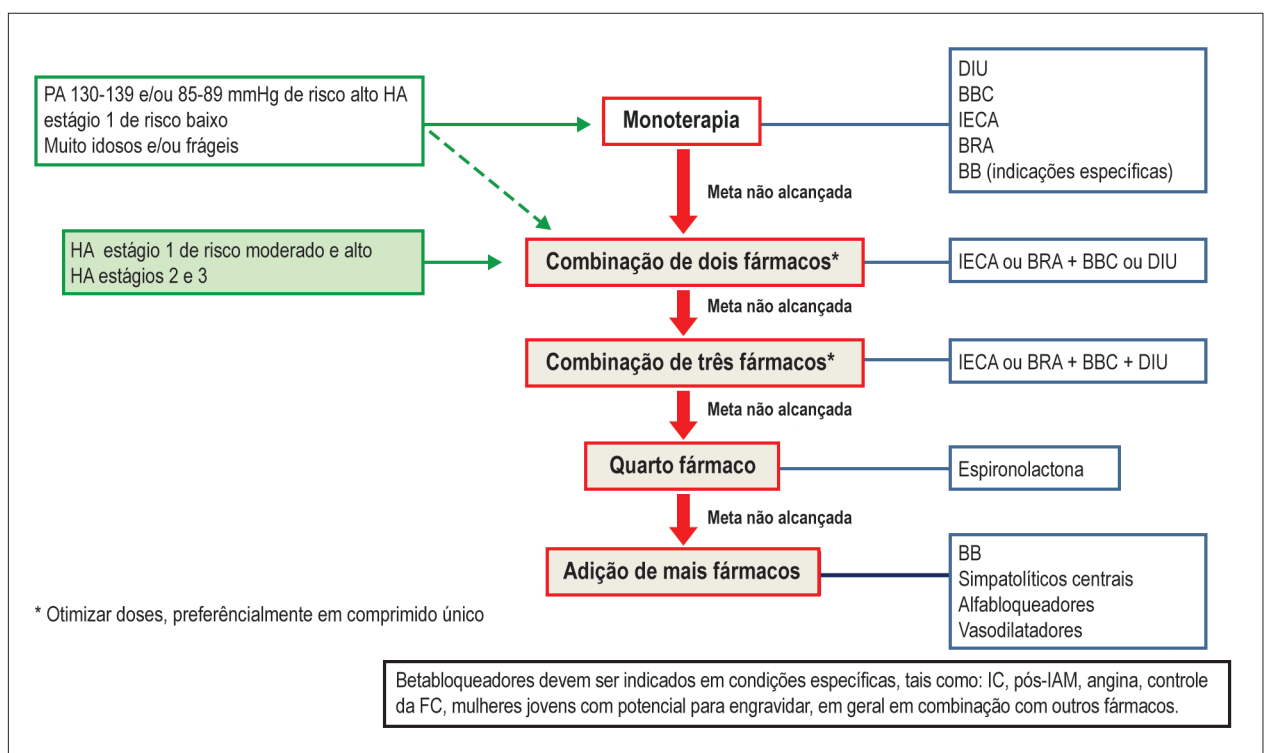


Figura 9.1 – Fluxograma de tratamento medicamentoso.

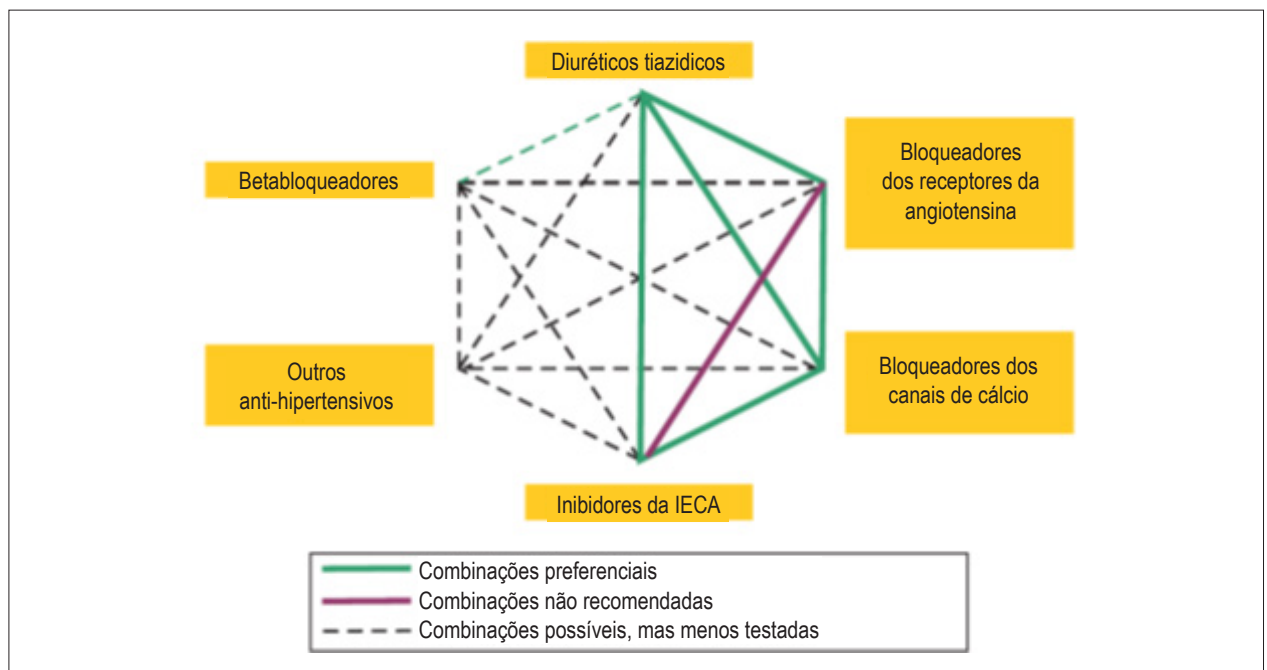


Figura 9.2 – Esquema preferencial de associações de medicamentos, de acordo com mecanismos de ação e sinergia.
Fonte: Malachias et al., 2016.¹⁶⁴

Diretrizes

Quadro 9.1 – Início de tratamento com intervenções no estilo de vida e tratamento farmacológico de acordo com a pressão arterial, a idade e o risco cardiovascular

Situação	Abrangência	Recomendação	Classe	Nível de evidência
Início de intervenções no estilo de vida	Todos os estágios de hipertensão e pressão arterial 130-139/85-89mmHg	Ao diagnóstico	I	A
Início de terapia farmacológica	Hipertensos estágio 2 e 3	Ao diagnóstico	I	A
	Hipertensos estágio 1 de moderado e alto risco cardiovascular	Ao diagnóstico	I	B
	Hipertensos estágio 1 e risco cardiovascular baixo	Aguardar 3 meses pelo efeito de intervenções no estilo de vida	IIa	B
	Indivíduos com PA 130-139/85-89 mmHg e DCV preexistente ou alto risco cardiovascular			
	Hipertensos idosos frágeis e/ou muito idosos	PAS≥160 mmHg	I	B
	Hipertensos idosos hígidos	PAS≥140mmHg	I	A
	Indivíduos com PA 130-139/85-89 mmHg sem DCV preexistente e risco cardiovascular baixo ou moderado	Não recomendado	III	

Quadro 9.2 – Lista de medicamentos anti-hipertensivos disponíveis no Brasil

Classe	Classe e Medicamento	Dose diária habitual (mg)	Freq.*	Comentários e recomendações
Diuréticos tiazídicos e similares	Hidroclorotiazida	25-50	1	Doses mais elevadas dos tiazídicos e similares aumentam o efeito diurético sem adicionar ação anti-hipertensiva.
	Clortalidona	12,5-25	1	
	Indapamida	1,5	1	
Diuréticos de alça	Furosemida	20-240	1-3	Utilizada em insuficiência renal crônica (IRC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e estados de retenção de líquidos (edema).
	Bumetanida	1-4	1-3	
Diuréticos poupadores de potássio	Espironolactona	25-100	1-2	Pode provocar hiperpotassemia, particularmente na IRC e quando associada a inibidores da ECA ou BRA.
	Amilorida	2,5-5	1	Disponível unicamente associada à hidroclorotiazida ou à clortalidona.
Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) di-hidropiridínicos	Anlodipino	2,5-10	1	Evite o uso em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Pode provocar edema de membros inferiores relacionado com a dose utilizada.
	Felodipino	2,5-10	1	
	Nifedipino	10-60	1-3	
	Nitrendipino	10-30	1	
	Manidipino	10-30	1	
	Lacidipino	2-6	1	
	Lercanidipino	10-20	1	
	Levanlodipino	2,5-5	1	
Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) não di-hidropiridínicos	Verapamila	120-360	1-2	Evite o uso em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.
	Diltiazem	80-240	1-2	Evite a associação com betabloqueadores e em pacientes com bradicardia.
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)	Captoprila	25-150	2-3	Evite o uso em mulheres em idade fértil, pois há grande risco de malformações fetais e outras complicações na gestação. Contraindicada em associação a outros inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, exceto espironolactona na ICC. Risco de hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal ou que estejam recebendo suplementação de potássio.
	Enalaprila	5-40	1-2	
	Benazeprila	10-40	1-2	
	Lisinopril	10-40	1	
	Fosinopril	10-40	1	
	Ramipril	2,5-20	1-2	
	Perindopril	2,5-10	1	

Bloqueadores dos receptores AT1 da Angiotensina II (BRA)	Losartana	50-100	1-2	Mesmas recomendações feitas aos IECA.
	Valsartana	80-320	1	
	Irbesartana	150-300	1	
	Candesartana	8-32	1	
	Olmesartana	20-40	1	
	Telmisartana	20-80	1	
Betabloqueadores (BB) não cardiosseletivos	Propranolol	80-320	2-3	A retirada abrupta dos BB deve ser evitada, pois pode provocar taquicardia reflexa e mal-estar.
	Nadolol	40-160	1	
	Pindolol	10-60	1	Possui atividade simpatomimética intrínseca que proporciona menor bradicardia.
Betabloqueadores cardiosseletivos	Atenolol	50-100	1-2	Ação vasodilatadora via óxido nítrico. Efeito alfabloqueador produz menor bradicardia.
	Metoprolol	50-200	1	
	Bisoprolol	5-20	1	
	Nebivolol	2,5-10	1	
	Carvedilol	12,5-50	1-2	
Simpaticolíticos de ação central	Metildopa	500-2.000	2	A retirada abrupta da clonidina pode provocar hipertensão rebote (crise hipertensiva) por liberação de catecolaminas na terminação sináptica.
	Clonidina	0,2-0,9	2	
	Rilmenidina	1-2	1-2	
Alfabloqueadores	Prazosina	1-20	2-3	Iniciar com dose baixa antes de deitar-se, pois pode provocar hipotensão ortostática. Aumentar progressivamente a cada 2 dias. Há outros alfabloqueadores no mercado indicados exclusivamente para a hipertrofia benigna de próstata (tansulosina, alfuzosina, silodosina).
	Doxazosina	1-16	1	
Vasodilatadores diretos	Hidralazina	50-200	2-3	Pode provocar retenção de sódio e água, hipervolemia e taquicardia reflexa. Deve ser usada em associação com diuréticos de alça. Síndrome <i>lupus-like</i> em dose alta.
Inibidores diretos de renina	Alisquireno	150-300	1	Mesmas recomendações feitas aos IECA e BRA.

Quadro 9.3 – Estudos de combinações de fármacos no tratamento da hipertensão arterial

Estudo	Comparador	Perfil de pacientes	Diferença na PAS (mmHg)	Desfecho primário (redução % de risco relativo de eventos)	p
Associação de diuréticos					
PREVER ¹⁷⁹ (amilorida + clortalidona)	Losartana	Hipertensos estágio 1	-2,2	Não avaliado. Maior redução da PAS com diuréticos sem aumento da glicemia	–
Associação de inibidores da ECA e diuréticos					
PROGRESS ²⁹¹ (perindopril + indapamida)	Placebo	AVE prévio ou AIT	-9	-28% AVE	<0,001
ADVANCE ⁵⁵⁹ (perindopril + indapamida)	Placebo	Diabetes	-5,6	-9% eventos macro e microvasculares	0,04
HYVET ⁵⁶⁰ (indapamida + perindopril)	Placebo	Hipertensos ≥80 anos	-15	-34% eventos CV	<0,001
Associação de inibidores da ECA e bloqueadores de canais de cálcio (anlodipino)					
ACCOMPLISH ⁵⁵⁴ (benazeprila + anlodipino)	Benazeprila + diurético	Hipertensos de alto risco	-0,9	-19,6% eventos CV compostos	<0,001
ASCOT BPLA ⁵⁵⁸ (anlodipino + perindopril)	Betabloqueador + diurético	Hipertensos com 3 ou mais fatores de risco	-2,7	Diferença não significativa *	NS
Associação de bloqueadores de receptores de angiotensina (olmesartana) e bloqueadores de canais de cálcio					
COLM ⁵⁷⁰ (olmesartana + BCC)	Olmesartana + diurético	Japoneses hipertensos idosos com doença CV ou fatores de risco	0	Diferença não significativa	NS

Diretrizes

Associação de bloqueadores de receptores de angiotensina e diuréticos					
LIFE ⁵²⁶ (losartana + diurético)	Betabloqueador +diurético	Hipertensos com HVE	-1,1	-13% eventos CV	0,02
Associação de bloqueadores de canais de cálcio e diuréticos					
FEVER ⁵⁷¹ (felodipino + diurético)	Diurético + placebo	Hipertensos	-4	-34% eventos CV	<0,001
Associação de bloqueadores de canais de cálcio e inibidores da ECA					
SYST-EUR ⁵⁷² (IECA + BRA + diurético)	Placebo	Idosos com HSI	-10	-31% eventos CV	<0,001
SYST-CHINA ⁵⁷³ (IECA + BRA + diurético)	Placebo	Idosos com HSI	-9	-37% eventos CV	<0,004
Associação de betabloqueadores e diuréticos					
Coope e Warrender ⁵⁷⁴ (atenolol e diurético)	Placebo	Hipertensos idosos	-18	-42% AVE	<0,003
SHEP ⁵⁰⁹ (clortalidona e atenolol)	Placebo	Hipertensos idosos	-13	-36% AVE	<0,001
STOP-H ⁵⁶¹ (betabloqueador e diurético)	Placebo	Idosos com HSI	-23	-40% eventos CV	<0,004
STOP-H2 ⁵⁶² (IECA e BCC)	Tratamento padrão (BB e diuretico)	Hipertensos idosos	0	Sem diferenças em eventos CV	–
Combinação de dois antagonistas do sistema renina-angiotensina					
ONTARGET ⁵⁶⁸ (telmisartana + ramipril)	IECA ou BRA	Pacientes de alto risco	–	Piora de desfechos renais	–
ALTITUDE ⁵⁶⁹ (alisquireno + BRA)	IECA ou BRA	Diabéticos de alto risco	–	Piora de desfechos renais	–
Combinação em dose fixa de bloqueador de canal de cálcio, bloqueador dos receptores de angiotensina e diurético					
Calhoun et al. ⁵⁶³ (BRA + diuretico+ BCC)	BRA + diurético ^a ou BCC ^b + diurético ou BRA + BCC ^c	Hipertensos estágio 2 e 3	a: -7,6 b: -8,2 c: -6,2	Não avaliado	–
TRIUMPH ⁵⁷⁵ (telmisartana + anlodipino + clortalidona)	Tratamento habitual ao fim de 6 meses: Monoterapia em 65% e combinação de 2 fármacos em 29%	Hipertensos	-8,8	Não avaliado	–

*Adaptado de ESC, 2018.³⁷ AIT: acidente isquêmico transitório; HSI: hipertensão sistólica isolada; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; NS: não significativo. * diferenças significativas em vários desfechos secundários a favor do braço IECA + anlodipino; (a) BRA + diurético (b) BRA + diurético ou BCC (c) diurético ou BRA + BCC.*

Quadro 9.4 – Tratamento medicamentoso: níveis de evidência e grau de recomendação

Associações de fármacos	NE	GR
As classes de fármacos preferenciais para o tratamento anti-hipertensivo são os DIU tiazídicos ou similares, BCC, IECA e BRA, por demonstrarem efetiva redução da PA e do risco de desfechos CV. Os BB devem ser considerados em situações clínicas específicas (DAC, IC e controle da FC)	A	I
O tratamento da HA pode ser iniciado com associação de duas classes de fármacos desde a HA estágio 1	B	I
O início do tratamento com combinação de dois fármacos deve ser feito com um IECA, ou BRA, associado a DIU tiazídico ou similar ou BCC	A	I
O tratamento da HA em pacientes de alto risco CV com a combinação de um IECA e um BCC di-hidropiridínico é preferencial à combinação de um IECA e um DIU tiazídico em pacientes não obesos	B	I
Quando não se atinge o controle da PA com combinação de dois fármacos, deve ser prescrita a combinação de três fármacos, habitualmente um IECA, ou BRA, associado a DIU tiazídico ou similar e BCC	A	I
Quando não se atinge o controle da PA com a combinação de três fármacos, a espironolactona deve ser acrescentada preferencialmente ao esquema terapêutico	B	I
O tratamento da HA com combinações fixas possibilita a maior adesão	B	Ila
O tratamento da HA com a combinação de dois antagonistas do sistema renina-angiotensina é contraindicado	A	III

10. Hipertensão e Condições Clínicas Associadas

10.1. Diabetes Melito (DM)

A hipertensão arterial (HA) é um achado comum nos pacientes com DM, especialmente no tipo 2. As evidências mostram benefícios na redução da PA nessa população, com consequente redução de eventos macro e microvasculares e da mortalidade. Entre estes, estão: menor frequência de doença renal crônica (DRC),^{307,329} retinopatia diabética e albuminúria.⁵⁷⁶ Os dados contemporâneos mostram uma importante redução do risco cardiovascular (CV) em portadores de DM, muito embora ainda seja uma doença de elevada prevalência e importante fator de risco (FR) para as doenças cardiovasculares (DCV).^{577,578} A relação DM e HA mostra-nos dados relevantes, como a presença de HA em 40% dos pacientes recém-diagnosticados com DM tipo 2⁵⁷⁹ e 50% dos portadores de DM tipo 2 desenvolverem HA antes do aparecimento de albuminúria. Por tratar-se de população de muito alto risco CV, a avaliação da excreção urinária de albumina, da creatinina, do fundo de olho e da presença de disautonomia deverá fazer parte da investigação.⁵⁸⁰

10.1.1. Objetivos do Tratamento

Estudos clínicos aleatorizados mostraram benefícios no tratamento anti-hipertensivo dessa população, como menor incidência de acidente vascular encefálico (AVE), síndromes coronárias e DRC, quando alcançados níveis de PA inferiores a 140/90 mmHg. Em uma metanálise de 13 ensaios clínicos envolvendo pacientes com DM, uma pressão arterial sistólica (PAS) entre 131-135 mmHg diminuiu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, enquanto um controle mais intensivo da PAS $\leq$ 130 mmHg foi associado a maior redução de AVE.⁵⁸¹ Outra metanálise mostrou a redução significativa de mortalidade com média alcançada de PAS igual a 138 mmHg e uma redução significativa de AVE com média alcançada de 122 mmHg.⁵⁷⁶ Portanto, o controle da PA é importante na redução do risco de complicações micro e macrovasculares e deve ser mantido, se esses benefícios forem sustentados (GR: I, NE: A).

O tratamento não medicamentoso rigoroso impõe-se para todos os hipertensos diabéticos. Uma PA de consultório $\geq$ 140/90 mmHg indica a necessidade de tratamento medicamentoso. Todos os medicamentos utilizados na redução da PA podem ser usados em pacientes diabéticos. Evidências suportam o uso preferencial dos bloqueadores do SRAA, em particular em pacientes com lesões de órgãos-alvo (LOA).^{526,582-584} O controle da PA frequentemente requer múltipla terapia, e um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) e/ou um diurético (DIU) são classes recomendadas na associação aos bloqueadores do SRAA.^{506,585} A associação de duas ou mais classes em única formulação galênica deve ser cogitada, levando-se em consideração ser essa uma população de alto risco em que a adesão ao tratamento é de fundamental importância.

10.2. Síndrome Metabólica (SM)

A SM caracteriza-se por uma associação de fatores de risco CV, incluindo obesidade central, elevação de glicemia e dislipidemia típica (elevação de triglicerídeos e níveis reduzidos de HDL colesterol) associada a elevação da PA.⁵⁸⁶⁻⁵⁸⁸ Tais alterações metabólicas são encontradas em 30 a 40% dos portadores de HA,⁵⁸⁹ e a presença da elevação da pressão arterial (PA) na SM eleva o risco CV global por ativar mecanismos que se associam a estados pro-trombótico e pro-inflamatório.⁵⁹⁰ Assim, a investigação da presença das alterações metabólicas da SM e da obesidade central é imprescindível no paciente com HA. As mudanças no estilo de vida (MEV) visando a redução do peso, redução do consumo de sódio e controle da disglycemia e dislipidemia são recomendadas a todos os pacientes em tais condições.⁵⁹¹ O tratamento medicamentoso deve ser iniciado sempre quando PA for $\geq$ 140/90 mmHg, pois não existem evidências de benefícios do uso de medicamentos anti-hipertensivos na SM com PA normal.⁵⁹² A escolha dos medicamentos anti-hipertensivos deve priorizar as classes terapêuticas que possam melhorar ou, ao menos, não agravar a resistência insulínica, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores AT₁ da angiotensina II (BRA) e os BCC. DIU e betabloqueadores (BB), com exceção dos vasodilatadores de ação direta, podem ser indicados como medicamentos adicionais.⁵⁹³

10.3. Doença Arterial Coronária (DAC)

Evidências epidemiológicas robustas associam a HA à DAC. Dados do estudo INTERHEART demonstraram que 25% dos infartos (IAM) podem ser atribuídos à HA.²⁸⁶ Um metanálise que avaliou o impacto da PA encontrou uma redução média de 17% de DAC para cada 10 mmHg de diminuição da PAS.⁸⁵

O tratamento da HA associada a DAC, que inclui pacientes pós-IAM, com angina de peito e revascularização miocárdica (RVM), deve contemplar preferencialmente BB, IECA ou BRA, além de estatinas e aspirina. Os BB são benéficos após IAM, especialmente no período até dois anos após o evento agudo.⁸³ Do mesmo modo, os IECA e os BRA testados nessa condição também demonstraram efeito benéfico.^{83,594,595} Em pacientes com DAC crônica e múltiplos fatores de risco, como HA, os IECA associam-se à redução de desfechos clínicos relevantes⁵⁹⁶ (NE: I; GR: A).

Com relação à meta de PA a ser atingida, deve-se considerar a possibilidade de efeito da curva J, demonstrado em diferentes estudos,⁵⁹⁷⁻⁶⁰⁰ em que a redução excessiva, sobretudo da pressão arterial diastólica (PAD), talvez precipite eventos CV em pacientes com DAC obstrutiva. Assim, o objetivo é alcançar uma PAS < 130 mmHg e PAD < 80 mmHg (GR: IIa; NE: B), devendo-se evitar níveis abaixo de 120/70 mmHg.⁶⁰¹ Medicamentos adicionais, como BCC e diuréticos tiazídicos,¹⁸¹ podem ser utilizados para alcançar essas metas de PA.

10.4. Hipertensão na Doença Renal Crônica (DRC)

10.4.1. Paciente em Tratamento Conservador – Metas e Tratamento

Na DRC, a meta de PA a ser alcançada continua indefinida, e as evidências dependem de morbididades associadas.⁶⁰² Pacientes não diabéticos, tratados para alvos estritos (<130/80 mmHg), apresentaram retardo na progressão da doença, apenas em subgrupos com proteinúria, não sendo possível avaliar eventos CV^{603,604} (GR: IIa; NE: A). Por outro lado, uma metanálise mostrou diminuição de mortalidade com o tratamento intensivo da HA.⁶⁰⁵ Em diabéticos, observam-se redução da albuminúria, melhora da retinopatia e redução de AVE com metas estritas, porém sem efeitos em outros desfechos CV^{581,606,607} (GR: IIa; NE: A).

Estudo em 9.361 pacientes não diabéticos, dos quais 2.646 com DRC, observou-se a redução de eventos CV da ordem de 25% no grupo tratado para a obtenção de PAS inferior a 120 mm Hg. Isso sugere um provável benefício dessa estratégia na proteção CV de pacientes com DRC⁸⁶ (GR: I; NE: A).

Com relação ao tratamento medicamentoso, os IECA ou os BRA estão indicados em hipertensos com ou sem albuminúria, sendo proscrita sua associação⁶⁰⁸ (GR: I; NE: A). Os diuréticos tiazídicos⁸³ ou de alça, estes últimos no caso de DRC estágios G4-G5, e os BCC são eficazes, principalmente em associação a IECA ou BRA⁶⁰⁹ (GR: I; NE: A). Os BB estão indicados na DAC e na insuficiência cardíaca (IC) associada.⁶¹⁰ Antagonistas dos receptores mineralocorticoides são medicamentos que diminuem a proteinúria, porém podem causar hiperpotassemia. Ensaios clínicos com novos antagonistas dessa classe são aguardados.⁶¹¹

A presente diretriz recomenda em adultos com HA e DRC, diabéticos ou não, meta de PA < 130/80 mmHg. Metas mais estritas podem ser almejadas em casos selecionados, sob estrita vigilância e após compartilhamento de riscos com o paciente.

10.4.2. Pacientes em Terapia Renal Substitutiva (TRS): Metas e Tratamento

O manejo da HA em pacientes sob tratamento dialítico é desafiador, especialmente devido à sobrecarga de volume que aumenta a variabilidade da PA, superestimando-a na pré-diálise e subestimando-a depois dela.⁶¹² Não existem evidências acerca do nível ideal de PA em pacientes em diálise, mas os valores mais aceitos imediatamente antes e após a hemodiálise (HD) são $\leq 140/90$ mmHg e $\leq 130/80$ mmHg, respectivamente^{613,614} (GR: IIa; NE: C). Nesses pacientes, existe uma associação (paradoxal), em U, entre a PAS medida na unidade de diálise e o risco de DCV, com valores superiores a 160 mmHg ou <110 mmHg, implicados no aumento da mortalidade^{614,615} (GR: IIa; NE: B).

Nessa população, as medidas residenciais de PA são mais reprodutíveis, fornecem informações relevantes para decisões terapêuticas e associam-se a melhor controle da PA⁶¹³ (GR: IIa; NE: B). Assim, médias sistólicas obtidas por medidas domiciliares associam-se linearmente ao aumento do risco

CV.^{615,616} Além da hipervolemia, a rigidez arterial é causa importante de hipertensão sistólica em pacientes com DRC em estágio 5D. Esse fenótipo específico reflete a aceleração do processo arteriosclerótico e o envelhecimento vascular prematuro nesta população.⁶¹⁶ Outros mecanismos, como a apneia do sono,⁶¹⁷ a hiperatividade simpática⁶¹⁸ e o uso de eritropoetina, também devem ser considerados.⁶¹⁶

O tratamento da HA em pacientes em tratamento dialítico é eficaz em apenas 1/3 dos indivíduos, e ainda mais difícil de ser obtido, em especial devido à instabilidade hemodinâmica durante as sessões. Isso pode ocasionar hipo ou hipertensão intradiálise, piorando o prognóstico CV⁶¹⁹ (GR: IIa; NE: B).

O tratamento deve ser iniciado por medidas que visem à obtenção do “peso-seco”, como restrição hidrossalina e ultrafiltração na hemodiálise⁶²⁰ (GR: IIa; NE: A). Não obstante, cerca de 60% dos pacientes sob tratamento dialítico necessitam de três ou mais anti-hipertensivos, em diversas combinações, para o controle da HA⁶²⁰ (GR: IIa; NE: A). Nessa população, a hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS) tem papel importante na gênese da HA e na DCV. Em consonância, o bloqueio beta-adrenérgico foi superior à inibição da ECA na prevenção da morbididade CV e no controle da PA em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) sob tratamento hemodialítico.⁶¹⁸ Em indivíduos transplantados renais, os BCC e os BRA consistem na primeira opção, pois há evidências de que previnam a perda do enxerto^{621,622} (GR: I; NE: A).

A presente diretriz sugere a individualização do tratamento em TRS, respeitando-se as comorbidades, a farmacocinética e o efeito cardioprotetor do medicamento.

10.5. Insuficiência cardíaca (IC)

A HA tem papel fundamental na fisiopatologia da IC, levando ao aparecimento de HVE e à disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo.⁶²³⁻⁶²⁵ É o maior FR para seu desenvolvimento, geralmente antecedendo a síndrome clínica em vários anos. Na IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), a HA é ainda mais frequente, sendo o FR mais encontrado, com prevalência de até 90%.⁶²⁶

O diagnóstico precoce da HA e seu tratamento adequado podem reduzir significativamente o risco de desenvolvimento de IC, sobretudo em idosos. As estratégias medicamentosas para o controle da PA promovem reduções de aproximadamente 50% na incidência de IC em adultos e, na população com idade > 80 anos, diminuições de 64%.^{560,627-628} O estudo SPRINT, com meta de redução de PAS mais intensa (< 120 mmHg) em população de alto risco CV, demonstrou uma redução de 27% em mortalidade total e de 38% no desenvolvimento de IC.^{86,629} O impacto do tratamento anti-hipertensivo na prevenção de IC foi observado com várias classes de anti-hipertensivos, como os BB, os DIU, os BCC e os IECA.⁶³⁰

A meta da PA no contexto de IC deve ser similar à preconizada para indivíduos com alto risco CV, ou seja < 130/80 mmHg.⁶³¹ O tratamento da HA no contexto de IC deve considerar o tipo de apresentação, isto é, com fração de ejeção preservada (ICFEP) ou reduzida (ICFER) (Quadro 10.1). A primeira opção de terapêutica anti-hipertensiva na

ICFER deve contemplar medicações que promovam bloqueio neuro-hormonal, em doses otimizadas e apresentem evidência científica comprovada de redução de mortalidade.⁶³² Tais medicações são os bloqueadores de SRAA, os BB e os antagonistas da aldosterona. A associação sacubitrila/valsartana é uma nova opção de tratamento com impacto em redução de mortalidade na ICFER, mas ainda sem evidências dos benefícios na HA.⁶³³

Se os níveis pressóricos ainda permanecerem elevados, apesar do bloqueio neuro-hormonal, podem ser associados a DIU; combinação dos vasodilatadores hidralazina e nitrato; ou BCC di-hidropiridínicos. Os BCC não di-hidropiridínicos, como diltiazem e verapamila, e os BB são contraindicados.⁶³¹

Devido à forte associação entre ICFER e HA, o tratamento anti-hipertensivo está indicado na maioria dos pacientes. Os diuréticos devem ser utilizados para o controle da PA e de sintomas relacionados com a hipervolemia, mas os ensaios clínicos aleatorizados não demonstraram benefício na redução de mortalidade em pacientes com ICFER. Apesar da falta de evidências de benefícios de medicações que promovam o bloqueio do SRAA e do SNS em reduzir mortalidade em ICFER, tais substâncias devem ser utilizadas com o objetivo de controle pressórico.⁶³⁴⁻⁶³⁹ As demais classes de anti-hipertensivos também podem ser utilizadas.

Existe uma curva em forma de J na relação entre níveis de PAS e mortalidade CV, principalmente na ICFER.^{640,641} Dados derivados de ensaios clínicos, como *Copernicus*, *DigTrial*, *Val-HeFT* e *PARADIGM-HF*,^{318,642-644} comprovaram a relação entre menores valores de PA e maiores taxas de mortalidade.

Na ICFER, a associação entre níveis de PA e desfechos clínicos ainda permanece controversa.^{317,318} Os níveis de PA nesse grupo de pacientes devem ser mantidos na meta de 120-129/70-79 mmHg.

10.6. Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH) e Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI)

O acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI) e o hemorrágico (AVEH) são as manifestações mais comuns da lesão vascular causada pela HA, sendo a principal causa de mortes e incapacidade nesses pacientes.²⁹² A prevenção de todos os tipos de AVE pode ser conseguida mantendo-se PA dentro das metas com os tratamentos instituídos (ver Capítulo 6)^{291,645-652} (GR: IIa; NE: B).

10.6.1. Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico

Se houver aumento da PA, podem ocorrer maior probabilidade de expansão do hematoma, aumento do risco de morte e pior prognóstico.⁶⁵³ Estudos robustos sugerem que reduzir a PA (dentro de 6 h) para valores <140/90 mmHg não diminuiu eventos primários importantes, inclusive mortalidade.⁶⁵⁴ Assim, não deve ser recomendada imediata redução da PA nos casos de AVEH, a menos que o valor da PAS esteja > 220 mmHg.

10.6.2. Acidente Vascular Encefálico Isquêmico

Os benefícios da redução da PA no AVE são menos claros, porém uma consideração deve ser feita para os pacientes candidatos a trombólise, pois, nesse caso, se a PA estiver com valores > 180/105 mmHg, poderá haver maior chance de hemorragias.^{655,656} Uma metanálise sugere que a redução pressórica no AVEI poderia ter efeito neutro na mortalidade.^{657,658}

O Quadro 10.2, modificado das Diretrizes ESC e ESH,³⁷ apresenta as recomendações para a meta e a terapêutica em pacientes com AVE agudo e doença cerebrovascular.

Mensagens principais

O controle da PA é importante na redução do risco de complicações micro e macrovasculares e deve ser mantido, se esses benefícios forem sustentados (GR: I, NE: A). Uma PA de consultório $\geq 140/90$ mm Hg indica a necessidade de tratamento medicamentoso, preferencialmente com MEV e uso de bloqueadores do SRAA, podendo ser acrescentados DIU e BCC para alcançar a meta pressórica <140/90 mmHg.

O tratamento medicamentoso deve ser iniciado em SM sempre quando a PA estiver $\geq 140/90$ mmHg, priorizando-se o emprego de anti-hipertensivos metabolicamente neutros ou que melhorem a sensibilidade à insulina, como os IECA, os BRA e os BCC.

No paciente portador de DRC, a meta de PA é <130/80 mmHg, podendo ser mais estrita em casos selecionados. Nos pacientes dialíticos, a obtenção do “peso-seco” é fundamental. Cerca de 60% dos pacientes sob tratamento dialítico necessitam de 3 ou mais anti-hipertensivos, em diversas combinações, para o controle da HA. No transplantado renal, os BCC e os BRA constituem-se a primeira opção terapêutica.

Não é recomendada a imediata redução da PA nos casos de AVEH, a menos que o valor da PAS seja ≥ 220 mm Hg, quando se deve utilizar medicamentos IV, com PAS-alvo de 180 mmHg.

Portadores de HA e IC (FER e FEP) devem ter meta pressórica <130/80 mm Hg. Em ICFER, convém realizar esse controle com BB, BRA e espironolactona, enquanto em ICFER todos os anti-hipertensivos podem ser utilizados.

O tratamento da HA associada a DAC, que inclui pacientes pós-IAM, com angina de peito e revascularização miocárdica (RVM), deve contemplar preferencialmente os betabloqueadores, os IECA ou os BRA, além de estatinas e ácido acetilsalicílico com meta pressórica <130/80 mmHg.

As curvas J ou U são características observadas em pacientes portadores de DAC, devendo-se evitar níveis abaixo de 120/70 mm Hg. Em DRC, principalmente em dialíticos, PAS com valores superiores a 160 mmHg ou <110 mmHg são implicadas no aumento da mortalidade.

Quadro 10.1 – Tratamento anti-hipertensivo nos pacientes com insuficiência cardíaca

Tratamento anti-hipertensivo em portadores de IC		
Recomendações	CR	NE
Portadores de HA e IC (FER e FEP) devem ter meta pressórica <130/80 mmHg	I	C
Em ICFER, devem ser utilizados anti-hipertensivos com comprovada redução de mortalidade (BB/IECA/BRA/espironolactona)	I	A
Em ICFEP, todos os agentes anti-hipertensivos podem ser utilizados	I	C
Bloqueadores de canal de cálcio não di-hidropiridínicos e alfabloqueadores estão contraindicados na ICFER	III	C

CR: classe de recomendação; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NE: nível de evidência.

Quadro 10.2 – Recomendações para a meta e a terapêutica em pacientes com AVE agudo e doença cerebrovascular

Recomendações	CR	NE
AVEH		
Não reduzir a PA em pacientes com PAS < 220 mmHg	III	A
Se PAS for ≥ 220 mmHg, usar medicamentos IV, com PAS-alvo de 180 mmHg	IIa	B
AVEI		
Não é recomendado reduzir a PA, exceto em pacientes elegíveis para trombólise. Nesse caso, manter a PA <180/105 mmHg	III	B
	IIa	B
Ataque isquêmico transitório		
Redução imediata	I	A
Meta: manter PAS entre 120-130 mmHg após o evento	I	A
Prevenção secundária		
Usar bloqueadores do sistema renina-angiotensina + bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos tiazídicos	I	A

AVEH: acidente vascular encefálico hemorrágico; AVEI: acidente vascular encefálico isquêmico; CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência; PAS: pressão arterial sistólica.

11. Hipertensão Arterial na Gestação**11.1 Epidemiologia**

Os distúrbios hipertensivos da gestação constituem algumas das principais causas de mortalidade materna e perinatal em todo o mundo. A hipertensão crônica está presente em 0,9-1,5% das grávidas, e estima-se que a pré-eclâmpsia (PE) complica de 2 a 8% das gestações globalmente.^{659,660} Tais síndromes são fatores causais relacionados com os óbitos materno e perinatal, podendo causar limitações definitivas à saúde materna e problemas graves decorrentes da prematuridade associada às indicações precoces de intervenção (prematuridade eletiva).⁶⁶⁰ No Brasil, a PE é a principal causa de parto prematuro terapêutico,⁶⁶¹ e estimam-se uma incidência de 1,5% para PE e uma de 0,6% para eclâmpsia.⁶⁶² A prevalência da eclâmpsia em áreas mais desenvolvidas do país é de 0,2%, com mortalidade de 0,8%,⁶⁶¹ enquanto em regiões menos favorecidas essa prevalência sobe para 8,1%, com taxa de mortalidade materna correspondente a 22,0%.⁶⁶³

11.2 Classificação da Hipertensão Arterial na Gestação

Recomendamos as definições e a classificação propostas pelo comitê do *American College of Obstetrician and Gynecologists* (ACOG),^{664,665} apresentada no Quadro 11.1 (GR: IIb, NE B).

11.3 Conceito e Critérios Diagnósticos

Define-se hipertensão na gestação quando há pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, considerando-se o 5º ruído de Korotkoff, confirmada por outra medida realizada com o intervalo de quatro horas. A medida deve ser obtida, preferencialmente, na posição sentada ou alternativamente em decúbito lateral esquerdo, com manguito de tamanho adequado. O método manual auscultatório é o padrão-ouro, pois dispositivos automatizados tendem a subestimar a pressão arterial (PA), sobretudo na pré-eclâmpsia grave. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é superior à medida de consultório e a monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) na não gestante. Na gestante, ajuda a evitar o tratamento desnecessário na hipertensão arterial (HA) do avelut branco, sendo útil no manejo da hipertensão gestacional de alto risco e na detecção de HA mascarada.³⁷ O papel da MAPA e da MRPA ainda é controverso na gestação. A Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gestação (ISSHP) recomenda o uso da MAPA antes da vigésima semana de gestação e a MRPA para o seguimento.⁶⁶⁶ O ponto de corte para diagnóstico de HA é ≥ 135/85 mmHg com a MAPA na vigília e ≥ 130/80 mmHg com a MRPA (Capítulo 3).

As definições e a classificação dos distúrbios hipertensivos na gestação estão no Quadro 11.1.

11.4 Predição e prevenção de pré-eclâmpsia

Não é recomendada suplementação de cálcio (> 1g ao dia) para gestantes com ingestão normal de cálcio⁶⁶⁷ (GR: III, NE: A), e, sim, naquelas com baixa ingestão de cálcio e em risco moderado e aumentado de pré-eclâmpsia⁶⁶⁷ (GR: I, NE: A).

Baixas doses de ácido acetilsalicílico (AAS) (75 a 150 mg/dia) ao final do primeiro trimestre da gestação podem ser úteis na prevenção primária de pré-eclâmpsia em gestantes com risco moderado e aumentado para pré-eclâmpsia⁶⁶⁸⁻⁶⁷⁰ (GR: I, NE: A). No entanto, o uso não é recomendado na ausência de risco⁶⁶⁹ (GR: III, NE: A).

A predição de PE deve ser feita, preferencialmente, no 1º trimestre por meio de avaliação que leva em conta a história clínica materna – fatores de risco – associada à ultrassonografia com Doppler que verifica se há resistência ao fluxo nas artérias uterinas. Existem também exames laboratoriais que avaliam a angiogênese como dosagem da endoglina solúvel, PlGF (*placental endothelial growth factor*), sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1*) e razão sFlt-1/PlGF que são promissores, mas ainda não estão disponíveis na prática clínica.⁶⁶⁶

Nas pacientes consideradas de alto risco de PE, o uso de cálcio, na população com baixa ingestão (< 600 mg/dia), na dose 1,0 a 2g/dia, reduz risco de PE de forma efetiva.⁶⁶⁷ O uso de AAS em baixas doses (75-150 mg/dia) para a prevenção de eclâmpsia encontra-se resumido no Quadro 11.2. Preferencialmente, deve ser iniciado antes de 16 semanas, sem aumento de complicações maternas ou fetais, e encontra-se nas recomendações de diretrizes internacionais como o NICE 2019,⁶⁷¹ da OMS⁶⁷² e do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG).⁶⁶⁴ Um estudo⁶⁷⁰ realizado com 1.776 pacientes, com dose de 150 mg de ácido acetilsalicílico comparada com placebo iniciado entre 11 e 14 semanas, mostrou um total de eventos (PE) de 1,6% no grupo do ácido acetilsalicílico contra 4,3% no grupo placebo (OR: 0,38, IC95% 0,2 a 0,74, p = 0,004). Isso ratifica o efeito protetor do ácido acetilsalicílico em gestantes de alto risco.

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (Figo) propõe em seu documento de rastreamento e prevenção de 2019⁶⁷³ o uso de uma calculadora de risco da *Fetal Medicine Foundation* para a indicação do ácido acetilsalicílico para a prevenção de pré-eclâmpsia. Ela é útil e pode ser acessada no link <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>.

11.5. Tratamento Não Medicamentoso

O tratamento não medicamentoso isoladamente não deve ser utilizado em situações de PAS acima de 160 mmHg persistente por mais de 15 minutos (GR: III, NE: B). Sugere-se o repouso relativo em hospital ou hospital-dia, com monitoramento, para pré-eclâmpsia (GR: IIa, NE: B). A internação hospitalar deve ser indicada em pacientes com hipertensão grave na gestação (GR: I, NE: B).

O tratamento não medicamentoso não deve ser utilizado isoladamente em situações de HA grave persistente por $\geq$ 15 min⁶⁷⁴ para evitar lesão neurológica irreversível, pois valores de PAS > 155 mmHg, em especial > 160 mmHg, são detectados

imediatamente antes da ocorrência de AVE.⁶⁷⁵ A hipertensão diastólica grave (> 105 ou 110 mmHg) não ocorre antes da maioria dos acidentes vasculares encefálicos (AVE) de gestantes com pré-eclâmpsia grave.⁶⁷⁶

Uma revisão sistemática indica que não há diferença nos desfechos entre o repouso rígido e o repouso relativo em mulheres com hipertensão e proteinúria.⁶⁷⁷ O repouso relativo no hospital, em comparação com a atividade rotineira em casa, reduz o risco de hipertensão grave. Não há indicação de repouso rotineiramente para a hipertensão na gestação.⁶⁷⁷ Desfechos clínicos semelhantes entre atendimentos em unidades de cuidados pré-natais ou admissão hospitalar ocorrem para mães e recém-nascidos, mas as mulheres podem ter preferência pelo tratamento em hospital-dia.⁶⁷⁸

Não há indicações específicas para os cuidados durante a internação, mas é necessário o monitoramento da condição materna e do feto. A PA deve ser medida periodicamente, com a avaliação diária do peso e da diurese, além de orientação sobre sinais premonitórios. Convém realizar exames laboratoriais (hemograma com plaquetas, enzimas hepáticas, ácido úrico, creatinina e proteinúria) uma a duas vezes por semana. O feto pode ser acompanhado pela avaliação do crescimento e dos movimentos fetais, do bem-estar fetal e do perfil biofísico fetal, além de ultrassonografia.

11.6. Conduta expectante

A conduta expectante não é recomendada a partir de 37 semanas de gestação em mulheres com hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia⁶⁷⁹ (GR: III, NE: B). Sugere-se conduta expectante entre 34 e 37 semanas de gestação em mulheres estáveis, sem piora clínica ou hipertensão grave⁶⁸⁰ (GR: IIa, NE: B).

O parto precoce em pacientes com PE pode estar associado à diminuição da mortalidade.⁶⁸¹ O momento ideal de parto antes de 32 a 34 semanas é um dilema, devido à incerteza no balanço entre a segurança da mãe (término da gestação) e a maturidade fetal (expectante).⁶⁸¹ Após 34 semanas, a sobrevida mostra-se alta, e o parto do bebê e da placenta é efetivo em países desenvolvidos.⁶⁸¹ Existe tendência de tentar postergar o parto até as 37 semanas, se for considerado seguro.

O estudo HYPTAT comparou a indução de parto com o monitoramento expectante para hipertensão grave ou PE sem sinais de gravidade (na época, considerada como leve) após 36 semanas.⁶⁷⁹ Mulheres no grupo intervenção tiveram risco 29% menor de piora de desfecho materno, sem afetar o desfecho neonatal, e os autores sugerem que não se indica o tratamento expectante até as 37 semanas.⁶⁷⁹ No HYPTAT-II, com gestações entre 34 a 37 semanas com HA não grave, a conduta expectante aumentou o risco materno com relação a parto imediato, mas diminuiu a ocorrência de síndrome do estresse respiratório neonatal.⁶⁸⁰ Portanto, não se justifica o parto imediato; e considera-se o monitoramento expectante até que a situação clínica piore. Se o parto antes de 34 semanas for indicado e a condição clínica materna e fetal permitir a espera de 48 horas para a resolução, pode-se considerar o uso de corticosteroides para a maturação pulmonar fetal.⁶⁸²

11.7. Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso urgente é indicado em caso de hipertensão grave^{674,675} e na presença de sinais premonitórios (GR: I, NE: B). Não existe consenso com relação ao valor de PA para indicar quando o tratamento medicamentoso deve ser iniciado. Sugere-se iniciar o tratamento medicamentoso quando a PA estiver acima de 150-160/100-110 mmHg^{665,674,676} com o objetivo de manter a PA entre 120-160/80-100 mmHg (GR: IIb, NE: B).

A escolha do medicamento anti-hipertensivo depende da experiência do médico assistente e da familiaridade com o medicamento escolhido e dos efeitos colaterais⁶⁸³ (GR: IIb, NE: B). O uso de IECA, BRA e IDR é contraindicado na gestação (GR: I, NE: B), e atenolol e prazosin devem ser evitados se possível^{683,684} (GR: IIa, NE: B).

Recomenda-se o uso de sulfato de magnésio para a prevenção e o tratamento da eclâmpsia (GR: I, NE: B). Para evitar mortes maternas, uma PAS > 160 mmHg deve ser considerada para o tratamento urgente,⁶⁷⁶ valor este alinhando com as demais diretrizes internacionais e nacionais que utilizam o ponto de corte de 160 mmHg.¹⁶⁴

O início de medicação para gestantes com hipertensão abaixo de 160/110 mmHg é ainda controverso, exceto em gestantes com lesão de órgão-alvo (LOA). Uma revisão sistemática da Cochrane⁶⁸⁵ mostrou que tratar HA leve a moderada não reduz significativamente a morbidade materna, fetal e do recém-nascido.

Entretanto, o estudo CHIPS,^{686,687} que avaliou o tratamento agressivo (PAD até 85 mmHg) *versus* o tratamento não agressivo (PAD até 100 mmHg), em análise *post hoc*, mostrou um aumento importante de hipertensão grave e desfechos fetais desfavoráveis, como perda fetal, necessidade de UTI por mais de 48h, prematuridade e baixo peso. Desse modo, novos estudos estão avaliando se o início de medicação deveria ser a partir de 140/90 mmHg.⁶⁶⁵

A meta do controle da HA, de acordo com a ACOG, deve ser a PAS > 120 e < 160 mmHg, e PAD > 80 e < 110 mmHg, já que tanto a hipertensão quanto a hipotensão induzida podem prejudicar a perfusão placentária e, consequentemente, o crescimento fetal. O objetivo é prevenir a progressão de LOA, complicações cardíacas e cerebrovasculares, além das complicações obstétricas e fetais.⁶⁶⁵

A terapia medicamentosa deve ser iniciada como monoterapia pelos medicamentos considerados de primeira linha (metildopa, nifedipina de ação prolongada ou betabloqueadores – exceto atenolol). Caso não ocorra o controle adequado, associar outro medicamento de primeira linha ou de segunda linha (diurético tiazídico, clonidina e hidralazina), evitando-se a combinação de medicamentos da mesma classe farmacológica. Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) são formalmente contraindicados na gestação, pelo risco de malformação fetal que pode levar a insuficiência renal intrauterina, assim como os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides, pelo bloqueio hormonal, e o atenolol, pelo alto risco de restrição de crescimento fetal relacionado com seu uso. Evitar também o uso de diuréticos em pacientes com PE, pela possibilidade de piorar a depleção do volume intravascular.^{665,688} Um estudo comparando a eficácia de labetalol, nifedipina de ação prolongada e

metildopa para o manejo de HA grave na gestação sugeriu que todas as classes de medicamentos eram opções viáveis, porém a nifedipina de ação prolongada foi mais efetiva do que o labetalol e a metildopa.⁶⁸⁹

O tratamento para emergência hipertensiva na gestante pode ser feito tanto com nifedipina (10 mg) por via oral quanto com hidralazina IV. Há uma tendência atual de preferência para a nifedipina 10 mg, que pode ser repetida na dose de 10 a 20 mg a cada 20 a 30 minutos VO, se não houver resposta após a terceira dose fazer hidralazina IV na dose de 5 mg a cada 20 a 30 minutos até a dose de 15 mg.⁶⁷⁴

Em situações excepcionais, como a presença de edema agudo de pulmão e hipertensão grave e refratária, o uso de nitroprussiato de sódio pode ser considerado como a opção preferencial para o controle urgente da PA,⁶⁹⁰ por no máximo 4 horas, pelo risco de impregnação fetal pelo cianeto.

Na HA do puerpério, nas pacientes não hipertensas crônicas, a HA costuma se resolver dentro da 1ª semana (5 a 6 dias), mas nesse período ainda há risco de complicações como AVE, edema agudo de pulmão (EAP) e insuficiência renal. O risco de eclâmpsia nesse período também existe, e entre 32% a 44% das mulheres podem ter convulsões no puerpério.⁶⁹¹

As puérperas podem receber qualquer medicação anti-hipertensiva, e o que limita a escolha é o aleitamento. Assim, devemos priorizar os anti-hipertensivos que passam em quantidade menor pelo leite materno.

O Quadro 11.3 mostra as principais medicações anti-hipertensivas disponíveis no Brasil e sua relação com o aleitamento.⁶⁹²⁻⁶⁹⁴ O tratamento dos picos hipertensivos nas puérperas pode ser feito de forma convencional. Um estudo comparando captopril com a clonidina para controle de HA (PAS ≥ 180 mmHg e PAD ≥ 110 mmHg) verificou que não houve diferença significativa entre eles, apenas uma tendência de a clonidina ser melhor no 3º dia do puerpério.⁶⁹⁵ Ambas foram consideradas efetivas e seguras para tratar puérperas com emergência hipertensiva.⁶⁹⁶

11.8. Risco cardiovascular futuro

As síndromes hipertensivas da gravidez são um marcador de risco futuro (I: A), e as mulheres em tal situação devem ser abordadas de forma mais atenta e integral para a prevenção efetiva de doença cardiovascular e renal (GR: I, NE: C). Pacientes que desenvolvem qualquer tipo de HA durante a gestação, principalmente com desfechos ruins como prematuridade e PE precoce, têm aumento consistente do risco de DCV e renal no futuro.⁶⁹⁶⁻⁶⁹⁹ O risco de ser hipertensa crônica aumenta 3 a 4 vezes; e o de AVE, 1,8 vezes. Do mesmo modo, o risco de doença arterial coronariana (DAC) dobra com o envelhecimento.^{696,697}

Em estudo prospectivo,⁶⁹⁸ a HA na gestação foi associada a maior incidência de DAC (HR: 1,8; IC 95%: 1,3 a 2,6; p < 0,001), IC (HR: 1,7; IC 95%: 1,04 a 2,60; p = 0,03), estenose aórtica (HR: 2,9; IC 95%: 1,5 a 5,4; p < 0,001) e insuficiência mitral (HR: 5,0; IC 95%: 1,5 a 17,1; p = 0,01), o que mostra um aumento de risco CV global de 30%. Dados do registro norueguês mostram que PE está associada a risco 3 a 15 vezes maior de DRC estágio V.⁶⁹⁹ As síndromes hipertensivas da gravidez são um marcador de risco futuro, e essas mulheres devem ser abordadas de forma mais atenta e integral para uma prevenção efetiva de DCV e renal.

Mensagens principais	
Classificação	Pré-eclâmpsia, hipertensão crônica, pré-eclâmpsia sobreposta e hipertensão gestacional.
Prevenção	Cálcio e ácido acetilsalicílico em pacientes de alto risco.
Tratamento não medicamentoso	Não deve ser utilizado em situações de PAS acima de 160 mmHg persistente por mais de 15 minutos. Repouso relativo em hospital com monitoramento para pré-eclâmpsia. Internação em pacientes com hipertensão grave na gestação.
Conduta expectante	Sugere-se conduta expectante entre 34 e 37 semanas de gestação em mulheres estáveis, sem piora clínica ou hipertensão grave.
Tratamento medicamentoso	Indica-se tratamento medicamentoso urgente em caso de hipertensão grave e na presença de sinais premonitórios. Sugere-se iniciar tratamento medicamentoso quando a PA estiver acima de 150-160/100-110 mmHg, com o objetivo de manter a PA entre 120-160/80-100 mmHg. A escolha do medicamento anti-hipertensivo depende da experiência do médico assistente e da familiaridade com o fármaco escolhido e dos efeitos colaterais. Recomenda-se o uso de sulfato de magnésio para a prevenção e o tratamento da eclâmpsia.

Quadro 11.1 – Definições e classificação dos distúrbios hipertensivos na Gestação

DEFINIÇÕES	
Hipertensão gestacional	PAS $\geq$ 140 mmHg e/ou PAD $\geq$ 90 mmHg, ou ambos, medida em duas ocasiões com pelo menos 4 horas de intervalo.
Hipertensão gestacional grave	PAS $\geq$ 160 mmHg e/ou PAD $\geq$ 110 mmHg, ou ambas, medidas em duas ocasiões com, pelo menos, 4 horas de intervalo.
Proteinúria	Proteinúria > 300 mg em 24 horas, razão proteinúria/creatinina urinária de 0,3 g/g de creatinina ou ++ em fitas reagentes (idealmente, quantificar).
CLASSIFICAÇÃO	
Pré-eclâmpsia (com ou sem sinais de gravidade)	PAS $\geq$ 140 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg, ou ambos, em geral após 20 semanas de gestação e frequentemente com proteinúria*. Na ausência de proteinúria, pode-se considerar o diagnóstico quando houver sinais de gravidade: trombocitopenia (< 100.000.109/L), creatinina > 1,1 mg/dL ou 2x creatinina basal, elevação de 2x das transaminases hepáticas, EAP, dor abdominal, sintomas visuais ou cefaleia, convulsões, sem outros diagnósticos alternativos.
Hipertensão crônica	HA diagnosticada ou presente antes da gestação ou antes das 20 semanas de gestação; ou HA diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez e que não normaliza no período pós-parto.
Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta	Pré-eclâmpsia em mulher com história de HA antes da gravidez ou antes de 20 semanas de gestação.
Hipertensão gestacional	PAS $\geq$ 140 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg, ou ambas, em mulher com PA previamente normal, após 20 semanas de gestação, medida em duas ocasiões com, pelo menos, 4 horas de intervalo, sem proteinúria ou sinais de gravidade, e que retorna ao normal no período pós-parto.
OUTRAS DEFINIÇÕES DIAGNÓSTICAS	
Eclâmpsia	Convulsões tônico-clônicas na ausência de outras condições causais.
Síndrome HELLP	Hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia.
Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) e síndrome da vasoconstrição encefálico reversível	Ocorre PRES com alteração de imagem pela presença de edema vasogênico e sinais hiperintensos na porção posterior do cérebro na RNM, além de estar associado a alterações visuais, convulsão, cefaleia e alteração de sensorio. A síndrome da vasoconstrição cerebral reversível caracteriza-se por estreitamento de artérias do cérebro com cefaleia em trovoada ou sinais neurológicos focais.

PA: pressão arterial, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, HA: hipertensão arterial, EAP: edema agudo de pulmão; PRES: síndrome de encefalopatia posterior reversível

Quadro 11.2 – Recomendações para uso de AAS na prevenção de pré-eclâmpsia

Risco	Fator de risco	Recomendação
Alto	PE prévia com desfecho fetal adverso Gestação múltipla HA crônica DM tipo 1 ou 2 Doença renal Doença autoimune (LES/SAAF)	Recomenda-se ácido acetilsalicílico baixa dose para 1 ou mais desses critérios.
Moderado	Nuliparidade Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m ²) História familiar de PE (mãe ou irmã) Idade ≥ 35 anos História obstétrica prévia ruim (PIG, Prematuridade, baixo peso, mais de 10 anos de intervalo entre as gestações)	Considerar uso de ácido acetilsalicílico em baixa dose, se paciente apresentar mais de 1 fator de risco.

PE: pré-eclâmpsia; HA: hipertensão arterial; DM: diabetes melito; SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolípido; LES: lúpus eritematoso sistêmico; IMC: índice de massa corporal; PIG: pequeno para a idade gestacional.

Quadro 11.3 – Ações dos medicamentos no aleitamento materno

Fármacos	Excreção no leite	Aleitamento materno
Nifedipina	Pouca excreção	Permitido
Anlodipino	Estudos insuficientes	Incerto (aparentemente seguro)
Diltiazem, verapamila	Estudos insuficientes	Incerto (usar outro medicamento)
Clonidina	Excreção aumentada	Evitar
IECA: enalapрила, captoprila	Pouca excreção	Permitido sem restrição Permitido Permitido
Lisinopрила, ramiprila	Estudos insuficientes	Incerto (aparentemente seguro)
BRA: losartana, valsartana candesartana, olmesartana, telmisartana	Estudos insuficientes	Incerto (usar outro medicamento)
Hidroclorotiazida	Pouca excreção	Usar dose baixa (< 50 mg)
Clortalidona	Pouca excreção	Eliminação lenta no RN – evitar. Usar em dose baixa
Furosemida	Estudos insuficientes	Pode diminuir o leite. Somente utilizar se houver necessidade clínica
Espironolactona	Pouca excreção	Permitido
Atenolol	Excreção aumentada	Evitar
Metoprolol	Pouca excreção	Permitido
Carvediolol	Estudos insuficientes	Incerto
Propranolol	Pouca excreção	Permitido
Bisoprolol	Estudos insuficientes	Incerto (aparentemente seguro)
Hidralazina	Pouca excreção	Permitido
Metildopa	Pouca excreção	Permitido

12. Hipertensão Arterial na Criança e no Adolescente

12.1. Contexto Epidemiológico e Importância da Hipertensão em Pediatria

A prevalência da pressão arterial elevada (PAE) e da hipertensão arterial (HA) em crianças e adolescentes vem aumentando nos últimos anos. A prevalência atual de HA na idade pediátrica mostra-se de 3% a 5%, enquanto a de PAE é estimada entre 10-15%.^{700,701} Na faixa etária de 7 a 12 anos, as prevalências de PAE e HA são de 4,7% e 1,9% respectivamente, ambas mais prevalentes entre os obesos.⁷⁰²

O Estudo dos Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA) avaliou 73.399 estudantes brasileiros de 12 a 17 anos. A prevalência total de PAE no Brasil foi de 14,5%, taxa máxima de 29,3%, nos meninos entre 15-17 anos. A prevalência geral de HA foi de 9,6%, do mesmo modo, mais elevada entre os mais velhos. O estudo mostrou que 17,8% da prevalência de HA nos adolescentes pode ser atribuída à obesidade.⁷⁰³

Na maioria das vezes, a HA pediátrica é assintomática, mas até 40% das crianças hipertensas apresentam hipertrofia ventricular esquerda (HVE) na ocasião de seu diagnóstico inicial. A HVE, apesar de oligossintomática na infância, é um precursor de arritmias e IC em adultos.⁷⁰⁴ A HA pediátrica, também pode estar associada ao desenvolvimento de outras alterações de órgãos-alvo, como o aumento do espessamento da camada média-intimal da carótida, a redução da distensibilidade arterial e o estreitamento arteriolar na retina. Recomenda-se que a medida da PA seja realizada no mínimo anualmente, a partir dos 3 anos de idade.⁷⁰⁵

12.2. Definição e Etiologia

Nas crianças e nos adolescentes, as definições de PAE e HA estão relacionadas com as curvas de distribuição normal da pressão arterial (PA) e sua distribuição por percentis. Utiliza-se para isso o método auscultatório, levando-se em consideração sexo, idade e percentil de altura da criança.^{164,706,707}

Em 2017, foram feitas modificações nos valores normativos da PA e nas recomendações para o diagnóstico e o manejo da HA na faixa etária pediátrica,^{5,705} após a exclusão de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. O termo pré-hipertensão foi substituído por PAE. As novas recomendações, apresentadas adiante, redefinem o estadiamento da HA na infância e na adolescência, simplificam as recomendações para a avaliação preventiva da PA em consultas pediátricas de rotina, racionalizam o manejo inicial dos pacientes com diagnóstico de PAE ou HA e ampliam a importância da avaliação por MAPA no diagnóstico e no manejo da HA pediátrica.

O Quadro 12.1 apresenta a definição atualizada de PA normal, PA elevada, estágios 1 e 2 de HA na criança e no adolescente, de acordo com idade, sexo e percentil de altura.⁷⁰⁵ Quanto mais jovem a criança e com maiores elevações da PA, maior a chance de se tratar de HA secundária. As nefropatias parenquimatosas e obstrutivas e a estenose de artéria renal são responsáveis por aproximadamente 60-90% desses casos, podendo acometer todas as faixas etárias. Distúrbios

endócrinos, como o excesso de mineralocorticoide, corticoide ou catecolaminas; doenças da tireoide; e hipercalcemia – associada ao hiperparatireoidismo – correspondem a aproximadamente 5% dos casos. Diagnostica-se a coarctação da aorta em 2% dos casos, sendo 5% dos casos atribuíveis a outras etiologias, como efeitos adversos de fármacos vasoativos e imunossupressores, abuso de medicamentos esteroides, alterações no sistema nervoso central e aumento da pressão intracraniana.^{164,705-707}

A HA primária parece ser a forma mais comum de HA no adolescente. É mais prevalente associada ao sobrepeso, à obesidade ou à história familiar de HA.

12.3. Diagnóstico

12.3.1. Métodos de Medida da PA

A medida da PA em crianças é recomendada em toda avaliação clínica. Convém ser medida anualmente em crianças e adolescentes ≥ 3 anos de idade, devendo-se respeitar as padronizações de medida estabelecidas. As crianças < 3 anos deverão ter a PA medida em situações específicas. A medida de PA deve ser repetida em todas as consultas no caso de condições de risco como obesidade, doença renal, coarctação de aorta, DM ou utilização crônica de medicamentos reconhecidamente associados a elevação de PA. A execução correta da técnica de medida de PA, segundo padronização previamente estabelecida, mostra-se condição obrigatória para a obtenção de valor fidedigno de medida e categorização correta da PA pediátrica.^{176,705} Deve ser medida preferencialmente no braço direito, com o paciente deitado até os 3 anos de idade e, nas crianças maiores, em posição sentada com o braço apoiado ao nível do coração, utilizando o manguito correto. O comprimento da bolsa inflável deve ser de 80% a 100% da circunferência do braço (CB) e a largura de, pelo menos, 40% da CB. Convém a PA ser avaliada conforme descrito no Capítulo 3. Observar, pelo método auscultatório, se os sons de Korotkoff são ouvidos até 0 mmHg. Considera-se como PAD o ponto em que o som se abafa (Korotkoff fase IV). Na primeira consulta, a PA deve ser avaliada nos quatro membros e, quando realizada em membros inferiores (MMII), coloca-se o paciente em decúbito ventral, utilizando-se manguito de tamanho apropriado colocado na coxa e o estetoscópio sobre a artéria poplítea. A PAS em MMII costuma ser 10% a 20% mais elevada do que a PA medida na artéria braquial.¹⁶⁴ Os Quadros 12.2 e 12.3 apresentam os valores de PA normal, PA elevada e HA estágios 1 e 2, de acordo com sexo, idade e percentil de altura, adaptados da publicação de Flynn et al., 2017.⁷⁰⁵ Alguns autores consideram o método oscilométrico como alternativa inicial de triagem adequada para crianças e adolescentes, o que justificaria a construção de quadros utilizando dispositivos validados.^{708,709} No Brasil, Jardim et al. elaboraram uma curva de pressão arterial para adolescentes escolares de 12 a 17 anos sem excesso de peso, pelo método oscilométrico.⁷¹⁰

As seguintes condições clínicas de risco determinam a necessidade de medida rotineira de PA em crianças < 3 anos de idade: prematuridade, muito baixo peso ao nascer,

restrição de crescimento intrauterino, antecedente de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal ou de cateterização umbilical pós-natal, cardiopatias congênitas operadas ou não, infecção urinária de repetição, hematúria ou proteinúria, nefrouropatias, transplante de órgãos sólidos, doença oncológica ou transplante de medula óssea, uso crônico de medicamentos com reconhecido efeito de elevação de PA, doenças sistêmicas associadas a HA (neurofibromatose, esclerose tuberosa, anemia falciforme, entre outras) e evidência de hipertensão intracraniana.⁷⁰⁵

Com relação à medida de PA do recém-nascido (RN), sugere-se que seja avaliada por metodologia oscilométrica. Uma compilação de valores normativos para PA no período neonatal está disponível para neonatos a partir de 15 dias de vida e idade gestacional pós-natal entre 26 a 44 semanas (Quadro 12.4).⁷¹¹ Dispositivos oscilométricos, devidamente validados para a faixa etária pediátrica, podem ser usados para a avaliação inicial da PA. Se houver suspeita de PA elevada com base em leituras oscilométricas, medidas confirmatórias devem ser realizadas por metodologia auscultatória. O diagnóstico de HA pediátrica baseia-se na confirmação de valores de PA $\geq$ percentil 95 em três visitas diferentes por metodologia auscultatória.⁷⁰⁵ O Quadro 12.5 oferece uma opção simplificada de valores de PA que sugerem a necessidade de avaliação clínica adicional.^{705,711}

12.4. Anamnese

Devem ser detalhados dados de nascimento, crescimento e desenvolvimento, antecedentes pessoais de doenças renais, urológicas, endócrinas, cardíacas e neurológicas e hábitos de vida, bem como o uso de medicamentos e outra substâncias que possam alterar a PA. A investigação de antecedentes familiares para HA, doenças renais e outros FRCV é fundamental. Crianças $\geq$ 6 anos de idade não necessitam ser submetidas a rastreamento extensivo para causas secundárias de HA, se apresentarem antecedentes familiares positivos para HA, sobrepeso ou obesidade e/ou não apresentarem anamnese ou exame físico sugestivos de causas secundárias de HA.^{705,712}

12.5. Exame Físico

Ao exame físico, deve-se calcular o índice de massa corporal (IMC)⁷¹³ e procurar indícios de HA secundária (ver Capítulo 15).⁷¹⁴

12.6. Exames complementares

Os exames laboratoriais e de imagem solicitados têm como objetivo definir a etiologia (primária ou secundária) e detectar lesão de órgãos-alvo (LOA) e fatores de risco cardiovasculares (FRCV) associados à HA (Quadros 12.6 e 12.7).^{705,715} A avaliação de órgãos-alvo deve ser realizada em cada criança e adolescente com HA classificada nos estágios 1 e 2. O estudo do sono, por meio da polissonografia, está indicado para crianças e adolescentes com transtorno de sono detectado pela anamnese.⁷⁰⁵

12.7. Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA)

A MAPA deve ser realizada para a confirmação da HA em crianças e adolescentes com medidas de PA de consultórios compatíveis com PA elevada por, pelo menos, um ano ou com valores de PA compatíveis com HA estágio 1 em três consultas ambulatoriais.⁷⁰⁵ Deve também ser considerada como parte da investigação de rotina nos casos de HA secundária, DRC, diabetes melito (DM), apneia obstrutiva do sono (AOS), obesidade, pós-operatório de coarctação de aorta, prematuridade, transplante de órgãos sólidos e HARf. O procedimento deve seguir técnicas padronizadas e utilizar monitores validados para uso pediátrico e dados normativos pediátricos.⁷¹⁶

As 6^{as} diretrizes de MAPA e as 4^{as} diretrizes de monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) trazem as informações necessárias para a análise da MAPA em crianças e adolescentes.¹⁸⁶ A categorização da PA pela MAPA leva em conta, além da medida de PA, os parâmetros da chamada carga pressórica e a presença de *dipping* de PA durante o sono, conforme demonstrado no Quadro 12.7.⁷¹³

12.8. Aspectos Terapêuticos

Os principais objetivos do tratamento da HA na infância e na adolescência são evitar a LOA e a manutenção da HA na vida adulta. Seu planejamento depende da etiologia da HA, do risco cardiovascular (CV) associado ou não a outras doenças de base e da presença de LOA (NE: C).⁷⁰⁵

12.9. Terapêutica Não Farmacológica

A terapêutica não farmacológica deve ser introduzida para todos os pacientes pediátricos com valores de PA acima do percentil 90 ou PA $< 130/80$ (≥ 13 anos de idade) (NE: C).⁷⁰⁵ Inclui redução de peso, exercício físico, intervenção dietética e controle de estresse. A associação entre estas quatro medidas tem efeito potencializado, quando comparado com o efeito individual de cada intervenção.⁷⁰⁵

A redução de peso apresenta bons resultados, sendo que a utilização da abordagem motivacional parece ser o método mais eficaz no controle da associação entre obesidade e HA na infância (NE: C).⁷¹⁷ Toda criança/adolescente deve realizar, pelo menos, 300 min/semana de atividades físicas moderadas/vigorosas para a manutenção a saúde. Além disso, deve-se limitar o tempo de comportamento sedentário (tempo sentado ou deitado) da população dessa faixa etária. O exercício físico estruturado apresenta maior impacto sobre os valores de PAS.⁷¹⁷ Recomenda-se a execução de exercícios aeróbicos (30-60 minutos) em intensidade moderada, pelo menos, três vezes por semana, se possível diariamente.⁷⁰⁵ O treinamento resistido pode ser realizado em complemento. Esportes competitivos não são recomendados para pacientes com HA estágio 2 ainda não controlada (NE:C).⁷¹⁸

A intervenção dietética deve incluir a restrição do consumo de sódio, assim como pode incluir a suplementação de potássio e cálcio. Estudos observacionais demonstram o efeito positivo de polifenóis do azeite de oliva.^{705,719} Recomenda-se a dieta DASH, com ênfase no aumento de alimentos de origem vegetal e na redução da ingestão de açúcares e doces. Tal

medida é especialmente eficaz na HA associada à obesidade (NE: B).⁷¹⁹⁻⁷²¹ Recomenda-se ainda o controle de estresse nessa faixa etária, podendo ser utilizadas diferentes formas de meditação, *mindfulness* ou ioga (NE: C).⁷⁰⁵

12.10. Terapêutica Farmacológica

A terapêutica farmacológica deve ser iniciada para casos pediátricos com HA sintomática, secundária a DRC ou DM, presença de LOA, HA estágio 2 sem causa modificável aparente e HA persistente não responsiva à mudança de estilo de vida (MEV) (NE: B).⁷⁰⁵ O tratamento tem como alvo a redução da PA abaixo do percentil 90 (NE: C). Inicia-se com um agente anti-hipertensivo em sua menor dose e aumenta-se a dose a cada duas a quatro semanas até o alvo. Caso não seja suficientemente efetivo, adicionam-se outras classes de medicamentos em sequência. Como muitas classes de medicamentos determinam retenção de sal e água, recomenda-se considerar a associação de tiazídico como segundo medicamento. Os eventos adversos associados à utilização dos agentes anti-hipertensivos em crianças e adolescentes têm-se mostrado, em geral, de grau menor (NE: B).^{705,722}

A utilização de todas as classes de anti-hipertensivos parece segura, pelo menos, a curto prazo.⁷²² No entanto, diretrizes internacionais recentes recomendam a utilização preferencial de inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), BRA, BCC de ação longa ou DIU tiazídicos como fármacos de primeira linha. No caso de necessidade de um terceiro anti-hipertensivo, recomendam-se alfabloqueadores, BB, simpatolíticos de ação central ou poupadores de potássio (NE: C).^{705,722}

Sugere-se que, na HA secundária, a escolha do anti-hipertensivo seja feita em consonância com o princípio fisiopatológico envolvido, considerando as comorbidades presentes em cada caso.⁷¹⁹⁻⁷²⁶ Em pacientes com HA resistente, deve-se instituir maior redução da ingestão de sódio, além de pesquisa detalhada da utilização de substâncias ou alimentos que causam HA, detalhamento da adesão ao esquema terapêutico e otimização máxima deste esquema (NE: C).⁷⁰⁵

Em caso de não resposta a monoterapia por mais de 6 meses, considera-se o encaminhamento ao especialista em HA na criança e no adolescente (NE: C).⁷²⁷ O Quadro 12.8 apresenta os medicamentos utilizados em pediatria e suas doses.^{705,725,726}

12.11. Seguimento de Crianças e Adolescentes com HA

A frequência do acompanhamento de crianças e adolescentes com HA dependerá de sua gravidade e sua necessidade de tratamento. Nos pacientes submetidos apenas a terapia não farmacológica, deve-se acompanhar clinicamente a cada 3 a 6 meses, utilizando a MRPA como adjuvante do controle.

Nos que necessitem medicação, logo após a introdução inicial, o seguimento deve ser quinzenal ou mensal até a determinação da dose ideal ou da necessidade de associação. Em uma fase intermediária, a cada 4 a 6 semanas, e trimestralmente quando a HA estiver controlada.

Na consulta de seguimento, devem-se detalhar a adesão e os efeitos colaterais. A solicitação de exames laboratoriais dependerá da medicação utilizada, da gravidade da HA e das doenças de base existentes, assim como a frequência de checagem de LOA dependerá da doença de base e da gravidade da HA. A solicitação da MAPA no seguimento está indicada quando não houver controle da HA ou nos casos de risco de hipertensão mascarada (HM), como no pós-operatório tardio de coarctação de aorta (NE: C).⁷⁰⁵

12.12. Crise Hipertensiva

A emergência hipertensiva (EH) e a urgência hipertensiva (UH) estão definidas no Capítulo 13.⁷²⁷ Não há consenso quanto ao nível de PA para definir EH,⁷²⁸ embora alguns autores sugiram como ponto de corte 20% acima do estágio 2 de HA (> percentil 99).⁷²⁹ Já a Associação Americana de Pediatria (AAP) define EH como qualquer condição em que a criança apresenta PA acima do estágio 2 de HA. A AAP alerta, no entanto, que crianças com PA > percentil 95 + 30mmHg correm maior risco de complicações. Geralmente, as EH são secundárias a doença subjacente que necessita investigação,⁷⁰⁵ e seu tratamento deve ser realizado com o paciente internado, na maioria das vezes em UTI, com medicação intravenosa (IV). Pacientes com UH, sem sinais de comprometimento de órgãos-alvo, podem fazer uso inicialmente de alfa-agonistas centrais, vasodilatadores ou BCC.⁷⁰⁵ O objetivo do tratamento é reduzir a PA em 25% nas primeiras 8h, seguida de uma redução lenta em torno de 24-48h, até alcançar o percentil 95, uma vez que a redução rápida poderá acarretar danos, principalmente cerebrais.^{730,731} O Quadro 12.9 apresenta os medicamentos mais utilizados na EH pediátrica (NE: C).

Mensagens principais

Toda criança e adolescente ≥ 3 anos de idade deve ter a PA verificada anualmente.

Crianças < 3 anos de idade devem ter a PA medida em caso de prematuridade, muito baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intrauterino, antecedente de internação em UTI neonatal, cardiopatias congênitas, nefrouropatias, transplante de órgãos sólidos, doença oncológica, uso crônico de medicações que elevam a PA, doenças sistêmicas associadas a HA e evidência de hipertensão intracraniana.

Toda criança/adolescente ≥ 3 anos de idade, com excesso de peso, uso crônico de medicações que elevam a PA, doença renal, coarctação de aorta e diabetes, deve ter sua PA verificada em qualquer avaliação clínica.

Será feito o diagnóstico de HA na criança e no adolescente no ambulatório, quando pelo método auscultatório a PA estiver $>$ percentil 95 em três visitas distintas, de acordo com idade, sexo e percentil de estatura.

Em crianças e adolescentes com diagnóstico de HA, as metas referentes à terapia não farmacológica e farmacológica devem ser a redução da PA $<$ percentil 90 de acordo com idade, sexo e percentil de estatura e $<130/80$ mmHg em adolescentes ≥ 13 anos de idade.

Quadro 12.1 – Definição atualizada da pressão arterial de acordo com a faixa etária

Crianças de 1 a 13 anos de idade	Crianças com idade ≥ 13 anos
PA normal: $< P90$ para idade, sexo e altura	PA normal: $< 120 / < 80$ mm Hg
Pressão arterial elevada: PA $\geq P90$ e < 95 percentil para idade, sexo e altura ou PA 120/80 mmHg mas $< P95$ (o que for menor)	Pressão arterial elevada: PA 120 / < 80 mmHg a PA 129 / < 80 mm Hg
Hipertensão estágio 1: PA $\geq P95$ para idade, sexo e altura até $< P95 + 12$ mmHg ou PA entre 130/80 até 139/89 mmHg (o que for menor)	Hipertensão estágio 1: PA 130/80 ou até 139/89 mm Hg
Hipertensão estágio 2: PA $\geq P95 + 12$ mmHg para idade, sexo e altura ou PA $\geq 140/90$ mmHg (o que for menor)	Hipertensão estágio 2: PA $\geq 140/90$ mmHg

PA: pressão arterial; P: percentil.

Adaptado de Flynn et al., 2017.⁷⁰⁵

Quadro 12.2 – Valores de pressão arterial para meninos de acordo com a idade e o percentil de estatura.

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	Estatura (cm)	77,2	78,3	80,2	82,4	84,6	86,7	87,9	77,2	78,3	80,2	82,4	84,6	86,7	87,9
	P50	85	85	86	86	87	88	88	40	40	40	41	41	42	42
	P90	98	99	99	100	100	101	101	52	52	53	53	54	54	54
	P95	102	102	103	103	104	105	105	54	54	55	55	56	57	57
	P95 + 12 mmHg	114	114	115	115	116	117	117	66	66	67	67	68	69	69
2	Estatura (cm)	86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5	86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5
	P50	87	87	88	89	89	90	91	43	43	44	44	45	46	46
	P90	100	100	101	102	103	103	104	55	55	56	56	57	58	58
	P95	104	105	105	106	107	107	108	57	58	58	59	60	61	61
	P95 + 12 mmHg	116	117	117	118	119	119	120	69	70	70	71	72	73	73
3	Estatura (cm)	92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8	92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8
	P50	88	89	89	90	91	92	92	45	46	46	47	48	49	49
	P90	101	102	102	103	104	105	105	58	58	59	59	60	61	61
	P95	106	106	107	107	108	109	109	60	61	61	62	63	64	64
	P95 + 12 mmHg	118	118	119	119	120	121	121	72	73	73	74	75	76	76
4	Estatura (cm)	98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2	98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2
	P50	90	90	91	92	93	94	94	48	49	49	50	51	52	52
	P90	102	103	104	105	105	106	107	60	61	62	62	63	64	64
	P95	107	107	108	108	109	110	110	63	64	65	66	67	67	68
	P95 + 12 mmHg	119	119	120	120	121	122	122	75	76	77	78	79	79	80
5	Estatura (cm)	104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3	104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3
	P50	91	92	93	94	95	96	96	51	51	52	53	54	55	55
	P90	103	104	105	106	107	108	108	63	64	65	65	66	67	67
	P95	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	P95 + 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
6	Estatura (cm)	110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5	110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5
	P50	93	93	94	95	96	97	98	54	54	55	56	57	57	58
	P90	105	105	106	107	109	110	110	66	66	67	68	68	69	69
	P95	108	109	110	111	112	113	114	69	70	70	71	72	72	73
	P95 + 12 mmHg	120	121	122	123	124	125	126	81	82	82	83	84	84	85
7	Estatura (cm)	116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5	116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5
	P50	94	94	95	97	98	98	99	56	56	57	58	58	59	59
	P90	106	107	108	109	110	111	111	68	68	69	70	70	71	71
	P95	110	110	111	112	114	115	116	71	71	72	73	73	74	74
	P95 + 12 mmHg	122	122	123	124	126	127	128	83	83	84	85	85	86	86
8	Estatura (cm)	121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141	121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141
	P50	95	96	97	98	99	99	100	57	57	58	59	59	60	60
	P90	107	108	109	110	111	112	112	69	70	70	71	72	72	73
	P95	111	112	112	114	115	116	117	72	73	73	74	75	75	75
	P95 + 12 mmHg	123	124	124	126	127	128	129	84	85	85	86	87	87	87
9	Estatura (cm)	126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1	126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1
	P50	96	97	98	99	100	101	101	57	58	59	60	61	62	62
	P90	107	108	109	110	112	113	114	70	71	72	73	74	74	74
	P95	112	112	113	115	116	118	119	74	74	75	76	76	77	77
	P95 + 12 mmHg	124	124	125	127	128	130	131	86	86	87	88	88	89	89

Diretrizes

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
10	Estatura (cm)	130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7	130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7
	P50	97	98	99	100	101	102	103	59	60	61	62	63	63	64
	P90	108	109	111	112	113	115	116	72	73	74	74	75	75	76
	P95	112	113	114	116	118	120	121	76	76	77	77	78	78	78
	P95 + 12 mmHg	124	125	126	128	130	132	133	88	88	89	89	90	90	90
11	Estatura (cm)	134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6	134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6
	P50	99	99	101	102	103	104	106	61	61	62	63	63	63	63
	P90	110	111	112	114	116	117	118	74	74	75	75	75	76	76
	P95	114	114	116	118	120	123	124	77	78	78	78	78	78	78
	P95 + 12 mmHg	126	126	128	130	132	135	136	89	90	90	90	90	90	90
12	Estatura (cm)	140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5	140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5
	P50	101	101	102	104	106	108	109	61	62	62	62	62	63	63
	P90	113	114	115	117	119	121	122	75	75	75	75	75	76	76
	P95	116	117	118	121	124	126	128	78	78	78	78	78	79	79
	P95 + 12 mmHg	128	129	130	133	136	138	140	90	90	90	90	90	91	91
13	Estatura (cm)	147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4	147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4
	P50	103	104	105	108	110	111	112	61	60	61	62	63	64	65
	P90	115	116	118	121	124	126	126	74	74	74	75	76	77	77
	P95	119	120	122	125	128	130	131	78	78	78	78	80	81	81
	P95 + 12 mmHg	131	132	134	137	140	142	143	90	90	90	90	92	93	93
14	Estatura (cm)	153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1	153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1
	P50	105	106	109	111	112	113	113	60	60	62	64	65	66	67
	P90	119	120	123	126	127	128	129	74	74	75	77	78	79	80
	P95	123	125	127	130	132	133	134	77	78	79	81	82	83	84
	P95 + 12 mmHg	135	137	139	142	144	145	146	89	90	91	93	94	95	96
15	Estatura (cm)	159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2	159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2
	P50	108	110	112	113	114	114	114	61	62	64	65	66	67	68
	P90	123	124	126	128	129	130	130	75	76	78	79	80	81	81
	P95	127	129	131	132	134	135	135	78	79	81	83	84	85	85
	P95 + 12 mmHg	139	141	143	144	146	147	147	90	91	93	95	96	97	97
16	Estatura (cm)	162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4	162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4
	P50	111	112	114	115	115	116	116	63	64	66	67	68	69	69
	P90	126	127	128	129	131	131	132	77	78	79	80	81	82	82
	P95	130	131	133	134	135	136	137	80	81	83	84	85	86	86
	P95 + 12 mmHg	142	143	145	146	147	148	149	92	93	95	96	97	98	98
17	Estatura (cm)	163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5	163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5
	P50	114	115	116	117	117	118	118	65	66	67	68	69	70	70
	P90	128	129	130	131	132	133	134	78	79	80	81	82	82	83
	P95	132	133	134	135	137	138	138	81	82	84	85	86	86	87
	P95 + 12 mmHg	144	145	146	147	149	150	150	93	94	96	97	98	98	99

Quadro 12.3 – Valores de pressão arterial para meninas de acordo com a idade e o percentil de estatura

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	Estatura (cm)	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1
	P50	84	85	86	86	87	88	88	41	42	42	43	44	45	46
	P90	98	99	99	100	101	102	102	54	55	56	56	57	58	58
	P95	101	102	102	103	104	105	105	59	59	60	60	61	62	62
	P95 + 12 mmHg	113	114	114	115	116	117	117	71	71	72	72	73	74	74
2	Estatura (cm)	84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4	84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4
	P50	87	87	88	89	90	91	91	45	46	47	48	49	50	51
	P90	101	101	102	103	104	105	106	58	58	59	60	61	62	62
	P95	104	105	106	106	107	108	109	62	63	63	64	65	66	66
	P95 + 12 mmHg	116	117	118	118	119	120	121	74	75	75	76	77	78	78
3	Estatura (cm)	91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6	91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6
	P50	88	89	89	90	91	92	93	48	48	49	50	51	53	53
	P90	102	103	104	104	105	106	107	60	61	61	62	63	64	65
	P95	106	106	107	108	109	110	110	64	65	65	66	67	68	69
	P95 + 12 mmHg	118	118	119	120	121	122	122	76	77	77	78	79	80	81
4	Estatura (cm)	97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2	97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2
	P50	89	90	91	92	93	94	94	50	51	51	53	54	55	55
	P90	103	104	105	106	107	108	108	62	63	64	65	66	67	67
	P95	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	P95 + 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
5	Estatura (cm)	103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120	103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120
	P50	90	91	92	93	94	95	96	52	52	53	55	56	57	57
	P90	104	105	106	107	108	109	110	64	65	66	67	68	69	70
	P95	108	109	109	110	111	112	113	68	69	70	71	72	73	73
	P95 + 12 mmHg	120	121	121	122	123	124	125	80	81	82	83	84	85	85
6	Estatura (cm)	110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7	110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7
	P50	92	92	93	94	96	97	97	54	54	55	56	57	58	59
	P90	105	106	107	108	109	110	111	67	67	68	69	70	71	71
	P95	109	109	110	111	112	113	114	70	71	72	72	73	74	74
	P95 + 12 mmHg	121	121	122	123	124	125	126	82	83	84	84	85	86	86
7	Estatura (cm)	115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7	115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7
	P50	92	93	94	95	97	98	99	55	55	56	57	58	59	60
	P90	106	106	107	109	110	111	112	68	68	69	70	71	72	72
	P95	109	110	111	112	113	114	115	72	72	73	73	74	74	75
	P95 + 12 mmHg	121	122	123	124	125	126	127	84	84	85	85	86	86	87
8	Estatura (cm)	121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9	121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9
	P50	93	94	95	97	98	99	100	56	56	57	59	60	61	61
	P90	107	107	108	110	111	112	113	69	70	71	72	72	73	73
	P95	110	111	112	113	115	116	117	72	73	74	74	75	75	75
	P95 + 12 mmHg	122	123	124	125	127	128	129	84	85	86	86	87	87	87
9	Estatura (cm)	125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6	125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6
	P50	95	95	97	98	99	100	101	57	58	59	60	60	61	61
	P90	108	108	109	111	112	113	114	71	71	72	73	73	73	73
	P95	112	112	113	114	116	117	118	74	74	75	75	75	75	75
	P95 + 12 mmHg	124	124	125	126	128	129	130	86	86	87	87	87	87	87

Adaptado de Flynn et al, 2017.⁷⁰⁵

Diretrizes

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
10	Estatura (cm)	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8
	P50	96	97	98	99	101	102	103	58	59	59	60	61	61	61
	P90	109	110	111	112	113	115	116	72	73	73	73	73	73	73
	P95	113	114	114	116	117	119	120	75	75	76	76	76	76	76
	P95 + 12 mmHg	125	126	126	128	129	131	132	87	87	88	88	88	88	88
11	Estatura (cm)	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160
	P50	98	99	101	102	104	105	106	60	60	60	61	62	63	64
	P90	111	112	113	114	116	118	120	74	74	74	74	74	75	75
	P95	115	116	117	118	120	123	124	76	77	77	77	77	77	77
	P95 + 12 mmHg	127	128	129	130	132	135	136	88	89	89	89	89	89	89
12	Estatura (cm)	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4
	P50	102	102	104	105	107	108	108	61	61	61	62	64	65	65
	P90	114	115	116	118	120	122	122	75	75	75	75	76	76	76
	P95	118	119	120	122	124	125	126	78	78	78	78	79	79	79
	P95 + 12 mmHg	130	131	132	134	136	137	138	90	90	90	90	91	91	91
13	Estatura (cm)	148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2	148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2
	P50	104	105	106	107	108	108	109	62	62	63	64	65	65	65
	P90	116	117	119	121	122	123	123	75	75	75	76	76	76	76
	P95	121	122	123	124	126	126	127	79	79	79	79	80	80	81
	P95 + 12 mmHg	133	134	135	136	138	138	139	91	91	91	91	92	92	93
14	Estatura (cm)	150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1	150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1
	P50	105	106	107	108	109	109	109	63	63	64	65	66	66	66
	P90	118	118	120	122	123	123	123	76	76	76	76	77	77	77
	P95	123	123	124	125	126	127	127	80	80	80	80	81	81	82
	P95 + 12 mmHg	135	135	136	137	138	139	139	92	92	92	92	93	93	94
15	Estatura (cm)	151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173	151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173
	P50	105	106	107	108	109	109	109	64	64	64	65	66	67	67
	P90	118	119	121	122	123	123	124	76	76	76	77	77	78	78
	P95	124	124	125	126	127	127	128	80	80	80	81	82	82	82
	P95 + 12 mmHg	136	136	137	138	139	139	140	92	92	92	93	94	94	94
16	Estatura (cm)	152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4	152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4
	P50	106	107	108	109	109	110	110	64	64	65	66	66	67	67
	P90	119	120	122	123	124	124	124	76	76	76	77	78	78	78
	P95	124	125	125	127	127	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	P95 + 12 mmHg	136	137	137	139	139	140	140	92	92	92	93	94	94	94
17	Estatura (cm)	152,4	154,7	158,7	163	167,4	171,3	173,7	152,4	154,7	158,7	163	167,4	171,3	173,7
	P50	107	108	109	110	110	110	111	64	64	65	66	66	66	67
	P90	120	121	123	124	124	125	125	76	76	77	77	78	78	78
	P95	125	125	126	127	128	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	P95 + 12 mmHg	137	137	138	139	140	140	140	92	92	92	93	94	94	94

Quadro 12.4 – Valores estimados de pressão arterial após duas semanas de vida em neonatos de 26 a 44 semanas de idade pós-concepção

Idade pós-concepção	Percentil 50	Percentil 95	Percentil 99
44 semanas			
PAS	88	105	110
PAD	50	68	73
PAM	63	80	85
42 semanas			
PAS	85	98	102
PAD	50	65	70
PAM	62	76	81
40 semanas			
PAS	80	95	100
PAD	50	65	70
PAM	60	75	80
38 semanas			
PAS	77	92	97
PAD	50	65	70
PAM	59	74	79
36 semanas			
PAS	72	87	92
PAD	50	65	70
PAM	57	72	71
34 semanas			
PAS	70	85	90
PAD	40	55	60
PAM	50	65	70
32 semanas			
PAS	68	83	88
PAD	40	55	60
PAM	50	65	70
30 semanas			
PAS	65	80	85
PAD	40	55	60
PAM	48	65	68
28 semanas			
PAS	60	75	80
PAD	38	50	54
PAM	45	58	63
26 semanas			
PAS	55	72	77
PAD	30	50	56
PAM	38	57	63

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média. Adaptado de Dionne et al., 2012.⁷¹¹

Adaptado de Flynn et al., 2017.⁷⁰⁵

Quadro 12.5 – Valores de PA considerados como sinal de alerta para a necessidade de avaliação clínica adicional segundo a idade cronológica

Idade	Sexo masculino		Sexo feminino	
	PAS	PAD	PAS	PAD
1	98	52	98	54
2	100	55	101	58
3	101	58	102	60
4	102	60	103	62
5	103	63	104	64
6	105	66	105	67
7	106	68	106	68
8	107	69	107	69
9	107	70	108	71
10	108	72	109	72
11	110	74	111	74
12	113	75	114	75
≥13	120	80	120	80

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Adaptado de Flynn et al., 2017.⁷⁰⁵

Quadro 12.6 – Investigação inicial de crianças e adolescentes com HA

Hemograma completo
Função renal e eletrólitos (incluindo cálcio, fósforo e magnésio)
Perfil lipídico
Acido úrico sérico
Glicemia de jejum
Exame de urina tipo 1 e urocultura
Fundoscopia
Radiografia de tórax
Ecodopplercardiograma
US renal e de vias urinárias com Doppler de artérias renais

US: ultrassonografia.

Quadro 12.7 – Sugestão para estadiamento da PA ambulatorial em crianças e adolescentes

Classificação	PA no consultório	PAS/PAD ambulatorial	Carga sistólica/diastólica
PA normal	< P90	< P95	<25%
Hipertensão avelut branco	≥ P95	< P95	<25%
PA elevada	≥ P90 ou > 120/80mmHg	< P 95	≥ 25%
Hipertensão mascarada	< P95	< P95	≥ 25%
Hipertensão ambulatorial	> P95	> P95 (> P90 HA 2aria)	25 a 50%
Hipertensão ambulatorial grave	>P95	> P95	> 50%

PA: pressão arterial; P: percentil. Adaptado de Flynn et al., 2017.⁷⁰⁵

Quadro 12.8 – Medicamentos anti-hipertensivos utilizados em crianças e adolescentes no Brasil

Fármaco	Idade	Dose inicial	Dose máxima	Intervalo
Clonidina	> 12 a	0,2 mg/dia	2,4 mg/dia	12h
Atenolol		0,5-1 mg/kg/dose	2 mg/kg/dia (máx. 100 mg/dia)	12-24 h
Propranolol		1-2 mg/kg/dose	4 mg/kg/dia (máx. 640 mg/dia)	8-12 h
Anlodipino	1-5 anos	0,1 mg/kg/dose	0,6 mg/kg/dia (máx. 5 mg/dia)	24 h
	> 6 anos	2,5 mg/dia	10 mg/dia	24 h
Isradipino	Criança	0,05-0,1 mg/kg/dose	0,6 mg/kg/dia (máx. 10 mg/dia)	8-12 h
Felodipino	> 6 anos	2,5 mg/dia	10 mg/dia	24 h
Nifedipino XL		0,25-0,5 mg/kg/dose	3 mg/kg/dia (máx. 120 mg/dia)	12-24 h
Candesartana	1-5 anos	0,02 mg/kg/dose (máx. 4 mg/dia)	0,4 mg/kg/dia (máx. 16 mg/dia)	12-24 h
Olmesartana	> 6 anos	< 35 kg: 10 mg/dia	< 35 kg: 20 mg/dia	24h
		> 35 kg: 20 mg/dia	> 35 kg: 40 mg/dia	24 h
Losartana	> 6 anos	0,7 mg/kg/dia (máx. 50 mg/dia)	1,4 mg/kg/dia (máx. 100 mg/dia)	24 h
Valsartana	> 6 anos	1,3 mg/kg/dia	2,7 mg/kg/dia (máx. 160 mg/dia)	24 h
Prazosina	> 12 anos	0,05-0,1 mg/kg/dose	0,5 mg/kg/dia	8 h
Furosemida		0,5-2 mg/kg/dose	6 mg/kg/dia	4-12 h
Espironolactona		1 mg/kg/dose	3,3 mg/kg/dia	6-12 h
Clortalidona	> 40 kg	0,3 (máx. 50 mg/dia)	2 mg/kg/dia	24 h
Hidroclorotiazida		1 mg/kg/dose	2 mg/kg/dia (máx. 37,5 mg/dia)	
Benazeprila	> 6 anos	0,2 (máx. 10 mg/dia)	0,6 mg/kg/dia (máx. 40 mg/dia)	24 h
Captoprila	Lactente	0,05 mg/kg/dose	6 mg/kg/dia	6-24h
	Criança	0,5 mg/kg/dose	6 mg/kg/dia	8 h
Enalaprila	> 1 mês	0,08 mg/kg/dose	0,6 mg/kg/dia (máx. 40 mg/dia)	12-24 h
Fosinoprila	> 6 anos	0,2 mg/kg/dose (máx. 10 mg/dia)	0,6 mg/kg/dia (máx. 40 mg/dia)	24 h
Lisinoprila	> 6 anos	0,07 mg/kg/dose (máx. 5 mg/dia)	0,6 mg/kg/dia (máx. 40 mg/dia)	24 h
Ramiprila		1,6 mg/m ² /dia	0,6 mg/kg/dia	24 h
Hidralazina		0,75 mg/kg/dose	7,5 mg/kg/dia (máx. 200 mg/dia)	6 h
Minoxidila	< 12 anos	0,2 mg/kg/dose	50 mg/dia	6-8 h
	< 12 anos	5 mg/dia	100 mg/dia	

Máx.: máximo; h: horas.

Quadro 12.9 – Principais medicamentos e doses pediátricas utilizados para controle da emergência hipertensiva

Medicamento	Via	Dose	Início da ação	Duração
Nitroprussiato de sódio	IV	0,5-10 µg/kg/min	Segundos	Somente durante a infusão
Labetamol	IV	0,25-3 mg/kg/h ou dose em bolo de 0,2-1 mg/kg seguida de infusão de 0,25-3 mg/kg/h	2-5 min	2-4 h
Nicardipina	IV	1-3 µg/kg/min	2-5 min	30 min-4 h, maior quanto mais longo o uso
Hidralalazina	IV IM	0,2-0,6 mg/kg em bolo IV ou IM, máx. = 20mg	10-30 min	4-12 h
Esmolol	IV	Ataque 100-500 µg/kg seguido de infusão 50-300 µg/kg/min	Segundos	10-30 min
Fentolamina	IV	0,05-0,1 mg/kg em bolo máx. = 5 mg/dose	Segundos	15-20 min

IV: intravenoso; IM: intramuscular; min.: minuto; h: hora. Adaptado de Flynn et al., 2017.⁷⁰⁵

13. Crise Hipertensiva

13.1. Definição

Os termos urgência e emergência hipertensiva surgiram como proposta para uma classificação operacional da crise hipertensiva (CH), em 1993, pelo *V Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*.⁷³²

As urgências hipertensivas (UH) são situações clínicas sintomáticas em que há elevação acentuada da pressão arterial (PA) (definida arbitrariamente como PA sistólica (PAS) ≥ 180 e/ou diastólica (PAD) ≥ 120 mm Hg) sem lesão aguda e progressiva em órgãos-alvo (LOA) e sem risco iminente de morte.^{5,164,733,734}

Já as emergências hipertensivas (EH) são situações clínicas sintomáticas em que há elevação acentuada da PA (definida arbitrariamente como PAS ≥ 180 e/ou PAD ≥ 120 mm Hg) com LOA aguda e progressiva, com risco iminente de morte.^{5,164,733,734}

Uma condição comum nos setores de emergência é a pseudocrise hipertensiva (PCH). Na PCH, não há LOA aguda ou risco imediato de morte. Geralmente, ocorre em hipertensos tratados e não controlados, ou em hipertensos não tratados, com medidas de PA muito elevadas, mas oligossintomáticos ou assintomáticos. Também se caracteriza como PCH a elevação da PA diante de evento emocional, doloroso, ou de algum desconforto, como enxaqueca, tontura rotatória, cefaleias vasculares e de origem musculoesquelética, além de manifestações da síndrome do pânico.^{733,734}

13.2. Classificação

A EH não é definida pelo nível da PA, apesar de frequentemente muito elevada, mas predominantemente pelo status clínico do paciente. Pode manifestar-se como um evento cardiovascular, cerebrovascular, renal ou com envolvimento de múltiplos órgãos ou mesmo na forma de pré-eclâmpsia com sinais de gravidade/eclâmpsia. Nesse contexto, o Quadro 13.1 mostra a classificação das EH. O Quadro 13.2 diferencia UH da EH com relação ao diagnóstico, prognóstico e conduta.

13.3. Principais Aspectos Epidemiológicos, Fisiopatológicos e Prognósticos

13.3.1. Epidemiologia

A CH responde por 0,45% a 0,59% de todos os atendimentos de emergência hospitalar e EH por 25% de todos os casos de CH. O acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI) e o edema agudo de pulmão (EAP) são as situações mais encontradas nas EH.⁷³⁵⁻⁷³⁷ É condição clínica de incidência decrescente nas últimas décadas.⁷³⁸⁻⁷⁴⁰

13.3.2. Fisiopatogenia

Tendo em vista que a PA sistêmica é resultante do produto do débito cardíaco (DC) pela resistência vascular periférica (RVP), elevações agudas da PA podem resultar de alterações nessas variáveis. Assim, aumento do volume intravascular, da RVP, produção reduzida de vasodilatadores endógenos e/ou ativação de sistemas vasoconstritores podem precipitar maior vasorreatividade resultando em CH.^{741,742} A autorregulação tissular é suplantada, particularmente nos leitos vasculares cerebral e renal, causando isquemia local, o que desencadeia um círculo vicioso de vasoconstrição, lesão endotelial e ativação plaquetária, do sistema da coagulação e do sistema imune, com proliferação miointimal, necrose fibrinoide de arteríolas e isquemia em órgãos-alvo.⁷⁴¹⁻⁷⁴³ A curva de autorregulação é deslocada para a direita nos hipertensos crônicos, o que faz com que tanto o nível de PA atingido quanto a velocidade da elevação sejam importantes na gênese da EH. Por outro lado, esse deslocamento da curva de autorregulação predispõe à isquemia tissular em reduções agressivas da PA no tratamento das EH.^{742,743}

13.3.3. Prognóstico

A letalidade da EH, caso não tratada, é de aproximadamente 80% ao final de um ano,⁷³⁹ e o tratamento anti-hipertensivo efetivo associa-se à melhora substancial em seu prognóstico.⁷⁴⁰ A sobrevida de até 5 anos é maior em indivíduos com UH do que com EH.^{735,744}

13.4. Investigação Clínicolaboratorial Complementar^{164,733,734}

É essencial a realização de uma história clínica direcionada para a causa possível. A investigação clínica e a solicitação de exames devem prover a adequada avaliação da PA e a presença de LOA agudas. A PA deve ser medida inicialmente nos dois braços, de preferência em um ambiente calmo, e repetidamente até a estabilização (no mínimo, três medidas). Deve-se rapidamente coletar informações sobre a PA habitual do paciente e as situações que possam desencadear um aumento da PA e comorbidades; o uso de fármacos anti-hipertensivos ou sua descontinuação (particularmente inibidores adrenérgicos); ou a utilização de substâncias que aumentem a PA (ver Capítulo 15). Uma abordagem sistematizada com a avaliação de sinais/sintomas, exame físico e investigação complementar auxilia na verificação da presença de LOA aguda ou progressiva, mostrada no Quadro 13.3.

13.5. Tratamento Geral da Crise Hipertensiva

O tratamento da UH (Figura 13.1) deve ser iniciado após um período de observação em ambiente calmo, condição que ajuda a afastar casos de PCH (conduzidos somente com repouso ou uso de analgésicos ou tranquilizantes). Para o tratamento agudo, indicam-se a captopril e a clonidina. A captopril, na dose de 25-50mg, tem seu pico máximo de ação em 60 a 90 minutos, enquanto a clonidina apresenta ação rápida, em torno de 30 a 60 minutos, na dose de 0,100 a 0,200mg. O uso de cápsulas de nifedipina de liberação rápida deve ser proscrito no tratamento das UH, por não ser seguro nem eficaz, além de provocar reduções rápidas e acentuadas da PA, o que pode resultar em isquemia tecidual.^{745,746}

Não há evidência de ensaios clínicos randomizados mostrando que os anti-hipertensivos reduzem a morbidade ou a mortalidade em indivíduos com EH. No entanto, baseando-se na experiência clínica e na evolução dos pacientes tratados, o tratamento anti-hipertensivo é benéfico e reduz a mortalidade. O tratamento dos pacientes com EH visa à redução rápida da PA com a finalidade de impedir a progressão das LOA. Os indivíduos devem ser admitidos preferencialmente em UTI, tratados com anti-hipertensivos intravenosos (IV) e monitorados cuidadosamente durante a terapia para evitar hipotensão. As recomendações gerais de redução da PA para EH devem ser (GR: I; NE: C).^{5,164}

- PA média $\leq$ 25% na 1ª hora;
- PA 160/100-110 mmHg nas próximas 2 a 6 h;
- PA 135/85 mmHg em um período de 24-48 h subsequentes.

Entretanto, as EH devem ser abordadas considerando o sistema ou o órgão-alvo acometido.

13.6. Emergências Hipertensivas em situações especiais

O Quadro 13.4 mostra os medicamentos indicados para as principais EH.

13.6.1. Encefalopatia Hipertensiva^{747,748}

A encefalopatia hipertensiva é uma EH neurológica caracterizada por sinais e/ou sintomas de edema cerebral

secundário à elevação súbita e/ou mantida da PA. Geralmente, ocorre em hipertensos crônicos que desenvolvem hipertensão acelerada-maligna ou nos indivíduos previamente normotensos que apresentam elevações súbitas da PA, que cursam com falência dos mecanismos de autorregulação da perfusão cerebral. O início é insidioso e evolui com cefaleia, náuseas ou vômitos. Podem surgir alterações do campo visual, fotopsia, visão turva, alucinações visuais, confusão mental, coma, crises convulsivas generalizadas e hiper-reflexia. O objetivo do tratamento consiste em diminuir a PA de forma lenta porque reduções intensas e rápidas podem provocar hipoperfusão cerebral e perda do mecanismo de autorregulação cerebral. Recomenda-se o uso de nitroprussiato de sódio (NPS) em nosso meio. Em outros países, estão disponíveis e indicados nicardipina, clevidipina, labetalol ou fenoldopam. Nas primeiras 24 a 48 h, anti-hipertensivos de ação oral devem ser iniciados para o melhor controle da PA.

13.7. Acidente Vascular Encefálico (AVE)

A hipertensão é o principal fator de risco para o AVE, principalmente o hemorrágico (AVEH).⁷⁴⁹ O diagnóstico baseia-se no exame neurológico completo; e, para avaliação da gravidade do quadro, deve ser utilizada a escala do *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). A TC e a RNM de crânio possibilitam definir o tipo do AVE (AVEI em 85% ou AVEH em 15% dos casos) e o território envolvido.^{164,750} A RNM é mais sensível do que a TC para os infartos incipientes.

13.7.1. Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI)

A PA frequentemente diminui espontaneamente em um período de 90 a 120 minutos durante a fase aguda. As recomendações são as seguintes:

1. Em caso de AVEI com indicação de trombólise, recomenda-se uma redução da PA $<$ 185/110 mmHg antes da terapia fibrinolítica (GR: I; NE: B).^{5,652} Se a PA permanecer $>$ 185/110 mmHg, a terapêutica trombolítica não deverá ser administrada. Essa recomendação também se aplica a indivíduos que serão submetidos à trombectomia.⁷⁵¹ A PA deve ser mantida $<$ 180/105 mmHg nas primeiras 24h após trombólise.
2. A redução inicial da PA em 15% pode ser aplicada nos casos de PA muito elevada ($\geq$ 220/120 mmHg) e com outras EH associadas (dissecção de aorta, eventos coronarianos agudos, eclâmpsia, pós-trombólise e/ou EAP) (GR: I; NE: C).^{5,652}
3. Em pacientes com PA $\geq$ 220/120 mmHg que não receberem trombolítico e não apresentarem outras EH que necessitem de tratamento anti-hipertensivo, o benefício de iniciar ou reiniciar tratamento da hipertensão nas primeiras 48 a 72h é incerto. Parece ser prudente reduzir PA em 15% durante as primeiras 24 h após o início do AVEI (GR: IIb; NE: C).^{5,652}
4. Iniciar ou reiniciar a terapia anti-hipertensiva durante a hospitalização em pacientes com PA $\geq$ 140/90 mmHg, que estejam neurologicamente estáveis, é seguro para melhorar o controle de PA a longo prazo (NE: B; CR: IIa).^{5,652}

5. Nos demais casos de AVEI, a redução da PA em 5 a 7 dias após o evento tem efeitos neurológicos controversos, sendo necessária a individualização do tratamento (GR: I; NE: A).⁶⁵²

13.7.2. Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH)

A elevação da PA aumenta o risco de expansão do hematoma e o risco de morte, além de piorar o prognóstico da recuperação neurológica. No entanto, as evidências não são conclusivas para a rápida redução da PA. O edema cerebral ocorre em 30% dos casos e normalmente ocorre nas primeiras 24 h. Nesses casos, a craniectomia descompressiva e a transferência para centros especializados deve ser realizada (GR: I; NE: B).^{5,752}

Para indivíduos com apresentação aguda (< 6 h do início do AVEH):

1. PAS > 220 mmHg – considerar a redução da PA com infusão IV contínua e o monitoramento frequente da PA (GR: IIa; NE: C).^{5,752}
2. PAS entre 150 a 220 mmHg – reduzir a PA abaixo de 140 mmHg não apresenta benefícios para diminuir mortalidade ou incapacidade grave e é potencialmente perigoso (GR: III; NE: A).^{5,752} Considerar alvo de PAS < 180 mmHg.³⁷

13.7.3. Síndromes Coronarianas Agudas

As síndromes coronarianas podem estar acompanhadas de elevação da PA, devido a um reflexo desencadeado pelo miocárdio isquêmico. Em consequência, o aumento da RVP eleva a demanda de oxigênio pelo miocárdio. O objetivo é reduzir a pós-carga sem aumentar a FC ou sem reduzir exageradamente a pré-carga, pois isso levaria a um incremento no consumo de oxigênio pelo miocárdio. A meta de PAS < 140 mmHg (evitar < 120 mmHg) e PAD entre 70-80 mmHg deve ser buscada, utilizando-se esmolol, metoprolol ou nitroglicerina (GR: I; NE: A). Os nitratos IV reduzem a RVP, melhoram a perfusão coronariana e têm importante efeito venodilatador sistêmico, diminuindo a pré-carga e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. O uso de hidralazina, NPS ou nifedipina não está indicado, pois pode promover o roubo de fluxo.^{164,733} Recomendam-se:

- a) A nitroglicerina (NTG) IV é indicada nas primeiras 48 horas para o tratamento de hipertensão, isquemia persistente e IC, desde que não haja hipotensão, infarto do ventrículo direito ou uso de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 nas 48 horas anteriores (GR: I; NE: B). O uso de NTG não deve excluir a terapêutica com outras intervenções de redução de mortalidade comprovadas, como betabloqueadores (BB) ou IECA.^{753,754}
- b) BB IV em indivíduos com hipertensão que não apresentem: 1) sinais de IC; 2) evidência clínica de baixo DC; 3) aumento do risco para choque cardiogênico; ou 4) outras contraindicações relativas ao bloqueio beta (GR: IIa, NE: B).^{753,756}

13.7.4. Edema Agudo de Pulmão (EAP)

Cerca de 1/3 dos pacientes admitidos com EAP e EH têm a função ventricular esquerda preservada, e a isquemia

miocárdica também pode estar envolvida na fisiopatogenia do EAP associado à EH.^{755,756} A EH com EAP deve ser preferencialmente controlada em UTI, com medicação IV, monitoramento e diminuição gradativa da PA. NTG e NPS são utilizados com a finalidade de reduzir a pré e a pós-carga. O uso de diurético de alça também diminui a sobrecarga de volume e, consequentemente, a PA. Em alguns casos, o uso de pressão positiva contínua não invasiva de vias respiratórias pode ser indicado para reduzir o edema pulmonar e o retorno venoso.^{747,748,757}

13.7.4.1. Dissecção Aguda de Aorta

Em pacientes com dor precordial e elevação da PA, sempre considerar a dissecção aguda de aorta. A progressão da dissecção está relacionada com o valor de PA e a velocidade de ejeção ventricular.⁷⁵⁸ É importante obter o controle adequado da dor (analgesia por opiáceos IV), o FC < 60 bpm e a PAS entre 100 e 120 mmHg (GR: I; NE: B).^{5,747,758} A PAS < 120 mmHg deve ser alcançada em 20 min. O uso isolado de NPS não é ideal, pois promove o aumento da FC e da velocidade de ejeção aórtica, podendo piorar a dissecção.^{5,747,758} Assim, o NPS deve ser associado ao BB, inicialmente IV, de ação rápida e titulável (metoprolol, labetalol ou esmolol), para diminuir a FC. Em pacientes asmáticos, os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) não dihidropiridínicos podem ser usados como alternativa.

13.7.5. Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia (ver Capítulo 11)

13.7.6. EH pelo Uso de Substâncias Ilícitas

As substâncias ilícitas que elevam a PA têm ação simpaticomimética, potencializando o efeito das catecolaminas, entre elas as anfetaminas e seu derivado ilegal *ecstasy*, além da cocaína e sua forma para fumar, o *crack*.^{5,759,760} As anfetaminas aumentam a PA em dose-dependente,⁷⁶¹ causando taquicardia, palpitações, sudorese e arritmias, enquanto o *ecstasy* tem outros efeitos, além do aumento da FC e PA (síndrome serotoninérgica).⁷⁶²

Quando a cocaína é utilizada por via intranasal, ocorre o aumento repentino e perigoso dos níveis da PA, observado 15 minutos após o uso. Em caso de hipertensão preexistente, pode haver maiores elevações da PA.⁷⁶³ A vasoconstrição induzida pela cocaína depende da descarga simpática central, que se encontra suprimida com função barorreceptora intacta. Quando o tamponamento barorreflexo está prejudicado, ocorrem vasoconstrição adrenérgica excessiva e CH.⁷⁶⁴

Nos casos mais leves, podem-se usar benzodiazepínicos e NTG sublingual. Nos mais graves, provavelmente será necessária terapia IV, e os agentes de escolha são NTG, NPS ou fentolamina.^{759,760} É importante evitar os BB, pois podem levar à estimulação do receptor alfa-adrenérgico na presença do bloqueio beta-adrenérgico, causando espasmo de coronária.⁷⁶³ Uma exceção pode ser o carvedilol, capaz de atenuar aumentos da FC e PA induzidos por cocaína na forma de *crack*.⁷⁶⁵ Os BCC também podem ser usados nos casos de IAM devido ao uso de cocaína, situação em que a vasoconstrição coronariana seja a causa presumida.⁷⁶⁰

Um complicador dessas intoxicações, seja como UH ou EH, é a ingestão concomitante de altas doses de cafeína (presente em energéticos), nicotina ou álcool, fato que aumenta o nível de NA plasmática.⁷⁶⁶ Particularmente, a associação de álcool mais cocaína tem efeito tóxico maior do que o uso isolado de cada um,^{767,768} aumentando o risco de morte súbita em 18 a 25 vezes,⁷⁶⁹ por elevar a biodisponibilidade da cocaína.⁷⁷⁰ O tratamento inclui o uso de BB, alfabloqueadores e BCCA, este administrado antes ou depois do consumo da cocaína.^{760,771}

13.7.7. Hipertensão Acelerada/Maligna

A hipertensão maligna caracteriza-se pela presença de hipertensão em geral grave, retinopatia com papiledema, com ou sem insuficiência renal e/ou cardíaca, necrose fibrinoide de arteríolas renais e endarterite obliterante, podendo apresentar evolução clínica rapidamente progressiva e fatal. A elevação da PA na presença de hemorragias retinianas e exsudatos ao fundo de olho, mas sem papiledema, é denominada hipertensão acelerada. Atualmente, os termos “maligna” e “acelerada” são considerados intercambiáveis, sendo o termo hipertensão acelerada/maligna mais usado para definir essa EH que, apesar de menos frequente, representa uma forma devastadora de elevação aguda da PA.^{747,772,773} Seu prognóstico mostra-se quase sempre fatal, se não for reconhecida ou não tratada adequadamente, com uma mortalidade de cerca de 80% em dois anos, principalmente em decorrência de IC e DRC.^{774,775} O tratamento eficaz da hipertensão maligna melhorou consideravelmente a sobrevida, mas ainda cursa com alto índice de complicações.⁷⁷⁶ O modo mais racional de manuseá-la é preveni-la, instituindo-se tratamento precoce e eficiente para a hipertensão. Indivíduos com hipertensão grave que apresentem HVE importante e insuficiência renal devem ser acompanhados como previamente portadores de hipertensão acelerada/maligna.

Os pacientes devem ser internados para controle intensivo da PA com fármacos vasodilatadores de ação imediata, como NPS, que promove controle rápido da PA e torna os indivíduos mais responsáveis à terapêutica anti-hipertensiva clássica.^{164,732} Durante o controle agudo, deve-se instituir anti-

hipertensivos de uso oral, incluindo diuréticos, bloqueadores do sistema renina-angiotensina, BB, vasodilatadores de ação direta (hidralazina), agonistas adrenérgicos centrais (clonidina e metildopa) e BCC, quando necessário o uso de vários fármacos.^{747,774} O uso de BB é melhor indicado nos casos de congestão pulmonar, devido à disfunção diastólica decorrente de grave HVE. A redução da PA deve ser gradual, mantendo-se níveis de PAD não inferiores a 100 mmHg nos primeiros dias de tratamento. Pode ocorrer deterioração inicial da função renal com elevação de creatinina, devido ao mecanismo de autorregulação do fluxo renal estar desviado para níveis muito superiores aos dos hipertensos leves ou dos normotensos. Assim, deve-se aguardar um período de readaptação para o retorno da creatinina aos valores basais. Às vezes, o tratamento dialítico pode ser necessário na fase mais aguda. O tratamento anti-hipertensivo dessa condição modificou a sobrevida de forma impactante (GR: IIa; NE: B).

13.7.8. Hipertensão com Múltiplos Danos aos Órgãos-alvo

A hipertensão com múltiplos danos aos órgãos-alvo (MDO), conhecida em inglês como MOD (*hypertension with multi organ damage*), é definida pela presença concomitante de envolvimento de três dos quatro sistemas a seguir:⁷⁷⁷

- Renal (rápida deterioração da função renal ou proteinúria);
- Cardíaco (HVE importante ou disfunção sistólica, ou anormalidades da repolarização ventricular, ou aumento de troponina);
- Neurológico (AVE ou encefalopatia hipertensiva);
- Hematológico (hemólise microangiopática).

A definição da hipertensão MDO (na presença de acometimento de múltiplos órgãos-alvo) dispensa a presença de lesões fundoscópicas graus III ou IV de Keith-Wagener, que podem ocorrer tardiamente.^{778,779} Ao comparar a hipertensão MDO com a hipertensão acelerada-maligna, observa-se que apresentam patogenia, significado clínico e prognóstico análogos, o que implica manejo clínico semelhante (GR: IIa; NE: B).^{777,780}

Mensagens principais

Crise hipertensiva: elevação aguda da pressão arterial (PA) sistólica ≥ 180 mm Hg e/ou PA diastólica ≥ 120 mmHg, que pode resultar ou não em lesões de órgãos-alvo (LOA), que é dividida em urgência hipertensiva (elevação da PA sem LOA e sem risco de morte iminente. Isso permite a redução da PA em 24 a 48 h) e emergência hipertensiva (elevação da PA com LOA aguda ou em progressão e risco imediato de morte; requer redução rápida e gradual da PA em minutos a horas, com medicamentos intravenosos).

A emergência hipertensiva pode se manifestar como um evento cardiovascular, cerebrovascular, renal e com envolvimento de múltiplos órgãos ou também na forma de pré-eclâmpsia com sinal de gravidade/eclâmpsia.

A elevação da PA sem LOA aguda e progressiva afasta EH.

Hipertensão arterial mal controlada por falta de adesão, hipertensão de difícil controle, urgência hipertensiva e pseudocrise hipertensiva são situações comuns de elevação da PA sem LOA aguda ou progressiva.

A gravidade da condição clínica não é determinada pelo nível absoluto da PA, e, sim, pela magnitude e tempo de sua elevação. A definição numérica serve como um parâmetro, mas não deve ser usada como critério diagnóstico absoluto.

Quadro 13.1 – Classificação das emergências hipertensivas

EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS
Cerebrovasculares • Encefalopatia hipertensiva • Acidente vascular encefálico isquêmico • Acidente vascular encefálico hemorrágico • Hemorragia subaracnóidea Cardiocirculatórias • Dissecção aguda de aorta • Edema agudo de pulmão com insuficiência ventricular esquerda • Síndromes coronarianas agudas Renais/comprometimento de múltiplos órgãos • Hipertensão acelerada/maligna • Hipertensão MDO
• Crises adrenérgicas graves • Crise do feocromocitoma • Dose excessiva de drogas ilícitas (cocaína, crack, LSD)
• Hipertensão na gestação • Eclâmpsia • Pré-eclâmpsia com sinais de gravidade • Síndrome "HELLP" • Hipertensão grave em final de gestação

MDO: múltiplos danos aos órgãos-alvo. HELPP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets. Adaptado de Malachias et al., 2016;¹⁶⁴ Bortolotto et al., 2018;⁷³³ Martion & Ribeiro, 2015;⁷³⁴ Whelton et al., 2018;⁵ Cremesp, 2004;⁷⁴⁶ Williams et al., 2018;³⁷ Ma et al., 2020.⁷⁷⁸

Quadro 13.2 – Diagnóstico, prognóstico e conduta nas urgências e emergências hipertensivas

Urgência	Emergência
Nível pressórico elevado acentuado	Nível pressórico elevado acentuado
Sem LOA aguda e progressiva	Com LOA aguda e progressiva
Combinação medicamentosa oral	Fármaco parenteral
Sem risco iminente de morte	Com risco iminente de morte
Acompanhamento ambulatorial precoce (7 dias)	Internação preferencial em UTI

LOA: lesão em órgãos-alvo; UTI: unidade de tratamento intensivo.

Quadro 13.3 – Investigação clínico-complementar de acordo com as lesões de órgãos-alvo das emergências hipertensivas

Principais lesões nas EH	Sintomas	Exame físico	Investigação complementar a critério clínico
Cardiovasculares	- Dor ou desconforto no tórax, abdome ou dorso; - Dispneia; fadiga; tosse.	- FC, ritmo, alteração de pulso, galope, estase jugular, congestão pulmonar, abdominal e periférica; - Sopros cardíacos e vasculares; - Palpação de pulsos nos quatro membros.	- ECG, saturação de O₂, radiografia de tórax, marcadores de necrose miocárdica, BNP, desidrogenase láctica; - Ecocardiograma; - Angiotomografia, TC de tórax e RNM de tórax.
Neurológicas	- Tontura; cefaleia; - Visão, audição ou fala alterada	- Nível de consciência ou coma; agitação, delírio ou confusão; convulsão; déficits focais; rigidez de nuca.	- TC crânio; - RNM crânio.
Renais	- Alteração no volume e na frequência miccional.	- Edema ou desidratação; - Alterações no aspecto da urina (hematúria); - Massas e sopros abdominais.	- Urina I; creatinina; ureia; Na⁺; K⁺; cloro; gasometria.
Fundo de olho		- Papiledema; hemorragias; exsudatos. - Alterações nos vasos como espasmos, cruzamentos arteriovenosos patológicos, espessamento na parede arterial e aspecto em fio de prata ou cobre.	
Exames complementares mínimos	- ECG, radiografia de tórax, marcadores de necrose miocárdica, hemograma com plaquetas, creatinina, urina I e potássio.		

EH: emergência hipertensiva; FC: frequência cardíaca; ECG: eletrocardiograma; BNP: peptídeo natriurético atrial; TC: tomografia computadorizada; RNM: ressonância nuclear magnética. Adaptado de Malachias et al., 2016;¹⁶⁴ Bortolotto et al., 2018;⁷³³ Martion & Ribeiro, 2015;⁷³⁴ Whelton et al., 2018;⁵ Vilela-Martin et al., 2020.⁷⁴⁷

Quadro 13.4 – Medicamentos usados por via parenteral para o tratamento das emergências hipertensivas

Fármacos	Modo de administração e dosagem	Início	Duração	Indicações	Eventos adversos e precauções
Nitroprussiato de Sódio (vasodilatador arterial e venoso estimula a formação de GMPc)	Infusão contínua 0,25-10 mg/kg/min IV	Imediato	1-2 min	Maioria das emergências hipertensivas	Intoxicação por cianeto, hipotensão grave, náuseas, vômitos. Cuidado na insuficiência renal e hepática e pressão intracraniana alta. Proteger da luz.
Nitroglicerina (vasodilatador arterial e venoso)	Infusão contínua IV 5-15mg/h	2-5 min	3-5 min	Insuficiência coronariana, Insuficiência ventricular esquerda com EAP	Cefaleia, taquicardia reflexa, taquifilaxia, <i>flushing</i> , meta-hemoglobinemia
Metoprolol (bloqueador beta-adrenérgico seletivo)	5 mg IV (repetir 10/10 min, se necessário até 20 mg)	5-10 min	3-4 h	Insuficiência coronariana Dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS)	Bradicardia, BAV avançado, insuficiência cardíaca, broncoespasmo
Esmolol (bloqueador beta-adrenérgico seletivo de ação ultrarrápida)	Ataque: 500µg/kg Infusão intermitente IV 25-50 µg/kg/min ↑ 25 µg/kg/min cada 10-20min. Máximo 300 µg/kg/min	1-2 min	1-20 min	Dissecção Aguda de Aorta (em combinação com NPS) Hipertensão pós-operatória grave	Náuseas, vômitos, BAV 1o grau, broncoespasmo, hipotensão
* Fentolamina (bloqueador α-adrenérgico)	Infusão contínua IV: 1-5mg. Máximo 15mg	1-2 min	3-5 min	Excesso de catecolaminas	Taquicardia reflexa, <i>flushing</i> , tontura, náuseas, vômitos
* Trimetafan (bloqueador ganglionar do SNS e SNPS)	Infusão contínua IV: 0,5-1,0 mg/min. ↑ 0,5mg/min até o máximo de 15mg/min	1-5 min	10 min	Excesso de catecolaminas Dissecção aguda de aorta	Taquifilaxia
Hidralazina (vasodilatador de ação direta)	10-20 mg IV ou 10-40 mg IM 6/6 h	10-30 min	3-12 h	Eclâmpsia	Taquicardia, cefaleia, vômitos. Piora da angina e do infarto. Cuidado com pressão intracraniana elevada
Diazóxido (vasodilatador da musculatura lisa arteriolar)	Infusão IV 10-15min 1-3 mg/kg Máximo 150 mg	1-10 min	3-18 h	Encefalopatia hipertensiva	Retenção de sódio, água, hiperglicemia e hiperuricemia
* Fenoldopam (agonista seletivo dopaminérgico)	Infusão contínua IV 0,1-1,6 µg/kg/min	5-10 min	10-15 min	Insuficiência renal aguda	Cefaleia, náuseas, rubor
* Nicardipina (bloqueador dos canais de cálcio)	Infusão contínua IV 5-15mg/h	5-10 min	1-4 h	Acidente vascular encefálico Encefalopatia hipertensiva Insuficiência ventricular esquerda com EAP	Taquicardia reflexa, flebite evitar em pacientes com insuficiência cardíaca ou isquemia miocárdica
* Labetalol (bloqueador alfa/beta-adrenérgico)	Ataque: 20-80mg 10-10min IV Infusão contínua IV 2mg/min (máximo 300mg/24h)	5-10 min.	2-6 h	Acidente vascular encefálico Dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS)	Náuseas, vômitos, BAV, broncoespasmo, hipotensão ortostática
Enalaprilato (inibidor da ECA)	Infusão intermitente IV 5,0 mg 6/6h até 20 mg	15 min.	4-6 h	Insuficiência ventricular esquerda com EAP	Hipotensão, insuficiência renal, gestação
Furosemida (diurético de alça)	20-60 mg IV (repetir após 30 min)	2-5 min	30-90 min.	Insuficiência ventricular esquerda com EAP Situações de hipervolemia como DRC, GNDA	Hipopotassemia

* Não disponíveis no Brasil. NPS = nitroprussiato de sódio; IV = intravenoso; EAP = edema agudo de pulmão; BAV = bloqueio atrioventricular; SNS = sistema nervoso simpático; SNPS = sistema nervoso parassimpático; ECA = enzima de conversão da angiotensina; DRC = doença renal crônica; GNDA = glomerulonefrite difusa aguda. Adaptado de Malachias et al., 2016;¹⁶⁴ Bortolotto et al., 2018;⁷³³ Martion & Ribeiro, 2015;⁷³⁴ Whelton et al., 2018;⁵ Vilela-Martin et al., 2020.⁷⁴⁷

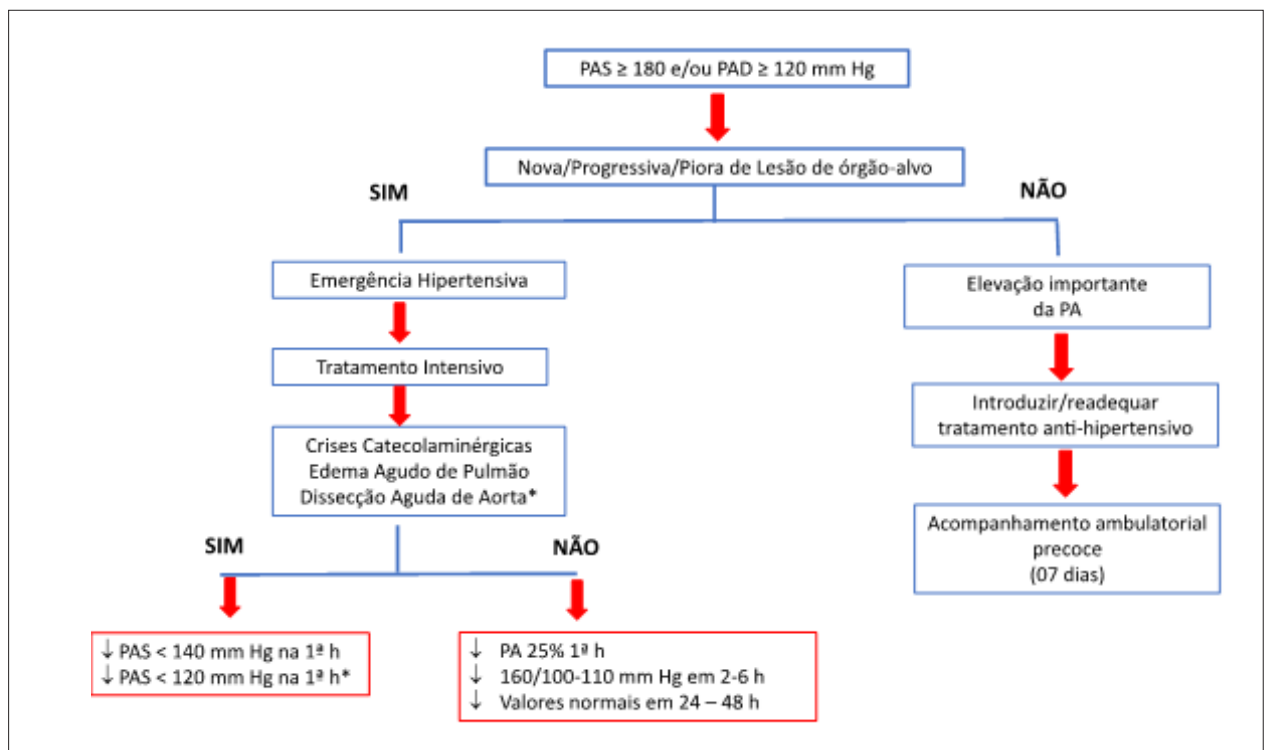


Figura 13.1. – Fluxograma de atendimento da crise hipertensiva.
Adaptada de Whelton et al., 2018.⁵

14. Hipertensão Arterial no Idoso

14.1. Introdução

A Organização das Nações Unidas (ONU) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) consideram idoso todo indivíduo com 60 anos ou mais. Nos países de alta renda, onde a expectativa de vida é mais alta, o limite foi aumentado para 65 anos.⁷⁸¹ Existe uma faixa etária especial chamada de “muito idosos”, composta por aqueles com idade igual ou superior a 80 anos que representam o grupo de maior crescimento percentual populacional.⁷⁸²

A prevalência de multimorbidade aumenta com a idade, de forma que mais de 2/3 dos muito idosos têm duas ou mais doenças crônicas.^{783,784} Em estudo de base nacional da população idosa (ELSI-BRASIL), mais de 60% tinham múltiplas doenças crônicas; e a hipertensão arterial (HA) foi a segunda mais prevalente, ficando atrás apenas da dor lombar crônica.⁷⁸⁵ Esses pacientes geralmente recebem múltiplos fármacos em esquemas terapêuticos de difícil gerenciamento que aumentam o custo e o risco de interações medicamentosas.

Existe relação direta e linear da pressão arterial (PA) com a idade, sendo a prevalência de HA de aproximadamente 7% na população de 18 a 39 anos, chegando a mais de 60% na faixa etária acima de 65 anos. O estudo de Framingham demonstrou que quase 2/3 dos homens e 3/4 das mulheres apresentam HA aos 70 anos.^{786,787}

Embora estudos epidemiológicos tenham sugerido maior sobrevida em pessoas com 80 anos ou mais que apresentem

níveis mais altos de PA, isso pode ser causado, em parte, pelo fato daqueles com PA baixa terem maior multimorbidade e fragilidade e, portanto, menor probabilidade de sobreviver. Na população geriátrica, a HA é o principal fator de risco (FR) modificável para morbidade e mortalidade cardiovascular,⁷⁸⁶ mesmo nas idades mais avançadas. É fundamental ressaltar que a HA é FR modificável para declínio cognitivo, demência e perda de funcionalidade.^{787,788}

Na avaliação de sobrevida média em idosos, não se deve usar a expectativa de vida “ao nascer”, mas, sim, a expectativa de vida “em vida”. Dessa forma, as expectativas de vida ao alcançar 80 anos, em 2018, foram de 10,4 anos para mulheres e 8,6 para homens, tempo mais que suficiente para obter os benefícios com o tratamento da HA.

14.2. Mecanismos Fisiopatológicos

A pressão arterial diastólica (PAD) aumenta até cerca de 50 anos, estabiliza-se dos 50 aos 60 anos e diminui posteriormente, enquanto a pressão arterial sistólica (PAS) tende a aumentar durante toda a vida. Assim, a pressão de pulso (PP = PAS – PAD), um indicador hemodinâmico útil de rigidez vascular arterial, aumenta com a idade. Essas alterações são consistentes com a noção de que, em pessoas mais jovens, a PA é determinada em grande parte pela resistência vascular periférica (RVP), enquanto em indivíduos mais velhos se mostra determinada pela rigidez dos grandes vasos arteriais centrais.⁷⁸⁹⁻⁷⁹¹

O espessamento da parede arterial e a disfunção endotelial observadas durante o envelhecimento são acompanhadas de aumento na rigidez e redução na complacência vasculares, atribuídas a uma série de fatores, como maior sensibilidade ao sal, estresse hemodinâmico crônico, fragmentação e desalinhamento das fibras de elastina, com substituição por fibras colágenas, o que facilita a deposição de íons cálcio.⁷⁹²

O enrijecimento aórtico, em decorrência do envelhecimento vascular, aumenta as velocidades de propagação da onda de pulso arterial (VOP) em direção à circulação periférica (centrífuga) e das ondas reflexas que retornam ao coração (centrípeta). A superposição dessas duas ondas na fase protomesossistólica causa o aumento da PAS e o alargamento da PP observadas nos idosos.⁷⁹³

Atualmente, considera-se a medida da VOP carotídeo-femoral padrão-ouro para avaliar a rigidez arterial dos vasos centrais. Idosos com velocidades menores que 7,6 m/s, na ausência de comorbidades, são considerados portadores de boa saúde vascular e corresponderam, em amostra isolada, menos de 4% da população de indivíduos com mais de 60 anos.^{794,795} Em determinada área urbana no Brasil, os valores da VOP encontrados em idosos, ajustados para a PA, idade e gênero, foram em média de 9,1 m/s para normotensos e de 9,4 m/s para os hipertensos não controlados.⁷⁹⁶ Por outro lado, em muito idosos, a amplificação da PP pode ser melhor preditora de eventos e de mortalidade que a VOP.⁷⁹⁷

14.3. Diagnóstico e Decisão Terapêutica

A investigação da HA nos idosos pode ser dificultada pela presença de múltiplas comorbidades e polifarmácia. As orientações do Capítulo 3 referentes à medida da PA e aos exames físico e laboratorial devem ser seguidas também para essa faixa etária. No entanto, a investigação de causas secundárias de HA deve ser conduzida com cuidado, avaliando-se os riscos e os benefícios de cada procedimento (ver Capítulo 15).⁷⁹⁸

A avaliação clínica dos pacientes idosos e, especialmente, dos muito idosos difere da tradicional. Primeiramente, o médico deve reconhecer que a consulta exigirá um tempo maior, devido a vários fatores, como: complexidade das múltiplas condições associadas, lentidão física e cognitiva do paciente e presença de familiares e cuidadores, com os quais o médico deverá discutir pontos inerentes às condições clínicas e terapêuticas propostas.⁷⁹⁹ Os muito frágeis podem necessitar de consultas adicionais, devido à exaustão do paciente.⁸⁰⁰

Em face da maior variabilidade pressórica e de algumas peculiaridades, a medida da PA pode resultar em valores inexatos. Os principais fatores que interferem na medida da PA em idosos são: 1. hiato auscultatório; 2. pseudo-hipertensão; e 3. variações posturais e pós-prandiais.⁸⁰¹ (ver Capítulo 3)

A monitorização da PA fora do consultório, ambulatorial (MAPA) ou residencial (MRPA), é cada vez mais valorizada e indicada no diagnóstico da HAS no idoso.^{180,186} A automedida da PA, apesar das limitações, também deve ser considerada (ver Capítulo 3).

O tratamento e o controle pressórico adequados da HA em idosos e muito idosos têm benefícios inequívocos, com redução expressiva de AVE, IAM, IC e mortalidade,^{87,509,572,802,803} além da prevenção do declínio cognitivo e, provavelmente,

de demência.^{103,804-806} Por outro lado, os níveis exatos de PA considerados para tratamento nos idosos, assim como as metas com o tratamento, têm sido foco de debates,¹⁸⁰ com divergências entre diferentes diretrizes.^{5,37,807} Todas, porém, assim como esta diretriz, consideram fundamental a avaliação individualizada. Recomenda-se que, até mesmo acima da idade cronológica, convém ponderar condição funcional, cognição, grau de fragilidade, expectativas do paciente, comorbidades, lesão de órgãos-alvo e risco CV global, polifarmácia e tolerabilidade ao tratamento. Os valores pressóricos recomendados em idosos, tanto para o início de tratamento quanto para as metas a serem obtidas estão descritos no Quadro 14.1.

14.4. Tratamento

A estratégia terapêutica no idoso, especialmente naqueles com mais de 80-85 anos, não pode ser única (Quadro 14.2). Por isso, mais importante que a idade, deve-se considerar: a presença de comorbidades, a autonomia, o *status* funcional e o grau de fragilidade para planejar o tratamento (GR: I; NE: C). Tal estratificação é capaz de prever melhor as possíveis complicações, no curto e no longo prazos, em diferentes comorbidades.^{808,809} Nenhuma intervenção terapêutica deve ser negada ou retirada apenas com base na idade (GR: I; NE: C).

14.4.1. Tratamento Não Medicamentoso

Todas as medidas de mudanças de estilo de vida (MEV) que se aplicam ao indivíduo jovem (ver capítulo 8) são válidas para o idoso (GR: I; NE: B), porém convém um cuidado maior e considerar o real benefício – e potencial risco – de cada uma. Os idosos são mais sal-sensíveis, sendo a restrição salina mais eficaz nessa faixa etária.⁴²⁰ O estudo TONE mostrou que, para cada 80 mmol de sódio (=2,0 g de sal) de diminuição de consumo de sal por dia, houve a redução de 4,3 mmHg na PAS e de 2,0 mmHg na PAD. Quando ocorreu queda simultânea de peso, o efeito de redução da PA foi potencializado.⁸¹⁰ A diminuição excessiva da ingestão de sal pode induzir hiponatremia e perda de apetite, levando a desnutrição. As dietas ricas em potássio devem ser incentivadas,⁸¹¹ porém convém ter maior cautela com o risco de hipercalemia, devido à presença frequente de doença renal crônica (DRC) e do uso de fármacos que reduzem a excreção de potássio.

Exercícios físicos, aeróbicos e resistidos são fundamentais nos idosos e devem ser orientados.⁵² Em idosos, especialmente nos frágeis ou sarcopênicos, a redução do peso sem exercício físico e do consumo adequado de proteínas pode reduzir a massa muscular e piorar a funcionalidade.

O tabagismo e o uso de consumo inadequado de álcool ainda têm certa prevalência na idade avançada e devem ser abordados. Do mesmo modo, todos os medicamentos em uso pelo paciente devem ser revisados, pois alguns deles podem elevar a pressão.

Na indicação de MEV, o médico deve levar em consideração a presença e o grau de fragilidade, a capacidade funcional e demais aspectos clínicos e sociais do paciente. O acompanhamento por equipe multidisciplinar (ver Capítulo 7) e o envolvimento de seus familiares/cuidadores são ainda mais importantes nos pacientes idosos.

14.4.2. Tratamento Farmacológico

Na escolha do(s) anti-hipertensivo(s) para idosos, devem-se considerar elevada prevalência de comorbidades, contraindicações específicas, prováveis interações medicamentosas e custo, bem como a disponibilidade do fármaco e a experiência clínica com o mesmo (GR: I; NE: C). É prudente iniciar com monoterapia ou combinação em doses baixas e, se necessário, realizar aumento ou combinação gradual de anti-hipertensivos, com intervalo mínimo de duas semanas (GR: I; NE: C).

No Capítulo 9, estão descritos os detalhes sobre quando dar preferência ou evitar determinados anti-hipertensivos e sobre suas combinações. Destacamos aqui as peculiaridades para o idoso.

O anti-hipertensivo inicial pode ser um diurético tiazídico (ou similar), um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) ou um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor AT_1 da angiotensina II (BRA). As quatro classes têm um grande número de estudos clínicos e são referência em diretrizes de idosos.⁸⁰⁷⁻⁸⁰⁹ As indicações e cuidados no monitoramento são, em geral, semelhantes aos adultos (ver Capítulo 9).

Os betabloqueadores (BB) não devem ser utilizados como monoterapia inicial em idosos,⁸⁰⁹ exceto na presença de algumas comorbidades, em que podem ter, inclusive, indicação obrigatória, como insuficiência cardíaca (IC) ou insuficiência coronariana aguda (GR: I; NE: A).^{812,813} Pacientes com asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mas com indicação clínica para o uso de BB, devem ser tratados com BB cardioseletivo de forma cuidadosa e após compensação respiratória, não devendo ser privados dos benefícios do medicamento.⁸¹⁴ Quando usados em combinação com fármacos inibidores da acetilcolinesterase, comumente utilizados na doença de Alzheimer, podem induzir bradicardia severa.⁸¹⁵

Outras classes de anti-hipertensivos (medicamentos de ação central, antagonistas da aldosterona e vasodilatadores diretos), bem como outras modalidades de tratamento invasivo no sistema simpático, devem ser vistas como exceção e não habituais para o tratamento do idoso (GR: III; NE: C) (ver Capítulo 9).

O risco de quedas em idosos pode aumentar nas primeiras semanas de tratamento com o uso dos DIU e, no primeiro dia, com as demais classes. A longo prazo, o uso de anti-hipertensivos pode até mesmo ter um efeito protetor.^{816,817}

14.5. Situações Especiais

Existe certa divergência de resultados entre estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados (ECR). Isso se deve, principalmente, ao fato de os idosos frágeis e multimórbidos estarem pouco representados nos ECR e pelo alto risco de vieses nos estudos observacionais e não randomizados, nos quais a melhor sobrevida naqueles com PA elevada pode ser explicada porque estes apresentam melhor reserva orgânica.⁸¹⁸⁻⁸²²

14.5.1. Status Funcional e Fragilidade: Avaliação e Implicações

Em idosos e, especialmente nos muito idosos, deve-se ter atenção especial ao *status* funcional e à fragilidade. A Avaliação Geriátrica Ampla (AGA), utilizando escalas e testes de forma sistematizada, possibilita identificar com precisão a condição do global do idoso e montar estratégias para a abordagem terapêutica.^{823,824} Apesar de ser a forma ideal de avaliação, pode ser necessária a presença de um geriatra ou um gerontólogo. Na assistência cotidiana do hipertenso idoso, o clínico deve realizar a avaliação da funcionalidade e da capacidade para a execução das atividades de vida diária.^{825,826}

Recomenda-se o uso rotineiro do teste funcional da velocidade de marcha (VM) por ser facilmente aplicado na rotina de atendimento e por ter demonstrado clara discriminação prognóstica de sobrevida.^{827,828} São considerados como frágeis ou em risco de fragilidade aqueles com VM < 0,8 m/s (ou incapacidade de caminhar 6 metros em menos de 8 segundos), devendo-se aprofundar a investigação.^{820,829} Para complementação, sugere-se utilizar a “Escala Clínica de Fragilidade” já traduzida e validada para o Brasil,⁸³⁰ a partir da *Clinical Frailty Scale* do Canadá, amplamente testada e utilizada, por sua simplicidade, sua confiabilidade e sua visão global do paciente, além de determinar o prognóstico.^{827,828,831,832}

A fragilidade está associada a maior risco de HA, doença subclínica, eventos CV e mortalidade.^{821,833-835} O controle adequado da HA pode influenciar a trajetória da fragilidade. Por outro lado, graus avançados de fragilidade estão associados a menores valores de PA, menor índice de massa corporal (IMC), menor massa muscular, pior cognição e maior mortalidade.^{335,836}

Aqueles funcionalmente ativos, independentes e sem comorbidades graves apresentam reserva orgânica e sobrevida média suficientes para obter os maiores benefícios de tratamento anti-hipertensivo e devem, desde que bem toleradas, ter metas pressóricas semelhantes aos idosos mais jovens (GR: I; NE: B).^{335,805,825,831} No outro extremo, aqueles com perda funcional importante, sarcopenia, fragilidade ou demência avançada e incapacidade para as atividades de autocuidado, todo o tratamento deve ser reavaliado e as metas, pressóricas revistas.^{821,825,831,837} O objetivo primordial é o de melhora de sintomas e de qualidade de vida. Os idosos mais frágeis foram sistematicamente excluídos dos diversos estudos clínicos, sendo, portanto, fundamentais estudos clínicos específicos para tal população.^{307,821}

Entre esses extremos, estão os idosos em situação funcional intermediária, com múltiplas comorbidades não CV, que podem gerar grandes desafios para a decisão terapêutica. Neles, uma avaliação mais aprofundada pode ser fundamental para definir o real risco/benefício e a individualização das várias estratégias terapêuticas.^{307,825,831,838,839}

14.5.2. Declínio Cognitivo e Demência

Além de bem estabelecida como principal causa de AVE, a HA também foi implicada como fator patogênico no comprometimento cognitivo, tanto de origem vascular quanto da doença de Alzheimer, que são as principais causas de demência no idoso, de forma mais marcante a longo prazo.⁸⁴⁰⁻⁸⁴²

Em vários estudos epidemiológicos, o uso de anti-hipertensivos esteve associado a menor declínio cognitivo e demência, especialmente no longo prazo.⁸⁴³ Os ECR mostraram redução de lesão de substância branca e do declínio cognitivo com tratamento da HA, sendo o tratamento intensivo ainda mais eficiente.^{5,37,844} A redução de quadros demenciais ainda não foi claramente comprovada por ECR. Isso pode ocorrer porque nos ECR a cognição não era o desfecho primário, pela falta de uniformidade na definição de demência e nos testes utilizados, assim como pela curta duração dos estudos.^{806,845}

14.5.3. Polifarmácia e Adesão

A polifarmácia, definida pelo uso regular de cinco ou mais medicações, é mais frequente quanto maior a idade.⁸⁴⁶ Está associada a maior chance de eventos adversos (EA), interações farmacológicas e piora na adesão ao tratamento.⁸⁴⁵

A falta de adesão ao tratamento farmacológico mostra-se um problema frequente nos idosos e uma das principais causas do controle inadequado da PA. Alguns determinantes da má adesão à terapêutica instituída são a baixa compreensão da doença, a polifarmácia, as inúmeras tomadas diárias e os efeitos colaterais.⁸⁴⁷ Nesse sentido, recomendamos, especialmente nos idosos sob polifarmácia, a revisão periódica de cada um dos fármacos em uso, a avaliação de EA⁸⁴⁸ e que o tratamento anti-hipertensivo apresente o menor número possível de comprimidos ao dia, com a utilização de anti-hipertensivos em combinações fixas de dose única diária, além da ênfase às medidas não farmacológicas (GR: I; NE: A) (ver Capítulo 17).

14.5.4. Desintensificação e Desprescrição

Em diferentes situações clínicas, pode ser necessária a diminuição gradativa da dose ou até a suspensão de anti-hipertensivos, como: na hipotensão sintomática; em reações adversas; na PAS abaixo da meta de forma persistente detectada dentro ou fora do consultório;⁸²²⁻⁸²⁴ na alteração da meta pressórica para valores menos rígidos (lembrando

que a PA tende diminuir na idade muito avançada, resultante da diminuição progressiva da reserva orgânica e maior fragilidade); e nos cuidados paliativos no fim de vida.⁸³⁷

Um ponto-chave no tratamento da HA em idosos e, especialmente, em muito idosos, é o monitoramento criterioso dos EA e da tolerabilidade, com atenção aos sinais e sintomas atípicos. A descontinuação de anti-hipertensivos parece ser segura a curto prazo, porém sem benefícios demonstrados na cognição ou na funcionalidade para atividades de vida diária (AVD).^{838,849,850}

14.5.5. Hipotensão Ortostática e Pós-prandial

Devido à rigidez arterial, as variações de volume interferem de forma significativa no controle da HA. Os idosos têm menor resposta dos barorreceptores à hipotensão; por isso, são mais propensos a hipotensão ortostática (HO) e a hipotensão pós-prandial (HPP). Associa-se a isso maior frequência de doenças neurodegenerativas.⁸⁵¹ Em torno de 20% dos idosos apresentam HO e aproximadamente 30% dos idosos institucionalizados têm hipotensão após as refeições.^{852,853} Em razão disso, os idosos devem ser cuidadosamente monitorados para HO e HPP (GR: I; NE: B).

Em ECR, o controle da HA mostrou a diminuição de eventos CV sem aumento do risco de HO ou quedas com lesão.⁸⁵⁴⁻⁸⁵⁶ A HA mal controlada e determinados anti-hipertensivos, como os alfabloqueadores, podem provocar ou piorar a HO. A melhor opção para seu controle é o uso de medidas não medicamentosas como hidratação adequada, dieta normossódica, mudança lenta de decúbito, elevação da cabeça e uso de meias elásticas.⁸⁵³

Nos casos de hipotensão pós-prandial, o idoso deve evitar refeições copiosas e grande consumo de carboidratos e de álcool. Também não deve realizar exercícios após as refeições. Além disso, a prescrição farmacológica deve ser revisada, reduzindo-se ao máximo a polifarmácia e tendo atenção especial a medicamentos que possam estar contribuindo para a HO ou a HPP, como DIU, simpatolíticos, nitratos e antidepressivos tricíclicos.

Mensagens principais

A prevalência de HA aumenta progressivamente com a idade, assim como de outros FR, elevando acentuadamente o risco CV entre os idosos.

Deve-se ter atenção às peculiaridades na medida da pressão para o diagnóstico correto, sendo que a avaliação da PA fora do consultório (AMPA, MRPA, MAPA) é fundamental no idoso, pelo maior risco no caso de tratamento inadequado.

Os status funcional e cognitivo devem ser avaliados. A decisão terapêutica e a meta de PA devem se basear mais na condição funcional e na sobrevida do que na idade cronológica.

O tratamento reduz o risco CV e de declínio cognitivo. As comorbidades, que se apresentam em maior frequência no idoso, devem nortear os fármacos de escolha ou a ser evitados.

Um atenção especial deve ser direcionada à rede de suporte familiar, à presença de polifarmácia, à adesão e ao maior risco de HO.

Quadro 14.1 – Recomendações para o tratamento da hipertensão em idosos

Condição global ¹	PAS de consultório		PAD de consultório	
	Limiar de tratamento	Meta pressórica ^{4,5}	Limiar de tratamento	Meta ⁸
Hígidos ²	≥140 (I, A)	130-139 (I, A) ⁶	≥90	70-79
Idosos frágeis ³	≥160 (I, C)	140-149 (I, C) ⁷	≥90	70-79

1: mais importante a condição funcional que a idade cronológica; 2: incluindo fragilidade leve; 3: fragilidade moderada a severa; 4: incluindo idosos com comorbidades: DM, DAC, DRC, ACV/EIT (não se refere à fase aguda); 5: avaliar ativamente a tolerabilidade, inclusive possíveis sintomas atípicos; 6: a meta mais rígida (125-135 mmHg) pode ser obtida em casos selecionados, especialmente em idosos motivados, < 80 anos, apresentando ótima tolerabilidade ao tratamento; 7: limites mais elevados em caso de sobrevida limitada e ausência de sintomas. Redução da PA deve ser gradual; 8: PAD = evitar < 65-70 mmHg em portadores de DAC clinicamente manifesta. Obs.: o monitoramento fora do consultório (MAPA/MRPA) deve ser realizado às mudanças de terapia ou anualmente devido à maior variabilidade da PA com envelhecimento, maior risco de hipotensão ortostática e menor tolerabilidade ao tratamento inadequado da hipertensão do avental branco e mascarada.

Quadro 14.2 – Desafios no tratamento da HAS no idoso.

A maioria dos idosos é de hipertensos, com alta prevalência de HSI.

Os desafios não se restringem à idade, mas principalmente às condições funcional, social, nutricional e mental.

A sobrevida está mais relacionada com o status funcional global que a idade per se.

O diagnóstico da HA no idoso requer o conhecimento de suas peculiaridades e o uso frequente de monitorização fora do consultório.

As dificuldades terapêuticas estão ligadas a adesão, presença ou não de polifarmácia, hipotensão ortostática e comorbidades, como incontinência urinária e fadiga, entre outros, comuns nos idosos.

A avaliação clínica deve incluir testes funcionais, como a velocidade de marcha e a Escala de Fragilidade Clínica.

O tratamento previne eventos CV, morte e declínio cognitivo, mesmo em idades avançadas.

As MEV funcionam, mas exigem um cuidado maior.

DIU, BCC, IECA/BRA devem ser usados em monoterapia ou em combinação, como terapia inicial; BB, quando houver indicação formal.

A perda de peso e de reserva orgânica nas idades avançadas pode estar associada à diminuição gradativa da PA e implicar a desintensificação do tratamento.

Em idosos em cuidados paliativos por doenças avançadas ou fragilidade severa, o objetivo principal do tratamento é o controle de sintomas.

BB: betabloqueadores; BC: bloqueadores dos canais de cálcio; BRA: bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II; CV: cardiovasculares; DIU: diuréticos; HA: hipertensão arterial; HSI: hipertensão sistólica isolada; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; MEV: mudanças de estilo de vida.

15. Hipertensão Arterial Secundária

15.1. Introdução

A hipertensão arterial secundária é a forma de hipertensão arterial (HA) decorrente de uma causa identificável, que pode ser tratada com uma intervenção específica, a qual determina a cura ou a melhora do controle pressórico. A real prevalência de HA secundária é desconhecida, mas se estima entre 10 e 20%,⁸⁵⁷ podendo ser maior ou menor, conforme a população avaliada (especialmente idade), os recursos diagnósticos disponíveis e a experiência do médico responsável. Deve ser investigada diante de indícios (história clínica, exame físico ou exames de rotina) que levem à sua suspeita clínica²⁵⁸⁻⁸⁶⁰ (Quadro 15.1).

As principais causas de hipertensão arterial secundária, que serão exploradas neste capítulo estão demonstradas na Figura 15.1. A investigação diagnóstica pode ser direcionada pela idade do paciente e pelo tipo de indício Quadro 15.2. Os portadores de HA secundária estão sob maior risco CV e renal e apresentam maior impacto nos órgãos-alvo, devido a níveis mais elevados e sustentados de PA, bem como por ativação de mecanismos hormonais e moleculares.^{859,861}

15.2. Causas Não Endócrinas

15.2.1. Doença Renal Crônica (DRC)

Define-se DRC por sua causa e por anormalidades de função ou morfologia persistentes por mais de três meses, com implicações para a saúde. Caracteriza-se por ritmo de filtração glomerular estimado (RFG-e) < 60 mL/min. ou alterações no exame de urina, especialmente albuminúria (30 mg/24 h ou razão albuminúria/creatininúria 30 mg/g), e/ou na morfologia renal (GR:I; NE: C).⁸⁶² A classificação e o prognóstico da DRC dão-se pelo RFG-e e pelos valores de albuminúria (capítulo 4). A HA é causa e consequência de DRC e aumenta progressivamente de acordo com o declínio da função renal, atingindo 90% dos pacientes em estágio 5 (GR: I; NE: A).^{863,864}

Os pacientes hipertensos devem dosar a creatinina sérica, acompanhada do cálculo do RFG-e (GR: I; NE: B) e realizar um exame de urina (GR: I; NE: C) para o rastreamento de DRC.⁸⁵⁹ A ultrassonografia renal, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância nuclear magnética (RNM) podem ser necessárias. Reserva-se a biópsia renal quando há, além da HA, declínio rápido do RFG-e ou presença de hematuria glomerular e/ou proteinúria/albuminúria.⁸⁶⁵ A HA acelera a progressão da DRC, e a redução da PA atenua sua evolução.^{863,864} As metas de tratamento e a terapêutica indicada para o controle da PA em pacientes com DRC estão descritas nos Capítulos 6 a 9.

15.2.2. Hipertensão Renovascular (HARV)

A HARV é causa comum e potencialmente reversível de HA secundária, devido a uma estenose parcial ou total, uni ou bilateral da artéria renal (EAR) ou de seus ramos, desencadeando e mantendo isquemia renal significativa. Isso geralmente ocorre com obstruções superiores a 70%.¹⁶⁴ Sua prevalência e sua etiologia variam conforme a idade

e o nível pressórico. Em adultos jovens, especialmente do sexo feminino, a HARV é mais frequentemente causada por displasia fibromuscular (DFM). Em idosos, a causa mais comum consiste em aterosclerose, geralmente acompanhada por aterosclerose periférica e/ou coronariana.⁸⁶⁶ Os indicadores clínicos de HARV são apresentados no Quadro 15.3.

Em pacientes com potenciais sinais de HARV, recomenda-se considerar testes diagnósticos em pacientes com menos morbidades nos quais esteja indicado o tratamento de revascularização.^{867,868} As manifestações clínicas da doença renovascular são heterogêneas. Muitas lesões evoluem com repercussão hemodinâmica mínima e são silenciosas, até progredirem para níveis críticos associados a ativação de mecanismos fisiopatológicos hipertensivos e de isquemia renal. Os procedimentos de revascularização são indicados para os portadores de DFM e para os portadores de etiologia aterosclerótica que não conseguem controlar a PA ou tenham perda progressiva da função renal ou descompensação clínica cardiológica (edema agudo de pulmão, insuficiência cardíaca e angina refratária).⁸⁶⁹ Uma investigação custo-efetiva sugere a seleção apropriada do candidato e exames de avaliação anatômica e funcional da estenose.⁸⁶⁶

O padrão-ouro ainda é a arteriografia renal convencional, porém ela se mostra invasiva e não deve ser utilizada como procedimento inicial (GR: I; NE: B). A angiografia por RNM por subtração digital ou método BOLD (GR: II; NE: B) ou a TC espiral têm igual acurácia e maior sensibilidade e especificidade que a ultrassonografia (GR: I; NE: B). A US com Doppler renal é o método não invasivo recomendado para o rastreamento com sensibilidade e especificidade estimadas respectivamente em 75% e 90%.^{267,869-871}

Os objetivos do tratamento da HARV são a redução da morbidade e da mortalidade associadas à elevação da PA e a proteção da circulação e da função dos rins. Estudos clínicos randomizados⁸⁷² e metanálise⁸⁷³ demonstraram^{874,875} que o tratamento medicamentoso é igual ao da revascularização, com taxas similares de controle da PA e mortalidade cardiovascular.

Recomenda-se a utilização de fármacos que bloqueiam o SRAA para reduzir a hiperfiltração no rim contralateral e a proteinúria na HARV unilateral com monitorização adequada do potássio e da creatinina. A eficácia da otimização farmacológica é importante elemento para a decisão sobre a indicação de procedimento invasivo.⁸⁷⁴ A HARV aterosclerótica demanda mudança do estilo de vida, cessação do tabagismo, controle glicêmico e prescrição de estatinas e antiagregantes, a menos que contraindicados.^{874,876}

Se a meta pressórica não puder ser alcançada e/ou outras condições clínicas estiverem associadas, como HAR ou HARf, disfunção renal progressiva, episódios de EAP, o procedimento invasivo pode ser recomendado, com a devida concordância do paciente. O real benefício do tratamento invasivo é controverso, e ensaios clínicos são necessários para identificar a população específica que se beneficiaria com este tipo de tratamento.^{877,878} As recomendações para diagnóstico de doença renovascular são apresentadas no Quadro 15.4.

15.3. Displasia Fibromuscular

A displasia fibromuscular (DFM) é uma doença idiopática, segmentar, estenosante, não aterosclerótica e não inflamatória da musculatura das artérias pequenas e médias. Tais lesões podem ser sintomáticas ou clinicamente silenciosas, hemodinamicamente significativas ou não. Aproximadamente 80 a 90% dos pacientes acometidos são do sexo feminino. O primeiro consenso internacional⁸⁷⁹ recomenda uma classificação angiográfica em DFM focal e multifocal. O Doppler de artérias renais é o exame preconizado de rastreamento. Os demais exames de imagem coincidem com aqueles utilizados para a HARV de origem aterosclerótica: TC espiral, se RFG-e > 60 mL/min ou RNM, se RFG-e > 30 mL/min.⁸⁷⁹ A angiografia das artérias renais é o padrão-ouro para a identificação da lesão na artéria renal. Recomenda-se mensuração do gradiente translesional para a determinação do significado hemodinâmico da estenose, sobretudo nas lesões multifocais. A identificação de outros segmentos vasculares acometidos pela doença e a pesquisa de aneurismas e dissecções são recomendáveis⁸⁸⁰ (Figura 15.2).

A angioplastia isolada é o procedimento indicado; e a utilização do *stent*, para os casos de complicações (dissecção ou ruptura arterial). Na ausência de contraindicação, a terapia contínua antiplaquetária com ácido acetilsalicílico na posologia de 75 a 100 mg/dia está indicada para a prevenção de complicações trombóticas, podendo por um período curto de quatro a seis semanas ser utilizada terapia antiplaquetária dupla.⁸⁸¹ Recomenda-se a realização do Doppler de artérias renais após 30 dias da angioplastia, repetindo a cada seis meses durante os primeiros dois anos e, depois, anualmente para detectar reestenose.⁸⁷⁹ Todos os pacientes devem ser seguidos de rotina, a rigor, anualmente por avaliação clínica e de imagem.

15.3.1. Coarctação da Aorta

A coarctação da aorta é uma alteração congênita que leva a constrição da aorta geralmente justaductal, proximal ao canal arterial ou ao ligamento. Costuma ser subdiagnosticada, com apresentação clínica variada, desde sintomas precoces ao nascimento (crítica) até assintomática na fase adulta,⁸⁸² que depende da localização e da severidade da coarctação, bem como da presença frequente de outras doenças cardíacas congênicas que modificam seu prognóstico.⁸⁸³ A definição de coarctação significativa requer gradiente de pressão pré e pós-coarctação > 20 mmHg. A suspeita clínica baseia-se em sintomas (HA resistente ou refratária, epistaxes, cefaleia, fraqueza nas pernas aos esforços, manifestações de IC, angina, dissecção da aorta ou hemorragia cerebral) e no exame físico (presença de HA em membros superiores [MMSS] com PAS pelo menos 10 mmHg maior na artéria braquial com relação à artéria poplíteia; ausência ou diminuição dos pulsos em membros inferiores [MMII]; sopro sistólico interescapular e no tórax).¹⁶⁴ O diagnóstico é feito por meio de exames de imagem: radiografia do tórax (aorta torácica com dilatações pré e pós-estenose, corrosão de costelas); ecocardiograma, principal exame de rastreio (protuberância posterior, istmo expandido, arco aórtico transversal e jato contínuo de alta velocidade no local da coarctação); e angiografia por

TC ou RNM⁸⁸⁴ quando a janela acústica for inadequada. A RNM é considerada o padrão-ouro para a avaliação e o seguimento pós-intervenção e, em adultos jovens, dispensa a realização da angiografia invasiva no pré-operatório, que está indicada quando as imagens de outros métodos não conseguem visualizar a coarctação, e em indivíduos mais velhos que podem ter DAC. O tratamento intervencionista inclui: angioplastia, implante de endoprótese vascular ou cirurgia aberta (hipoplasia do arco aórtico e/ou necessidade de ressecção da coarctação). A mortalidade operatória é muito baixa e o prognóstico mostra-se relativamente bom, embora pacientes portadores de coarctação da aorta tenham uma maior e mais precoce incidência de doenças CV que a população geral, devendo fazer acompanhamento contínuo.⁸⁸⁵ A resposta da PA ao tratamento intervencionista depende da duração da HA antes da cirurgia e da idade do paciente.⁸⁸⁶ Embora muitos reduzam a PA após o procedimento invasivo, uma grande proporção desenvolve HA exercício induzida. Os medicamentos anti-hipertensivos de escolha tanto para o período pré-operatório quanto para a PA residual após a cirurgia são os betabloqueadores (BB) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou o bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II (BRA).^{885,887} Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) devem ser utilizados com cuidado no pré-operatório para não ocorrer diminuição importante de fluxo sanguíneo distal à coarctação desencadeando lesão renal aguda.^{885,887}

15.3.2. Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

15.3.2.1. Conceito e Epidemiologia

A AOS é uma condição clínica caracterizada pelo colapso intermitente das vias aéreas superiores durante o sono, acarretando obstruções totais (apneias) e parciais (hipopneias).⁸⁸⁸ As pausas respiratórias levam a maior esforço respiratório e geram redução da pressão intratorácica que aumentam a pressão transmural do ventrículo esquerdo, as quedas cíclicas da saturação de oxigênio (hipóxia intermitente), a hipercapnia (usualmente discreta) e a fragmentação do sono.⁸⁸⁹ Entre os mecanismos envolvidos com a HA, podemos citar a ativação do sistema nervoso simpático, a inflamação sistêmica, o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e a disfunção endotelial, entre outras.⁸⁸⁹

Classicamente, dividimos a gravidade da AOS pela soma dos eventos de apneia e hipopneia (o chamado índice de apneia e hipopneia, IAH) determinados pelo exame objetivo do sono: IAH < 5 eventos/h: sem AOS; IAH 5-14,9 eventos/h: AOS leve; IAH 15-29,9 eventos/h: AOS moderada; e IAH ≥ 30 eventos/h: AOS importante (ou grave). A prevalência da AOS é alta na população geral e depende dos critérios diagnósticos adotados. Em adultos, acomete cerca de 9,6% das mulheres e 24,8% dos homens.⁸⁹⁰ Nos pacientes com HA em geral, estima-se que 56% tenham algum grau de AOS.⁸⁹¹⁻⁸⁹⁴ Em hipertensos resistentes, a prevalência revela-se > 60% e é, provavelmente, a causa mais comumente associada à HA secundária,⁸⁹⁵ não significando que ela seja a causa isolada na maioria dos casos. Embora tenhamos evidências

de que pacientes com AOS normotensos evoluem com maior incidência de HA independente de outros fatores de risco,^{896,897} na prática clínica a AOS frequentemente surge em um indivíduo previamente hipertenso. No entanto, isso não minimiza a importância da AOS: existem evidências de que a associação da AOS e HA está relacionada com a maior frequência de lesão de órgãos-alvo do que pacientes hipertensos sem AOS.^{895,896}

15.3.2.2. Apresentação Clínica e Triagem da AOS no Contexto da HA

Na população geral, alguns fatores predisponentes, sintomas clínicos e sinais devem ser avaliados durante o exame do paciente e podem reforçar a suspeita diagnóstica de AOS⁸⁸⁸ (Quadro 15.5). A prevalência de AOS é duas a três vezes maior nos homens que nas mulheres, mas também comum entre as mulheres, sobretudo após a menopausa.

No entanto, muitos desses sintomas e sinais podem ser menos destacados na HA. Por exemplo, a sonolência diurna muitas vezes não está presente na HA, especialmente nos pacientes com HA resistente.⁸⁹⁹ Os questionários para triar a AOS população geral não apresentam um bom desempenho, sobretudo nos pacientes com HA resistente.⁹⁰⁰⁻⁹⁰³ É importante mencionar que alguns achados no padrão da PA podem ajudar na triagem de pacientes com AOS. Dados recentes sugerem que as alterações do padrão de descenso noturno, especialmente a forma ascensão da PA (média da PA no sono mais alta do que na vigília), aumentam a chance para a presença da AOS em cerca de três a quatro vezes.⁹⁰⁴

15.3.2.3. Impacto do Tratamento da AOS sobre a PA

O tratamento considerado de escolha para AOS, especialmente nos casos moderados a grave, é o uso de um aparelho gerador de pressão positiva contínua na via aérea, o CPAP (derivado do inglês *continuous positive airway pressure*).⁸⁸⁸ Outros tratamentos da AOS como o avanço mandibular, os exercícios orofaríngeos, a terapia posicional e as cirurgias são boas opções para casos menos graves e selecionados.⁹⁰⁵

Em linhas gerais, o impacto do tratamento da AOS sobre a PA é modesto (em torno de 2 a 3 mmHg).⁹⁰⁶ Esses resultados são parcialmente justificados por alguns fatores: 1) muitos estudos e metanálises misturaram pacientes normotensos, hipertensos controlados e hipertensos não controlados;⁹⁰⁶ e 2) a adesão nem sempre adequada ao uso do CPAP.⁹⁰⁶ Estudos randomizados mostraram que o impacto do tratamento da AOS sobre a PA é maior em pacientes com HAR (em torno de 5 mmHg em média), mas, em geral, não levam ao controle pressórico desses pacientes.⁹⁰⁷⁻⁹⁰⁹ Um estudo mostrou que a presença de alteração do descenso noturno foi um preditor de melhor resposta do CPAP na redução da PA em pacientes com AOS.⁹¹⁰ Outro achado ainda pouco compreendido é que indivíduos com sonolência excessiva apresentam uma maior redução da PA.⁹¹¹ A Quadro 15.6 detalha algumas características preditoras de melhor resposta pressórica com o CPAP.⁹¹¹

15.3.2.4. Tratamento Anti-hipertensivo em Pacientes Hipertensos com AOS

Até o momento, não há evidências conclusivas de que haja alguma classe de anti-hipertensivos preferencial para pacientes hipertensos com AOS.⁹⁰⁵ Alguns pontos sobre este tópico merecem destaque:

1. O efeito de anti-hipertensivos, em geral, parece ser mais eficaz do que o CPAP na redução da PA, mas a associação de CPAP mais anti-hipertensivo tem alguns benefícios adicionais – particularmente na PA noturna;⁹¹²
2. O tratamento farmacológico da HA, embora mais eficaz do que o CPAP isoladamente, não melhora na maioria das vezes a gravidade da AOS e os sintomas com ela relacionados. Mesmo o efeito de alguns diuréticos e da restrição de sal sobre a gravidade da AOS (motivada pela teoria do deslocamento rostral de fluidos à noite favorecendo o colapso das vias aéreas superiores)⁹¹³ tem resultado muito modesto na severidade da AOS.^{914,915}

15.4. Causas Endócrinas

15.4.1. Hiperaldosteronismo Primário (HP)

A HA acompanhada de supressão da atividade da renina plasmática (ARP) e aumento da excreção de aldosterona caracteriza a síndrome de aldosteronismo primário.⁹¹⁶ O HP era considerado uma forma rara de HA secundária (1%) e, na atualidade, pode estar presente em 22% dos pacientes com HAR.^{917,918} Gordon et al. observaram que a incidência de HP na população de hipertensos primários está entre 5 a 15%, provavelmente cerca de 12%.⁹¹⁹ A hiperplasia adrenal cortical bilateral é a causa mais frequente de HP (50-60%), enquanto os adenomas produtores de aldosterona (APA) são responsáveis por 40% dos casos de HP.⁹²⁰ O carcinoma adrenal cortical produtor de aldosterona e a hiperplasia adrenal cortical unilateral são causas mais raras de HP.

Os principais testes confirmatórios para HP são apresentados no Quadro 15.7.⁹²⁰⁻⁹²⁴ O fluxograma de investigação diagnóstica é apresentado na Figura 15.3.

O exame de imagem de melhor acurácia é a TC de cortes finos, e a RM não mostra vantagens. O cateterismo de veias adrenais com coleta sanguínea simultânea de aldosterona e cortisol tem por objetivo identificar a origem da secreção de aldosterona, sendo considerado o exame de maior acurácia na diferenciação dos diferentes subtipos de HP. Está indicado nos pacientes com adrenais normais ou com alterações bilaterais na TC.

Além disso, o cateterismo de veias adrenais está indicado nos pacientes com nódulos adrenais pequenos (<1,5 cm) e idade de diagnóstico da HA superior a 40 anos, devido à possibilidade de tratar-se de um adenoma não funcionante.⁹²⁰⁻⁹²⁴ Trata-se de método invasivo e dependente de experiência do radiologista. O tratamento preferencial em APA é a adrenalectomia unilateral, preferencialmente laparoscópica, a menos que contraindicada.

Em HP por hiperplasia, o tratamento é realizado com antagonistas mineralocorticoides (espironolactona 50 a 400 mg/dia).⁹²⁰⁻⁹²⁴ O alvo principal do tratamento medicamentoso

deve ser o desbloqueio da renina (além do controle pressórico e da correção da hipcalemia), a fim de reduzir a incidência cumulativa de eventos cardiovasculares.⁹²⁵

15.4.2. Feocromocitoma

Os feocromocitomas (FEO) são tumores de células cromafins do eixo simpático-adrenomedular secretores de catecolaminas.⁹²⁶ De 10% a 15% são extradrenais (paragangliomas); 10%, bilaterais; e 15-20%, malignos (podendo variar de 2 a 50%, conforme o defeito genético).⁹²⁷ A incidência de feocromocitoma e paraganglioma é de cerca de 0,6 casos por 100.000 pessoas-ano.

Os sintomas são a tríade clássica de cefaleia, sudorese profusa e palpitações com HAR/HARf ou paroxística (50%; picos hipertensivos alternados com momentos de PA normal). A concomitância da tríade clássica com crise hipertensiva tem sensibilidade de 89% e especificidade de 67% para o diagnóstico.⁹²⁶

O diagnóstico de feocromocitoma ou paraganglioma requer a comprovação do excesso de liberação de catecolaminas e a documentação anatômica do tumor. O diagnóstico laboratorial baseia-se na dosagem dos metabólitos de catecolaminas no sangue e na urina. A elevação das metanefrinas plasmáticas livres (metanefrina e normetanefrina) tem sensibilidade de 97% e especificidade de 93%⁹²⁶ (GR: I; NE: A), mas, devido a seu maior custo, indica-se metanefrina urinária isolada ou associada às catecolaminas urinárias (epinefrina, norepinefrina e dopamina). Embora menos sensível, os valores aumentados (> 2 vezes o limite superior da normalidade) das catecolaminas urinárias indicam alta probabilidade diagnóstica.²⁴² A dosagem de metanefrinas urinárias tem sensibilidade superior às catecolaminas urinárias e ao ácido vanilmandélico para o diagnóstico de FEO e paragangliomas (recomendação não graduada).⁹²⁸

As situações clínicas de estresse agudo (doença aguda, sepse, IAM, IC descompensada) e o uso de antidepressivos tricíclicos, agentes antipsicóticos e levodopa, entre outros, podem cursar com o aumento das catecolaminas (normalmente < 2x o limite superior da normalidade). Tais fármacos devem ser suspensos 2 semanas antes das dosagens para evitar resultados falso-positivos. Os métodos de imagem para a localização são TC, preferencialmente (GR: 2; NE: B), ou RNM (FEO apresenta hipersinal em T2), com sensibilidade de 89% e 98% respectivamente, para tumores adrenais.⁹²⁹ A RM é superior na identificação de paragangliomas ou doença metastática linfonodal (GR: I; NE: B). A cintilografia de corpo inteiro com 123I-MIBG ou 68Ga DOTATE-PET-CT é muito eficaz em localizar FEO e paragangliomas, doença metastática ou múltiplos tumores cromafins (GR: IIa; NE: C).^{930,931}

O tratamento preferencial é cirúrgico, minimamente invasivo (GR: I; NE: B), devendo-se fazer preparo pré-operatório com alfa-1-bloqueadores (doxazosina ou prazosina) e hidratação adequada com o aumento da ingestão oral de sódio por, pelo menos, duas semanas antes da cirurgia.⁹³² O tratamento medicamentoso crônico inclui alfa-1-bloqueadores, BB (apenas após início de alfa-1-bloqueadores, quando houver taquicardia sintomática), BCC, IECA e agonistas de ação central.⁹³² A crise hipertensiva

paroxística do FEO é uma emergência e deve ser tratada com nitroprussiato de sódio ou fentolamina injetável e reposição volêmica, se necessária.⁹²⁶

A remoção total e precoce da neoplasia proporciona, em geral, remissão total dos sintomas e cura da HA, além de prevenir a doença metastática.^{927,929} Em FEO malignos, com metástases não passíveis de ressecção, indica-se terapia sistêmica com MIBG-131. A quimioterapia citotóxica está indicada na progressão de doença após uma dose cumulativa elevada de MIBG-131 ou na doença metastática que não capta MIBG. O ácido zoledrônico está indicado para reduzir a dor e o risco de fratura na doença óssea metastática.^{927,929} O acompanhamento clínico, bioquímico e radiológico dos pacientes é essencial para a detecção de recorrências ou metástases na forma maligna e de outro tumor nas síndromes familiares.²⁴²

15.4.3. Hipotireoidismo

Na maior parte das vezes, o quadro clínico do hipotireoidismo é inespecífico, com fadiga, sonolência e ganho de peso (discreto na maioria dos casos). Os pacientes com hipotireoidismo apresentam níveis baixos de tiroxina (T4) livre e elevação do hormônio tireotrófico (TSH), que são exames de rastreamento (GR: IIa; NE: B).⁹³³ No hipotireoidismo subclínico, o T4 livre está normal e o TSH, elevado. No hipotireoidismo, existe um risco maior de HA diastólica.⁹³⁴ O hipotireoidismo aumenta a resistência vascular e o volume extracelular, mas a elevação na PA costuma ser discreta (<150/100 mmHg).

15.4.4. Hipertireoidismo

O hipertireoidismo eleva o débito cardíaco em consequência do aumento do consumo periférico de oxigênio e do aumento da contratilidade cardíaca.⁹³⁵ A HA sistólica é comum, mas a prevalência da HA depende da gravidade do hipertireoidismo. Ocorre fibrilação atrial em 10-20% dos pacientes com hipertireoidismo, sendo mais comum acima dos 60 anos de idade.⁹³⁶ O quadro clínico é mais proeminente na doença de Graves (palpitação, perda de peso, exoftalmia, bócio, tremores de extremidades, pele quente e intolerância ao calor, entre outros sintomas) ou adenoma tóxico, enquanto pode ser mais oligossintomático em indivíduos idosos com bócio multinodular tóxico. O diagnóstico baseia-se na dosagem da tiroxina (T4) livre e do hormônio tireotrófico (TSH) (GR: IIa; NE: B). Tipicamente, o T4L está elevado com o TSH suprimido.⁹³⁷ No hipertireoidismo subclínico, o T4 livre está normal e o TSH suprimido. A presença do anticorpo antirreceptor de TSH é diagnóstico da doença de Graves, mas pode estar ausente em aproximadamente 10% dos casos.

15.4.5. Hiperparatireoidismo Primário

A frequência de HA em pacientes com hiperparatireoidismo primário varia de 10 a 60%.⁹³⁸ A maioria dos pacientes com hiperparatireoidismo primário é composta por assintomáticos, enquanto o restante pode apresentar poliúria e polidipsia, osteoporose, constipação, litíase renal e HA. Os mecanismos envolvidos na HA não estão definidos, não havendo uma correlação direta entre níveis de PTH e calcemia com a gravidade da HA. A HA no hiperparatireoidismo primário

agrava-se com o comprometimento da função renal pela hipercalcemia. A investigação laboratorial é feita pela dosagem de calcemia (cálcio total e/ou iônico), fósforo, PTH e cálcio total em urina de 24h.⁹³⁹ É importante dosar e repor vitamina D (principalmente se < 20 ng/dL) para excluir hiperparatireoidismo secundário a deficiência de vitamina D do hiperparatireoidismo primário normocalcêmico.

15.4.6. Síndrome de Cushing

A síndrome de Cushing iatrogênica (pelo uso de corticoide exógeno) é relativamente comum, ao contrário da síndrome de Cushing endógena que se mostra rara. Entre as causas endógenas, a doença de Cushing (adenoma hipofisário produtor de ACTH) é responsável por 85% dos casos, enquanto 15% dos casos são causados por tumores ou hiperplasia adrenal (causas ACTH independentes). A HA ocorre em 75-80% dos pacientes com síndrome de Cushing. Os mecanismos da HA são estímulo pelo cortisol da ação vasopressora das catecolaminas, ação do cortisol nos receptores mineralocorticoides e ativação do SRAA pelo aumento da produção hepática de angiotensinogênio. O diagnóstico laboratorial do hipercortisolismo é feito pela dosagem de cortisol basal (útil para excluir uso exógeno de dexametasona ou betametasona), cortisol salivar a meia-noite e cortisol em urina de 24h, além de teste de depressão com dexametasona 1 mg (tomar dexametasona 1 mg às 23h e dosar o cortisol sérico entre 7-8 h na manhã do dia seguinte). A investigação radiológica deve ser feita com TC de adrenal ou RM de hipófise nos casos de hipercortisolismo ACTH-dependente. Os exames de imagem só devem ser realizados após o diagnóstico clínico e laboratorial de hipercortisolismo. O tratamento do Cushing endógeno depende da etiologia do hipercortisolismo. A conduta pode ser cirúrgica ou medicamentosa.⁹⁴⁰

15.4.7. Obesidade

A distribuição excessiva de gordura visceral é acompanhada de importantes alterações hormonais, inflamatórias e endoteliais.⁹⁴¹ Todos estes mecanismos ativam uma cascata de eventos que liberam citocinas e adipocinas, aumentam a resistência à insulina e determinam a hiperatividade do SRAA e do SNS, causando retenção de sódio e água, com consequente HA e aumento do risco CV e renal. Inúmeros estudos demonstraram uma estreita associação entre o aumento da PA e o ganho de peso. A estratégia de redução de peso (ver Capítulo 8) é uma recomendação fundamental para a diminuição da PA e do risco CV, bem como de doenças associadas, como a AOS.^{942,943}

Do ponto de vista prático, embora haja críticas por desconsiderar raça/etnia, idade, sexo e outros parâmetros, categoriza-se a obesidade, de acordo com o IMC (kg/m²), em classe 1: IMC de 30 a < 35; classe 2: IMC de 35 a < 40; e classe 3: IMC ≥ 40. A medida da circunferência abdominal também pode ajudar no diagnóstico de obesidade central. Estudos complementares como bioimpedância e exames de imagem mais fidedignos e muito caros podem ser realizados, principalmente em estudos clínicos, como *dual-energy x-ray absorptiometry scanning* (DEXA), TC e RNM.⁹⁴⁴⁻⁹⁴⁵

15.4.8. Acromegalia

A acromegalia, esporádica ou familiar, em aproximadamente 98% dos casos, gerada por adenomas hipofisários secretores do hormônio de crescimento (GH). O excesso de GH estimula a secreção hepática de *insulin-like growth factor-I* (IGF-1), que causa a maioria das manifestações clínicas.

São mais comuns entre os 30 e 50 anos e classificam-se como microadenomas (com menos de 1 cm) ou macroadenomas (com 1 cm ou mais). Mais de 70% dos tumores causadores de acromegalia são do segundo tipo. A HA pode ocorrer em aproximadamente 30% dos casos e é de natureza multifatorial, com componente de retenção hidrossalina, efeito direto antinatriurético do GH, hiperatividade do SRAA, do SNS e disfunção endotelial, além de disglucemia, hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e AOS. Outros sintomas podem ser visualizados no Quadro 15.2.⁹⁴⁷

A avaliação laboratorial inicia-se com a dosagem de IGF-1 e GH séricos (GR: I; NE: B). Um valor muito baixo de GH (abaixo de 0,4 ng/mL) exclui o diagnóstico de acromegalia, especialmente se associado a nível sérico de IGF-1 normal. A dosagem de GH após sobrecarga de glicose (75 g) possibilita a demonstração da não supressão da secreção de GH (GR: I; NE: B). A dosagem de IGF-1 e o teste de supressão de GH após sobrecarga de glicose são também empregados para a avaliação de resposta ao tratamento. A RNM de sela túrcica é o melhor exame de imagem para a identificação do tumor e, se contraindicada, pode ser substituída por TC de sela túrcica (GR: IIa; NE: B).⁹⁴⁶⁻⁹⁴⁸ O tratamento da acromegalia pode envolver procedimentos cirúrgicos, radioterapia e terapia medicamentosa com análogos da somatostatina, sendo que a octreotida, a lanreotida e a cabergolina estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).⁹⁴⁹

15.5. Causas Medicamentosas, Hormônios e Substâncias Exógenas

É causa relativamente comum e subestimada de agravamento ou mesmo indução de HA, frequentemente contornável ou reversível. Uma anamnese completa de todos os fármacos, drogas e suplementos em uso deve ser realizada em todo hipertenso.⁸⁵⁹

Os mecanismos hipertensores são bastante diversos, por vezes multifatoriais, como retenção de volume (glicocorticoides, cetoconazol, anticoncepcionais orais, terapia andrógena, anti-inflamatório não esteroide [AINE]), hiperatividade simpática (descongestionantes, anfetaminas, Inibidor da monoamina oxidase [IMAO], antidepressivos, outros medicamentos utilizados em psiquiatria e cocaína, inibidores de calcineurina) e hiperatividade do SRAA (imunossuppressores).⁹⁵⁰ É boa prática clínica informar aos pacientes hipertensos quando os medicamentos associados podem resultar em piora do controle pressórico.⁹⁵¹

A inibição da angiogênese por inibição do fator de crescimento vascular endotelial é uma estratégia antineoplásica em uso em variados contextos oncológicos. Apresenta como comum efeito colateral elevações de pressão arterial, inclusive agudamente.⁹⁵² Os mecanismos envolvidos são ativação do sistema da endotelina, disfunção endotelial e rarefação capilar. Recomenda-se que a pressão arterial esteja abaixo de 140/90 mmHg para iniciar essa forma de tratamento e que seja monitorado o comportamento da pressão arterial durante a terapia.⁹⁵³ (ver Quadro 15.8).

Mensagens principais

Na ausência de sinais clínicos sugestivos de hipertensão secundária em adultos, as indicações para avaliação adicional são hipertensão resistente e início precoce ou tardio de hipertensão arterial e/ou elevação súbita da PA.

As principais causas da hipertensão secundária não endócrina e endócrina, os sinais indicativos e os métodos de rastreamento e diagnóstico são apresentados na Tabela 15.2.

A causa mais comum de hipertensão secundária é o aldosteronismo primário (AP). A razão aldosterona/renina mostra-se o melhor teste inicial para a indicação de avaliação adicional de AP. A HA paroxística com a tríade composta por cefaleia, sudorese e palpitações ocorre no feocromocitoma.

A estenose da artéria renal deve ser investigada quando ocorre o aumento da creatinina $\geq 50\%$ após o uso de IECA ou BRA. A HA grave de início recente ocorre em indivíduos > 55 anos, com sopro abdominal e diferença de tamanho do rim contralateral $> 1,5$ cm. A HA é grave em pacientes com aterosclerose ou edema pulmonar recorrente. Em adultos jovens com HA grave, deve ser pesquisada displasia fibromuscular da artéria renal.

Outras causas de hipertensão secundária requerem métodos, de diagnóstico específico, conhecimento especializado e experiência na interpretação de resultados. O tratamento deve ser orientado por especialistas em centros de referência.

Quadro 15.1 – Indícios de hipertensão arterial secundária

1	Hipertensão estágio 3 antes dos 30 anos ou após os 55 anos
2	Hipertensão resistente ou refratária
3	Utilização de hormônios exógenos, fármacos ou demais substâncias que possam elevar a PA (ver Quadro 15.7)
4	Tríade do feocromocitoma: crises de palpitações, sudorese e cefaleia
5	Indícios de apnéia obstrutiva do sono
6	Fácies típica ou biótipo de doenças que cursam com hipertensão arterial
7	Presença de sopros em territórios arteriais ou massas abdominais
8	Assimetria ou ausência de pulsos em MMII
9	Hipopotassemia espontânea ou severa induzida por diuréticos ($< 3,0$ mEq/L)
10	Exame de urina anormal (hematúria glomerular (dismórfica) ou presença de albuminúria/proteinúria), diminuição do RFG estimado, aumento de creatinina sérica ou alterações de imagem renal

Quadro 15.2 – Principais causas de HA secundária, não endócrinas e endócrinas, sinais indicativos e rastreamento diagnóstico

Achados clínicos	Suspeita diagnóstica	Achados adicionais
Causas não endócrinas		
Edema, anemia, anorexia, fadiga, creatinina e ureia elevados e alterações do sedimento urinário ou nos exames de imagem	Doença renal parenquimatosa	Creatinina e cálculo da RFG-e (I: B), US renal, exame sumário de urina (I: C) para pesquisa de proteinúria/hematuria dismórfica. Razão albuminúria ou proteinúria/creatininúria nos casos indicados (GR: I; NE: B)
HA de aparecimento súbito ou com piora sem causa aparente antes dos 30 anos ou após 55 anos, HAR ou HA refratária ou HAM, sopro abdominal, EAP súbito, alteração da função renal inexplicável ou por medicamentos que bloqueiam o SRAA, assimetria entre o tamanho dos rins > 1,5 cm	Estenose de artéria renal	US com Doppler renal com medida de velocidade de fluxo e índice de resistividade (rastreamento, mas observador dependente) (GR: I; NE: B) e/ou renograma radioisotópico com captoprila (GR: III; NE: C), angiografia por RNM (RFG-e >30 mL/min, por subtração digital ou BOLD) (GR: I; GE: B) ou TC espiral (RFG-e > 60 mL/min (GR: I; NE: B) Padrão-ouro: arteriografia renal convencional (GR: I, NE: A)
Maior frequência em homens ou mulheres pós menopausa, ronco na maioria das noites, fragmentação do sono com pausas ou engasgos, sonolência excessiva diurna, sono não reparador, fadiga, nictúria, cefaleia matinal, SM	Apneia obstrutiva do sono (AOS)	Questionários apresentam baixa precisão para triagem Padrão-ouro: polissonografia ou poligrafia residencial. IAH < 5 eventos/h: sem AOS; IAH 5-14,9 eventos/h: AOS leve; IAH 15-29,9 eventos/h: AOS moderada; IAH ≥30 eventos/h: AOS importantes (ou grave)
Fraqueza em MMII, pulsos em MMII ausentes ou de amplitude diminuída, HA com PAS 10 mmHg > em MMSS com relação aos MMSS, sopro sistólico interescapular e no tórax	Coarctação de aorta	Radiografia de tórax, ecocardiograma para rastreamento Angiografia de tórax por TC ou preferencialmente, RNM aorta (padrão-ouro). Angiografia invasiva, apenas quando necessários dados adicionais
Causas endócrinas		
HAR ou HARf e/ou com hipopotassemia (não obrigatória) e/ou com nódulo adrenal	Hiperaldosteronismo primário (hiperplasia ou adenoma)	Determinações de aldosterona (>15 ng/dL) e atividade/ concentração de renina plasmática; cálculo da relação aldosterona/renina > 30 Testes confirmatórios (ver Quadro 15.7) Exames de imagem: TC com cortes finos ou RNM. Coleta seletiva de aldosterona e cortisol em veias adrenais, para identificar subtipo, quando indicado (GR: I; NE: B)
HA paroxística com a tríade composta por cefaleia, sudorese e palpitações	Feocromocitoma e paragangliomas	Metanefrinas plasmáticas livres e/ou metanefrinas fracionadas urinárias (GR: I, NE: A). TC (GR: IIa, NE: B) (rastreamento), RNM (GR: I; NE: B) e cintilografia (GR: IIa, NE: C) nos casos indicados
Fadiga, ganho de peso, perda de cabelo, HA diastólica, fraqueza muscular, sonolência	Hipotireoidismo	Rastreamento: TSH e T4 livre (GR: I, NE: B)
Intolerância ao calor, perda de peso, taquicardia/palpitações, exoftalmia, hipertermia, reflexos exaltados, tremores, bócio	Hipertireoidismo	Rastreamento: TSH e T4 livre (GR: I; NE: B).
Litíase urinária, osteoporose, depressão, letargia, fraqueza ou espasmos musculares, sede, poliúria, polidipsia, constipação	Hiperparatireoidismo (hiperplasia ou adenoma)	Cálcio total e/ou iônico, fósforo, PTH, calciúria de 24h e dosagem de vitamina D (GR: I; NE: B)
Ganho de peso, diminuição da libido, fadiga, hirsutismo, amenorreia, “fácies em lua cheia”, “giba dorsal”, estrias purpúreas, obesidade central, hipopotassemia	Síndrome de Cushing (hiperplasia, adenoma e excesso de produção de ACTH)	Cortisol basal, cortisol salivar à meia-noite, cortisol urinário livre de 24h e teste de supressão com dexametasona ou betametasona: tomar dexametasona 1 mg às 23-24h e dosar cortisol matinal (7-8h) do dia seguinte. TC, RNM (GR: I; NE: B)
Aumento da gordura central ou generalizada	Obesidade classe 1:	IMC (peso em kg/altura em m ²) e da circunferência abdominal (>102 cm homem e 88 cm mulher)
	IMC de 30 a < 35 kg/m ²	
	Obesidade classe 2:	Exames de imagem: DEXA (padrão-ouro), TC, RNM (estudos clínicos) (GR: I; NE: B)
	IMC de 35 a < 40 kg/m ²	
HA em até 30% dos casos, além de diabetes, HVE e AOS. Outros sintomas: defeitos visuais, paralisia de nervos cranianos, cefaleia, macrognatia, crescimento de pés e mãos, hipertrofia de tecidos moles, macroglossia, complicações musculoesqueléticas	Obesidade classe 3:	Dosagem de IGF-1 (I, B), nível sérico de GH e GH pós sobrecarga oral de glicose (I, B) Localização: RNM de sela túrcica (preferencial) ou TC de sela túrcica
	IMC ≥ 40 kg/m ²	
	Acromegalia	

AOS: apneia obstrutiva do sono; HAR: hipertensão arterial resistente; HAM: hipertensão arterial maligna; RFG-e: ritmo de filtração glomerular estimado; EAP: edema agudo de pulmão; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TC: tomografia computadorizada; RNM: ressonância nuclear magnética; BOLD: blood oxygen level-dependent; DEXA: dual-energy x-ray absorptiometry scanning; IAH: índice de apneia e hipopneia; IMC: índice de massa corporal; ACTH: adrenocorticotropina; TSH: hormônio tireoestimulante; PTH: paratormônio; IGF-1: fator de crescimento insulina-símile tipo 1; GH: hormônio do crescimento; HVE: hipertrofia ventricular esquerda. MMII: membros inferiores; MMSS: membros superiores.

Quadro 15.3 – Indicadores clínicos de hipertensão renovascular

Início de hipertensão arterial antes de 30 anos
Início de hipertensão arterial grave após 55 anos, associada à doença renal crônica e à insuficiência cardíaca congestiva
Hipertensão arterial e sopro abdominal
Hipertensão arterial com piora rápida e persistente em paciente previamente controlado
Hipertensão arterial resistente ou refratária
Crise hipertensiva com lesões em órgãos-alvo (insuficiência renal aguda, insuficiência cardíaca congestiva, encefalopatia hipertensiva, retinopatia hipertensiva grau 3-4)
Piora da função renal após tratamento com bloqueadores do sistema renina angiotensina
Atrofia renal não justificada, assimetria renal ou piora de função renal inexplicada
Edema agudo de pulmão

*Aboyans et al., 2018.867***Quadro 15.4 – Recomendações para diagnóstico de doença renovascular**

Recomendação	GR	NE
Doppler de artérias renais (triagem), tomografia computadorizada espiral, angiografia por ressonância magnética nuclear	I	B
A angiografia por subtração digital ou BOLD pode ser indicada para confirmar o diagnóstico de estenose de artéria renal detectada por outros métodos em paciente com alta probabilidade de doença renovascular	IIB	C
Cintilografia renal, dosagem de renina antes e pós-administração de captopril e dosagem de renina em veia renal não indicados para o screening de estenose de artéria renal	III	C

*Aboyans et al., 2018.867***Quadro 15.5 – Frequência dos principais fatores de risco e de sintomas/sinais clínicos sugestivos da apneia obstrutiva do sono (AOS)**

Características	Medidas
Fatores de risco	Razão de chances (odds ratio)
Sobrepeso vs. eutrófico	2,3-3,4
Obeso vs. eutrófico	4,0-10,5
Sexo masculino vs. feminino	1,7-3,0
Idade (a cada aumento de 10 anos)	1,4-3,2
Período pós-menopausa em mulheres	2,8-4,3
Sintomas clínicos e sinais	Prevalência, %
Sonolência excessiva, fadiga ou sono não reparador	73-90
Relato de ronco na maioria das noites	50-60
Pausas respiratórias e engasgos observadas por outra pessoa	10-15
Noctúria (2 ou mais vezes por noite)	30
Refluxo gastroesofágico durante à noite	50-75
Cefaleia matinal	12-18

*Adaptado de Gottlieb et al., 2020.888***Quadro 15.6 – Preditores de melhor resposta pressórica com o CPAP**

Características clínicas
Pacientes com melhor adesão ao CPAP (usualmente > 4 horas por noite)
Pacientes com sonolência excessiva diurna
Pacientes com hipertensão resistente
Pacientes com alteração do descenso noturno da PA

Quadro 15.7 – Testes confirmatórios para hiperaldosteronismo primário

Teste	Procedimento	Dosagens	Resultado	Desvantagens
Teste da infusão salina	Infusão de 2L de soro fisiológico 0,9% em 4h (iniciar entre às 8 e 9h30). Na posição sentada, apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico de HP.	K+, Aldosterona (A), renina (R) no tempo 0 e após 4h.	Sentado: valores de A > 6,0 a 10 ng/dL ao final do teste são positivos. Valor de corte de maior sensibilidade/especificidade é 6,0 ng/dL. Deitado: valores de A > 6,8 a 10 ng/dL ao final do teste são positivos. Valor de corte de maior sensibilidade / especificidade é 6,8 ng/dL.	Efeitos colaterais: crise hipertensiva, hipervolemia e hipocalemia. Contraindicado em pacientes com HA grave, IC descompensada, insuficiência renal e hipocalemia grave.
Teste da Captoprila	Captoprila 50 mg oral com o paciente permanecendo sentado por 2h.	A, R, K+ e cortisol nos tempos 0, 1h e 2h.	Valor de A > 8,5-13,9 ng/dL ou supressão da A > 30%. Subtrair a queda percentual do cortisol da queda percentual da A.	Efeito colateral: hipotensão Teste seguro, mas com baixa reprodutibilidade. Indicado para pacientes com insuficiência renal.
Teste da fludrocortisona	Fludrocortisona 0,1 mg 6/6h por 4 dias.	Controle de K+ a cada 6h. Dosar A e R às 10h do 5o dia.	Positivo de A > 6 ng/dL com R suprimida.	Efeitos colaterais: Crise hipertensiva, hipervolemia e hipocalemia. Contraindicado em pacientes com HA grave, IC descompensada, insuficiência renal e hipocalemia grave. Considerado padrão-ouro, mas precisa ser realizado sob internação sendo pouco viável na prática clínica.
Teste da furosemida intravenosa	Administrar furosemida 40 mg EV e estimular deambulação por 2h.	Dosar A, R e K+ antes e após 2h de deambulação intermitente.	Positivo se APR <2 ng/mL/h ou Renina <13 uUI/mL.	Efeito colateral: hipocalemia e hipotensão. Vantagem: bem tolerado e de fácil execução, é ideal para os pacientes com contra-indicação a sobrecarga de sódio.

HP: hiperaldosteronismo primário; A: aldosterona; APR: atividade plasmática de renina; R: renina.

Quadro 15.8 – Medicamentos, hormônios, substâncias exógenas ilícitas e lícitas relacionadas com o desenvolvimento ou agravamento de HA

MEDICAMENTOS		MECANISMOS
Imunossupressores (inibidores de calcineurina)	Ciclosporina e tacrolimo	Aumentam síntese de prostaglandinas e diminuem excreção de Na ⁺ , H ₂ O e K ⁺
Anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e analgésicos	Inibidores da ciclooxigenase 1 e 2 Acetaminofeno	Diminuição de prostaglandinas e retenção de Na ⁺ e volume
Simpaticomiméticos	Descongestionantes nasais (efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina)	Estimulam sistema nervoso central
Anorexígenos/sacietógenos	Anfepramona, sibutramina	Aumentam secreção de noradrenalina
Antidepressivos e fármacos de uso psiquiátrico	Tricíclicos, inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), lítio, fluoxetina, selegilina, carbamazepina, clozapina, buspirona, duloxetina, velafaxina e desvenlafaxina	Aumentam secreção de norepinefrina, causando hiperatividade simpática
Antifúngicos	Cetoconazol, anfetomicina B	Retenção de volume
Alcaloides do ergot	Bromocriptina	
Terapia antirretrovirais combinada (TARV)		
Antineoplásicos inibidores do VEGF (vascular endothelial growth factor)	Axitinibe, bevacizumabe, ponatinibe, pazopanibe, regorafenibe, sorafenibe, sunitinibe	Disfunção endotelial e diminuição de óxido nítrico
HORMÔNIOS EXÓGENOS		
Glicocorticoides		Retenção de Na ⁺ e volume
Eritropoetina recombinante humana		Alteração em produção e sensibilidade dos agentes vasopressores endógenos, ação vasopressora direta e remodelamento arterial
Hormônios sexuais (terapia de reposição estrogênica (estrogênios conjugados e estradiol; anticoncepcionais orais)		Estimulam a produção de angiotensinogênio
Hormônio de crescimento (GH)		Multifatorial
SUBSTÂNCIAS EXÓGENAS		
Álcool		Hiperatividade simpática
Anfetaminas		Hiperatividade simpática
Cocaína		Hiperatividade simpática
Suplementos advindos de plantas		
Alcaçuz (<i>liquorice</i>)		
Ginseng		
<i>Ginkgo biloba</i>		

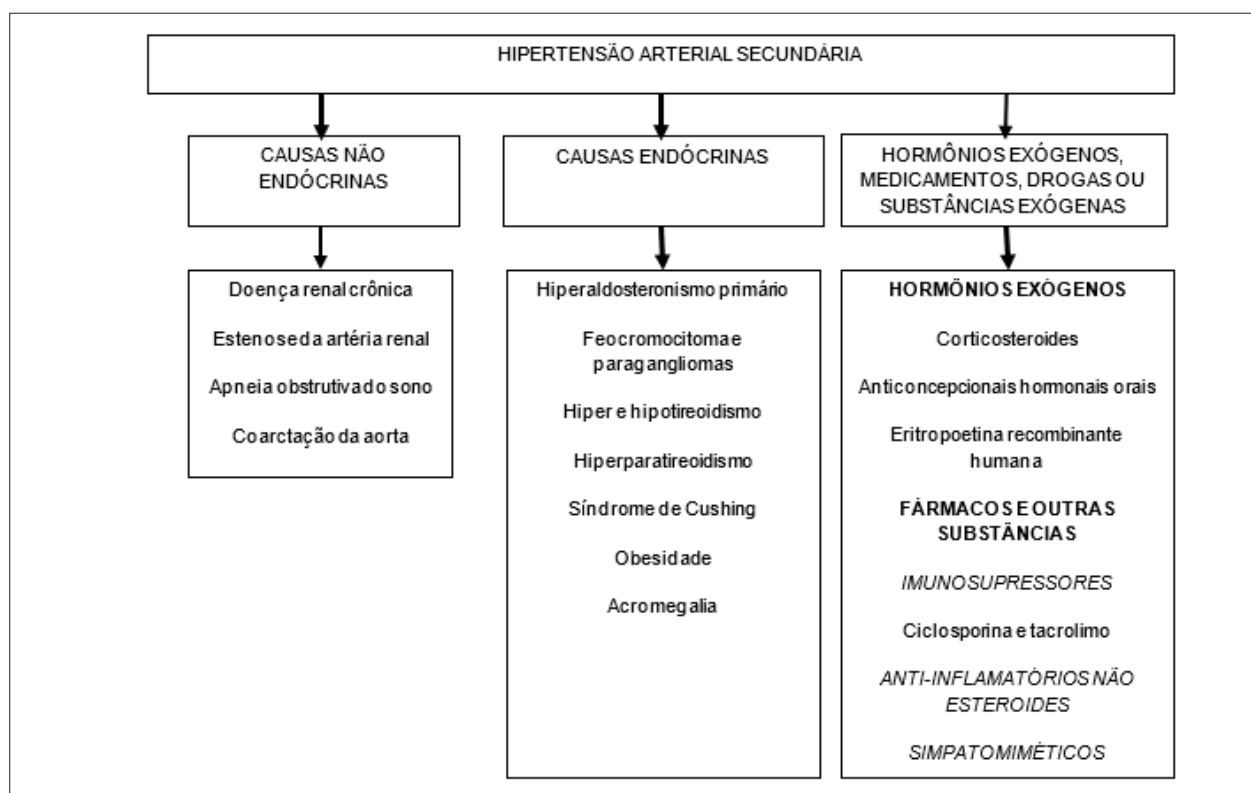


Figura 15.1. – Causas de HA secundária: não endócrinas, endócrinas e por uso de hormônios exógenos ou de medicamentos, drogas e substâncias exógenas.

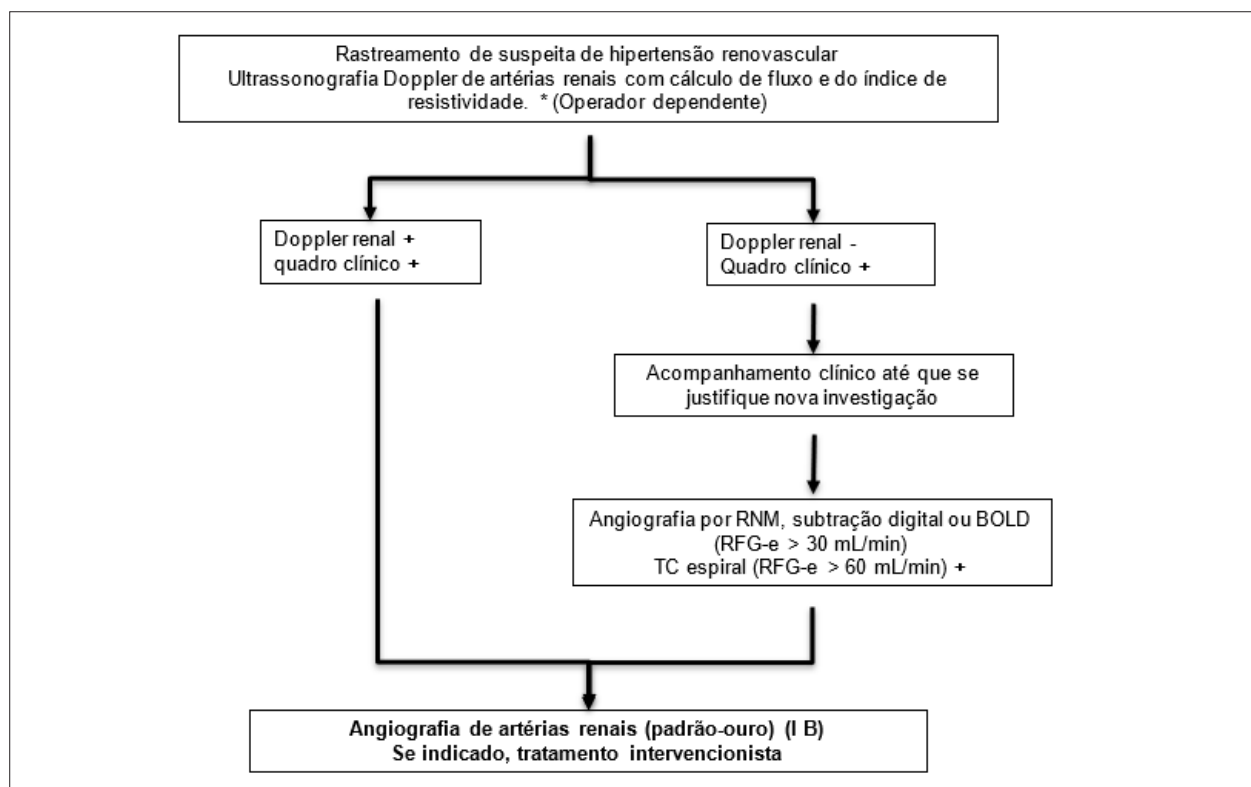


Figura 15.2. – Fluxograma de investigação do paciente com suspeita de estenose de artéria renal.

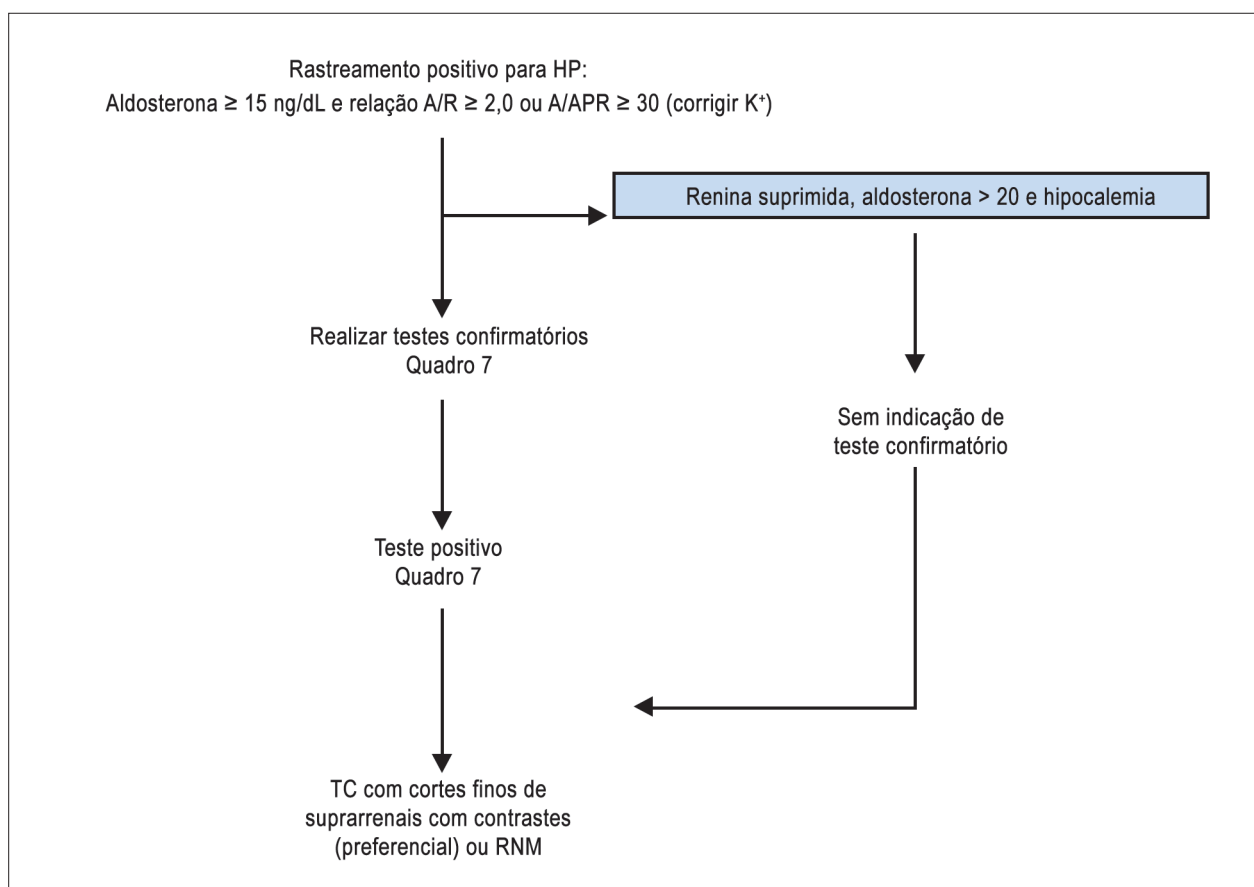


Figura 15.3. – Fluxograma de investigação diagnóstica de hiperaldosteronismo primário.
Adaptado de Vilela & Almeida, 2016.⁹²⁴

16. Hipertensão Arterial Resistente e Refratária

16.1. Definição e Classificação

Define-se hipertensão arterial resistente (HAR) como a PA de consultório que permanece com valores $\geq 140/90$ mmHg, com o uso de três ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas, em doses máximas preconizadas ou toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético tiazídico. Quando o paciente necessita do uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos para alcançar o controle da PA, ele também é considerado um hipertenso resistente, porém controlado (PA < 140/90 mmHg) (Figura 16.1).^{164,504,564,954}

Já a hipertensão refratária (HARf) é definida como um subgrupo de pacientes com HAR verdadeira, que mantém a PA não controlada (PA $\geq 140/90$ mmHg), mesmo estando em uso de cinco ou mais fármacos anti-hipertensivos, incluindo a espironolactona e um diurético de longa ação (Figura 16.1).⁹⁵⁵ Define-se a hipertensão arterial pseudorresistente como a falha no controle da PA relacionada com hipertensão do avental branco, falha na técnica de verificação da PA, inércia terapêutica ou falha na adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico propostos (Figura 16.2).^{164,504,564,954} A identificação dos pacientes com HAR verdadeira impõe, portanto, o afastamento da pseudorresistência e das condições a ela associadas (Figura 16.2), sendo fundamental para estabelecer abordagens específicas.^{164,504,564,954}

16.2. Epidemiologia da Hipertensão Arterial Resistente

Em estudos populacionais, a prevalência de HAR está estimada entre 12 a 15% da população hipertensa.^{164,504,564,954} No Brasil, o estudo multicêntrico ReHOT⁵⁶⁴ encontrou uma prevalência de 11,7% de HAR. A HARf corresponde a 3,6% dos hipertensos resistentes.¹⁶⁴

As principais características clínicas e condições associadas aos portadores de HAR estão destacadas no Quadro 16.1.^{164,504,564,954,956} A piora no prognóstico desses pacientes está associada especialmente aos seguintes fatores: exposição prolongada a níveis pressóricos elevados, danos em órgãos-alvo, excesso de mineralocorticoides (aldosterona) e consumo elevado de sódio.^{164,504,564,954,956}

16.3. Fisiopatologia

Assim como a fisiopatologia da hipertensão arterial primária é multifatorial, na HAR e na HARf múltiplos fatores também estão envolvidos na sua gênese. Isso determina diferentes graus de refratariedade aos fármacos anti-hipertensivos (Figura 16.1).

A HAR depende mais do aumento de volemia do que a HARf, devido à importante persistência de retenção de fluidos, sensibilidade aumentada ao sódio, hiperaldosteronismo e disfunção renal. Além disso, maior expansão de conteúdo plasmático torácico, concentração de aldosterona urinária, discreta supressão da atividade de renina⁹⁵⁷ e elevada relação aldosterona/renina plasmática, assim como altos níveis de peptídeos natriuréticos atrial e cerebral (BNP) são observados nesses indivíduos.⁹⁵⁸⁻⁹⁶⁰ Essa relação entre volume e pressão

elevada é a principal base fisiopatológica demonstrada em vários estudos^{955,957-960} (Figura 16.3) e justifica o uso de diuréticos na terapêutica de pacientes com HAR.⁹⁶¹

Em contraste, os portadores de HARf tem predominantemente hiperatividade do sistema nervoso simpático e maior rigidez vascular.⁹⁶² Valores mais elevados de velocidade de onda de pulso denotando rigidez vascular exacerbada e níveis elevados de citocinas, como o fator de necrose tumoral- α ,⁹⁶³ podem mediar o dano vascular em hipertensos refratários.⁹⁶⁴ Outros fatores, como idade, obesidade, apneia obstrutiva do sono (AOS), descendência afro-americana, adipocinas alteradas, disfunção endotelial e maior atividade das metaloproteinases-2 e -9 e das moléculas de adesão, também estão envolvidos no processo.^{504,954,895} Polimorfismos genéticos, especialmente do SRAA e da enzima óxido nítrico sintase endotelial, vêm sendo correlacionados com a HARf⁹⁶⁵ (Figuras 16.4 e 16.5).

16.4. Investigação Diagnóstica

A rigor, os hipertensos resistentes devem ser acompanhados em serviços especializados em HA capazes de oferecer uma abordagem multidisciplinar. A investigação diagnóstica baseia-se em quatro pilares:^{341,504,954,966}

- Pseudorresistência:** afastar aferição incorreta da PA (em especial, a largura do manguito em obesos), inércia clínica terapêutica, má adesão ao tratamento e uso de medicamentos que elevam a PA (ver Capítulo 15).^{504,954,967}
- Avaliação de fatores de risco cardiovasculares (CV), lesões de órgãos-alvo (LOA) e doença CV estabelecida:** uma vez confirmada a HAR, deve ser iniciada a investigação diagnóstica com exames específicos, conforme a orientação desta diretriz de hipertensão com relação ao comprometimento de LOA e à hipertensão secundária. A ocorrência de comorbidades associadas deve ser detectada com exames especializados de acordo com a suspeita clínica.
- Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e monitorização residencial da pressão arterial (MRPA):** o diagnóstico da HAR baseia-se na PA de consultório,^{504,954} porém a avaliação da pressão fora do consultório (MAPA ou MRPA) é fundamental para a exclusão do efeito do avental branco e da hipertensão mascarada.^{504,954,968} A conduta diagnóstica e terapêutica deve basear-se nas pressões da MAPA ou MRPA.^{504,954,968,969} Pacientes com níveis pressóricos elevados na vigília e/ou no sono (HAR verdadeira ou HA mascarada) deverão ter sua medicação ajustada e a MAPA repetida após o ajuste terapêutico.^{504,954,968,969} Os pacientes com a MAPA controlada devem ter seu esquema terapêutico mantido, independentemente dos valores da PA de consultório. Nesses indivíduos, a MAPA deve ser repetida semestral ou anualmente.^{968,969} A MRPA também pode ser utilizada quando disponível. Apesar de não avaliar o período noturno e superestimar os níveis pressóricos, apresenta uma concordância moderada no diagnóstico, com alta especificidade e baixa sensibilidade.⁹⁷⁰
- Investigação de causas secundárias:** as causas secundárias são mais comuns nos hipertensos resistentes do que nos não resistentes, sendo a mais prevalente a AOS (80%), seguida

do hiperaldosteronismo (6-23%), renovascular (estenose de artéria renal) (2,5-20%) e doença do parênquima renal (2 a 10%).^{504,954,895} A investigação de alterações da função tireoidiana (1-3%) também se justifica.^{504,954}

16.5. Tratamento (Quadro 16.2)

16.5.1. Tratamento Não Farmacológico

Todos os pacientes com HAR devem ser orientados e incentivados a adotar modificações de estilo de vida⁹⁷¹ (ver Capítulo 8).

16.5.2. Tratamento Farmacológico

O princípio básico do tratamento farmacológico é a associação de medicamentos anti-hipertensivos que tenham ação sobre a maioria dos mecanismos fisiopatológicos de elevação da PA: a expansão do volume intravascular, a ativação simpática e do SRAA e a resistência vascular periférica aumentada.^{504,954,972} O melhor tratamento triplo deve incluir um diurético (DIU) tiazídico, um bloqueador do SRAA (inibidor da ECA ou bloqueador dos receptores AT1 da angiotensina (BRA) II) e um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) di-hidropiridínico de longa duração, em doses plenas e toleradas a intervalos adequados. Na presença de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca ou taquiarritmias, um betabloqueador (BB) deve substituir o BCC no esquema terapêutico inicial com três medicações.

O uso correto de DIU é essencial no tratamento da HAR: a clortalidona (25 mg/dia) ou a indapamida (1,5mg/dia) são os diuréticos de escolha desde que haja um ritmo de filtração glomerular estimado (RFG-e) superior a 30 mL/min. Entretanto, no momento da elaboração deste texto, somente a hidroclorotiazida está disponível na rede pública de saúde no Brasil. Em pacientes com doença renal crônica estágios

4 ou 5 e insuficiência cardíaca com retenção de volume, o DIU de alça (furosemida) deve ser utilizado em lugar dos tiazídicos e administrados de acordo com a necessidade com relação ao controle volêmico e pressórico. A espironolactona (antagonista da aldosterona, 25 a 50 mg/dia) é a medicação de escolha a ser acrescentada como 4º fármaco nos pacientes aderentes ao tratamento e com HAR verdadeira.^{564,567} Nos intolerantes à espironolactona, a amilorida (5 a 10 mg/dia) pode ser utilizada.⁹⁷³

Nos pacientes sem controle pressórico após a adição de espironolactona, os BB (principalmente aqueles com efeito vasodilatador) ou os alfa-agonistas de ação central (clonidina)⁵⁶⁴ são as medicações de 5ª/6ª linhas. Caso o controle pressórico ainda não seja alcançado, os vasodilatadores diretos (hidralazina e minoxidila) podem ser utilizados como medicações de 7ª opção.^{974,975}

A cronoterapia dirigida pela MAPA, com pelo menos uma das medicações anti-hipertensivas administrada à noite (sobretudo os bloqueadores do SRAA e os BB), melhorou o controle pressórico e reverteu o padrão não *dipper* em pacientes com HAR, além de reduzir a morbimortalidade cardiovascular.⁹⁷⁶

A adesão ao tratamento é fundamental para o controle pressórico. Entretanto, até 50% dos pacientes com HAR são parcial ou completamente não aderentes ao tratamento farmacológico.⁹⁷⁷

16.5.3. Novos Tratamentos

Diversos tratamentos invasivos, como denervação simpática renal endovascular, terapia de ativação e de modulação do barorreflexo carotídeo, ablação do corpo carotídeo e anastomose arteriovenosa ilíaca central, não estão aprovados e não devem ser utilizados no tratamento de hipertensos resistentes, exceto em protocolos de pesquisa.^{5,978}

Diretrizes

Mensagens principais

São considerados hipertensos resistentes os indivíduos aderentes ao tratamento em uso de três ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos em doses otimizadas que não apresentam pressão arterial controlada.

Os hipertensos refratários são os aderentes não controlados com 5 ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos em doses otimizadas.

No Brasil, a prevalência de hipertensão arterial resistente verdadeira é de 11,7% (Estudo ReHot).

A hipertensão resistente depende mais de volume, enquanto na hipertensão refratária predomina a hiperatividade simpática.

Fundamental nas três classes de fármacos iniciais no tratamento da hipertensão resistente usar diurético, bloquear o sistema renina-angiotensina-aldosterona e utilizar vasodilatadores de ação direta.

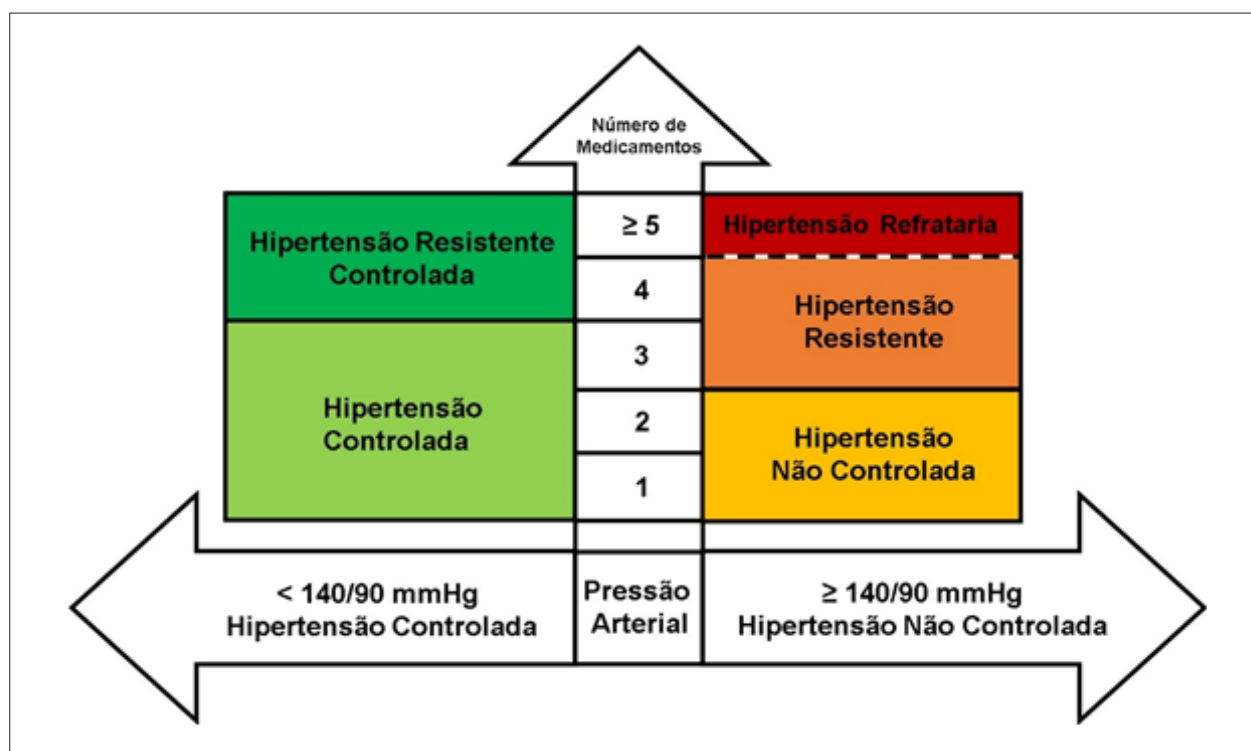


Figura 16.1 – Classificação da hipertensão arterial de acordo com o número de medicamentos anti-hipertensivos e controle da pressão arterial.

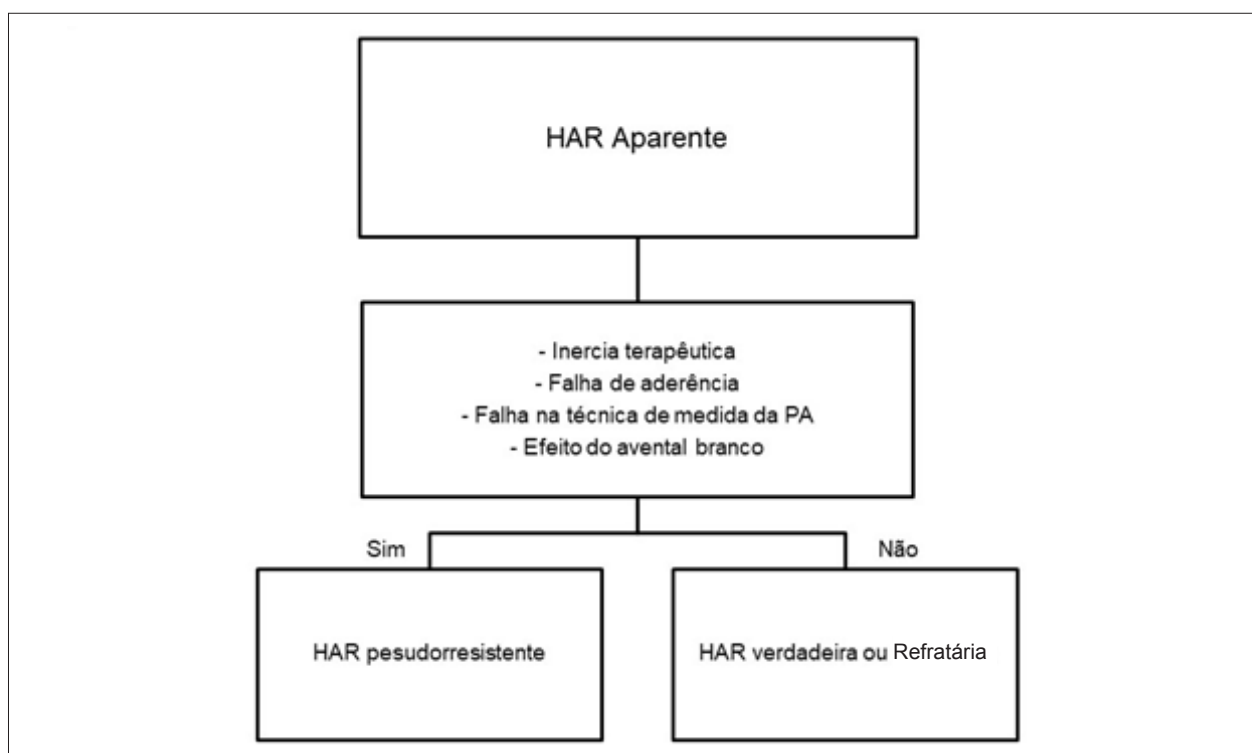


Figura 16.2 – Classificação da hipertensão arterial resistente.

Adaptado de: Malachias et al., 2016;¹⁶⁴ Carey et al., 2018;⁹⁵⁴ Yugar-Toledo, 2020;⁵⁰⁴ Krieger et al., 2018.⁵⁶⁴ HAR: hipertensão arterial resistente.

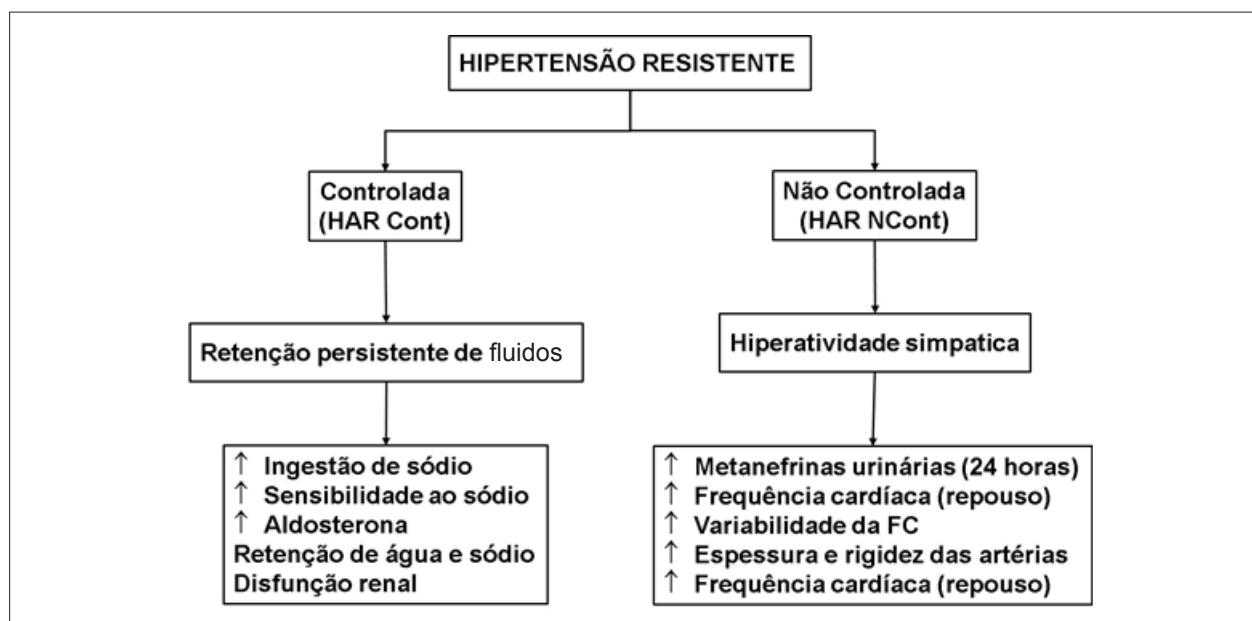


Figura 16.3 – Mecanismos fisiopatológicos predominantes na hipertensão resistente.

FC: Frequência cardíaca. Indivíduos refratários (não controlados) com cinco classes de anti-hipertensivos estão incluídos no grupo refratário (3-5%).

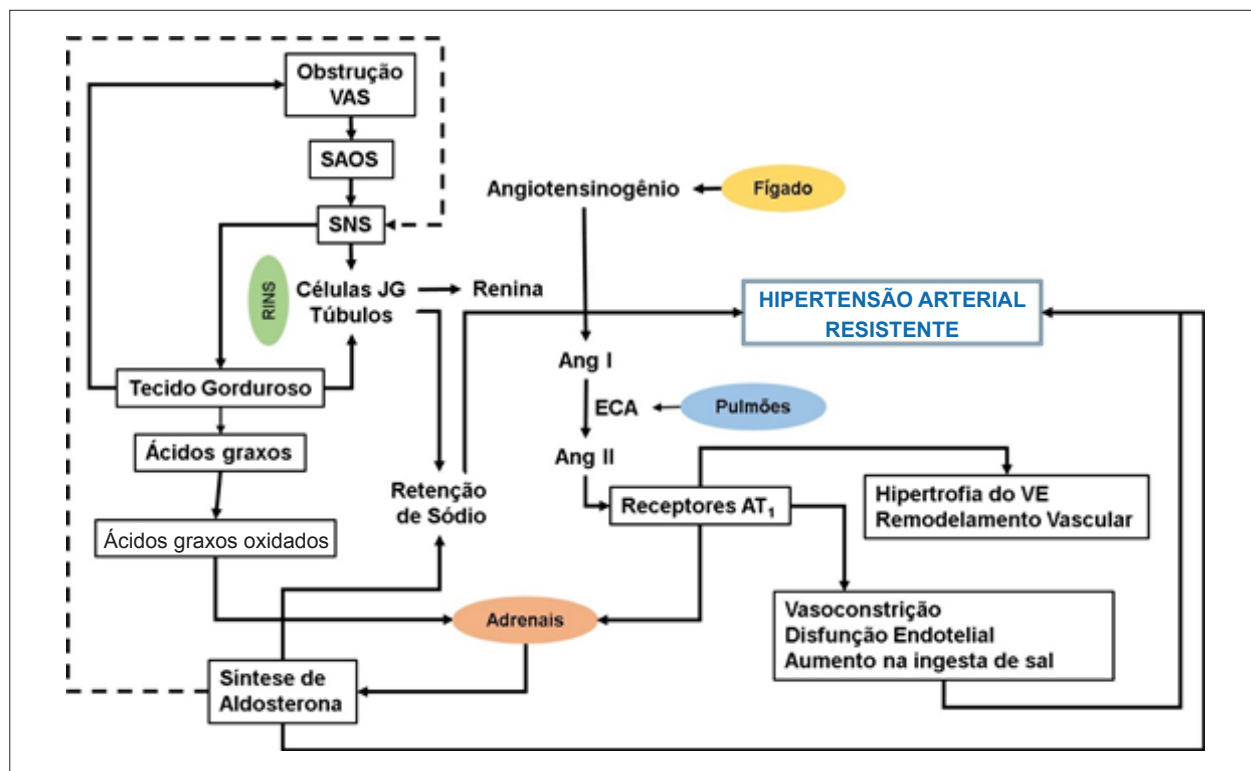


Figura 16.4 – Sistemas biomoleculares mediando o desequilíbrio entre a síntese aumentada de aldosterona, a retenção de sódio, a AOS, a atividade aumentada do SRAA (receptores AT1 e AT2) e a cardiopatia hipertensiva e resistência vascular total aumentada, induzidas principalmente pela expansão do volume plasmático (retenção de sal e excesso de aldosterona) e pela hiperatividade simpática.

SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono; SNS: sistema nervoso simpático; Células JG: células juxta-glomerulares; FA oxidados: ácidos graxos oxidados; VE: ventrículo esquerdo; VAS: vias aéreas superiores; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Quadro 16.1 – Características clínicas e condições associadas a HAR

Características clínicas	Condições associadas
- Idade mais avançada - Afrodescendentes - Obesidade - PAS mais elevada - Não dipper na MAPA - Hipervolemia (mesmo em uso de diuréticos) - Ingestão excessiva de sal - Sedentarismo - EAB (30%)	- Presença de HVE - DM - Síndrome metabólica - IRC - Albuminúria

Adaptado de: Malachias et al., 2016;¹⁶⁴ Carey et al., 2018;⁹⁵⁴ Yugar-Toledo, 2020;⁵⁰⁴ Krieger et al., 2018;⁵⁶⁴ Gaddan et al., 2008;⁵⁵⁷ Shimosawa, 2013.⁹⁵⁸
DM: diabetes melito; EAB: efeito do avental branco; HAR: hipertensão arterial resistente; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; IRC: insuficiência renal crônica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica.

Quadro 16.2 – Tratamento da hipertensão arterial resistente

Intervenção	GR	NE
Institua e incentive MEV	I	B
Otimize tratamento com três medicações: hidroclorotiazida, clortalidona ou indapamida,* IECA ou BRA, e BCC†	I	B
Adicione espironolactona como 4ª medicação	I	A
Adicione BB e/ou clonidina como 5ª /6ª medicação†	IIA	B
Adicione sequencialmente vasodilatadores de ação direta	IIB	C
Prescreva uma ou mais das medicações à noite ao deitar-se	IIB	B
Verifique e melhore a adesão ao tratamento	I	C
Não utilize tratamentos invasivos, exceto em protocolos de pesquisa	III	B

*Com taxa de filtração glomerular ≤ 30 mL/min ou ICC, usar diurético de alça.

†Com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e taquiarritmias, os BBs substituem os BCCs no tratamento triplo inicial. BB: betabloqueador; BCC: bloqueadores de canais de cálcio; BRA: bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; MEV: mudanças de estilo de vida.

17. Adesão ao Tratamento Anti-Hipertensivo

17.1. Introdução

A implementação do tratamento anti-hipertensivo com medidas farmacológicas e não farmacológicas visa, principalmente, a reduzir a morbidade e a mortalidade decorrentes dos valores elevados da pressão arterial (PA). Apesar da efetividade e da eficácia comprovadas do tratamento, os índices de controle da hipertensão arterial (HA) ainda são insatisfatórios na maioria dos países, inclusive o Brasil.⁹⁷⁹ Um estudo nacional de revisão sistemática e metanálise realizado na atenção primária à saúde mostrou que a taxa de controle da HA variou de 43,7% a 67,5%.⁹⁸⁰ Os motivos para a falta de controle dos hipertensos são diversos, mas um dos fatores de maior peso nesse cenário é certamente a falta de adesão ao tratamento por diferentes motivos.

17.2. Conceito de Adesão

Um documento da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicado em 2003⁹⁸¹ definiu a adesão como o “grau em que o comportamento de uma pessoa – tomar o medicamento, seguir uma dieta e/ou executar mudanças no estilo de vida (MEV) – corresponde às recomendações acordadas com um prestador de assistência à saúde”. O principal motivo do controle inadequado da HA parece ser o não cumprimento do tratamento a longo prazo, tanto em MEV quanto no que se refere à observação da prescrição médica medicamentosa. Em 2012, em um novo documento da OMS, os autores diferenciam os processos, como a adesão aos medicamentos e o manejo da adesão.⁹⁸² De acordo com tal diretriz, a adesão ao medicamento é um processo caracterizado por três grandes componentes: o início, a implementação e a descontinuação. O início é o tempo desde a prescrição até a tomada da primeira dose do medicamento; a implementação corresponde à coincidência entre a dose que o paciente toma e a dosagem prescrita; e a descontinuação marca a interrupção, quando se omite a próxima dose a ser tomada e se interrompe o tratamento posteriormente.⁹⁸²

Apesar de várias terminologias utilizadas como sinônimos de adesão, como aderência, observância, complacência, fidelidade, *compliance*, a palavra mais apropriada para o tratamento proposto da HA é adesão. Os problemas de adesão nem sempre são fáceis de se detectar e quantificá-los é ainda mais difícil. Para melhorar o controle da HA, é importante reunir esforços no sentido de identificar os pacientes não aderentes ao tratamento proposto. O abandono mostra-se frequente nos primeiros meses do tratamento, além de os pacientes poderem tomar os medicamentos em desacordo com a prescrição médica. Tal situação é descrita na literatura desde a década de 1970⁹⁸³ e mantém-se em publicações mais recentes.^{984,985} A falta de adesão ao tratamento é frequentemente definida quando os hipertensos fazem uso de menos de 80% dos medicamentos prescritos. No entanto, pode variar ao longo de um contínuo de zero e até ultrapassar 100% naqueles que usam mais do que foi prescrito, o que também se considera não adesão ao tratamento.

17.3. Métodos de Avaliação da Adesão ao Tratamento

Existem várias formas para medir a adesão ao tratamento medicamentoso anti-hipertensivo na prática clínica e em pesquisa, sendo classificados como métodos diretos os que há comprovação objetiva da tomada do medicamento pelo paciente; e métodos indiretos aqueles em que estratégias diversas estimam ou não a tomada do medicamento prescrito. A escolha do melhor método dependerá da finalidade do uso da informação obtida, dos recursos disponíveis para a avaliação, da aceitação, da conveniência para o paciente do método a ser utilizado e dos custos envolvidos.⁹⁸⁶ Medir a adesão ao tratamento é uma tarefa complexa. Não há um método considerado padrão-ouro que represente as várias dimensões que envolvem o processo.³⁴⁴

A OMS sugere o uso de um método indireto associado a um método direto para a medida da adesão⁹⁸⁴ para doenças crônicas. No contexto da HA, os métodos indiretos acabam sendo os mais utilizados, pois os métodos diretos ainda carecem de validação, são caros e estão somente disponíveis em ambientes de pesquisa.

As escalas estruturadas de autorrelato são muito empregadas em pesquisa clínica, como a escala de adesão terapêutica de Morisky-Green. A Escala de Adesão Terapêutica de Oito Itens de Morisky⁹⁸⁷ foi criada a partir da escala anterior de quatro itens,⁹⁸⁸ apresentando maior confiabilidade ($\alpha = 0,83$ versus $\alpha = 0,61$) e possui validação para o português brasileiro.⁹⁸⁹ O escore total é classificado de acordo com a seguinte pontuação: 8 pontos indicam alta adesão; entre 6 e 7, moderada adesão; e inferior a 6, baixa adesão. Outro instrumento é o Questionário de Adesão a Medicamentos – Qualiaids (QAM-Q), criado em nosso meio, com três perguntas. As medidas de precisão para detectar a não adesão mostraram sensibilidade de 62,5% e especificidade de 85,7%, área sob a curva ROC de 74,1% e valor preditivo positivo de 90,9%.⁹⁹⁰

Um artigo de revisão sobre adesão e HA salienta a importância de aumentar a disponibilidade e a acessibilidade de medidas mais precisas de avaliação da adesão. Destaca, ainda, que essa é a razão pela qual diretrizes recentes enfatizam a necessidade de abordar a adesão aos medicamentos como uma questão importante no tratamento da HA.⁹⁹¹ O Quadro 17.1 esclarece as vantagens e desvantagens dos vários métodos de avaliação da adesão à terapia medicamentosa.⁹⁹²

17.4 Fatores que Interferem na Adesão ao Tratamento

A adesão ao tratamento é um processo complexo e multidimensional no qual se identificam barreiras reunidas em cinco dimensões (Quadro 17.2)^{985,993-996} que podem fornecer uma visão mais abrangente para os profissionais de saúde, visando a intervenções eficazes para o melhor controle da PA. Fatores como idade, renda, escolaridade e etnia/raça destacam-se principalmente em locais com predomínio de baixo nível socioeconômico. O sistema de saúde ofertado e as características da equipe de saúde também podem influenciar a adesão dos hipertensos. Quanto à doença e ao tratamento, ressaltam-se a cronicidade e a ausência de sintomatologia da HA, o tratamento para toda a vida e o esquema medicamentoso complexo em alguns casos, além de efeitos indesejáveis e interações dos fármacos. Nos

aspectos relacionados com o paciente, acrescentam-se a falta de envolvimento com sua problemática de saúde e o esquecimento do uso de medicamentos.

17.5. Estratégias para promover a adesão ao tratamento anti-hipertensivo

A falta de adesão ao tratamento tem como principal consequência a falta de controle da HA e, portanto, o aumento de lesões em órgãos-alvo (LOA) e da morbimortalidade cardiovascular (CV). Essas consequências, por sua vez, têm grande impacto econômico, devido a maiores gastos de atendimentos de saúde e aposentadorias precoces. Por isso, a adoção de estratégias com o objetivo de promover uma melhor adesão ao tratamento anti-hipertensivo, seja de forma isolada ou em conjunto, sintetizadas no Quadro 17.3, tem como finalidade a mudança desse cenário.^{197,997-1006}

Entre todas as estratégias disponíveis, as mais factíveis de serem implementadas no Brasil e com maiores evidências, destacam-se:

- Automedida da PA (Grau de Recomendação I/Nível de Evidência B);

- Esquemas posológicos com maior comodidade: menores doses possíveis, tomada em dose única diária, associação de anti-hipertensivos em um mesmo comprimido (Grau de Recomendação I/Nível de Evidência A);
- Implementação de equipes multiprofissionais no cuidado de pacientes hipertensos com médico, enfermeiro, farmacêutico, educador físico, nutricionista, psicólogo, assistente social e agentes comunitários de saúde (Grau de Recomendação I/Nível de Evidência B).

17.6. Conclusão

Otimizar os índices de adesão ao tratamento anti-hipertensivo contribui para a diminuição dos custos de morbidade, mortalidade e com a assistência à saúde. Atualmente, dispõe-se de arsenal terapêutico por meio de tratamento medicamentoso e não medicamentoso com eficácia comprovada. A adesão às propostas de tratamento e consequente controle dos hipertensos ainda é um grande desafio para todos profissionais de saúde. Dessa maneira, reunir esforços para atender às reais necessidades da população hipertenso mostra-se tarefa primordial para a mudança do atual panorama no contexto da HA.

Mensagens principais

Os índices de controle da HA ainda são insatisfatórios no Brasil. Os motivos para a falta de controle dos hipertensos são diversos, mas um dos fatores de maior peso neste cenário é a falta de adesão ao tratamento.

A adesão ao tratamento é um processo complexo e multidimensional no qual se identificam barreiras relacionadas com as condições sociodemográficas, o tratamento medicamentoso, os sistemas de saúde, o paciente e a doença propriamente dita.

Os problemas de adesão nem sempre são fáceis de se detectar, e quantificá-los é ainda mais difícil.

Medir a adesão ao tratamento é uma tarefa complexa. Não há um método considerado padrão-ouro que represente as várias dimensões que envolvem o processo.

Entre todas as estratégias disponíveis para a melhora da adesão, as mais factíveis de serem implementadas no Brasil e com maiores evidências são:

Automedida da pressão arterial (GR: I, NE: B);

Esquemas posológicos com maior comodidade: menores doses possíveis, tomada em dose única diária, associação de anti-hipertensivos em um mesmo comprimido (GR: I, NE: A);

Implementação de equipes multiprofissionais no cuidado de pacientes hipertensos com médico, enfermeiro, farmacêutico, educador físico, fisioterapeuta, nutricionista, psicólogo, musicoterapeuta, assistente social e agentes comunitários de saúde (GR: I / NE: B).

Quadro 17.1 – Vantagens e desvantagens dos vários métodos de avaliação da adesão à terapia medicamentosa

MÉTODOS	VANTAGENS	DESvantagens
MÉTODOS DIRETOS		
Análise biológica em sangue ou urina	Objetivo e permite a determinação da concentração do medicamento.	Custo elevado. Pode ser afetado por fatores biológicos e pela “adesão do avental branco”*
Adição de marcador	Objetivo e pode ser usado no placebo em pesquisa clínica.	Requer ensaios quantitativos de alto custo e coleta de amostragem de fluidos corporais.
Tomada supervisionada	Preciso.	Pacientes podem esconder os comprimidos embaixo da língua e depois descartá-los. Dificil aplicação na rotina ambulatorial de pacientes com hipertensão, podendo ser reservado para os casos de hipertensão resistente e refratária.
MÉTODOS INDIRETOS		
Questionários estruturados de adesão (escalas de autorrelato)	Simples, fácil, barato e muito utilizado.	Suscetível a erros com aumento do tempo de intervalo entre as consultas. Os resultados podem ser distorcidos pelos pacientes.
Impressão do médico	Fácil e barato.	Baixa sensibilidade.
Contagem manual de comprimidos	Objetivo, quantificável e de fácil execução.	Requer a colaboração do paciente em retornar os medicamentos. Dados podem ser alterados pelos indivíduos.
Reabastecimento de receitas	Objetivo e de fácil obtenção de dados.	Requer programa de computação e centralização dos registros e das farmácias.
Resposta clínica	Simples e de fácil execução.	Outros fatores, além da adesão, podem afetar a resposta clínica.
Dispositivos eletrônicos	Preciso e identifica padrões nas tomadas. Os resultados são facilmente quantificáveis.	Método de alto custo, o qual requer visitas de retorno e processamento dos dados gerados.

* “Adesão do avental branco”: situação em que o paciente se torna mais aderente ao tratamento recomendado antes da coleta de exames laboratoriais ou da consulta médica.

Quadro 17.2 – Fatores que interferem na adesão ao tratamento anti-hipertensivo**FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS**

- Sexo;
- Idade;
- Baixa escolaridade;
- Baixa renda;
- Minorias raciais/etnicidade;
- Acesso a transporte, distância e moradia em zona rural;
- Situações de desastres e pandemia.

FATORES RELACIONADOS COM O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

- Falta de medicamentos nos serviços de saúde;
- Custo de aquisição dos medicamentos;
- Efeitos adversos;
- Esquemas posológicos complexos;
- Esquema terapêutico inadequado;
- Tratamento contínuo e prolongado.

FATORES RELACIONADOS COM AS EQUIPES E O SISTEMA DE SAÚDE

- Relacionamento médico/paciente inadequado;
- Ausência de atendimento em equipe multiprofissional;
- Tratamento não individualizado;
- Falha de identificar a não adesão;
- Comunicação ineficaz;
- Sobrecarga de trabalho da equipe de saúde;
- Falta de atualização.

FATORES RELACIONADOS COM O PACIENTE

- Negação do diagnóstico;
- Falta de percepção do benefício do tratamento;
- Conhecimento inadequado da doença e de seu tratamento;
- Esquecimento de tomar a medicação;
- Baixa motivação e autoestima;
- Medo de dependência e dos efeitos adversos dos medicamentos.

FATORES RELACIONADOS COM A DOENÇA

- Ausência de sintomas;
- Complicações a longo prazo;
- Presença de outras comorbidades associadas;
- Abuso de álcool e drogas ilícitas;
- Interferência na qualidade de vida.

Quadro 17.3 – Estratégias para promover a adesão ao tratamento anti-hipertensivo**INTERVENÇÕES NO PACIENTE**

- Estratégias motivacionais;
- Monitorização da pressão arterial domiciliar (medir a PA em casa);
- Serviços de telemonitoramento a distância;
- Educação em saúde para promover autocuidado;
- Usos de lembretes e caixas organizadoras de medicamentos;
- Incentivar apoio familiar e social;
- Sessões de educação em grupo;
- Envio de mensagem por telefonia móvel.

INTERVENÇÕES NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

- Evitar doses elevadas em monoterapia;
- Escolha de medicamentos com menor perfil de eventos adversos;
- Esquemas com melhor comodidade posológica:
 - ✓ Dose única diária;
 - ✓ Dois ou três anti-hipertensivos combinados no mesmo comprimido;
- Receituário de fácil entendimento (escrito ou impresso);
- Tratamento diferenciado de acordo com características clínicas e demográficas (negros, idosos, mulheres, obesos, diabéticos).

INTERVENÇÕES NAS EQUIPES E SISTEMAS DE SAÚDE

- Estabelecer vínculo com o paciente (fixar equipe de atendimento);
- Comunicação clara;
- Convocação de faltosos às consultas;
- Visitas domiciliares;
- Atuação de equipe multidisciplinar (médico, enfermeiro, farmacêutico, educador físico, nutricionista, psicólogo, assistente social, agentes comunitários de saúde);
- Facilitar acesso aos medicamentos.

18. Perspectivas

18.1. Introdução

O objetivo deste capítulo é discutir, com base na evolução do conhecimento científico relativo à doença hipertensiva nas últimas décadas e nas evidências mais atuais, os possíveis avanços e ajustes que permearão nosso dia a dia no enfrentamento dos desafios do diagnóstico, do tratamento e do acompanhamento do paciente hipertenso. Ressalta-se que, diferentemente dos capítulos anteriores desta diretriz, que foram rigorosamente fundamentados em níveis de evidências científicas e graus de recomendação, este foi idealizado visando a apresentar possíveis horizontes racionais, com base no conhecimento que temos até esse momento, dessa doença multifatorial e complexa, cujas consequências cardiovasculares (CV), cerebrais e renais determinam morbidade e mortalidade impactantes, a ponto de ser a principal causadora de morte em todo o mundo.

18.2. Definição, Epidemiologia e Prevenção Primária

Com o aumento gradativo na expectativa de vida nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, a prevalência da hipertensão arterial (HA) tende a aumentar ainda mais. Em média, observou-se o ganho de 1,4 ano por década de vida após os 60 anos em países desenvolvidos e 1,2 ano nos países latino-americanos no período de 1980 até 2011.¹⁰⁰⁷ Sabidamente, à medida que envelhecemos, observa-se um aumento nas cifras tensionais e, a partir dos 60 anos, prevalece o incremento da pressão arterial sistólica (PAS) com descenso da pressão diastólica (PAD). Isso proporciona maior pressão de pulso (PP). Todos esses aspectos são importantes a serem considerados na avaliação do risco relacionado e para as estratégias de tratamento a serem adotadas (Figura 18.1).^{180,1008}

Esses aspectos epidemiológicos reforçam a importância do diagnóstico precoce e da identificação de lesões subclínicas associadas à HA, assim como o controle adequado da pressão arterial (PA) já nas fases iniciais da doença hipertensiva com o objetivo de diminuir ainda mais o risco CV.¹⁰⁰⁹ No futuro, conforme novas e robustas evidências epidemiológicas, os valores de referência para o diagnóstico, assim como para a estratégia de início de tratamento e metas de controle da PA, poderão ser revisados.

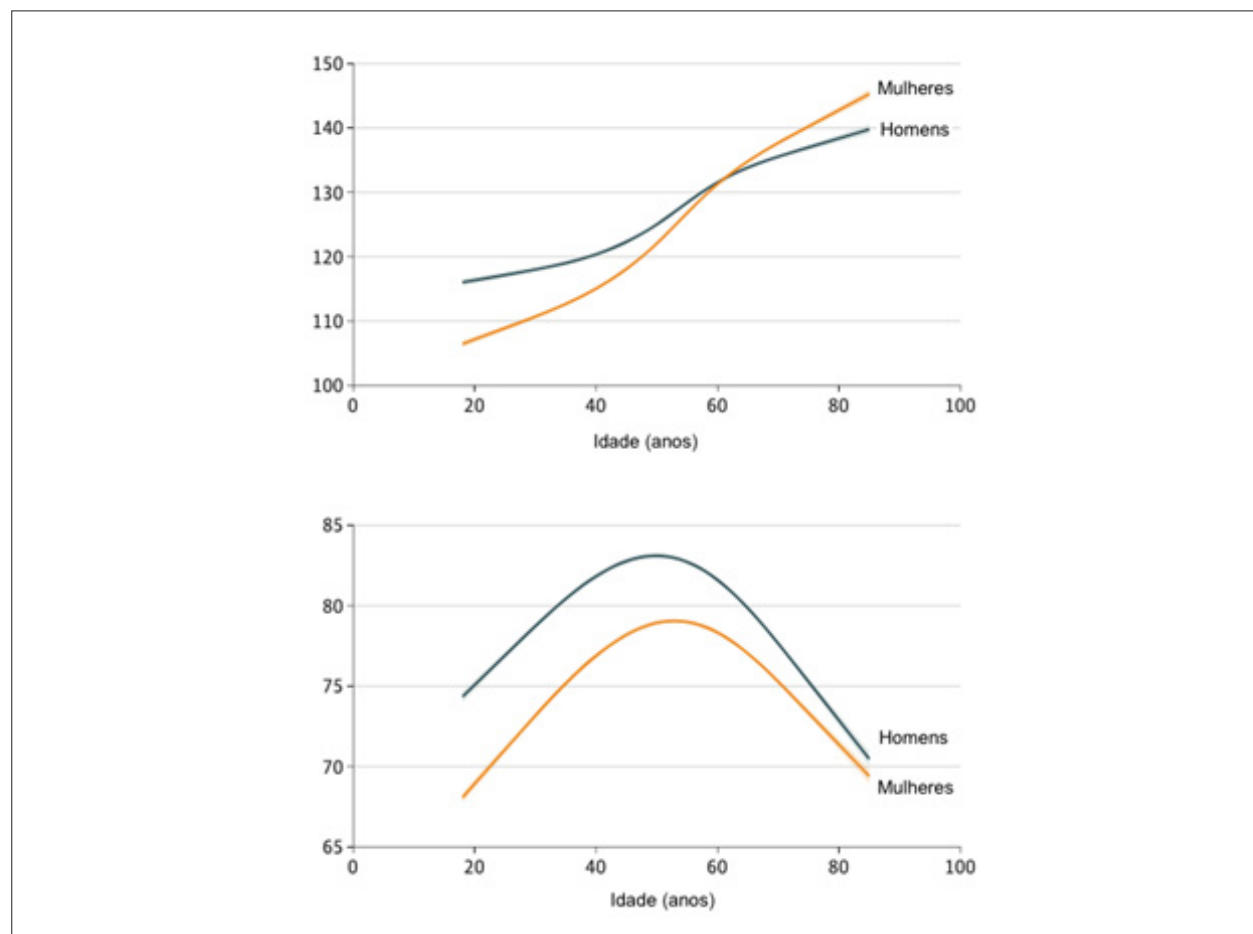


Figura 18.1 – Comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica ao longo da vida e por sexo.

Fonte: Ji H et al., 2020.¹⁰⁰⁸

18.3. Pressão Arterial e Dano Vascular

O aumento do risco CV a partir de valores de 115 mmHg para a PAS e 75 mmHg para a PAD é algo bem conhecido,⁷⁸ e as medidas de PA continuam a ser o marcador diagnóstico da doença hipertensiva. No entanto, a ciência tenta avançar com o melhor entendimento e a aplicabilidade clínica de biomarcadores capazes de identificar precocemente o dano vascular no contexto da doença hipertensiva, antes mesmo da maior elevação dos valores de PA. O objetivo é aumentar a precisão na estratificação de risco CV em indivíduos considerados de risco baixo ou intermediário.^{82,139,1010}

As avaliações da pressão sistólica central e da rigidez arterial pela medida da velocidade de onda de pulso (VOP) ancoram-se em evidências robustas a fim de identificar precocemente dano vascular e ser capazes de identificar e reestratificar aqueles indivíduos que, inicialmente considerados como de risco baixo e intermediário, na verdade podem apresentar risco mais elevado. Além disso, os valores de VOP superiores a 10 m/s podem caracterizar a presença de lesão subclínica em órgão-alvo,^{156,298,1011} e o aumento na pressão sistólica central é preditor do desenvolvimento de HA.¹⁰¹² Outra forma de avaliar o dano vascular é a capacidade de identificar a perda ou a diminuição da funcionalidade do endotélio, bem como entender a fisiopatogenia relacionada, que perpassa pela predisposição genética e pelo envelhecimento cronológico, além de alterações nas atividades inflamatória e imunológica, na sensibilidade à insulina e nas lipoproteínas ricas em colesterol.^{112,114}

Atualmente, o método mais empregado para analisar a função endotelial *in vivo* é a dilatação fluxo mediada (DFM), mas permanece ainda restrito no campo da pesquisa.¹¹⁸ É possível que, à medida que novas evidências sejam produzidas no contexto da doença hipertensiva e das doenças CV, esse método venha a ser mais fidedigno e seguro para ser incorporado à prática clínica, objetivando identificar ainda mais precocemente o dano vascular.^{1013,1014}

18.4. Biomarcadores Cardíacos

Embora muito se tenha evoluído na busca por marcadores que estimem o dano arterial, não podemos subestimar exames identificadores de risco CV, como a demonstração de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) por eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, ressonância magnética ou, mais modernamente, score de cálcio coronariano, entre outros.^{1015,1016} Há robustas evidências que incentivam a utilização dos peptídeos natriuréticos do tipo B, N-terminal pro-peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) e do peptídeo natriurético do tipo B (BNP), assim como a troponina T de alta sensibilidade (hs-TnT) na estratificação de risco de eventos CV fatais ou não fatais, ou morte por todas as causas. Os peptídeos natriuréticos do tipo B são secretados pelos miócitos em resposta contrarregulatória às sobrecargas de volume ou de pressão na parede miocárdica, ao aumento do tônus simpático e à vasoconstrição, mas também integram o estresse CV e hemodinâmico de várias fontes.¹⁰¹⁷ As troponinas cardíacas são proteínas estruturais do aparelho contrátil dos miócitos cardíacos que são liberadas na circulação após o dano celular.¹⁰¹⁸

Um estudo recente revelou que a simples elevação de NT-proBNP e/ou hs-TnT, em pacientes com pré-hipertensão, foi capaz de discriminar cerca de 1/3 daqueles que apresentariam desfechos CV e internações por insuficiência cardíaca (IC) em 10 anos e que, possivelmente, poderiam se beneficiar de tratamento medicamentoso.¹⁰¹⁹ Também se demonstrou que o NT-proBNP conseguiu estimar o risco de morte por todas as causas e desfechos CV não fatais em pacientes diabéticos hipertensos de alto risco, em 2,6 anos, com a mesma habilidade preditiva que todo o conjunto das 20 mais significativas variáveis clínicas e laboratoriais frequentemente utilizadas, como hs-TnT, idade, albumina, história de IC, frequência cardíaca, história de acidente vascular encefálico (AVE), HbA1c, tabagismo, HVE no ECG, onda Q no ECG, história de fibrilação atrial, qualquer bloqueio de ramo no ECG, relação albumina/creatinina na urina, PAS, sexo, história de doença arterial coronária, colesterol de lipoproteína de baixa densidade, ritmo de filtração glomerular estimado, uso de insulina e PAD.¹⁰²⁰

18.5. Diagnóstico e Classificação

O diagnóstico da HA, baseado nos resultados da medida de consultório e atendendo aos preceitos básicos de técnica e aparelhos adequadamente utilizados, é definido como ≥ 140 mmHg para a PAS e ≥ 90 mmHg para a PAD.¹⁶⁴ Nas últimas diretrizes internacionais de HA, tem sido recomendado que o diagnóstico da HA, sempre que possível, seja baseado na medida do consultório, preferencialmente realizada de forma desacompanhada, ou então por meio de medidas fora do consultório (MAPA e MRPA). Além disso, discute-se se os valores de referência para definir a presença de HA deveriam ser ainda mais baixos.^{37,164,186,1021}

Parece claro que identificar a HA, com ou sem tratamento, de acordo com seus fenótipos, permite uma estratificação de risco e uma definição de estratégia de tratamento mais individualizadas.^{180,212} Outro aspecto interessante a ser abordado é o uso da automedida da pressão arterial (AMPA) como método capaz de aumentar a atenção do paciente para com sua doença e propiciar maior adesão ao tratamento, além de oferecer ao profissional de saúde maiores informações sobre o comportamento da PA no dia a dia do indivíduo.¹⁰²²

Com a pandemia da covid-19, é fundamental reconhecer o desenvolvimento mundial de técnicas de telemedicina. Aparentemente, o monitoramento a distância por meio de plataformas digitais e aplicativos para hipertensos surgiu para ficar, facilitando o diálogo entre a equipe de saúde e o paciente e a consequente troca de informações e ajustes benéficos nas mudanças no estilo de vida e mesmo no tratamento, com foco na prevenção e no melhor controle da doença. No entanto, a tecnologia digital pode expandir ainda mais no âmbito da hipertensão, assim como ocorreu no cenário do diabetes melito, possibilitando o desenvolvimento cada vez mais preciso de ferramentas de monitorização contínua da PA, sem *cuffs*, e em sincronia com *smartphones*, hoje disponíveis para a maioria da população mundial.^{388,1023,1024}

Por fim, é possível que nos anos vindouros o olhar mais atento ao paciente com níveis pressóricos ≥ 130 mmHg para a PAS e ≥ 85 mmHg para a PAD (hoje considerado como pré-

hipertenso nesta e em outras diretrizes) mude o entendimento sobre o conceito do diagnóstico da HA.¹⁰²⁵

18.6. Avaliação Complementar e Estratificação do Risco Cardiovascular

A utilização de biomarcadores para a identificação precoce de lesões subclínicas, bem como do maior risco CV, mesmo em fases iniciais de elevação da PA, traz a expectativa de que, em indicações específicas, convém iniciar precocemente os cuidados para com esse indivíduo.¹³⁹ Entre os biomarcadores, existem aqueles que avaliam o dano vascular. Alguns deles, como a medida do índice tornozelo-braquial (ITB), o escore de cálcio ou a medida da VOP,^{298,1011} apresentam evidências para as proposições anteriormente descritas, embora não largamente disponíveis na prática clínica. Enquanto isso, outros, como a DFM, ainda estão aplicados apenas no campo da pesquisa.¹¹⁸ Ademais, estuda-se atualmente uma série de substâncias relacionadas com a inflamação e que, em última análise, estão intimamente ligadas ao processo de disfunção do endotélio e à aterosclerose, mas ainda necessitam de evidências mais robustas para uma eventual aplicação na prática clínica.^{180,271,1014,1022,1026}

No contexto da estratificação de risco CV, a incorporação progressiva de biomarcadores permitirá, especialmente nos hipertensos de risco intermediário, separar com maior precisão o verdadeiro nível de risco desse indivíduo. Esse tipo de abordagem traz a possibilidade de uma prática médica mais personalizada, com maior assertividade nas decisões relacionadas com a classificação e o tratamento.^{156,298,1011}

Ainda, pensando na medicina de precisão, geralmente baseada em genômica e também metabolômica, ressalta-se que já existem escores clínicos validados capazes de identificar pacientes com maior chance da doença hipertensiva precoce, bem como valores de referência para a população brasileira de alguns desses biomarcadores, corrigidos para sexo e idade. Certamente, a possibilidade de marcadores menos sofisticados vai ao encontro da melhora da precisão desejada para indicar avaliações específicas em pacientes clinicamente pré-selecionados, como habitualmente já é realizado na investigação de HA secundária, quando existem indícios clínicos e exame de rastreamento positivo.^{158,159}

18.7. Metas e Tratamento

Conforme todos os avanços e comprovações científicas sobre o racional apontado nos tópicos anteriores, é plausível pensar que, para situações peculiares, o início precoce do tratamento e a busca por metas mais baixas de controle da PA possam ser indicados para prevenir os desfechos relacionados com o aumento da PA e minimizar o chamado risco residual.^{307,1027} Além disso, a estratégia de tratamento medicamentoso baseado em combinações duplas ou mesmo triplas de anti-hipertensivos (em doses baixas), mesmo nas fases iniciais da doença, deve ganhar cada vez mais espaço nas recomendações de diretrizes, e a monoterapia talvez se mostre uma estratégia interessante como abordagem para os indivíduos hoje considerados como pré-hipertensos de risco alto ou naqueles com alterações em biomarcadores (Figura 18.2).^{307,1023,1028,1029}



Figura 18.2 – O octeto medicamentoso para o tratamento da hipertensão arterial.

Fonte: Feitosa et al., 2020.¹⁰²⁸ TIAZ*: diurético de longa duração tiazídico ou tiazídico-símile até 30 mL/minuto de ritmo de filtração glomerular estimado e na ausência de hipovolemia, senão trocar por diurético de alça; iSRA: inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; BCC: bloqueador do canal de cálcio di-hidropiridínico; BB: betabloqueador; α2A: agonista alfa-2 de ação central; α1B: bloqueador alfa-1-adrenérgico; VD: vasodilatador arterial direto; BB, que pode ser indicado antes em condições clínicas específicas.

Pode ser que, no horizonte da doença hipertensiva, conforme os estudos atualmente em curso, tenhamos como objetivo o controle dos parâmetros periféricos e centrais da PA, desde que se comprove nessa estratégia uma capacidade de maximizar a redução dos principais desfechos CV e renais.^{1030,1031} Por fim, embora pareça longínquo, há a possibilidade real no tratamento da HA do uso cada vez maior de ferramentas moleculares altamente específicas, caso da interferência mediada por RNA. Nada mais é que do que o silenciamento gênico pós-transcricional (*post transcription gene silencing* – PTGS) da expressão excessiva de determinada proteína de interesse.^{388,1032} A terapia gênica,

no caso da HA, aparece como promissora e já comprovada por estudos experimentais, em que o gene-alvo codifica o angiotensinogênio hepático. No entanto, há um caminho a ser perseguido para sua aplicação clínica, após se comprovar seletiva, eficaz e principalmente segura. Embora tantas perspectivas importantes estejam em foco, aparentemente o maior desafio de todos, no Brasil e no mundo, é bem mais simples de ser ultrapassado e inclui metas de melhorar o diagnóstico e tratar adequadamente e em equipe, com melhor controle da pressão arterial, visando a alcançar uma redução significativa na morbidade e na mortalidade cardiovascular e renal.

Referências

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017; 317(2):165-82.
2. Anderson AH, Yang W, Townsend RR, Pan Q, Chertow GM, Kusek JW, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2015; 162(4): 258-65.
3. Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(4):787-891.
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al 2019, ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *JACC.* 2019; 74(10):e177-232.
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr. DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 Guideline for Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol.*; 201; 23976.
6. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension. *JACC Health Promotion Series.* *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2199-269.
7. Menni C, Mangino M, Zhang F, Clement G, Snieder H, Padmanabhan S, et al. Heritability analyses show visit-to-visit blood pressure variability reflects different pathological phenotypes in younger and older adults: evidence from UK twins. *J Hypertens.* 2013; 31(12):2356-61.
8. Singh GM, Danaei G, Pelizzari PM, Lin JK, Cowan MJ, Stevens GA, et al. The age associations of blood pressure, cholesterol, and glucose: analysis of health examination surveys from international populations. *Circulation.* 2012;125(18): 2204-11.
9. Brasil. Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil, 2016: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.* Brasília;2016.
10. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet.* 2018;392(10146):496–506.
11. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hours sodium excretion and blood pressure within and across populations. *Intersalt Cooperative Research Group. BMJ.* 1996;312(7041): 1249-53.
12. Mill JG, Malta DC, Machado IE, Pate A, Pereira CA, Jaime PC, et al. Estimativa do consumo de sal pela população brasileira: resultado da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2019;22(suppl 2):E190009. [Citado em 2020 Mar 10]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v22s2/1980-5497-rbepid-22-s2-e190009-supl-2.pdf>.
13. Araujo MC, Bezerra IN, Barbosa F dos S, Junger WL, Yokoo EM, Pereira RA, et al. Consumo de macronutrientes e ingestão inadequada de micronutrientes em adultos. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2013;47(Supl.1):1775–895. [Acesso em 10 de mar 2020]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102013000700004>.
14. Guthold R, Stevens, GA, Riley, LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob. Health.* 2018;6(10):e1077–e1086.
15. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2017;2(2):e108–e120.
16. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension.* 2001;37(5):1242–50.
17. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016;134(6):441–50.
18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet.* 2017;389(10064):37-55.
19. Plavnik FL. Hipertensão arterial induzida por drogas: como detectar e tratar. *Rev Bras Hipertens.* 2002; 9:185-91.
20. Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Hypertens.* 2017; 2017:1848375. <https://doi.org/10.1155/2017/1848375>.
21. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980- 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study . *Lancet.* 2017;390(10100):1151-210.
22. 2017. *Lancet.* 2016;390:1151–210. Causes of Death 2008 [online database]. Geneva, World Health Organization. [Cited in 2020 Mar 10] Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf
23. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS/MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. [Acesso em 19 de abr 2020]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def/2017-CID-10-Capitulos-100-199>; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?fbge/cnv/poptuf.def>.

24. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
25. Udani S, Lazich I, Bakris GL. Epidemiology of hypertensive kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(1):11-21.
26. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). {Internet}. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nruf.def/2008-2018/CID10-Capitulos100199>; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poptuf.def>. Acessado em 19/03/2020.
27. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado IE, Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL et al. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos. Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2018; 21(sup 1): E180021.
28. Nilson EAF, Andrade RCS, Brito DA, Oliveira ML. Custos atribuíveis à obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde em 2018. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e32.
29. EAF, Silva EN, Jaime PC. Developing and applying a costing tool for hypertension and related cardiovascular disease: attributable costs to salt/sodium consumption. *J Clin Hypertens*. 2020;22(4):642-8.
30. Dickey RA, Janick JJ. Lifestyle modifications in the prevention and treatment of hypertension. *Endocr Pract*. 2001; 7 (5):392-9.
31. Perumareddi P. Prevention of hypertension related to cardiovascular disease. *Prim Care*. 2019;46(1):27-39.
32. Jiang SZ, Lu W, Zong XF, Ruan HY, Liu Y. Obesity and hypertension (Review). *Exp Ther Med*. 2016;12(4):2395-9.
33. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Khorshidi M, Shab-Bidar S. Body mass index, abdominal adiposity, weight gain and risk of developing hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 2.3 million participants. *Obes Rev*. 2018;19(5):654-67.
34. Zhao Y, Qin P, Sun H, Liu Y, Liu D, Zhou Q, et al. Metabolically healthy general and abdominal obesity are associated with increased risk of hypertension. *Br J Nutr*. 2020;123(5):583-91.
35. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):177-87.
36. Semlitsch T, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Posch N, Poggenburg S, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;Mar 2;3:CD008274.
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
38. Schwingshackl L, Chaimani A, Schwedhelm C, Toledo E, Püschel M, Hoffmann G, et al. Comparative effects of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and pre-hypertensive patients: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(16): 2674-87.
39. Pergola G, D'Alessandro A. Influence of Mediterranean Diet on Blood Pressure. *Nutrients*. 2018;10(1700):1-6.
40. Ozemek C, Laddu DR, Arena R, Lavie CJ. The role of diet for prevention and management of hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(4):388-93.
41. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*. 2019;11(9):1970.
42. Jafarnejad S, Mirzaei H, Clark CCT, Taghizadeh M, Ebrahimzadeh. The hypotensive effect of salt substitutes in stage 2 hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(98):1-15.
43. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Am Med Assoc*. 1997;277(20):1624-32.
44. Stone MS, Martyn L, Weaver CM. Potassium Intake, Bioavailability, Hypertension, and Glucose Control. *Nutrients*. 2016;8(444):1-13.
45. Filippini T, Violi F, D'Amico R, Vinceti M. The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017. 230:127-35.
46. Poorolajal J, Zeraati F, Soltanian AR, Sheikh V, Hooshmand E, Maleki A. Oral potassium supplementation for management of essential hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One*. 2017;12(4):1-6.
47. Caligiuri SPB, Pierce GN. A review of the relative efficacy of dietary, nutritional supplements, lifestyle, and drug therapies in the management of hypertension. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(16):3508-27.
48. World Health Organization. (WHO). Global status report on noncommunicable diseases. Geneva; 2014. ISBN 978 92 4 156485 4.
49. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990– 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859): 2224–60.
50. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473.
51. Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(3):327-34.
52. Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G, McFarlane JR, Hess NC, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. *Hypertens Res*. 2016;39(2):88-94.
53. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2453-60.
54. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens*. 2012;30(7):1277-88.
55. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
56. MacMahon S. Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension*. 1987;9(2):111-21.
57. Lang T, Cambien F, Richard JL, Bingham A. Mortality in cerebrovascular diseases and alcoholism in France. *Presse Med*. 1987;16(28):1351-4.
58. Fuchs FD, Chambless LE, Folsom AR, Eigenbrodt ML, Duncan BB, Gilbert A, et al. Association between alcoholic beverage consumption and incidence of coronary heart disease in whites and blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):466-74.
59. World Health Organization. (WHO). Global status report on alcohol and health. Geneva; 2014.
60. Johnson HM. Anxiety and Hypertension: Is There a Link? A Literature Review of the Comorbidity Relationship Between Anxiety and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(9):66.
61. Dalmazo AL, Fetter C, Goldmeier S, Irigoyen MC, Pelanda LC, Barbosa ECD, et al. Stress and Food Consumption Relationship in Hypertensive Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(3):374-80.

62. Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM. Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1555-60.
63. Bai Z, Chang J, Chen C, Li P, Yang K, Chi I. Investigating the effect of transcendental meditation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015;29(11):653-62.
64. Tankeu AT, Agbor VN, Noubiap JJ. Calcium supplementation and cardiovascular risk: A rising concern. *J Clin Hypertens*. 2017;19(6):640-6.
65. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2018;380(1):33-44.
66. Amoh-Mensah K, Ankomah SE, KariKari AK, Arthur JA. Prevention of Hypertension: A critical review of the Health benefits of Salt, Garlic, Fish oil, Chocolate and Vitamin D. *Int J Med Sci Tech*. 2017;7(7):38-46.
67. Paula TP, Kramer CK, Viana LV, Azevedo MJ. Effects of individual micronutrients on blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2017;7(40751): 1-12.
68. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015; 7: 8199-226.
69. Padwal R, Hackam D, Khan N, Tobe S. Primary prevention of CVD: modification of diet in people with hypertension. *BMJ Clin Evid*. 2016 Jan; 2016:pii:0214.
70. Flowers N, Hartley L, Todkill D, Stranges S, Rees K. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD010405.
71. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
72. World Health Organization. (WHO). Report on the global tobacco epidemic. Geneva; 2017.
73. Center for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease. A Report of the Surgeon General; 2010.
74. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):341-50.
75. Khoramdad M, Vahedian-azimi A, Karimi L, Rahimi-Bashar F, Amini H, Sahebkar A. Association between passive smoking and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *IUBMB Life*. 2020;72(4):677-86.
76. VanderWeele TJ, Balboni TA, Koh HK, Health and Spirituality. *JAMA*. 2017;318(6):519-20.
77. Cozier YC, Yu J, Wise LA, VanderWeele TJ, Balboni TA, Argentieri MA, et al. Religious and Spiritual Coping and Risk of Incident Hypertension in the Black Women's Health Study. *Ann Behav Med*. 2018;52(12):989-98.
78. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349): 1903-13.
79. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(8):1291-7.
80. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Doi Y, et al. Impact of lower range of prehypertension events in a general population: the Hysayama Study. *J Hypertens*. 2012;30(5):893-900.
81. Han M, Li Q, Liu L, Zhang D, Ren Y, Zhao Y, et al. Prehypertension and risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of 47 cohort studies. *J Hypertens*. 2019; 37(12):2325-32.
82. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015; 66(3):698-722.
83. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of BP lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338(338):b1665.
84. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Bu X, Kelly TN, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(7):775-81.
85. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta- analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022):957-67.
86. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al - SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2103-16.
87. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(24):2673-82.
88. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail*. 2016;9(6):pii:003026.
89. Emdin CA, Anderson SG, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, MacMahon S, Dwyer T, et al. Usual blood pressure, atrial fibrillation and vascular risk: evidence from 4.3 million adults. *Int J Epidemiol*. 2017; 46(1):162-2.
90. Rahimi K, Mohseni H, Kiran A, Tran J, Nazarzadeh M, Rahimian F, et al. Elevated blood pressure and risk of aortic valve disease: a cohort analysis of 5.4 million UK adults. *Eur Heart J*. 2018;39:3596-603.
91. Rahimi K, Mohseni H, Otto CM, Conrad N, Tran J, Nazarzadeh M, et al. Elevated blood pressure and risk of mitral regurgitation: A longitudinal cohort study of 5.5 million United Kingdom adults. *PLoS Med*. 2017; 14(10):e1002404.
92. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, et al. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015;351:h4865.
93. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med*. 2005; 165(8):923-8.
94. Kanno A, Kikuya M, Ohkubo T, Hashimoto T, Satoh M, Hirose T, et al. Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(8):3218-23.
95. Emdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G, Kiran A, Conrad N, Callender T, et al. Blood pressure and risk of vascular dementia: evidence from a primary care registry and a cohort study of transient ischemic attack and stroke. *Stroke*. 2016; 47(6):1429-35.
96. Walker KA, Sharrett R, Wu A, Schneider AL, Albers M, Lutsey PL, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA*. 2019; 322(6):535-45.
97. Joas E, Bäckman K, Gustafson D, Ostling S, Waern M, Guo X, et al. Blood pressure trajectories from midlife to late life in relation to dementia in women followed for 37 years. *Hypertension*. 2012; 59(4):796-801.
98. Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, Rahimi K. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(14):1552-62.
99. Ning L, Yang L. Hypertension might be a risk factor for erectile dysfunction: a meta-analysis. *Andrologia*. 2017; 49(4) doi.org/10.1111/and.12644

100. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Pault E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010 Dec 13;10:31. 10:31.
101. Fuchs FD. Essentials of hypertension. Cham, Switzerland, Springer; 2018. Doi:org/10.1007/978-3-319-632728
102. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020;75(2):285-92.
103. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al - SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553-61.
104. Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML, et al - SPRINT Research Group. Association of intensive versus standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. *JAMA*. 2019;322(6):524-34.
105. Markus MR, Stritzke J, Lieb W, Mayer B, Luchner A, Döring A, et al. Implications of persistent prehypertension for ageing-related changes in left ventricular geometry and function: the MONICA/KORA Augsburg study. *J Hypertens*. 2008; 26(10):2040-9.
106. Santos AB, Gupta DK, Bello NA, Gori M, Claggett B, Fuchs FD, et al. Prehypertension is associated with abnormalities of cardiac structure and function in the atherosclerosis risk in communities Study. *Am J Hypertens*. 2016; 29(5):568-74.
107. Fuchs SC, Poli-de-Figueiredo Carlos E, Figueiredo-Neto JA, Scala LC, Whelton PK, Mosele F, et al. Effectiveness of chlorthalidone plus amloride for the prevention of hypertension: the PREVER-Prevention randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12):e004248.
108. World Health Organization. (WHO) The world health report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life (Internet). Geneva; 2002.
109. Andersen SL, Sebastiani P, Dworkis DA, Feldman L, Perls TT. Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67(4):395-405.
110. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, et al. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level with Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1011-8.
111. Kannel WB, Larson M. Long Term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham Experience. *Cardiology*. 1993; 82(2-3):137-52.
112. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956:511-40.
113. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens*. 2001; 19(5):857-61.
114. Boos CJ, Lip GY. Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des*. 2006; 12(13):1623-35.
115. Grundy SM. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA*. 2003; 290(22):3000-2.
116. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(2):257-65.
117. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300(1):2-12.
118. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, Holder SM, Fata F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019; 40(30):2534-47.
119. Moens AL. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest*. 2005; 127(6):2254-63.
120. Celermajer DS, KE Sorensen, VM Gooch, DJ Spiegelhalter, OI Miller, ID Sullivan, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
121. Takase B, A Uehata, T Akima, T Nagai, T Nishioka, A Hamabe, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998; 82(12):1535-9.
122. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL, et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 168(1):344-51.
123. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010; 26(6):631-40.
124. Green D, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Event Prediction: Does Nitric Oxide Matter? *Hypertension*. 2011; 57(3):363-9.
125. Soloviev MA. Correction of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Bull Exp Biol Med*. 2011; 151(2):183-5.
126. Persu A, De Plaen JF. Recent insights in the development of organ damage caused by hypertension. *Acta Cardiologica*. 2004; 59(4):369-81.
127. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and Genetic Bases of Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2005; 45(6):1050-5.
128. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. An Expert Reappraisal. *Hypertension*. 2018; 72(4):796-805.
129. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27(21):2588-605.
130. Fridez P, Makino A, Kakoi D, Miyazaki H, Meister J, Hayashi K, et al. Adaptation of Conduit Artery Vascular Smooth Muscle Tone to Induced Hypertension. *Ann Biomed Eng*. 2002; 30(7):905-16.
131. Bardy N, Merval R, Benessiano J, Samuel JL, Tedgui A. Pressure and angiotensin-II synergistically induce aortic fibronectin expression in organ culture model of rabbit aorta. *Circ Res*. 1996; 79(1):70-8.
132. Humphrey JD, Dufrense E, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(12):802-12.
133. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. *Hypertension*. 1999; 34(2): 201-6.
134. Humphrey JD, Harrison DG, Figueroa CA, Lacolley P, Laurent S. Central Artery Stiffness in Hypertension and Aging: A Problem with Cause and Consequence. *Circ Res*. 2016; 118(3):379-81.
135. Dornellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005; 45(3):426-31.
136. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012; 308(9):875-81.
137. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, Fry JL, Bajpai S, Reinhart-King CA, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension*. 2013;62(6):1105-10.
138. Van Gorp AW, van Ingen Schenau DS, Hoeks APG, Struijker Boudier HAJ, de Mey JGR, Reneman RS. In spontaneously hypertensive rats alterations in rat aortic wall properties precede development of hypertension. *Am J Physiol*. 2000;278(4):1241-7.

139. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
140. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126(24):2890-909.
141. Rabkin SW, Him S, Sweeney C. Ankle-Brachial Index as an Indicator of Arterial Stiffness in Patients Without Peripheral Artery Disease. *Angiology*. 2012; 63(2):150-4.
142. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res*. 2019; 42(9):1235-481.
143. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-Analysis. *JAMA*. 2008. 300(2):197-208.
144. Mattace-Raso FUS, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JCM, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Determinants of Pulse Wave Velocity in Healthy People and in the Presence of Cardiovascular Risk Factors: 'Establishing Normal and Reference Values'. *Eur Heart J*. 2010; 31(19):2338-50.
145. Boutouyrie P, Bruno RM. The Clinical Significance and Application of Vascular Stiffness Measurements. *Am J Hypertens*. 2019; 32(1):4-11.
146. Van Bortel L, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert Consensus Document on the Measurement of Aortic Stiffness in Daily Practice Using Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity. *J Hypertens*. 2012; 30(3):445-8.
147. Butlin M, Qasem A. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse*. 2016; 4(4):180-92.
148. Weber T, M Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Siegfried Wassertheurer S, et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *Journal of Hypertension*. 2009; 27(8):1624-30.
149. Stea F, Bozec E, Millasseau S, Khettab H, Boutouyrie P, Laurent S. Comparison of the Complior Analyse device with Sphygmocor and Complior SP for pulse wave velocity and central pressure assessment. *J Hypertens*. 2014; 32(4):873-80.
150. Sztrymf B, Jacobs F, Chemla D, Richard C, Millasseau S. Validation of the new Complior sensor to record pressure signals non-invasively. *J Clin Monit Comput*. 2013; 27(6):613-9.
151. Jones CR, Taylor K, Chowienczyk P, Poston L, Shennan AH. A validation of the Mobil O Graph (version 12) ambulatory blood pressure monitor. *Blood Pressure Monitoring*. 2000; 5(4):233-8.
152. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit*. 2013; 18(3):173-6.
153. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37(5): 1236-1241.
154. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002; 39(1): 10-5.
155. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13):1318-27.
156. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(7): 636-46.
157. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121(4): 505-11.
158. Xaplanteris P, Vlachopoulos C, Protogerou AD, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Argyris AA, et al. A clinical score for prediction of elevated aortic stiffness: derivation and validation in 3943 hypertensive patients. *J Hypertens*. 2019;37:339-4.
159. Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Silveira FS, Silveira MS, Okawa RTP et al. Reference values of office central blood pressure, pulse wave velocity, and augmentation index recorded by means of the Mobil-O-Graph PWA monitor. *Hypertens Res*. 2020 Jun 12. doi: 10.1038/s41440-020-0490 online ahead of print.
160. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar M, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013; 31:1865-71.
161. Ding FH, Fan WX, Zhang RY, Zhang Q, Li Y, Wang JG. Validation of the Noninvasive Assessment of Central Blood Pressure by the SphygmoCor and Omron Devices Against the Invasive Catheter Measurement. *American Journal of Hypertension*. 2011; 24(12):1306-1311.
162. Pereira T, Maldonado J, Coutinho R, Cardoso E, Laranjeiro M, Andrade I, et al. Invasive validation of the Complior Analyse in the assessment of central artery pressure curves: a methodological study. *Blood Press Monit*. 2014; 19(5):280-7.
163. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P, on behalf of The Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014; 35(44):3122-3.
164. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3Supl.3):1-83.
165. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens*. 2018;36(3):472-8.
166. Brasil. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – Portaria n.46 de 22 de janeiro de 2016. Esfigmomanômetros. [Internet] [Acesso em 25 fev 2020]. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/legislacao/rtac/pdf/RTAC002373.pdf>.
167. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9819):905-14.
168. Saedon NI, Pin Tan M, Frith J. The Prevalence of Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Jan 1;75(1):117-22.
169. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010;56(1):56-61.
170. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol*. 2017;33(5):557-76.
171. Myers MG. A short history of automated office blood pressure - 15 years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:721-724.

172. Parati G, Pomidossi G, Casadei Parati R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;7:597–601.
173. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010;55:195–200.
174. Palatini P, Asmar R. Cuff challenges in blood pressure measurement. *J Clin Hypertens*. 2018; 20:1100–3
175. Leblanc MÈ, Auclair A, Leclerc J, Bussièrès J, Agharazii M, Hould FS, et al. Blood pressure measurement in severely obese patients: validation of the forearm approach in different arm positions. *Am J Hypertens* 2019;32(2):175–85
176. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):697–716.
177. Senarclens et al. Brachial or wrist blood pressure in obese patients: which is the best? *Blood Pressure Monitoring* 2008, 13:149–151.
178. Irving G, Holden J, Stevens R, McManus RJ. Which cuff should I use? Indirect blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension in patients with obesity: a diagnostic accuracy review. *BMJ Open*. 2016;6:e012429. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012429
179. Fuchs FD, Scala LC, Vilela-Martin JF, de Mello, RB, Mosele, F, Whelton, PK, et al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: results from the PREVER-treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2016;34(4):798–806.
180. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Relationship between office isolated systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension across the age spectrum: a home blood pressure study. *J Hypertens*. 2020;38(4):663–670.
181. Weber MA, Schiffrin EL, White WA, Mann S, Lindholm LH, Venerson JC, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(1):3–15.
182. Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension-prevalence, health risks, and management strategies. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):289–300.
183. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32(7):1359–66.
184. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens* 2016;34(9):1665–77.
185. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure M. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens* 2013;31(9):1731–68.
186. Nobre F, Mion Jr. D, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2018; 110(5Supl.1):1–29.
187. Souza WK, Jardim PC, Porto LB, Araújo FA, Sousa AL, Salgado CM. Comparison and correlation between self-measured blood pressure, casual blood pressure measurement and ambulatory blood pressure monitoring. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):148–55.
188. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30(7):1289–99.
189. WK, Jardim PC, Brito LP, Araújo FA, Sousa AL. Self measurement of blood pressure for control of blood pressure levels and adherence to treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(2):167–74.
190. Park JS, Rhee MY, Namgung J, Lee SY, Cho DK, Choi TY, et al. Comparison of Optimal Diagnostic Thresholds of Hypertension With Home Blood Pressure Monitoring and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens*. 2017 Nov 6;30(12):1170–6.
191. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Ohkubo T, et al. Outcome-Driven Thresholds for Home Blood Pressure Measurement: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension* 2012, 61(1), 27–34.
192. D, Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Kanno A, Hara A, et al. Stroke Risk in Treated Hypertension Based on Home Blood Pressure: the Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):508–14.
193. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012;30(3):449–56.
194. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and selfmanagement in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9736):163–72.
195. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(8):799–808.
196. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS One*. 2017;14:e1002389.
197. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013;31(3):455–67; discussion 467–8.
198. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit*. 2010;15(6):285–95.
199. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008;26(10):1919–27.
200. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2407–15.
201. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111(14):1777–83.
202. ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332–40; discussion 2340.
203. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55–61.
204. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al. Hypertension in chronic kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles. *Hypertension*. 2016;67(6):1102–10.

205. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):192–204.
206. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens.* 1996;14(9):1049–52.
207. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2008;26(9):1715–25.
208. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Miranda RD, Barroso WS, Barbosa ECB, Pedrosa RP, et al. Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: A home blood pressure monitoring study. *J Clin Hypertens.* 2018;20(12):1745–7.
209. Paiva AMG, Gomes MICM, Campana EMG, Feitosa ADM, Sposito AC, Mota-Gomes MA, et al. Impact of hypertension phenotypes on the office and 24-h pulse wave velocity and augmentation index in individuals with or without antihypertensive medication use. *Hypertens Res.* 2019;42(12):1989–95.
210. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in whitecoat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2007;25(11):2193–8.
211. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl.* 1994;12(7):S1–12.
212. Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Miranda RD, Vitorino PVO, Brandão AA, et al. Prevalence of Masked and White-Coat Hypertension in Pre-Hypertensive and Stage 1 Hypertensive patients with the use of TeleMRPA. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(5):970–5.
213. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens.* 2017;35(4):677–88.
214. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2016;34(4):593–9.
215. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension.* 2008;52(6):1045–50.
216. Rassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, Arenare F, Mancia G. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension.* 2007;50(3):537–42.
217. Parati G, Omboni S, Staessen J, Thijs L, Fagard R, Ulian L, et al. Limitations of the difference between clinic and daytime blood pressure as a surrogate measure of the 'white-coat' effect. *Syst-Eur investigators.* *J Hypertens.* 1998;16(1):23–9.
218. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J.* 2014;35(46):3304–12.
219. Mancia G. Clinical significance of white-coat hypertension. *J Hypertens.* 2016;34(4):623–6.
220. Mancia G. White-coat hypertension: growing evidence in favour of its adverse prognostic significance. *J Hypertens.* 2017;35(4):710–2.
221. Mancia G, Grassi G. The heterogeneous nature of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(19):2044–6.
222. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. *Hypertension.* 2017;70(4):668–75.
223. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219.
224. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens.* 2011;24(1):52–8.
225. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension.* 2005;45(4):493–8.
226. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006;47(5):846–53.
227. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA.* 2004;291(11):1342–9.
228. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, et al. Response to masked hypertension in untreated and treated patients with diabetes mellitus: attractive but questionable interpretations and response to Is masked hypertension related to diabetes mellitus? *Hypertension.* 2013;62(4):e23–e25.
229. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013;310(9):959–68.
230. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10109):2256–65.
231. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ.* 2011 Jun 24;342:d3621.
232. Vinyoles E, Felip A, Pujol E, de la Sierra A, Dura R, del Rey RH, et al. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens.* 2008;26(3):438–45.
233. Picone DS, Schultz MG, Otahal P, Aakhus S, Al-Jumaily AM, Black JA, et al. Accuracy of cuff-measured blood pressure: systematic reviews and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(5):572–86.
234. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213–5.
235. Lurbe E, Redon J. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: con side of the argument. *Hypertension.* 2016;68(2):276–80.
236. McEniery CM, Franklin SS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: pro side of the argument. *Hypertension.* 2016;68(2):269–75.
237. Miall WE, Oldham PD. The hereditary factor in arterial blood-pressure. *BMJ.* 1963 Jan;1(5323):75–80.
238. Snieder H, Hayward CS, Perks U, Kelly RP, Kelly PJ, Spector TD SO. Heritability of central systolic pressure augmentation: a twin study. *Hypertension.* 2000 Feb;35(2):574–9.
239. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018;50(10): 1412–25.
240. Raina R, Krishnappa V, Das A, Amin H, Radhakrishnan Y, Nair NR et al. Overview of Monogenic or Mendelian Forms of Hypertension. *Front Pediatr.* 2019 Jul 01 ;7:263.

241. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(2):101–11.
242. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–42.
243. Murabito JM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, O'Donnell CJ, Wilson PW. Accuracy of offspring reports of parenteral cardiovascular disease history: the Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med.* 2004;140(6):434–40.
244. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr. J, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206–52.
245. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2012;366(4):321–9.
246. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1999;159(10):1104–9.
247. Egan BM, Li J, Hutchison FN, Ferdinand KC. Hypertension in United States, 1999 to 2012: progress toward Healthy People 2020 goals. *Circulation.* 2014;130(19):1692–9.
248. Obesity Classification – World Obesity Federation. [Cited in 2020 Jan 12]. Available from: https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/obesity-classification?_ga=2.27200504.476223329.1582981112-571126236.1582981112
249. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulses waves in arterial occlusive disease of the lower extremities. *Circulation.* 1968;37(4):624–37.
250. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation.* 1993;88(3):837–45.
251. Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens.* 2013;31(4):649–54.
252. Brandão AA, Amodeo C, Alcantara C, Barbosa E, Nobre F, Pinto F, et al. I Posicionamento Luso-Brasileiro de Pressão Arterial Central. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(2):100–8.
253. Mancia G, Narkiewicz Z, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–357.
254. D'Agostino Sr RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743–53.
255. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene LT, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate GFR from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–70.
256. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.
257. Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020 97(6):1117–29.
258. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013, 3(1):1–150.
259. Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499–502.
260. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J.* 1949; 37(2):161–86.
261. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation.* 1987;75(3):565–72.
262. Rayner BL, Goodman H, Opie LH. The Chest Radiograph. A useful investigation in the evaluation of hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2004; 17(6):507–10.
263. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727–54.
264. Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C, Thomopoulos C, Faselis C, Doumas M, et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2010;28(11):2299–308.
265. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:1600–7.
266. Polak JF, Szklo M, O'Leary DH. Carotid intima-media thickness score, positive coronary artery calcium score, and incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1):e004612.
267. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelsehoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001;135(6):401–11.
268. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Brancati Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 2010;362(9):800–11.
269. Chin D, Battistoni A, Tocci G, Passerini J, Parati G, Volpe M. Non-invasive diagnostic testing for coronary artery disease in the hypertensive patient: potential advantages of a risk estimation-based algorithm. *Am J Hypertens.* 2012;25:1226–35.
270. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107(22):2864–9.
271. Mikael LR, Paiva AMG, Mota-Gomes M, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO, et al. Envelhecimento vascular e rigidez arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):253–8.
272. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MMB. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125(Pt 4):765–72.
273. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet.* 2017;389 (10064):37–55.
274. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005 Jan 15–21; 365(9455):217–23.
275. Unger T, Borghib C, Charchac F, Khanf NA, Poulterh NR, Prabhakarani D, et al. International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–57.
276. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H and Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837–47.

277. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):56-64.
278. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384(9943):591-8.
279. Matsura Y, Kanter JE, Bornfeldt KE. Highlighting Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(1):e1-e9.
280. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143.
281. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk 2020. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
282. Sposito AC, Ramires JA, Jukema JW, Molina JC, da Silva PM, Ghadanfar MM, Wilson PW. Physicians' attitudes and adherence to use of risk scores for primary prevention of cardiovascular disease: cross-sectional survey in three world regions. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1171-8.
283. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkinet al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation*. 2009;119(7):2408-16.
284. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk A Review for Clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1209-27.
285. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
286. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
287. Wang OJ, Wang Y, Chen J, Krumholz HM. Recent Trends in Hospitalization for Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2012; 109(11):1589-93.
288. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90(1):583-612.
289. International Diabetes Federation. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 2006. [Cited in 2020 Mar 10]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>.
290. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017; 35(9):1727-41.
291. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358(9287):1033-41.
292. Manning LS, Mistri AK, Potter J, Rothwell PM, Robinson TG. Short-term blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the controlling hypertension and hypotension immediately post stroke and continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study trials. *Stroke*. 2015; 46(6):1518-24.
293. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, Bodegard J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012; 59(2):198-204.
294. Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(6):701-8.
295. Sehested T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Petersen C et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010; 31(7):883-91.
296. Orlova IA, Nuraliev EY, Yarovaya EB, Ageev FT. Prognostic value of changes in arterial stiffness in men with coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6:1015-21.
297. Cecelja M, Chowienzyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009; 54(6):1328-36.
298. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease JACC State-of-the-Art Review, *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237-63.
299. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9:53.
300. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, and assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2015; 31(5): 549-68.
301. British Cardiac Society; British Hypertension Society; Diabetes UK; HEART UK; Primary Care Cardiovascular Society; Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*. 2005; 91 Suppl 5:v1-52. 6.
302. Sánchez RA, Boggia J, Peñaherrera E, Barroso WS, Barbosa E, Villar R, et al. Ambulatory blood pressure monitoring over 24 h: A Latin American Society of Hypertension position paper-accessibility, clinical use and cost effectiveness of ABPM in Latin America in year 2020. *J Clin Hypertens*. 2020; 22(4): 527-43.
303. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep; 31(9):1731-68.
304. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018; 378(16):1509-20.
305. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011; 57(1):3-10.
306. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug15;(8):CD006742.
307. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285-95.
308. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):28-36.
309. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2009-20.
310. Lee CJ, Ryu J, Kim HC, Ryu DR, Ihm SH, Kim YJ, et al. Clinical benefit of treatment of stage-1, low-risk hypertension Korean national health insurance database analysis. *Hypertension*. 2018;72(6):1285-93.

311. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging?: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103(9):1245–9.
312. Mahтта D, Elgendy IY, Pepine CJ. Optimal medical treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc*. 2018;16(11):815–23.
313. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1998–2038.
314. Yannoutsos A, Dreyfuss CT, Safar ME, Blacher J. Optimal blood pressure target in stroke prevention. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(1):8–14.
315. Béjot Y. Targeting blood pressure for stroke prevention: current evidence and unanswered questions. *J Neurol*. 2019; doi: 10.1007/s00415-019-09443-5. Online ahead of print.
316. Pinho-Gomes AC, Rahimi K. Management of blood pressure in heart failure. *Heart*. 2019;105(8):589–95.
317. Tsimploulis A, Lam PH, Arundel C, Singh SN, Morgan CJ, Faselis C, et al. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):288–97.
318. Tsujimoto T, Kajio H. Low diastolic blood pressure and adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018 Jul 15;263:69–74.
319. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2812–23.
320. Filipovsky J, Seidlerova J, Kratochvil Z, Karnosova P, Hronova M, Mayer O Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press*. 2016;25(4):228–34.
321. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension*. 2016;67(5):808–12.
322. Heerspink HJ, Ninomiya T, Perkovic V, Woodward M, Zoungas S, Cass A, et al. ADVANCE Collaborative Group: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2888–96.
323. Ku E, Gassman J, Appel LJ, Smogorzewski M, Sarnak MJ, Glidden DV, et al. BP control and long-term risk of ESRD and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):671–7.
324. Chang AR, Appel LJ. Target Blood Pressure for Cardiovascular Disease Prevention in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1572–4.
325. Chang AR, Lóser M, Malhotra R, Appel LJ. Blood pressure goals in patients with CKD: A review of evidence and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(1):161–9.
326. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S111–34.
327. Toklu B, Bangalore S. Blood pressure lowering in patients with type 2 diabetes improves cardiovascular events including mortality, but more intensive lowering to systolic blood pressure less than 130 mm Hg is associated with further reduction in stroke and albuminuria without further reduction in cardiac events. *Evid Based Med*. 2015;20(5):183–4.
328. Soliman EZ, Byington RP, Bigger JT, Evans G, Okin PM, Goff DC, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Diabetes Mellitus: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial. *Hypertension*. 2015;66(6):1123–9.
329. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: Systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;24:352 i717.
330. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575–85.
331. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and hypertension: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–84.
332. Wright JT Jr, Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, Dennison Himmelfarb CR. Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mmHg in patients aged 60 years or older: the minority view. *Ann Intern Med*. 2014;160(7):499–503.
333. Beckett N, Peters R, Leonetti G, et al, HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2014;32(7):1478–87.
334. Weiss J, Freeman M, Low A, Fu R, Kerfoot A, Paynter R, et al. Benefits and harms of intensive blood pressure treatment in adults aged 60 years or older: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166(6):419–29.
335. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of Intensive Blood Pressure Lowering in Older Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(5):486–93.
336. Community Preventive Services Task F. Team-based care to improve blood pressure control: recommendation of the Community Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2014; 47(1): 100–2.
337. Weinstein E , Rucker LM. Team-based care to improve control of hypertension in an inner city practice. *Healthc (Amst)*. 2016; 4(1):52–6.
338. Mansoor SM, Krass I , Aslani P. Multiprofessional interventions to improve patient adherence to cardiovascular medications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013; 18(1)19–30.
339. Carter BL, Rogers M, Daly J, et al. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009; 169(19): 1748–55.
340. Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG, Sundaram V, Nayak S, Lewis R, et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. *Med Care*. 2006; 44(7): 646–57.
341. Potthoff SA , Vonend O. Multidisciplinary Approach in the Treatment of Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19(1): 9.
342. David G, Gunnarsson C, Saynisch PA, Chawla R, Nigam S.. Do patient-centered medical homes reduce emergency department visits? *Health Serv Res*. 2015; 50(2):418–39.
343. Jacob V, Chattopadhyay SK, Thota AB, et al. Economics of Team-based Care in Controlling Blood Pressure: A Community Guide Systematic Review. *Am J Prev Med* 2015; 49(5): 772–83.
344. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Med Clin North Am*. 2017; 101(1): 229–45.
345. Jardim LM, Jardim TV, Souza WK, Barroso de Souza WKS, Pimenta CD, Sousa AL, et al. Multiprofessional Treatment of High Blood Pressure in Very Elderly Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 108(1): 53–9.
346. Proia KK, Thota AB, Njie GJ, Finnie R, Hopkins D, Mukhtar Q, et al. Team-based care and improved blood pressure control: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2014; 47(1):86–99.
347. Kuhlmer R, Lazzaretti RK, Guterres CM, Raimundo FV, Leite LE, Delabary TS, et al. Effectiveness of multidisciplinary intervention on blood pressure control in primary health care: a randomized clinical trial. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(1):456.
348. Strumpf E, Ammi M, Diop M, Laniel JF, Tousignant P. The impact of team-based primary care on health care services utilization and costs: Quebec's family medicine groups. *J Health Econ*. 2017;55:76–94.

349. Norouzi Z, Jafarnejad F, Khadivzadeh T, Esmaily H, Headjazi A. Comparison of the effect of standardized patient-based training with team-based learning on the knowledge of midwifery students in providing services to victims of rape. *J Educ Health Promot*. 2019;8:267.
350. Kravetz JD, Walsh RF. Team-Based Hypertension Management to Improve Blood Pressure Control. *J Prim Care Community Health* 2016;7(4):272-5.
351. Boulware LE, Daumit GL, Frick KD, Minkovitz CS, Lawrence RS, Powe NR. An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. *Am J Prev Med*. 2001; 21(3):221-32.
352. Overwyk KJ, Dehmer SP, Roy K, Maciosek MV, Hong Y, Baker-Goering MM, et al. Modeling the Health and Budgetary Impacts of a Team-based Hypertension Care Intervention That Includes Pharmacists. *Med Care*. 2019;57(11):882-9.
353. Tagliacozzo DM, Luskin DB, Lashof JC, Ima K. Nurse intervention and patient behavior: an experimental study. *Am J Public Health*. 1974; 64(6): 596-603.
354. Dickey FF, Mattar ME, Chudzik GM. Pharmacist counseling increases drug regimen compliance. *Hospitals*. 1975; 49(9): 85-6, 88.
355. Brasil.Ministério da Saúde. Política Nacional de Educação Permanente em Saúde: o que se tem produzido para o seu fortalecimento. Brasília; 2018.
356. Brasil.Ministério da Saúde. Síntese de evidências para políticas de saúde: adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas. Brasília; 2018.
357. Marquez Contreras E, Marquez Rivero S, Rodriguez Garcia E, Ramos LLC, Vilas JCP, Suarez AB, et al. Specific hypertension smartphone application to improve medication adherence in hypertension: a cluster-randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(1):167-73.
358. Hallberg I, Ranerup A, Bengtsson U, et al. Experiences, expectations and challenges of an interactive mobile phone-based system to support self-management of hypertension: patients' and professionals' perspectives. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Mar 28;12:467-76.
359. Hallberg I, Ranerup A, Bengtsson U, Kjellgren K. Supporting the self-management of hypertension: Patients' experiences of using a mobile phone-based system. *J Hum Hypertens*. 2016; 30(2):141-6.
360. Schoenthaler A, de la Calle F, Pitaro M, Lum A, Chaplin W, Mogavero J, et al. A Systems-Level Approach to Improving Medication Adherence in Hypertensive Latinos: a Randomized Control Trial. *J Gen Intern Med*. 2020; 35(1): 182-9. 2019/10/19. DOI: 10.1007/s11606-019-05419-3.
361. Schoenthaler A, De La Calle F, Barrios-Barrios M, Garcia A, Pitaro M, Lum A, et al. A practice-based randomized controlled trial to improve medication adherence among Latinos with hypertension: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:290.
362. Delavar F, Pashaepoor S, Negarandeh R. The effects of self-management education tailored to health literacy on medication adherence and blood pressure control among elderly people with primary hypertension: A randomized controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2020; 103: 336-42.
363. Serene Olin S, Kutash K, Pollock M, et al. Developing quality indicators for family support services in community team-based mental health care. *Adm Policy Ment Health*. 2014; 41: 7-20.
364. Ranerup A and Hallberg I. Actors and intentions in the development process of a mobile phone platform for self-management of hypertension. *Inform Health Soc Care* 2015; 40: 299-318.
365. Brasil.Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Básica. Portaria no 2.436, de 21 de setembro de 2017. Brasília;2017.
366. Riegel GR, Ribeiro PAB, Rodrigues MP, et al. Efficacy of nutritional recommendations given by registered dietitians compared to other healthcare providers in reducing arterial blood pressure: Systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2018; 37(2): 522-31.
367. Mitchell LJ, Ball LE, Ross LJ, et al. Effectiveness of Dietetic Consultations in Primary Health Care: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Acad Nutr Diet*. 2017; 117(1): 1941-62.
368. Sladdin I, Chaboyer W, Ball L. Patients' perceptions and experiences of patient-centred care in dietetic consultations. *J Hum Nutr Diet*. 2018; 31(2): 188-96.
369. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Shah N, Goyal A, et al. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Netw Open*. 2018; 1(7): e183788.
370. Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies. *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22(4):25.
371. Zhao CN, Meng X, Li Ya, Li S, Tang GY, Li HB. Fruits for Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017; 9(6):598.
372. Mellendick K, Shanahan L, Wideman L, calkins S, Keane S, Lovelady C. et al. Diets Rich in Fruits and Vegetables Are Associated with Lower Cardiovascular Disease Risk in Adolescents. *Nutrients*. 2018; 10(2):136.
373. Alissa EM, Ferns GA. Dietary fruits and vegetables and cardiovascular diseases risk. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57(9):1950-62.
374. Aminde LN, Cobiac LJ, Veerman JL. Potential impact of a modest reduction in salt intake on blood pressure, cardiovascular disease burden and premature mortality: a modelling study. *Open Heart*. 2019; 6(1): e000943.
375. He FJ, Tan M, Ma Y, et al. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 632-47.
376. Graham GN, Ostrowski M, Sabina AB. Population health-based approaches to utilizing digital technology: a strategy for equity. *J Public Health Policy* 2016; 37(Suppl 2): 154-66.
377. Grahame JA. Digital Note-Taking: Discussion of Evidence and Best Practices. *J Physician Assist Educ*. 2016; 27(1): 47-50.
378. Zhao R, Bu W, Chen Y, Chen X. The Dose-Response Associations of Sedentary Time with Chronic Diseases and the Risk for All-Cause Mortality Affected by Different Health Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging*. 2020; 24(1): 63-70.
379. Ozemek C, Lavie CJ, Rognmo O. Global physical activity levels - Need for intervention. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019; 62(2): 102-7.
380. de Rezende LF, Rabacow FM, Viscondi JY, Luiz O, Matsudo V. Effect of physical inactivity on major noncommunicable diseases and life expectancy in Brazil. *J Phys Act Health*. 2015; 12(3): 299-306.
381. Ekelund U, Brown WJ, Steene-Johannessen J, Wang M, Owen N, Powell KE, et al. Do the associations of sedentary behaviour with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by physical activity level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants. *Br J Sports Med*. 2019; 53(14): 886-94.
382. Ferreira T, Cipolotti M, Marques B, Miranda M. A inserção do Profissional de Educação Física nos Núcleos de Apoio à Saúde da Família: visão dos profissionais. *Rev Bras Ativ Fís Saúde* 2016; 21(3):228-36.
383. Balamurugan A, Adolph S, Faramawi M, George M. Community Team-Based Care for Hypertension Management: A Public-Private Partnership in Rural Arkansas. *J Ark Med Soc*. 2017; 113(7):150-4.
384. Sidney S. Team-Based Care: A Step in the Right Direction for Hypertension Control. *Am J Prev Med*. 2015; 49(5): e81-e82.
385. Santschi V, Wuerzner G, Chioleri A, Brunnand B. Team-based care for improving hypertension management among outpatients (TBC-HTA): study protocol for a pragmatic randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17(1): 39.
386. Al-Rubaey MG, Shwaish MI. Impact of hypertension education on treatment compliance among hypertensive patients in Baghdad 2017. *J Pak Med Assoc*. 2019; 69(Suppl 3): S9-S12.
387. Chen Y, Li X, Jing C, Pan B, Long B, Zhi Tong B, et al. Health education interventions for older adults with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nurs*. 2020; 37(3): 461-9.

388. Dzau VJ, Balatbat CA. Future of Hypertension. *Hypertension*. 2019;74(3): 450-7.
389. Conn VS, Ruppar TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper P. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17: 94.
390. Conn VS, Ruppar TM, Chase JD. Blood pressure outcomes of medication adherence interventions: systematic review and meta-analysis. *J Behav Med*. 2016;39:1065-75.
391. Mistry N, Keenanasseril A, Wilczynski NL, Nieuwlaar R, Ravall M, Haynes B, et al. Technology-mediated interventions for enhancing medication adherence. *J Am Med Inform Assoc*. 2015; 22: e177-193.
392. Lindahl B, Norberg M, Johansson H, Lindvall K, Ng N, Nordin M, et al. Health literacy is independently and inversely associated with carotid artery plaques and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(2): 209-15.
393. Earl GL, Harris EM, Dave M, Jiang JE. Implementing a health literacy module fostering patient-centered written communication in a cardiovascular prevention elective course. *Curr Pharm Teach Learn*. 2019;11(7):702-9.
394. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, McManus RJ. 10) The Effect of Self-Monitoring of Blood Pressure on Medication Adherence and Lifestyle Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28(10):1209-21.
395. Fletcher BR, Hinton L, Hartmann-Boyce J. Self-monitoring blood pressure in hypertension, patient and provider perspectives: A systematic review and thematic synthesis. *Patient Educ Couns*. 2016;99(2):210-9.
396. Bengtsson U, Kjellgren K, Hallberg I, Lundin M, Makitalo A. Patient contributions during primary care consultations for hypertension after self-reporting via a mobile phone self-management support system. *Scand J Prim Health Care*. 2018; 36(1):70-9.
397. McLean G, Band R, Saunderson K, Murray HP, Little P, McManus RJ, et al. Digital interventions to promote self-management in adults with hypertension systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2016; 34(4):600-12.
398. Thakkar J, Kurup R, Laba TL. Mobile Telephone Text Messaging for Medication Adherence in Chronic Disease: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(3): 340-9.
399. John JR, Tannous WK, Jones A. Effectiveness of a patient-centered medical home model of primary care versus standard care on blood pressure outcomes among hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2020;43(9):892-902.
400. Yan R, Li W, Yin L, Wang Y, Bo J; PURE-China Investigators. Cardiovascular Diseases and Risk-Factor Burden in Urban and Rural Communities in High-, Middle-, and Low-Income Regions of China: A Large Community-Based Epidemiological Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e004445.
401. Malta DC, Silva AGD, Machado ÉE, Sá ACMGN, Santos FMD, Prates EJS, Cristo EB. Trends in smoking prevalence in all Brazilian capitals between 2006 and 2017. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180384.
402. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Smith N, et al. Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Rockville MD: Agency Research and Quality; 2014. [Evidence Synthesis No. 121. AHRQ / Publication No. 13-05194-EF-1.]
403. Bhatnagar A, Maziak W, Eissenberg T, Ward KD, Thurston G, King BA, et al. Water Pipe (Hookah) Smoking and Cardiovascular Disease Risk: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(19):e917-36.
404. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(2):e5-e31.
405. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117-24.
406. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
407. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, Mihos CC, Dimitriadis KS, Sotiropoulou LI, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2020;11(5):1150-60.
408. Larsson SC, Wallin A, Wolk A. Dietary Approaches to Stop Hypertension diet and incidence of stroke: results from 2 prospective cohorts. *Stroke*. 2016;47(4):986-90.
409. Mertens E, Markey O, Geleijnse JM, Lovegrove JA, Gibens DI. Adherence to a healthy diet in relation to cardiovascular incidence and risk markers: evidence from the Caerphilly Prospective Study. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):1245-58.
410. Soltani S, Arablou T, Jayedi A, Salehi-Abargouei A. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet in relation to all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J*. 2020;19(1):37.
411. Mozaffari H, Ajabshir S, Alizadeh S. Dietary Approaches to Stop Hypertension and risk of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr*. 2020;39(7):2035-44.
412. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The mediterranean diet and cardiovascular health. *Circ Res*. 2019;124(5):779-98.
413. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(1):30-43.
414. Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, Castellan G, Tavani A, Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr*. 2019;58(1):173-91.
415. Nissensohn M, Román-Viñas B, Sánchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L. The effect of the mediterranean diet on hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Educ Behav*. 2016;48(1):42-53.
416. Jennings A, Berendsen AM, de Groot LCPGM, Feskens EJM, Brzozowska A, Sicinska E, et al. Mediterranean-style diet improves systolic blood pressure and arterial stiffness in older adults. *Hypertension*. 2019;73(3):578-86.
417. Domenech M, Roman P, Lapetra J, Garcia de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension*. 2014;64(1):69-76.
418. Fuchs SF. Estudo PREVER: Mudanças de Estilo de Vida. Porto Alegre: Engenho de Idéias; 2011. 47 p.
419. Powles J, Gahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezziati M, et al. Global, regional and national sodium intake in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003733.
420. World Health Organization. WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva; 2012.
421. Huang L, Trieu K, Yoshimura S, Neal B, Woodward M, Campbell NRC, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trial. *BMJ*. 2020 Feb 24; 368:m315.
422. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
423. Bernabe-Ortiz A, Sal Y Rosas VG, Ponce-Lucero V, Cárdenas MK, Carrillo-Larco RM, Diez-Canseco F, et al. Effect of salt substitution on community-wide blood pressure and hypertension incidence. *Nat Med*. 2020;26(3):374-8.

424. Marklund M, Singh G, Greer R, Cudhea F, Matsushita K, Micha R, Brady T, et al. Estimated population wide benefits and risks in China of lowering sodium through potassium enriched salt substitution: modelling study. *BMJ*. 2020;369:m824.
425. Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015; 33(8):1509-20.
426. China Salt Substitute Study Collaborative Group. Salt substitution: a low-cost strategy for blood pressure control among rural Chinese. A randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2007; 25(10):2011-8.
427. Zhou B, Wang HL, Wang WL, Wu XM, Fu LY, Shi JP. Long-term effects of salt substitution on blood pressure in a rural north Chinese population. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(7):427-33.
428. Peng Y-G, Li W, Wen X-X, Li Y, Hu J-H, Zhao L-C. Effects of salt substitutes on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(6):1448-54.
429. Jin A, Xie W, Wu Y. Effect of salt reduction interventions in lowering blood pressure in Chinese populations: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2020;10(2):e032941.
430. Thorning TK, Bertram HC, Bonjour JP, de Groot L, Dupont D, Feeney R, et al. Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: current evidence and knowledge gaps. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(5):1033-45.
431. Mozaffarian D, Wu JHY. Flavonoids, dairy foods, and cardiovascular and metabolic health: a review of emerging biologic pathways. *Circ Res*. 2018;122(2):369-84.
432. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2018;392(10161):2288-97.
433. Buendia JR, Li Y, Hu FB, Cabral HJ, Bradlee ML, Quatromoni PA, et al. Regular yogurt intake and risk of cardiovascular disease among hypertensive adults. *Am J Hypertens*. 2018;31(5):557-65.
434. Machin DR, Park W, Alkatan M, Mouton M, Tanaka H. Hypotensive effects of solitary addition of conventional nonfat dairy products to the routine diet: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):80-7.
435. Rietsema S, Eelderink C, Joustra ML, van Vliet IMY, van Londen M, Corpeleijn E, et al. Effect of high compared with low dairy intake on blood pressure in overweight middle-aged adults: results of a randomized crossover intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(2):340-8.
436. Hidayat K, Du HZ, Yang J, Chen GC, Zhang Z, Lin ZN, Qin LQ. Effects of milk proteins on blood pressure: a meta-analysis of randomized control trials. *Hypertens Res*. 2017;40(3):264-70.
437. Brasil. Ministério da Saúde. Guia Alimentar Para a População Brasileira. 2ª ed. Brasília; 2014.
438. Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington(DC);2015.
439. Desch S, Schmidt J, Kobler D, Sonnabend M, Eitel I, Sareban M, et al. Effect of cocoa products on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010;23(1):97-103.
440. Ried K, Fakler P, Stocks NP, and Cochrane Hypertension Group National Institute of Integrative Medicine. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 25;4(4):CD008893.
441. Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(4):1113-26.
442. van Dam RM, Hu FB, Willett WC. Coffee, caffeine, and health. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):369-78.
443. D'Elia L, La Fata E, Galletti F, Scalfi L, Strazzullo P. Coffee consumption and risk of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr*. 2019; 58(1):271-80.
444. Grosso G, Micek A, Godos J, Pajak A, Sciacca S, Bes-Rastrollo M, Galvano F, Martinez-Gonzalez MA. Long-Term Coffee Consumption Is Associated with Decreased Incidence of New-Onset Hypertension: A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(8):890.
445. Ke L, Mason RS, Mpofu E, Vingren JL, Li Y, Graubard BI, et al. Hypertension and other cardiovascular risk factors are associated with vitamin D deficiency in an urban Chinese population: a short report. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:286-91.
446. Zhang D, Cheng C, Wang Y, Sun H, Yu S, Xue Y, et al. Effect of vitamin D on blood pressure and hypertension in the general population: an update meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Prev Chronic Dis*. 2020;17:E03.
447. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Grubler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65(6):1195-201.
448. Arora P, Song Y, Dusek J, Plotnikoff G, Sabatine MS, Cheng S, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015;131(3):254-62.
449. Shu L, Huang K. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure parameters in patients with vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(7):488-96.
450. Cormick G, Ciapponi A, Cafferata ML, Belizán JM. Calcium Supplementation for Prevention of Primary Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD010037.
451. Li K, Liu C, Kuang X, Deng Q, Zhao F, Li D. Effects of Multivitamin and Multimineral Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(8):1018.
452. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(6):367-85.
453. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42(5):878-84.
454. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776-86.
455. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126-31.
456. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans 2018. [Cited in 2020 Apr 12] Available at: https://health.gov/sites/default/files/201909/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf.
457. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonized meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*. 2016;388(10051):1302-10.
458. Liu X, Zhang D, Liu Y, Sun X, Han C, Wang B, et al. Dose-response associations between physical activity and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Hypertension*. 2017; 69(5):813-20.
459. Cao L, Li X, Yan P, Wang X, Li M, Li R, et al. The effectiveness of aerobic exercise for hypertensive population: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2019;21(7):868-76.

460. MacDonald HV, Johnson BT, Huedo-Medina TB, Livingston J, Forsyth KC, Kraemer WJ, et al. Dynamic Resistance Training as Stand- Alone Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10):e003231.
461. Jin YZ, Yan S, Yuan WX. Effect of isometric handgrip on resting blood pressure in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fitness.* 2017;57(1-2):154-60.
462. Igarashi Y, Nogami Y. The effects of regular aquatic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(2):190-9.
463. Cramer H, Langhorst J, Dobos G, Lauche R. Yoga for metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(18):1982-93.
464. Zhong D, Li J, Yang H, Li Y, Huang Y, Xiao Q, et al. Tai Chi for Essential Hypertension: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(3):25.
465. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, Boreskie KF, Arora RC, Umpierre D, et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate- Intensity Continuous Training on Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sports Med.* 2018;48(9):2127-42.
466. Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, Garber CE, Whitfield GP, Magal M, Pescatello LS. Updating ACSM's Recommendations for Exercise Preparticipation Health Screening. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(11):2473-9.
467. Meneguelo RS et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5, supl.1):1-26.
468. Mahtani KR, Nunan D, Heneghan CJ. Device-guided breathing exercises in the control of human blood pressure: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2012; 30(5):852-60.
469. Zou Y, Zhao X, Hou YY, Liu T, Wu Q, Huang YH, et al. Meta-Analysis of Effects of Voluntary Slow Breathing Exercises for Control of Heart Rate and Blood Pressure in Patients with Cardiovascular Diseases. *Am J Cardiol.* 2017;120(1):148-53.
470. Ubolsakka-Jones C, Tongdee P, Jones DA. The effects of slow loaded breathing training on exercise blood pressure in isolated systolic hypertension. *Physiother Res Int.* 2019;24(4):e1785.
471. Kow FP, Adlina B, Sivasangari S, Punithavathi N, Ng KK, Ang AH, et al. The impact of music guided deep breathing exercise on blood pressure control - A participant blinded randomised controlled study. *Med J Malaysia.* 2018;73(4):233-8.
472. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, Ogedegbe G, Bisognano JD, Elliott WJ, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2013;61(6):1360-83.
473. Bradt J, Dileo C, Potvin N. Music for stress and anxiety reduction in coronary heart disease patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;12:CD006577.
474. Do Amaral MAS, Neto MG, de Queiroz JG, Martins-Filho PRS, Saquetto M B, Carvalho VO. Effect of music therapy on blood pressure of individuals with hypertension: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;214:461-4.
475. Kühlmann AYR, Etnel JRC, Roos-Hesselink JW, Jeekel J, Bogers AJJC, Takkenberg JJM. Systematic review and meta-analysis of music interventions in hypertension treatment: a quest for answers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:69.
476. Maynard BR, Solis MR, Miller VL, Brendel KE. Mindfulness-based interventions for improving cognition, academic achievement, behavior, and socioemotional functioning of primary and secondary school students. *Campbell Systematic Reviews;* 2017 <https://doi.org/10.4073/CSR.2017.5>
477. Goyal M, Singh S, Sibinga EMS, Gould NF, Rowland-Seymour A, Sharma R, et al. Meditation Programs for Psychological Stress and Well-being A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):357-68.
478. Ooi SL, Giovino M, Pak SC. Transcendental meditation for lowering blood pressure: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Complement Ther Med.* 2017;34:26-34.83.
479. GN, Lange RA, Bairey-Merz CN, Davidson RJ, Jamerson K, Mehta PK, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Hypertension. Meditation and Cardiovascular Risk Reduction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10):e002218.
480. Steinhilber KE, Fitchett G, Handzo GF, Johnson KS, Koenig HG, Pargament KI, et al. State of the Science of Spirituality and Palliative Care Research Part I: Definitions, Measurement, and Outcomes. *J Pain Symptom Manag.* 2017;54(3):428-40.
481. Lucchese FA, Koenig HG. Religion, spirituality and cardiovascular disease: research, clinical implications, and opportunities in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2013;28(1):103-28.
482. Chida Y, Steptoe A, Powell LH. Religiosity/Spirituality and Mortality A Systematic Quantitative Review. *Psychother Psychosom.* 2009;78(2):81-90.
483. Li S, Stampfer MJ, Williams DR, VanderWeele TJ. Association of Religious Service Attendance With Mortality Among Women. *JAMA Intern Med* 2016;176(6):777-85.
484. VanderWeele TJ, Yu J, Cozier YC, Wise L, Argentieri MA, Rosenberg L, et al. Attendance at Religious Services, Prayer, Religious Coping, and Religious/Spiritual Identity as Predictors of All-Cause Mortality in the Black Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 2017;185(7):515-22.
485. Abu HO, Ulbricht C, Ding E, Allison JJ, Salmoirago-Blotcher E, Goldberg RJ, et al. Association of religiosity and spirituality with quality of life in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Qual Life Res.* 2018;27(11):2777-97.
486. Shattuck EC, Muehlenbein MP. Religiosity/Spirituality and Physiological Markers of Health. *J Relig Health.* 2020;59(2):1035-54.
487. Spence ND, Farvid MS, Warner ET, et al. Religious Service Attendance, Religious Coping, and Risk of Hypertension in Women Participating in the Nurses' Health Study II. *Am J Epidemiol.* 2020;189(3):193-203.
488. Holt-Lunstad J, Steffen PR, Sandberg J, Jensen B. Understanding the connection between spiritual well-being and physical health: an examination of ambulatory blood pressure, inflammation, blood lipids and fasting glucose. *J Behav Med.* 2011;34(6):477-88.
489. Fitchett G, Powell LH. Daily spiritual experiences, systolic blood pressure, and hypertension among midlife women in SWAN. *Ann Behav Med.* 2009;37(3):257-67.
490. Buck AC, Williams DR, Musick MA, Sternthal MJ. An examination of the relationship between multiple dimensions of religiosity, blood pressure, and hypertension. *Soc Sci Med.* 2009;68(2):314-22.
491. Suh H, Hill TD, Koenig HG. Religious Attendance and Biological Risk: A National Longitudinal Study of Older Adults. *J Relig Health.* 2019;58(4):1188-202.
492. Badanta-Romero B, de Diego-Cordero R, Rivilla-García E. Influence of Religious and Spiritual Elements on Adherence to Pharmacological Treatment. *J Relig Health.* 2018;57(5):1905-17.
493. Oliveira JA, Anderson MI, Lucchetti G, Pires EV, Gonçalves LM. Approaching Spirituality Using the Patient-Centered Clinical Method. *J Relig Health.* 2019;58(1):109-18.
494. Balboni TA, Fitchett G, Handzo GF, et al. State of the Science of Spirituality and Palliative Care Research Part II: Screening, Assessment, and Interventions. *J Pain Symptom Manag.* 2017;54(3):441-53.

495. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *Journal of Hypertension*. 2017;35(8):1529–45.
496. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384(9943):591–598.
497. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527–35.
498. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation*. 1996;93(4): 697–703.
499. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol*. 2014;47(5):630–35.
500. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009;54(5):1084–91.
501. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005;45(2):198–202.
502. Mancia G, Rea F, Corrao G, Grassi G. Two-Drug Combinations as First-Step Antihypertensive Treatment. *Circ Res*. 2019;124(7):1113–23.
503. Póvoa R, Barroso WS, Brandão AA, Jardim PC, Barroso O, Passarelli O Jr, et al. I Brazilian position paper on antihypertensive drug combination. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3):203–10.
504. Yugar-Toledo JC, Moreno Júnior H, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES et al. Brazilian Position Statement on Resistant Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(3):576–96.
505. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(1):42–50.
506. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: metaanalysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290–300.
507. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1427.
508. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277(9):739–45.
509. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP-Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255–64.
510. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcome in high-risk hypertensive patients to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981–97.
511. Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, Nagge J, Persaud N, Hellings C, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(6):447–55.
512. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, Chen R, You SC, Pratt N, et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern Med*. 2020;180(4):542–51.
513. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension* 2015; 65(5):1041–6.
514. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(9):687–9.
515. Messerli FH. Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens*. 2002;15(7 Pt 2):94S–7S.
516. Elliott WJ, Bandari A. The role of calcium antagonists in stroke prevention. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7(4 Suppl 1):5–8.
517. Nathan S, Pepine CJ, Bakris GL. Calcium antagonists: effects on cardiorenal risk in hypertensive patients. *Hypertension* 2005;46(4):637–42.
518. Rollins G. Calcium antagonist and beta blocker regimens found equally effective in hypertensive patients with coronary artery disease. *Rep Med Guidel Outcomes Res*. 2004;15(2):1, 5–6.
519. Vejakkam P, Thakkinian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55(3):566–78.
520. Baram M, Kommuri A, Sellers SA, Cohn JR. ACE inhibitor-induced angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):442–5.
521. Ryan MJ, Tuttle KR. Elevations in serum creatinine with RAAS blockade: why isn't it a sign of kidney injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(5):443–9.
522. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(15):939–45.
523. Polifka JE. Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(8):576–98.
524. Laube GF, Kemper MJ, Schubiger G, Neuhaus TJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy: long-term outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(5):F402–3.
525. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention or endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995–1003.
526. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):1004–10.
527. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients in high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan and amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022–31.
528. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759–66.
529. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861–9.

530. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
531. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
532. Helfand M, Peterson K, Christensen V, Dana T, Thakurta S. Drug class review: Beta adrenergic blockers. Update 4. 2009. [Internet]. [Cited in 2020 apr 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47172/>.
533. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al; Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1341-62.
534. Dulin B, Abraham WT. Pharmacology of carvedilol. *Am J Cardiol*. 2004;93(9A):3B-6B.
535. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9(4):269-77.
536. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-1553.
537. Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG. Central sympatholytic drugs. *J Clin Hypertens* 2011;13(9):658-61.
538. Atlas D, Diamant S, Zonnenschein R. Is the imidazoline site a unique receptor? A correlation with clonidine-displacing substance activity. *Am J Hypertens*. 1992;5(4 Pt 2):835.
539. Kaplan NM, Victor RG. Clinical hypertension. 11th ed. China: Wolters Kluwer; 2015. p. 198-262.
540. Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep*. 1996;19(1):52-8.
541. Bond WS. Psychiatric indications for clonidine. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6(2):81-7.
542. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):788-93.
543. Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med*. 1985;102(2):197-9.
544. Esler M, Dudley F, Jennings G, Debinski H, Lambert G, Jones P, et al. Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):446-55.
545. Müller DN, Derer W, Dechend R. Aliskiren-mode of action and preclinical data. *J Mol Med*. 2008;86(6):659-62.
546. Danser AH. (Pro)renin receptors: are they biologically relevant? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(1):74-8.
547. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes*. 2008;57(12):3297-306. Erratum in: *Diabetes*. 2009;58(3):770.
548. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD007066.
549. Heerspink HJL, Persson F, Brenner BM, Chaturvedi N, Brunel P, McMurray JJ, et al. Renal outcomes with aliskiren in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of the ALTITUDE randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):309-17.
550. Bjerre HL, Christensen JB, Buus NH, Simonsen U, Su J. The role of aliskiren in the management of hypertension and major cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019;33(11):795-806.
551. Zhang JT, Chen KP, Guan T, Zhang S. Effect of aliskiren on cardiovascular outcomes in patients with prehypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:1963-71.
552. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61(2):309-18.
553. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2007;120(8):713-9.
554. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
555. Jamerson KA, Bakris GL, Weber MA. 24-Hour Ambulatory Blood Pressure in the ACCOMPLISH Trial. *N Engl J Med*. 2010;363(1):98-8.
556. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9866):537-45.
557. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81.
558. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
559. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9500):829-40.
560. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
561. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Ekblom T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338(8778):1281-5.
562. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354(9192):1751-6.
563. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009;54(1):32-9.
564. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90.
565. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Alqatahni F, Panta R, Ishak N, et al. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *Am J Hypertens*. 2015;28(11):1376-85.

566. Liu G, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Hui RT, Huang XH. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015;29(3):159-66.
567. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
568. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-53.
569. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204-13.
570. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2014;32(10):2054-63.
571. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23(12):2157-72.
572. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GC, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
573. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 1):1823-9.
574. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J Clin Res* 1986;293(6555):1145-51.
575. Webster R, Salam A, Silva HA, Selak V, Stepien S, Rajapakse S, et al. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(6):566-79.
576. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603-15.
577. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e67-e492.
578. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Gunnar VH, Jensen, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
579. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*. 1993;11(3):309-17.
580. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20. Erratum in: *JAMA*. 2014;311(17):1809.
581. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123(24):2799-810.
582. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ beta-blocker-based treatment regimen: a sub analysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2091-6.
583. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, et al. ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008;26:2103-11.
584. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(1):77-85.
585. Tocci G, Paneni F, Palano F, Sciarretta S, Ferrucci A, Kurtz T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens*. 2011;24(5):582-90.
586. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J*. 2008 Apr 17;7:10.
587. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic Syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
588. Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2322-5.
589. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic Syndrome: Time for a critical appraisal: Joint statement from American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28 Suppl 1):3-28.
590. Gagliardi ART. Obesidade central, bases hormonais e moleculares da síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14(4):557-66.
591. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344(18):1343-50.
592. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52. Erratum in: *Circulation*. 2005;112(17):e298.
593. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, Brown MJ. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2012; 59(5):934-42.
594. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am J Hypertens*. 1999;12(7):665-72.
595. Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Ottesen MM, Sonne B, et al. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. TRACE study group. *Eur Heart J*. 1998;19(4):588-94.
596. Arnold JM, Yusuf S, Young J. Prevention of heart failure in patients in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. *Circulation*. 2003;107(9):1284-90.
597. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144(12):884-93.

598. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27(7):1360-9.
599. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management--is nice always good? *J Hypertens*. 2012;30(4):660-8.
600. Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, et al. Ambulatory blood pressure values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension*. 2012;60(6):1400-6.
601. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, et al., CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388(10056):2142-52.
602. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435-43.
603. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288(19):2421-31.
604. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. Modification of Diet in Renal Disease Study Group: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1994;330(13): 877-84.
605. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(10):1498-505.
606. Reboli G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011;29(7):1253-69.
607. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff, Jr DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. ACCORD Study Group: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17): 1575-85.
608. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. VANEPRHON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369(20):1892-903.
609. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81.
610. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. beta-blocker therapy in heart failure: Scientific review. *JAMA* 2002;287(7): 883-9.
611. Clinical Trial. Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease (NCT02540993). US: National Institutes of Health; 2020.
612. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre- and post-dialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *CJASN*. May 2006;1(3):389-98.
613. Silva GV, Barros S, Abensur H, Ortega KC, Mion Jr D. Cochrane Renal Group Prospective Trial Register: CRC060800146. Home blood pressure monitoring in monitoring in blood pressure control among hemodialysis patients: an open randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(12):3805-11.
614. Georgianos PI, Agarwal R. Blood pressure and mortality in long-term hemodialysis-time to move forward. *Am J Hypertens*. 2017;30(3):211-22.
615. Bansal N, McCulloch CE, Lin F, Alper A, Anderson AH, Cuevas M, et al. Blood pressure and risk of cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis: the CRIC study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension*. 2017;70(2):435-43.
616. Georgianos PI, Agarwal R. Systolic and diastolic hypertension among patients on hemodialysis: Musings on volume overload, arterial stiffness, and erythropoietin. *Semin Dial*. 2019;32(6):507-12.
617. Tada T, Kusano KF, Ogawa A, Iwasaki J, Sakuragi J, Kusano I, et al. The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1190-7.
618. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG, et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):672-81.
619. Kishnan N and Peixoto AJ. We hold antihypertensives prior to dialysis. *Semin Dial*. 2016 Jul;29(4):323-5.
620. Agarwal R and Sinha AD. Clinical pharmacology of antihypertensive therapy for the treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc of Nephrol* 2019;14(5):757-64.
621. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell PJ, Craig JC, et al. Antihypertensive treatment for kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2009;88(1):7-18.
622. Ibrahim HN, Jackson S, Connaire J, Matas A, Ney A, Najafian B, et al. Angiotensin II blockade in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(2):320-7.
623. Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease the framingham study-30 years of follow-up. *Hypertension*. 1989;13(5):1-13-18.
624. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000;5(2):167-73.
625. Goyal D, Macfadyen RJ, Watson RD, Lip GYH. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure: A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):149-56.
626. Pfeffer MA. Heart Failure and Hypertension Importance of Prevention Heart failure Randomized clinical trials Antihypertensive agents Prevention. 2017;101(1):19-28.
627. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1214-8.
628. Tadic M, Cuspidi C, Frydas A, Grassi G. The role of arterial hypertension in development heart failure with preserved ejection fraction: just a risk factor or something more? *Heart Fail Rev*. 2018;23(5):631-9.
629. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *J Am Med Assoc*. 1997;278(3):212-6.
630. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment .6.Prevention of heart failure and new-onset heart failure--meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(3):373-84.
631. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017; 136(6):e137-e161.
632. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539.

633. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371 (11): 993-1004.
634. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-preserved trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81.
635. Forman D, Gaziano JM. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2009;3(5):311-2.
636. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-45.
637. Yamamoto K, Origasa H, Hori M. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: The Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):110-8.
638. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.
639. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20.
640. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(1):76-83.
641. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1439-44.
642. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, Mohacsi P, Krum H, Katus HA, et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1423-9.
643. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Thomas S, Holwerda NJ, Cohn JN. Effect of baseline and changes in systolic blood pressure over time on the effectiveness of valsartan in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):34-42.
644. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1132-43.
645. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(11):2741-8.
646. PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108(9):710-7.
647. Gueyffier F, Boissel JP, Bouitrie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke*. 1997;28(12):2557-62.
648. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009;32(11):1032-40.
649. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al; MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36(6):1218-26.
650. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al; ProFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1225-37.
651. White CL, Pergola PE, Szychowski JM, Talbert R, Cervantes-Arriaga A, Clark HD, et al; SPS3 Investigators. Blood pressure after recent stroke: baseline findings from the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Am J Hypertens*. 2013;26(9):1114-22.
652. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
653. Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2013;20(9):1277-83.
654. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al, INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2355-65.
655. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009;40(7):2442-9.
656. Wu W, Huo X, Zhao X, Liao X, Wang C, Pan Y, et al. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS-China Study. *PLoS One*. 2016;11(2):e0144260.
657. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu YL, Lee JE, Rao NM, et al. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(7):1883-9.
658. Zhao R, Liu FD, Wang S, Peng JL, Tao XX, Zheng B, et al. Blood pressure reduction in the acute phase of an ischemic stroke does not improve short- or long-term dependency or mortality: a meta-analysis of current literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(23):e896.
659. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):134.e1-8.
660. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
661. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(9):496-512.
662. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1-7.
663. Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, Surita FG, et al. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. *PLoS One*. 2014;9(5):e97401.
664. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):e1-e25.
665. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):e26-e50.
666. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291-310.
667. Hofmeyr CJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 6:CD001059.

668. CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet*. 1994; 343(8898):619–29.
669. Duley L, Henderson-Damart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2004;(1): CD 004659.
670. Rolnik DL, Wright D, Poon L, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk of preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613–22.
671. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline Published: 25 June 2019.[Internet] [Cited in 2019 may 23] Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng133.
672. World Health Organization. WHO. Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: 2011.
673. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(Suppl 1):1-33.
674. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Committee Opinion No. 767: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e174-e180.
675. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):246-54.
676. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper C, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers’ Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011;118(Suppl 1):1-203.
677. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;19(4):CD003514.
678. Dowswell T, Middleton P, Weeks A. Antenatal day care units versus hospital admission for women with complicated pregnancy. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2009;(4):CD001803.
679. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SMC, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks’ gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979–88.
680. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MC, Ganzevoort W, Sikkema JM, Woiski MD, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2492-501.
681. Ronsmans C, Campbell O. Quantifying the fall in mortality associated with interventions related to hypertensive diseases of pregnancy. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl 3):S8.
682. Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JG, Cavalli RC, Costa SHAM, Oliveira LG, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(5):318-32.
683. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001449.
684. Centers for disease control and prevention. Postmarketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy – United States, Canada and Israel, 1987-1995. *JAMA*. 1997; 277(15):1193-4.
685. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2014;6(2): CD002252.
686. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372(5):407-17.
687. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension*. 2016;68(5):1153-9.
688. Butalia S, Audibert F, Côté AM, Firoz T, Logan AG, Magee LA, et al. Hypertension Canada’s 2018. Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):526-31.
689. Easterling T, Mundle S, Bracken H, Parvekar S, Mool S, Magee LA, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10203):1011-21.
690. Sass N, Itamoto CH, Silva MP, Torloni MR, Atallah NA. Does sodium nitroprusside kill babies? A systematic review. *Sao Paulo Med J*. 2007;125:108-11.
691. Townsend R, O’Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:79-94.
692. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-[Internet] [Cited in 2019 May 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>.
693. Regit-Azgrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; 39(34):3165–241.
694. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):457-76.
695. Noronha Neto C C, Maia SSB, Katz L, Coutinho IC, Souza AR, Amorim MM. Clonidine versus Captopril for Severe Postpartum Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Plos One*. 2017;12(1):e0168124.
696. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366(9499):1797–803.
697. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7627):974.
698. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Women With Hypertension During Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(22):2743-54.
699. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359(8):800-9.
700. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):475-82.
701. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and prehypertension among adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(6):640-4.
702. Brian KK, Elena K, Margaret DC, Yachim O, David SF, Cynthia LO. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among us child and adolescents 1999-2012. *Jama Pediatr*. 2015; 169(3):272-9.
703. Bloch VK, Klein CH, Szklo M, Kuschner MCC et al. Prevalências de hipertensão arterial e obesidade brasileiros. *Rev. Saúde Pública*. 2016; 50(supl 1):1-13.
704. Brady TM, Redwine KM, Flynn JT; American Society of Pediatric Nephrology. Screening blood pressure measurement in children: are we saving lives? *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):947-50.

705. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, et al; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.
706. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*. 1996;98(4 Pt 1):649–58.
707. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):555–76.
708. Kulaga Z, Litwin M, Grajda A, Kulaga K, Gurzkowska B, Gózdź M, et al. Oscillometric blood pressure percentiles for Polish normal-weight school-aged children and adolescents. *J Hypertens*. 2012;30(10):1942–54.
709. Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, Hense HW, Rosario AS. Blood pressure percentiles by age and height from nonover-weight children and adolescents in Germany. *Pediatrics*. 2011;127(4):e978–88.
710. Jardim TV, Rosner B, Bloch KV, Kuschner MC, Szklo M, Jardim PC. Blood pressure reference values for Brazilian adolescents: data from the Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA Study). *J Pediatr*. 2020;96(2):168–76.
711. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome [published correction appears in *Pediatr Nephrol*. 2012;27(1):159–60]. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(1):17–32.
712. Report of the second task force on blood pressure control in children—1987. Task force on blood pressure control in children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 1987;79(1):1–25.
713. Guimarães IC, Almeida AM, Santos AS, Barbosa DB, Guimarães AC. Blood pressure: effect of body mass index and of waist circumference on adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(6):426–32.
714. Daniels SR. Coronary risk factors in children. In: Moss & Adams. *Heart disease in infants, children and adolescents*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2013. p. 1514–48.
715. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al; European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(9):1719–42.
716. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, Zachariah JP, Urbina EM Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2014;63(5):1116–35.
717. Hansen HS, Hyldebrandt N, Froberg K, Nielsen JR. Blood pressure and physical fitness in a population of children—the Odense Schoolchild Study. *J Hum Hypertens*. 1990;4(6):615–20.
718. McCambridge TM, Benjamin HJ, Brenner JS, Cappetta CT, Demorest RA, Gregory AJ, et al; Council on Sports Medicine and Fitness. Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. *Pediatrics*. 2010;125(6):1287–94.
719. Rios-Leyvraz M, Bloetzer C, Chatelan A, Bochud M, Burnier M. Sodium intake and blood pressure in children with clinical conditions: A systematic review with meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 Jan;21(1):118–126.
720. Bricarello P L, Poltronieri F, Fernandes R, Retondario A, Morais EBST, Vasconcelos FAG. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure, overweight and obesity in adolescents: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Dec;28:1–11.
721. Miller JZ, Wienberger MH, Christian JC. Blood pressure response to potassium supplement in normotensive adults and children. *Hypertension*. 1987;10(4):437–42.
722. Chaturvedi S, Lipszyc DH, Licht C, Craig JC, Parekh P. Pharmacological interventions for hypertension in children. *Evid Based Child Health*. 2014;9(3):498–580.
723. Prichard BN, Cruickshank JM, Graham BR. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Press*. 2001;10(5–6):366–86.
724. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension*. 2012;60(2):444–50.
725. Ferguson MA, Flynn JT. Rational use of antihypertensive medications in children. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):979–88.
726. Blowey DL. Update on the pharmacologic treatment of hypertension in pediatrics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(6):383–7.
727. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, et al; Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):506–25.
728. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887–920.
729. Wu HP, Yang WC, Wu YK, Zhao L, Chen CY, Fu YC. Clinical significance of blood pressure ratios in hypertensive crisis in children. *Arch Dis Child*. 2012;97(3):200–5.
730. Chandar J, Zilleruelo G. Hypertensive crisis in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(5):741–51.
731. Yang WC, Zhao LL, Chen CY, Wu YK, Chang YJ, Wu HP. First-attack pediatric hypertensive crisis presenting to the pediatric emergency department. *BMC Pediatrics*. 2012;12:200.
732. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med*. 1993;153(2):154–83.
733. Bortolotto LA, Silveira JV, Vilela-Martin JF. Crises Hipertensivas: Definindo a gravidade e o tratamento. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2018;28(3):254–9.
734. Martin JFV, Ribeiro JM. Urgências e Emergências Hipertensivas. In: Moreira MC, Montenegro ST, Paola AAV, eds. *Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. 2 ed. Barueri (SP): Manole; 2015. P922–30.
735. Martin JF, Higashima E, Garcia E, Luizon MR, Cipullo JP. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):131–6; 125–30.
736. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One*. 2014;9(4):e93542.
737. Vilela-Martin JF, Vaz-de-Melo RO, Kuniyoshi CH, Abdo AN, Yugar-Toledo JC. Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile. *Hypertens Res*. 2011;34(3):367–71.
738. Pierin AMG, Flórido CF, Santos JD. Hypertensive crisis: clinical characteristics of patients with hypertensive urgency, emergency and pseudocrisis at a public emergency department. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(4):eAO4685.
739. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1974;268(6):336–45.
740. Velasco I, Cuadrado L, Fontana A, Reijaili WA, Balbi AL, Barretti P, Franco RJS. Cuadro clínico y evolución de 77 pacientes con hipertensión arterial maligna: comparación de dos épocas y de diferentes niveles de creatinina. *Nefrología*. 1993;13 (Suppl 5):8–13.
741. Almeida FA, Stella RC, Voos A, Ajzen H, Ribeiro AB. Malignant hypertension: a syndrome associated with low plasma kininogen and kinin potentiating factor. *Hypertension*. 1981;3(6 Pt 2):II-46–9.

742. Ault MJ, Ellrodt AG. Pathophysiologic events leading to the end-organ effects of acute hypertension. *Am J Emerg Med.* 1985;3(6 Suppl):10–5.
743. Strandgaard S, Paulson O. Cerebral autoregulation. *Stroke.* 1984;15(3):413–6.
744. Martin JFV, Kuniyoshi CH, Andrade LG, Yugar-Toledo JC, Loureiro AC, Cipullo JP. Fatores Preditores de Mortalidade em Pacientes com Crise Hipertensiva. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(Supl 1): 201.
745. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA.* 1996; 276(16):1328-31.
746. CREMESP elabora parecer sobre uso de nifedipina. 2004. [citado 2020 Jul 15]. Disponível em: <https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Jornal&id=323>.
747. Vilela-Martin JF, Yugar-Toledo JF, Rodrigues MC, Barroso WS, Bronze L, Torres F, et al. Luso-Brazilian Position Statement on Hypertensive Emergencies – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(4):736-51.
748. van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5(1):37–46.
749. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388(10046):761–75.
750. Truelsen T, Heuschmann PU, Bonita R, Arjundas G, Dalal P, Damasceno A, et al. Standard method for developing stroke registers in low-income and middle-income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke). *Lancet Neurol.* 2007;6(2):134–9.
751. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296–306.
752. Hemphill J.C., 3rd, et al., Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015. 46(7): 2032-60.
753. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2): 119–77.
754. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):e139-228.
755. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med.* 2001;344(1):17–22.
756. Kumar R, Gandhi SK, Little WC. Acute heart failure with preserved systolic function. *Crit Care Med.* 2008;36(1 Suppl):pS52-6.
757. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia; Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Albuquerque DC, Clausell NO, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539.
758. Bossone E, La Bounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: Diagnosis and management, an update. *Eur Heart J.* 2018;39(9):739–49.
759. Frishman WH, Del Vecchio A, Sanal S, Ismail A. Cardiovascular manifestations of substance abuse part 2: alcohol, amphetamines, heroin, cannabis, and caffeine. *Heart Dis.* 2003;5(4):253-71.
760. Frishman WH, Del Vecchio A, Sanal S, Ismail A. Cardiovascular manifestations of substance abuse part 1: cocaine. *Heart Dis.* 2003;5(3):187-201.
761. Lester SJ, Baggott M, Welm S, et al. Cardiovascular effects of 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133(12):969–73.
762. Cahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), Rohypnol, and ketamine. *Am Fam Physician.* 2004;69(11):2619-27.
763. Lange RA, Cigarroa RC, Flores ED, McBride W, Kim AS, Wells PJ, et al. Potentiation of cocaine induced coronary vasoconstriction by beta adrenergic blockade. *Ann Intern Med.* 1990;112(12):897–903.
764. Tuncel M, Wang Z, Arbique D, Fadel PJ, Victor RG, Vongpatanasin W. Mechanism of the blood pressure-raising effect of cocaine in humans. *Circulation.* 2002;105(9):1054-9.
765. Sofuoglu M, Brown S, Babb DA, Pentel PR, Hatsukami DK. Carvedilol affects the physiological and behavioral response to smoked cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend.* 2000; 60(1):69-76.
766. Sordo L, Indave BI, Barrio G, Degenhardt L, de la Fuente L, Bravo MJ. Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2014;142:1-13.
767. Wilson LD, Jeromin J, Garvey L, Dorbandt A. Cocaine, ethanol, and cocaethylene cardiotoxicity in an animal model of cocaine and ethanol abuse. *Acad Emerg Med.* 2001;8(3):211–22.
768. Mehta MC, Jain AC, Billie M. Effects of cocaine and alcohol alone and in combination on cardiovascular performance in dogs. *Am J Med Sci.* 2002;324(2):76–83.
769. Wilkerson RD. Cardiovascular effects of cocaine: enhancement by yohimbine and atropine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;248(1):57–61.
770. Perez-Reyes M, Jeffcoat AR. Ethanol/cocaine interactions: cocaine and cocaethylene plasma concentrations and their relationship to subjective and cardiovascular effects. *Life Sci.* 1992;51(8):553–63.
771. Melchert RB, Eselin JA, O'Dell JF, Welder AA. Effects of nitrendipine on cocaine induced toxicity evaluated in primary myocardial cell cultures. *J Pharmaceut Sci.* 1991;80(7):700–4.
772. Bortolotto LA. Hipertensão acelerada-maligna. *Rev Bras Hipertens.* 2014;21(4):203-8.
773. Ahmed ME, Walker JM, Beevers DG, Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6515):235-7.
774. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension). *Q J Med.* 1958;27(105):117-53.
775. Clough C, Beevers D, Beevers M. The survival of malignant hypertension in blacks, whites and Asians in Britain. *J Hum Hypertens.* 1990;4(2):94-6.
776. Lip G, Beevers M, Beevers D. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens.* 1995;13(8):915-24.
777. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, Morales E, Rubin S, Segura J, et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens.* 2016;30(8):463-6.
778. Ma H, Jiang M, Fu Z, Wang Z, Shen P, Shi H, et al. Clinical value of multiorgan damage in hypertensive crises: A prospective follow-up study. *J Clin Hypertens. (Greenwich).* 2020;22(5):914-23.
779. Lip GY, Beevers M, Dodson PM, Beevers DG. Severe hypertension with lone bilateral papilloedema: a variant of malignant hypertension. *Blood Press.* 1995;4(6):339-42.

780. Amraoui F, van Montfrans GA, van den Born BJ. Value of retinal examination in hypertensive encephalopathy. *J Hum Hypertens*. 2010;24(4):274-9.
781. World Health Organization. (WHO). World Report on Ageing and Health 2015. [Cited in 2020 Feb 10]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf?ua=1.
782. United Nations. Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Ageing 2015. [Cited in 2019 Feb 10] Available from: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf.
783. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2012; 380 (9836): 37-43.
784. Yarnall AJ, Sayer AA, Clegg A, Rockwood K, Parker S, Hindle JV. New horizons in multimorbidity in older adults. *Age Ageing* 2017; 46 (6): 882-8.
785. Nunes BP, Batista SRR, Andrade FB, Souza Junior PRB, Lima-Costa MF, Facchini LA. Multimorbidity: The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). *Rev Saude Publica*. 2018;52(Supl 2):10s.
786. Peters R, Beckett N, McCormack T, Fagard R, Fletcher A, Bulpitt C. Treating hypertension in the very elderly—benefits, risks, and future directions, a focus on the hypertension in the very elderly trial. *Eur Heart J*. 2014; 35 (26):1712-8.
787. Iadecola C. Hypertension and Dementia. *Hypertension*. 2014; 64 (1): 3-5.
788. Costa Filho AM, Mambrini JVM, Malta DC, Lima-Costa MF, Peixoto SV. Contribution of chronic diseases to the prevalence of disability in basic and instrumental activities of daily living in elderly Brazilians: the National Health Survey (2013). *Cad. Saúde Pública (Online)* 2018; 34(1):e00204016.
789. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80 (6): 1652-9.
790. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MC, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-15.
791. Pearson JD, Morrell CH, Brant LJ, Landis PK, Fleg JL. Age-associated changes in blood pressure in a longitudinal study of healthy men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1997;52(3):M177-83.
792. Lakatta EG. Central arterial aging and the epidemic of systolic hypertension and atherosclerosis. *J Am Soc Hypertens*. 2007;1(5):302-40.
793. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2005;45(4):652-8.
794. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MC, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, et al. Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017;70(2):267-74.
795. Freitas EGB, Souza DF, Ferreira-Filho SR. Probability of At Least One High Arterial Blood Pressure Measurement in Elderly Patients with Healthy Vascular Aging in Two Years of Follow-Up. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(6):1765-71.
796. de Mendonca GS, de Souza DF, de Alvarenga Cunha Brunelli AC, de Oliveira Peres CI, Freitas EGB, Lacerda GN, et al. Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(9):1285-93.
797. Benetos A, Gautier S, Labat C, et al. Mortality and Cardiovascular Events Are Best Predicted by Low Central/Peripheral Pulse Pressure Amplification But Not by High Blood Pressure Levels in Elderly Nursing Home Subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60 (16):1503-11.
798. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54.
799. Quinn TJ, McArthur K, Ellis G, Stott DJ. Functional assessment in older people. *BMJ*. 2011;343:d4681.
800. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res*. 2019;124(7):1045-60.
801. Campana EMC, Freitas EV, Brandão AA et al. Hipertensão Arterial no Idoso. In: Freitas EV, Py L, eds. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: GEN. 2016;p 507-21.
802. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
803. Corrao G, Rea F, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Mancina G. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. *J Hypertens*. 2017;35(7):1432-1.
804. Hansson L, Lithell H, Skoog I, Baro F, Banki CM, Carbonin PU, et al. Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Press*; 1999; 8(3):177-83.
805. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):683-9.
806. White WB, Wakefield DB, Moscufo N, et al. Effects of Intensive Versus Standard Ambulatory Blood Pressure Control on Cerebrovascular Outcomes in Older People (INFINITY). *Circulation*. 2019;140(20):1626-35.
807. Feitosa-Filho GS, Peixoto JM, Pinheiro JES, et al. Updated Geriatric Cardiology Guidelines of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(5):649-705.
808. Butrous H, Hummel SL. Heart Failure in Older Adults. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1140-7.
809. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Juni P, Carrel T, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):489-96.
810. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group [published correction appears in *JAMA* 1998 Jun 24;279(24):1954]. *JAMA*. 1998;279(11):839-46.
811. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014;371(7):601-11.
812. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):563-72.
813. Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD002003.
814. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):353-63.
815. Isik AT, Soysal P, Stubbs B. Cardiovascular Outcomes of Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(9):1805-11.
816. Kahlaee HR, Latt MD, Schneider CR. Association Between Chronic or Acute Use of Antihypertensive Class of Medications and Falls in Older Adults. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2018;31(4):467-79.
817. Ang HT, Lim KK, Kwan YH, Há YC, Lim JY. A Systematic Review and Meta-Analyses of the Association Between Anti-Hypertensive Classes and the Risk of Falls Among Older Adults. *Drugs Aging*. 2018;35(7):625-35.

818. Mühlbauer V, Dallmeier D, Brefka S, Bollig C, Voigt-Radloff S, Denkinger M: The pharmacological treatment of arterial hypertension in frail, older patients—a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 23–30.
819. Vetrano DL, Palmer KM, Galluzzo L, et al. Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(12):e024406.
820. Delgado J, Masoli JAH, Bowman K, et al. Outcomes of Treated Hypertension at Age 80 and Older: Cohort Analysis of 79,376 Individuals. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(5):995–1003.
821. Masoli JAH, Delgado J, Pilling L, Strain D, Melzer D. Blood pressure in frail older adults: associations with cardiovascular outcomes and all-cause mortality [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *Age Ageing*. 2020;afaa028.
822. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: the PARTAGE Study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):989–995.
823. Wu C, Smit E, Peralta CA, Sarathy H, Odden MC. Functional Status Modifies the Association of Blood Pressure with Death in Elders: Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(7):1482–1489.
824. Soobiah C, Daly C, Blondal E, Ewusie J, Ho J, Elliott MJ, Yue R, Holroyd-Leduc J, Liu B, Marr S, Basran J, Tricco AC, Hamid J, Straus SE. An evaluation of the comparative effectiveness of geriatrician-led comprehensive geriatric assessment for improving patient and healthcare system outcomes for older adults: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2017 Mar 24;6(1):65.
825. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489–495.
826. Rockwood K, Song X, Mitnitski A: Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. *CMAJ* 2011; 183: E487–94.
827. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1668–1676.
828. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50.
829. Odden MC, Moran AE, Coxson PG, Peralta CA, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Gait Speed as a Guide for Blood Pressure Targets in Older Adults: A Modeling Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(5):1015–1023.
830. Rodrigues, M.K., Nunes Rodrigues, I., Vasconcelos Gomes da Silva, D.J. et al. Clinical Frailty Scale: Translation and Cultural Adaptation Into the Brazilian Portuguese Language. *J Frailty Aging* 2020: in press. Published online Feb 14, 2020 7.
831. Darvall JN, Greentree K, Braat MS, Story DA, Lim WK. Contributors to frailty in critical illness: Multi-dimensional analysis of the Clinical Frailty Scale. *J Crit Care*. 2019 Aug;52:193–9.
832. Chong E, Ho E, Baldevarona-Llego J, Chan M, Wu L, Tay L. Frailty and Risk of Adverse Outcomes in Hospitalized Older Adults: A Comparison of Different Frailty Measures. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jul;18(7):638.e7–e11.
833. Atkins JL, Delgado J, Pilling LC, et al. Impact of Low Cardiovascular Risk Profiles on Geriatric Outcomes: Evidence From 421,000 Participants in Two Cohorts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(3):350–357.
834. Nadruz W Jr, Kitzman D, Windham BG, et al. Cardiovascular Dysfunction and Frailty Among Older Adults in the Community: The ARIC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(7):958–964.
835. Aprahamian, I, Sasaki, E, dos Santos, MF, et al. Hypertension and frailty in older adults. *J Clin Hypertens*. 2018; 20: 186– 192.
836. Ravindrarajah R, Hazra NC, Hamada S, et al. Systolic Blood Pressure Trajectory, Frailty, and All-Cause Mortality > 80 Years of Age: Cohort Study Using Electronic Health Records. *Circulation*. 2017;135(24):2357–68.
837. Gulla C, Flo E, Kjome RL, Husebo BS. Deprescribing antihypertensive treatment in nursing home patients and the effect on blood pressure. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(4):275–283.
838. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015;13:78. Published 2015 Apr 9.
839. Russo, G., Liguori, I., Aran, L. et al. Impact of SPRINT results on hypertension guidelines: implications for “frail” elderly patients. *J Hum Hypertens* 32, 633–638 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0086-6>
840. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer’s disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505–517.
841. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3119–3125.
842. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, Coresh J, Knopman D, Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Wruck LM, Mosley TH. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014;71:1218–1227.
843. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):1025–1044.
844. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263.
845. Flores LM, Mengue SS. Drug use by the elderly in Southern Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2005; 39(6): 924–9.
846. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005;17(4):123–132.
847. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(1):11–23.
848. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827–834.
849. Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People on Cognitive Functioning—the DANTE Study Leiden: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2016 Feb;176(2):284]. *JAMA Intern Med*. 2015;175(10):1622–1630.
850. Luymes CH, Poortvliet RKE, van Geloven N, et al. Deprescribing preventive cardiovascular medication in patients with predicted low cardiovascular disease risk in general practice - the ECSTATIC study: a cluster randomised non-inferiority trial. *BMC Med*. 2018;16(1):5.
851. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567–1582.
852. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension* 1992;19:508.
853. Jansen RW, Lipsitz LA. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med* 1995;122:286.
854. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study [published correction appears in *J Am Geriatr Soc*. 2011 May;59(5):960]. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(3):383–389.

855. Margolis KL, Palermo L, Vittinghoff E, et al. Intensive blood pressure control, falls, and fractures in patients with type 2 diabetes: the ACCORD trial. *J Gen Intern Med*. 2014;29(12):1599–1606.
856. Juraschek SP, Taylor AA, Wright JT Jr, et al. Orthostatic Hypotension, Cardiovascular Outcomes, and Adverse Events: Results From SPRINT. *Hypertension*. 2020;75(3):660–667.
857. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1239–312.
858. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):453–61.
859. Hirsch JS, Hong S. The Demystification of Secondary Hypertension: Diagnostic Strategies and Treatment Algorithms. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2019;21(12):90.
860. Siddiqui MA, Mittal PK, Little BP, Miller FH, Akduman EI, Ali K, et al. Secondary Hypertension and Complications: Diagnosis and Role of Imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2019;39(4):1036–55.
861. Cingolani OH. Cardiovascular Risks and Organ Damage in Secondary Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):657–66.
862. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):5–14.
863. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(4):365–79.
864. Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(5):757–64.
865. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):63–72.
866. Herrmann SM, Textor SC. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. *Am J Hypertens*. 2018;31(2):139–49.
867. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–816.
868. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(13):1425–43.
869. Parikh SA, Shishehbor MH, Gray BH, White CJ, Jaff MR. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(7):1163–71.
870. Harvin HJ, Verma N, Nikolaidis P, Hanley M, Dogra VS, Goldfarb S, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Renovascular Hypertension. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2017;14(11s):S540–59.
871. Rountas C, Vlychou M, Vassiou K, Liakopoulos V, Kapsalaki E, Koukoulis G, et al. Imaging Modalities for Renal Artery Stenosis in Suspected Renovascular Hypertension: Prospective Intraindividual Comparison of Color Doppler US, CT Angiography, GD-Enhanced MR Angiography, and Digital Subtraction Angiography. *Renal Failure*. 2007;29(3):295–302.
872. Zeller T, Krankenberg H, Erglis A, Blessing E, Fuss T, Scheinert D, et al. A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR) – one-year results of a pre-maturely terminated study. *Trials*. 2017;18(1):380.
873. Raman G, Adam GP, Halladay CW, Langberg VN, Azodo IA, Balk EM. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Renal Artery Stenosis: An Updated Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):635–49.
874. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370(1):13–22.
875. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1953–62.
876. Nicholson J, Alderman M, Pickering T, Teichman S, Sos T, Laragh J. CIGARETTE SMOKING AND RENOVASCULAR HYPERTENSION. *The Lancet*. 1983;322(8353):765–6.
877. Piaggio D, Bracale U, Pecchia L, Di Taranto MD, Sodo M, Bracale UM. Endovascular Treatment versus Medical Therapy for Hypertensive Patients with Renal Artery Stenosis: An Updated Systematic Review. *Annals of vascular surgery*. 2019;61:445–54.
878. Noory E, Sriharan K, Zeller T. To Stent or Not to Stent? Update on Revascularization for Atherosclerotic Renovascular Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(6):45.
879. Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vascular medicine (London, England)*. 2019;24(2):164–89.
880. Bolen MA, Brinza E, Renapurkar RD, Kim ESH, Gornik HL. Screening CT Angiography of the Aorta, Visceral Branch Vessels, and Pelvic Arteries in Fibromuscular Dysplasia. *JACC Cardiovascular imaging*. 2017;10(5):554–61.
881. Weinberg I, Gu X, Giri J, Kim SE, Bacharach MJ, Gray BH, et al. Anti-platelet and anti-hypertension medication use in patients with fibromuscular dysplasia: Results from the United States Registry for Fibromuscular Dysplasia. *Vascular medicine (London, England)*. 2015;20(5):447–53.
882. Rao PS. Coarctation of the aorta. *Seminars in nephrology*. 1995;15(2):87–105.
883. Godart F. [Management of aortic coarctation at the adult age]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 2007;100(5):478–83.
884. Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. *Heart*. 2017;103(15):1148–55.
885. Torok RD, Campbell MJ, Fleming GA, Hill KD. Coarctation of the aorta: Management from infancy to adulthood. *World journal of cardiology*. 2015;7(11):765–75.
886. Martins JD, Zachariah J, Selamet Tierney ES, Truong U, Morris SA, Kutty S, et al. Impact of Treatment Modality on Vascular Function in Coarctation of the Aorta: The LOVE - COARCT Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011536.
887. Cangussú LR, Lopes MR, Barbosa RHdA. The importance of the early diagnosis of aorta coarctation. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019;65:240–5.
888. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389–400.

889. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76.
890. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
891. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1985;103(2):190-5.
892. Williams AJ, Houston D, Finberg S, Lam C, Kinney JL, Santiago S. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1985;55(8):1019-22.
893. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002;57(7):602-7.
894. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135-9.
895. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
896. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
897. Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-76.
898. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131(5):1379-86.
899. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension*. 2009;53(1):64-9.
900. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, de Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):832-5.
901. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-91.
902. Margallo VS, Muxfeldt ES, Guimaraes GM, Salles GF. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(10):2030-6; discussion 7.
903. Giampa SQ, Pedrosa RP, Gonzaga CC, Bertolami A, Amodeo C, Furlan SF, et al. Performance of NoSAS score versus Berlin questionnaire for screening obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2018;32(7):518-23.
904. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, et al. Nondipping Blood Pressure Patterns Predict Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension*. 2018;72(4):979-85.
905. Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pedrosa RP, Bittencourt LRA, Poyares D, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(2):290-340.
906. Fatureto-Borges F, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Effectiveness of continuous positive airway pressure in lowering blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a critical review of the literature. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:43-7.
907. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest*. 2013;144(5):1487-94.
908. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, Diaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-15.
909. de Oliveira AC, Martinez D, Massier D, Gus M, Gonçalves SC, Ghizzoni F, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):345-7.
910. Castro-Grattoni AL, Torres G, Martínez-Alonso M, Barbé F, Turiso C, Sánchez-de-la-Torre A, et al. Blood pressure response to CPAP treatment in subjects with obstructive sleep apnoea: the predictive value of 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Eur Respir J*. 2017;50(4).
911. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):587-96.
912. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):954-60.
913. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010;121(14):1598-605.
914. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):532-7.
915. Fiori CZ, Martinez D, Montanari CC, Lopez P, Camargo R, Sezera L, et al. Diuretic or sodium-restricted diet for obstructive sleep apnea-a randomized trial. *Sleep*. 2018;41(4).
916. Conn JW. Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med*. 1955;45(4):661-4.
917. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension*. 2007;50(3):447-53; discussion -53.
918. Kline GA, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ*. 2017;189(22):E773-E8.
919. Gordon RD, Ziesak MD, Tunny TJ, Stowasser M, Klemm SA. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993;20(5):296-8.
920. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.
921. Morera J, Reznik Y. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The role of confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2018.
922. Stowasser M, Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, Guo Z, McWhinney BC, et al. Comparison of Seated With Recumbent Saline Suppression Testing for the Diagnosis of Primary Aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(11):4113-24.
923. Nanba K, Tamahara T, Nakao K, Kawashima ST, Usui T, Tagami T, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5):1688-94.
924. Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):305-12.
925. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):51-9.

926. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *European journal of endocrinology*. 2014;170(3):R109-19.
927. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Current problems in cancer*. 2014;38(1):7-41.
928. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*. 2002;287(11):1427-34.
929. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: a review. *Maturitas*. 2014;77(3):229-38.
930. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(2):92-102.
931. Calabrò D, Allegri V, Fanti S, Ambrosini V. 68Ga-DOTANOC and 18F-DOPAPET/CT: a site-specific approach to the imaging of paragangliomas of the head and neck and of the abdomen. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019;46(6):1393-.
932. Bravo EL. Pheochromocytoma: an approach to antihypertensive management. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;970:1-10.
933. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751.
934. Jian WX, Jin J, Qin L, Fang WJ, Chen XR, Chen HB, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone and blood pressure in the middle-aged and elderly population. *Singapore Med J*. 2013;54(7):401-5.
935. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(5):1026-7.
936. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1675-8.
937. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
938. Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Ikram H, Hamilton EJ, Maslowski AH. Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism. *J Hypertens*. 1988;6(9):747-52.
939. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(11):3993-4004.
940. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(8):2807-31.
941. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients*. 2019;11(7):1677.
942. Saliba LJ, Maffett S. Hypertensive Heart Disease and Obesity: A Review. *Heart Fail Clin*. 2019;15(4):509-17.
943. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1-7.
944. Ping Z, Pei X, Xia P, Chen Y, Guo R, Hu C, et al. Anthropometric indices as surrogates for estimating abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue: A meta-analysis with 16,129 participants. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;143:310-9.
945. Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism*. 2019;92:61-70.
946. Katznelson L, Atkinson J, Cook D, Ezzat S, Hamrahian A, Miller K. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly-2011 Update. *Endocrine Practice*. 2011;17(Supplement 4):1-44.
947. de Pablos-Velasco P, Venegas EM, Alvarez Escola C, Fajardo C, de Miguel P, Gonzalez N, et al. Diagnosis, treatment and follow-up of patients with acromegaly in a clinical practice setting in Spain: the ACROPRACTIS program Delphi survey. *Pituitary*. 2020;23(2):129-39.
948. Silverstein JM, Roe ED, Munir KM, Fox JL, Emir B, Kouznetsova M, et al. Use of electronic health records to characterize a rare disease in the U.S. : treatment comorbidities and follow-up trends among patients with a confirmed diagnosis of acromegaly. *Endocr Pract*. 2018;24(6):517-26.
949. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos .Portaria Conjunta n.2, de 07 de janeiro de 2019. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Acromegalia. Brasília;2019.
950. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med*. 2012;125(1):14-22.
951. Diaconu CC, Dediu GN, Iancu MA. Drug-induced arterial hypertension - a frequently ignored cause of secondary hypertension: a review. *Acta cardiologica*. 2018:1-7.
952. Versmissen J, Mirabito Colafella KM, Koolen SLW, Danser AHJ. Vascular Cardio-Oncology: Vascular Endothelial Growth Factor inhibitors and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):904-14.
953. Rizzoni D, De Ciuceis C, Porteri E, Agabiti-Rosei C, Agabiti-Rosei E. Use of Antihypertensive Drugs in Neoplastic Patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24(2):127-32.
954. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RB, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5): e53-e90.
955. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451-8.
956. Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(4):213-7.
957. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159-64.
958. Shimosawa T. Salt, the renin-angiotensin-aldosterone system and resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2013;36(8):657-60.
959. Calhoun DA. Refractory and Resistant Hypertension: Antihypertensive Treatment Failure versus Treatment Resistance. *Korean Circ J*. 2016;46(5):593-600.
960. Eirin A, Textor SC, Lerman LO. Emerging concepts for patients with treatment-resistant hypertension. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(8):700-6.
961. Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG. Pathophysiology and treatment of resistant hypertension: the role of aldosterone and amiloride-sensitive sodium channels. *Semin Nephrol*. 2014;34(5):532-9.
962. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA et al. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126-33.
963. Barbaro NR, de Araújo TM, Tanus-Santos JE, Anhe GF, Fontana V, Moreno H. Vascular Damage in Resistant Hypertension: TNF-Alpha Inhibition Effects on Endothelial Cells. *Biomed Res Int*. 2015;1-8.
964. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press*. 2015;24(1):7-13.

965. Yugar-Toledo JC, Martin JF, Krieger JE, Pereira AC, Demacq C, Coelho OR, et al. Gene variation in resistant hypertension: multilocus analysis of the angiotensin 1-converting enzyme, angiotensinogen, and endothelial nitric oxide synthase genes. *DNA Cell Biol.* 2011;30(8):555-64.
966. Aronow WS. Approaches for the management of resistant hypertension in 2020. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(1):3.
967. Corrêa NB, de Faria AP, Ritter AM, Sabbatini AR, Almeida A, Brunelli V, et al. A practical approach for measurement of antihypertensive medication adherence in patients with resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(6):510-6.
968. Lazaridis AA, Sarafidis PA, Ruilope LM. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis, Prognosis, and Management of Resistant Hypertension: Still a Matter of our Resistance? *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(10):78.
969. Muxfeldt ES, Salles GF. How to use ambulatory blood pressure monitoring in resistant hypertension. *Hypertens Res.* 2013;36:385-9.
970. Muxfeldt ES, Barros GS, Viegas BB, Carlos FO, Salles GF. Is home blood pressure monitoring useful in the management of patients with resistant hypertension? *Am J Hypertens* 2015; 28(2):190-9.
971. Ozemek C, Tiwari S, Sabbahi A, Carbone S, Lavie CJ. Impact of therapeutic lifestyle changes in resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(1):4-9.
972. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circ Res.* 2019;124(7):1061-70.
973. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes CT, et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet . Diabetes Endocrinol.* 2018;6(6):464-75.
974. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J.* 2019 Oct 22;ehz754 Online ahead of print..
975. Berra E, Azizi M, Capron A, Høieggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension.* 2016;68(2):297-306.
976. Kunz M, Lauder L, Ewen S, Böhm M, Mahfoud F. The current status of devices for the treatment of resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2020;33(1):10-8.
977. Muxfeldt ES, Chedier B, Rodrigues CIS. Hipertensão resistente e refratária: duas faces de uma mesma doença? *J Bras Nefrol .* 2019; 41(2):266-74.
978. Alessi A, Brandao AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diogenes de Magalhães F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):576-85.
979. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet* 2019 Aug 24;394(10199):652-62.
980. Picon RV, Dias-da-Costa JS, Fuchs FD, Olinto MTA, Choudhry NK, Fuchs SC. Hypertension Management in Brazil: Usual Practice in Primary Care. *A Meta-Analysis. Int J Hypertens.* 2017; 2017: 1274168.
981. World Health Organization (WHO). : Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva;2003.
982. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppard T, et al. ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73:691-705.
983. Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, Taylor DW, Hackett BC, Roberts RS, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976;1(7972):1265-8.
984. Gialamas A, Yelland LN, Ryan P, Willson K, Laurence CO, Bubner TK, et al. Does point-of-care testing lead to the same or better adherence to medication? A randomised controlled trial: the PoCT in General Practice Trial. *Med J Austr.* 2009;191:487-9.
985. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012;125(9):882-7.
986. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, Tomaszewski M. How to Screen for Non-Adherence to Antihypertensive Therapy. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(12):89.
987. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens.* 2008; 10(5):348-54.
988. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24(1):67-74.
989. de Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJF, Costa FA, de Lyra Junior DP. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: Validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. *Res Social Adm Pharm.* 2014; 10:554-561.
990. Santa Helena ET, Nemes MIB, Eluf-Neto J. Desenvolvimento e validação de questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev. Saúde Pública [online].* 2008; 42(4):764- 7.
991. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension A Review of Prevalence, Risk Factors, Impact, and Management. *Circ Res.* 2019;124:1124-40.
992. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
993. Dhar L, Dantas J, Ali M. A systematic review of factors influencing medication adherence to hypertension treatment in developing countries. *Open J Epidemiol.* 2017; 7(3):211-50.
994. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohanne EA. Nonadherence to Antihypertensive Drugs: A Systematic Review Meta-Analysis. *Medicine.* 2017;96(4):e5641.
995. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD005182.
996. van der Laan DM, Elders PJM, Boons CCLM, Beckeringh JJ, Nijpels G, Hugtenburg JG. Factors associated with antihypertensive medication non-adherence: a systematic review. *J Hum Hypertens.* 2017;31(11):687-94.
997. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55(2):399-407.
998. Santschi V, Chiolerio A, Colosimo AL, Platt RW, Taff P, Burnier M, Burnand B, Paradis G. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000718.
999. Rudd P, Miller NH, Kaufman J, Kraemer HC, Bandura A, Greenwald G, Debusk RF. Nurse management for hypertension. A system approaches. *Am J Hypertens.* 2004;17(10):921-7.
1000. Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, Kesselheim AS. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(12):1237-47.
1001. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;62(2):218-25.
1002. Christensen A, Osterberg LG, Hansen EH. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. *J Hypertens.* 2009;27(8):1540-51.
1003. Parati G, Torlasco C, Omboni S, Pellegrini D. Smartphone applications for hypertension management: a potential game-changer that needs more control. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(6):48.

1004. Naik AD, Kallen MA, Walder A, Street RL Jr. Improving hypertension control in diabetes mellitus: the effects of collaborative and proactive health communication. *Circulation*. 2008;117(11):1361–8.
1005. Conn VS, Ruppara TM, Enriqueza M, Cooper P. Medication adherence interventions that target subjects with adherence problems: Systematic Review and Meta-analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2016; 12(2): 218–46.
1006. VS, Ruppara TM. Medication Adherence Outcomes of 771 Intervention Trials: Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev Med*. 2017; 99: 269–276.
1007. Mathers CD, Stevens GA, Boerma T, White RA, Tobias MI. Causes of international increases in older age life expectancy. *Lancet* 2015; 385(9967): 540–8.
1008. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Merz NB, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol*. 2020;5(3):19–26.
1009. Olsen MH, Angell S, Asmar S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: The Lancet Commission on hypertension *Lancet*. 2016;388(10060):2665–712.
1010. Brandão AB, Amodéo C, Alcantara C, Barbosa E, Nobre F, et al. I Luso Brazilian Positioning Paper on Central Arterial Pressure. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 108(2):100–8.
1011. Hamczyk Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andrés V. Biological Versus Chronological Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(8): 919–30.
1012. Sugiura T, Takase H, Machii M, Nonaka D, Ohno K, et al. Central blood pressure predicts the development of hypertension in the general population. *Hypertens Res*. 2020;43(11):1301–8.
1013. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis *J Am Heart Assoc*. 2015; 134(11): e002270.
1014. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2034.
1015. Grossman C, Levin M, Koren-Morag N, Bornstein G, Leibowitz A, Ben-Zvi I, et al. Left Ventricular Hypertrophy Predicts Cardiovascular Events in Hypertensive Patients with Coronary Artery Calcifications. *Am J Hypertens*. 2018;31(3):313–20.
1016. McEvoy JW, Martin SS, Dardari ZA, Miedema MD, Sandfort V, Yeboah J, et al. Coronary artery calcium to guide a personalized risk-based approach to initiation and intensification of antihypertensive therapy. *Circulation* 2017;135(2):153–65.
1017. Kerkelä R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(10):e002423.
1018. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer I, Boachie C, Jukema JW, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):558–68.
1019. Pandey A, Patel KV, Vongpatanasin W, Ayers C, Berritz JD, Mentz RJ, et al. Incorporation of Biomarkers Into Risk Assessment for Allocation of Antihypertensive Medication According to the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline: A Pooled Cohort Analysis. *Circulation*. 2019;140(25):2076–88.
1020. Malachias MVB, Jhund PS, Claggett BL, Wijkman MO, Bentley-Lewis R, Chaturvedi N, et al. NT-pro BNP by Itself Predicts death and cardiovascular events in high-risk patients with type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):017462.
1021. Iar R, Sánchez R, Boggia R, Peñaherrera, Lopez J, Barroso WS. Recommendations for home blood pressure monitoring in Latin American countries: A Latin American Society of Hypertension position paper. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(4):544–54.
1022. Shimbo D, Arterian N, Basile JN, Krakoff LR, Margolis K, Rackotz MK, et al. Self-measured blood pressure monitoring at home. A Joint Policy Statement From the American Heart Association and American Medical Association. *Circulation*. 2020;142(4):e42–e63.
1023. Mukherjee R, Ghosh S, Gupta B, Chakravarty T. A Universal Noninvasive Continuous Blood Pressure Measurement System for Remote Healthcare Monitoring. *Telemed J E Health*. 2018;24(10):803–10.
1024. Bard DM, Joseph JI, van Helmond N. Cuff-Less Methods for Blood Pressure Telemonitoring. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:40.
1025. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension* 2020 Feb;75(2):285–92.
1026. Palombo C, Kozakova, M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vasc Pharmacol*. 2016; 77:1–7.
1027. Morales SA, Coca A, Olsen MH, Sanchez RA, Sebba-Barroso WK, Kones R, et al. Clinical Perspective on Antihypertensive Drug Treatment in Adults With Grade 1 Hypertension and Low-to-Moderate Cardiovascular Risk: An International Expert Consultation. *Curr Probl Cardiol*. 2017 Jul;42(7):198–225.
1028. Feitosa AD, Gomes MM, Passarelli Júnior O, Barroso WKS, Miranda RDS, Barbosa EDB, et al. Pharmacological Treatment of Hypertension: From the Golden Trio to the Octet *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(2):270–2.
1029. Campana E, Cunha V, Glaveckaite S, Gruet I, Lamirault G, Lehmann E. The use of single-pill combinations as first-line treatment for hypertension: translating guidelines into clinical practice. *J Hypertens*. 2020; 38:000–000 ahead of print
1030. Laurent S, Chatellier G, Azizi M, Calvet D, Choukroun G, Danchin N, et al. A Strategy for Preventing Cardiovascular and Renal Events based on Arterial Stiffness. Protocol of the SPARTE Study. [Cited in 2020 Jul 20] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02617238>
1031. Barroso WKS, Inuzuka S, Guimarães GC, Pacifico RP, Melo VA, Oliveira LF, et al. Pharmacological Management of Hypertension Guided by Central or Peripheral Blood Pressure Measurement: Comparison of Two Strategies on the Incidence of Intermediate Outcome. *Artery Research*. 2020;26(1):1–4.
1032. Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, Touyz RM, Burnett JC, Llorens-Cortés, et al. novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev*. 2019;71(4):539–70.

Posicionamento

Posicionamento sobre Indicações e Reintrodução dos Métodos de Imagem Cardiovascular de Forma Segura no Cenário da COVID-19 – 2021

Position Statement on Indications and the Safe Reintroduction of Cardiovascular Imaging Methods in the COVID-19 Scenario – 2021

Realização: Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DIC/SBC), endossado pelo Departamento de Métodos não Invasivos da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice de Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Corrêa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Coordenador do Posicionamento: Carlos Eduardo Rochitte

Editores Coordenadores: Adenvalva Lima de Souza Beck e Silvio Henrique Barberato

Coeditores: Marcelo Luiz Campos Vieira e José Luiz Barros Pena

Autores do Posicionamento: Adenvalva Lima de Souza Beck,^{1,2} Silvio Henrique Barberato,^{3,4} André Luiz Cerqueira de Almeida,⁵ Claudia R. Pinheiro de Castro Grau,^{6,7} Marly Maria Uellendahl Lopes,^{8,9} Ronaldo de Souza Leão Lima,¹⁰ Rodrigo Júlio Cerci,⁴ Ana Cristina Lopes Albricker,¹¹ Fanilda Souto Barros,¹² Alessandra Joslin Oliveira,¹³ Edgar Bezerra de Lira Filho,¹³ Marcelo Haertel Miglioranza,^{14,15} Marcelo Luiz Campos Vieira,^{6,13} José Luiz Barros Pena,^{16,17} Tânia Mara Varejão Strabelli,^{2,6} David Costa de Souza Le Bihan,^{9,18} Jeane Mike Tsutsui,⁶ Carlos Eduardo Rochitte^{6,19,20}

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal – Fundação Universitária de Cardiologia,¹ Brasília, DF – Brasil

Hospital Sírio-Libanês,² Brasília, DF – Brasil

CardioEco – Centro de Diagnóstico Cardiovascular,³ Curitiba, PR – Brasil

Quanta Diagnóstico e Terapia,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana,⁵ Feira de Santana, BA – Brasil

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),⁶ São Paulo, SP – Brasil

Grupo Fleury,⁷ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Estadual Paulista (Unesp),⁸ São Paulo, SP – Brasil

Diagnósticos da América SA (Dasa),⁹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),¹⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Mineiro de Ultrassonografia (IMEDE),¹¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Vascular Vitória S/C LTDA.,¹² Vitória, ES – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,¹³ São Paulo, SP – Brasil

Prevenor – Hospital Mãe de Deus,¹⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Fundação Universitária de Cardiologia,¹⁵ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais,¹⁶ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Felício Rocho,¹⁷ Belo Horizonte, MG – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹⁸ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCor),¹⁹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,²⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como: Beck ALS, Barberato SH, Almeida ALC, Grau CRPC, Lopes MMU, Lima RSL, et al. Posicionamento sobre Indicações e Reintrodução dos Métodos de Imagem Cardiovascular de Forma Segura no Cenário da COVID-19 – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):659-678

Nota: Estes posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Posicionamento

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento sobre Indicações e Reintrodução dos Métodos de Imagem Cardiovascular de Forma Segura no Cenário da COVID-19 – 2021

Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador do posicionamento:

Nome do integrante do posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados ao posicionamento em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao posicionamento em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretor da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Adenivalva Lima de Souza Beck	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Alessandra Joslin Oliveira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ana Cristina Lopes Albricker	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
André Luiz Cerqueira de Almeida	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Eduardo Rochitte	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Claudia R. Pinheiro de Castro Grau	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
David Costa de Souza Le Bihan	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Edgar Bezerra de Lira Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fanilda Souto Barros	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Jeane Mike Tsutsui	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Luiz Barros Pena	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Haertel Miglioranza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Luiz Campos Vieira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marly Maria Uellendahl Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rodrigo Júlio Cerci	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ronaldo de Souza Leão Lima	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Silvio Henrique Barberato	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Tânia Mara Varejão Strabelli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Sumário

Carta de Apresentação	662
1. Introdução	662
2. Protocolos de Segurança para Reintrodução de Exames de Imagem Cardiovascular na Era COVID-19	663
2.1. Infraestrutura e Políticas de Segurança	663
2.2. Priorização das Indicações e Escolha do Exame de Imagem Cardiovascular	664
2.3. Proteção dos Profissionais	664
2.4. Cuidados com Equipamentos	664
2.5. Cuidados Especiais para Exames sob Estresse	664
2.6. Cuidados Especiais para Ecocardiografia Transesofágica	666
2.7. Cuidados Especiais para Ecocardiografia Pediátrica	666
2.8. Cuidados Especiais para Ecocardiografia Fetal	666
3. Utilização da Ecocardiografia em Adultos na Era COVID-19	666
3.1. Priorização e Indicações de Ecocardiografia Transtorácica em Pacientes Adultos de Baixo Risco para COVID-19	666
3.1.1. Exames de Alta Prioridade (Essenciais)	667
3.1.2. Exames de Média Prioridade	667
3.1.3. Exames de Baixa Prioridade	667
3.2. Priorização e Indicações de Ecocardiografia Transtorácica em Pacientes Adultos com COVID-19 Suspeita ou Confirmada	667
3.3. Protocolos de Ecocardiografia Transtorácica em Pacientes Adultos na Era COVID-19	668
3.3.1. Ecocardiografia direcionada	668
3.3.2. Ultrassom focado – Indicações, protocolos e principais achados ..	668
3.3.3. Ultrassonografia Pulmonar e Pleural Focada	669
3.3.4. Ultrassom Cardiovascular Focado	669
3.4. Priorização e Indicações para Ecocardiografia sob Estresse na Era COVID-19	670
3.5. Priorização e Indicações para Ecocardiografia Transesofágica em Pacientes Adultos na Era COVID-19	671
4. Utilização da Ecocardiografia Pediátrica, Congênita e fetal na Era COVID-19	671
4.1. Priorização e Indicações de Ecocardiografia Transtorácica em Pacientes Pediátricos ou Congênitos	671
4.2. Otimização do Protocolo de Ecocardiografia Transtorácica em Pacientes Pediátricos ou Congênitos	672
4.3. Priorização e Indicações de Ecocardiografia Fetal	672
4.4. Priorização e Indicações da Ecocardiografia Transesofágica em Pacientes Pediátricos	672
4.5. Protocolo para Realização da Ecocardiografia Transesofágica em Pacientes Pediátricos	672
5. Utilização da Ultrassonografia Vascular na Era COVID-19	673
5.1. Priorização e Indicações de Ultrassonografia Vascular em Pacientes de Baixo Risco para COVID-19	673
5.2. Priorização e Indicações da Ultrassonografia Vascular em Pacientes com COVID-19	673
5.3. Situações em que a Ultrassonografia Vascular Não Está Recomendada para Pacientes com COVID-19	673
5.4. Otimização dos Protocolos de Ultrassonografia Vascular	673
6. Utilização da Ressonância Magnética Cardíaca na Era COVID-19	674
6.1. Priorização e Indicações	674
6.2. Otimização de Protocolos de Ressonância Magnética Cardíaca	674
7. Utilização da Tomografia Computadorizada Cardíaca na Era COVID-19	674

7.1. Priorização e Indicações	674
8. Utilização da Cardiologia Nuclear na Era COVID-19	675
8.1. Indicações e Priorizações	675
8.2. Cintilografia de Perfusão-ventilação	675
9. Conclusão	675
Referências	676

Carta de Apresentação

O objetivo deste posicionamento é informar clínicos, cardiologistas e imagiologistas sobre procedimentos, fluxos e protocolos recomendados para o período da pandemia do SARS-CoV-2 (COVID-19), visando à proteção mais eficiente de profissionais de saúde e pacientes. As recomendações são baseadas na melhor evidência científica disponível no momento e no consenso de especialistas com grande experiência na área. Desde o primeiro caso de COVID-19 no Brasil, passamos por inúmeras mudanças nas recomendações e grande debate científico sobre algumas delas nas diversas fontes de conhecimento científico. Isso se deve ao conhecimento incompleto da doença COVID-19, incluindo processos fisiopatológicos e de transmissão do SARS-CoV-2. Outro motivo da variabilidade das recomendações está relacionado à fase epidemiológica em que se encontra a pandemia em determinada região do país. É notório que, em um país continental como o Brasil, a pandemia poderá estar em fases distintas de transmissão em um momento específico, requerendo, portanto, medidas particularizadas para cada região e fase da pandemia.

No início da pandemia, em fase de grande atenção e desconhecimento do que o futuro nos reservaria, o Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) publicou um posicionamento em versão abreviada e essencial para aquele momento da pandemia, fornecendo, de maneira rápida e prática, orientações fundamentais de segurança nos procedimentos de imagem cardiovascular não invasiva. Esse documento foi absolutamente essencial naquele instante para preservar ao máximo nossos profissionais da área. Após a publicação de documento sumário na fase inicial da pandemia, o DIC/SBC e seus especialistas julgaram oportuna a atualização daquele posicionamento (agora na forma de publicação científica oficial), que incluiu não somente uma visão muito mais ampla dos procedimentos à luz do conhecimentos adquiridos desde então, mas também uma orientação customizada à fase epidemiológica da pandemia e que poderá ser útil aos profissionais de imagem não invasiva cardiovascular para os possíveis meses e anos à frente, em que provavelmente conviveremos com a COVID-19.

1. Introdução

Diante da pandemia da COVID-19 e sua alta transmissibilidade, fez-se necessária uma urgente reorganização dos serviços de imagem cardiovascular para minimizar a exposição ao novo coronavírus (SARS-CoV-2) e assegurar a proteção de pacientes, médicos e equipe de trabalho, sem, entretanto, comprometer a assistência ao paciente. Foi recomendado postergar exames eletivos ambulatoriais (quando considerados não essenciais), a fim de minimizar

Posicionamento

exposição e risco de transmissão cruzada, além de racionalizar o uso de equipamentos de proteção individual (EPI).¹⁻³ A utilização de EPI passou a ser imprescindível para todos os que circulam na área de trabalho, incluindo recepcionistas, técnicos de enfermagem, enfermeiros, tecnólogos, biomédicos e médicos. O uso de máscaras pelos pacientes passou a ser obrigatório. Os especialistas passaram a discutir conjuntamente com seus médicos solicitantes a real necessidade da urgência dos exames e qual a modalidade de imagem cardiovascular mais adequada naquela situação clínica específica. Por outro lado, sabe-se que (a) o exame de imagem cardiovascular é muitas vezes necessário para prevenção primária, manejo clínico e diagnóstico diferencial em várias situações, e postergar cronicamente a sua realização pode ser prejudicial; (b) a COVID-19 pode gerar manifestações cardiovasculares graves, especialmente nos indivíduos mais vulneráveis, tais como idosos, imunossuprimidos ou com doença cardiovascular prévia e/ou fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, diabetes, obesidade);⁴⁻⁶ (c) quando os pulmões são gravemente acometidos pela COVID-19, pode haver maior impacto na função cardíaca, especialmente no ventrículo direito. No momento em que os registros de casos da doença apresentarem relativo decaimento da curva, os serviços poderão progressivamente ampliar os seus horários de atendimento de acordo com a tendência da pandemia e a orientação das autoridades públicas de cada local. Contudo, a reintrodução dos exames de imagem cardiovascular deve seguir vários protocolos de segurança, discutidos a seguir.

2. Protocolos de Segurança para Reintrodução de Exames de Imagem Cardiovascular na Era COVID-19

O agendamento ambulatorial deve ser progressivo, considerando as indicações de uso apropriado,^{2,7} a prioridade da indicação, o risco de o indivíduo ter COVID-19 e a fase da pandemia. Nos locais que estão no pico da pandemia, deve-se priorizar a realização daqueles exames considerados essenciais (alta prioridade), ou seja, onde se espera que o resultado traga benefício clínico ou mudança de conduta.^{1,8} Indicações consideradas de média prioridade são aquelas em que a realização dos exames, apesar de eletivos, ou em pacientes assintomáticos, pode auxiliar na implementação de medidas de prevenção primária ou secundária, ajuste de medicações em uso ou mudança de conduta a médio prazo, com potencial de obter impacto no desfecho clínico. Indicações consideradas de baixa prioridade são aquelas em que o agendamento do exame pode ser postergado para após o pico da pandemia e reintroduzido gradualmente com a redução do número de casos.

A realização de exames de imagem em pacientes com COVID-19, principalmente se forem ambulatoriais, deve ser postergada, sempre que possível, para quando forem obtidos os critérios de cura. No momento em que escrevemos esse posicionamento, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) considera que existem dois critérios para liberar pacientes do isolamento após COVID-19: a “estratégia baseada em sintomas”, que considera liberados os pacientes 10 dias após o início dos sintomas e pelo

menos 72 horas assintomáticos, e a estratégia baseada em tempo”, que considera liberados os pacientes 10 dias após do exame positivo (RT-PCR SARS-Cov-2).⁹ Esses critérios podem ser ajustados conforme as orientações da comissão de infecção local. Se o exame for considerado essencial, deve ser direcionado para a questão clínica (focado), porém completo o suficiente para evitar a repetição, e seguir todas as recomendações quanto às medidas de proteção. Além disso, testes redundantes ou raramente apropriados podem gerar impacto financeiro adicional ao causado pela pandemia. Essas recomendações sobre indicações e priorização são válidas enquanto perdurar a pandemia e estão resumidas na Tabela 1.

Definir “em quem”, “quando” e “como” o exame de imagem cardiovascular deve ser utilizado é fundamental para diminuir os riscos de contaminação para o paciente e profissionais de saúde e, ao mesmo tempo, garantir assistência de alta qualidade. Esses cuidados são descritos a seguir.

2.1. Infraestrutura e Políticas de Segurança

- Questionário de triagem para definir o risco de COVID-19 deve ser aplicado no momento do agendamento, na confirmação e no dia da realização do exame (sintomas respiratórios e contato com caso confirmado de COVID-19). Na admissão, realizar também a checagem de temperatura. Mesmo protocolo de triagem deve ser aplicado diariamente aos profissionais.

- Instruções devem ser dadas no momento do agendamento quanto a medidas de distanciamento social, uso de máscaras e higiene das mãos, e reforçadas no momento da admissão.

- Implantação de estrutura de telemedicina.

- Alertas visuais quanto às medidas de proteção devem estar colocados em salas de espera e em locais estratégicos (em mais de um idioma).

- Higienizadores com álcool em gel amplamente disponíveis.

- Pacientes devem ser orientados a chegar pontualmente ou aguardar em seus carros até serem convocados, e é necessário limitar o número de acompanhantes.

- Bloqueio ou redução de assentos na sala de espera, a fim de manter o distanciamento social.

- Barreiras de acrílico ou cones de distanciamento entre paciente e equipe de atendimento.

- Aumentar o tempo de agendamento entre os exames para evitar aglomerações e facilitar a higienização. Deve-se considerar abertura de horários extracomerciais ou em fins de semana.

- Protocolos de higienização de equipamentos e superfícies a cada exame devem ser seguidos de acordo com políticas locais de controle de infecção e tipo de exame.

- Priorizar comunicados aos pacientes ou operações financeiras por meios digitais.

- É recomendado haver dois fluxos de atendimento: um para os pacientes com suspeita ou presença de COVID-19 e outro para os pacientes sem a doença. Deve-se dispor de salas, equipamentos dedicados e áreas de circulação separadas para pacientes com COVID-19.

Tabela 1 – Priorização de indicações para reagendamento de exames de imagem cardiovascular de acordo com a fase da pandemia e o risco de COVID-19

Nível de prioridade	Racional para priorização
Alta prioridade (Considere realizar o exame nas próximas horas ou em até 2 a 4 semanas)	- Sintomas cardiovasculares agudos ou com piora recente - Avaliação antes de terapia clínica urgente - Planejamento de intervenção cardiovascular urgente - Monitoramento da segurança de terapia clínica - Controle após terapia cirúrgica ou invasiva recente Realizar independentemente da fase da pandemia
Moderada prioridade	- Monitoramento da progressão de doença crônica miocárdica ou valvar grave assintomática - Terapia clínica que requer monitoramento - Monitoramento do resultado de terapia - Avaliação inicial de novo sopro inexplicado, mesmo que assintomático Postergar para a fase de desaceleração da pandemia e preferencialmente para pacientes com baixo risco de COVID-19
Baixa prioridade	Avaliação de rotina de doença crônica em indivíduos não elegíveis para terapia clínica, cirúrgica ou invasiva Postergar para a fase de controle da pandemia e em pacientes com baixo risco de COVID-19

Tabela adaptada das recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹⁰

- Idealmente dispor de salas bem ventiladas, com pressão negativa, para realização de procedimentos que gerem emissão de aerossóis (ecocardiografia transesofágica [ETE], exames sob estresse com exercício).

- Monitorar e adequar continuamente os estoques de EPI.
- Realizar descarte de material contaminado de acordo com as políticas dos órgãos de vigilância sanitária.

2.2. Priorização das Indicações e Escolha do Exame de Imagem Cardiovascular

- Definir a prioridade da realização do exame (de acordo com a fase da pandemia em que a região se encontra e o risco de COVID-19 [Tabela 1]).
- Escolher o melhor teste que ofereça informação essencial para a condição clínica.
- Considerar substituir um teste por outro com acurácia similar, porém com menor risco de exposição à COVID-19.
- Evitar realização de múltiplos testes ou repetição inapropriada do mesmo exame.

2.3. Proteção dos Profissionais

- Praticar higiene frequente das mãos e uso constante de máscaras.
- Fazer uso apropriado de EPI de acordo com o nível de proteção necessário (para gotículas ou para aerossóis). A Tabela 2 resume o uso dos EPI de acordo com o nível de proteção requerido para cada tipo de exame, risco de COVID-19 e local da realização.
- Receber treinamento institucional frequente na colocação, retirada, tempo de uso e acondicionamento de EPI, bem como higienização das mãos. Há evidências de que a maior chance de infecção do profissional ocorre no momento da remoção inadequada dos EPI. O fluxo e as orientações para colocação e retirada dos EPI estão demonstrados nas Figuras 1 e 2.
- Limitar o número de profissionais na sala de exame e na sala de laudos.

- Para exames com contato próximo entre profissional e examinador, como ecocardiografia e ultrassonografia vascular, considerar o uso de barreira de acrílico ou de plástico entre paciente e profissional.

- Limitar o tempo de exame optando por protocolos mais objetivos ou focados. No caso de pacientes internados com suspeita ou doença ativa, os exames de ultrassom/ecocardiografia deverão ser realizados à beira do leito, sem monitoramento eletrocardiográfico, e deve-se obter as imagens e realizar as medidas após saída do quarto/sala de exame e higienização do aparelho.

- Concentrar a realização de pacientes internados com suspeita ou confirmação de COVID-19, se possível dentro de um mesmo período para minimizar a exposição e racionalizar o uso de EPI.

2.4. Cuidados com Equipamentos

- Restringir o número de acessórios aos minimamente necessários à execução do exame para reduzir a necessidade de limpeza e desinfecção após o procedimento, o risco de contaminação e a transmissão cruzada.
- Considerar o uso de capa protetora envolvendo equipamento e transdutor (no caso de aparelhos de ultrassom), tanto que não dificulte o manuseio do aparelho e aumente o tempo de exame.
- Todos os equipamentos e acessórios devem ser limpos e desinfetados após cada uso de acordo com as diretrizes de desinfecção de equipamentos. Exames sob estresse e ETE ou aqueles feitos em pacientes com emissão de aerossóis (em unidade de terapia intensiva [UTI] ou sob ventilação invasiva ou não invasiva) necessitam de um intervalo de agendamento maior, porque a desinfecção será mais demorada. Protocolos de limpeza e desinfecção estão detalhados no Material Suplementar.

2.5. Cuidados Especiais para Exames sob Estresse

O exame sob estresse é essencial na avaliação de pacientes com doença coronariana suspeita ou confirmada. Isso inclui estresse com exercício ou estresse farmacológico

Posicionamento

Tabela 2 – Uso de equipamentos de proteção individual durante a realização de exames de imagem cardiovascular na era COVID-19 de acordo com o risco de exposição

	ETT, TCC/RMC, estresse farmacológico (Eco/SPECT/PET/RMC)	ETE, estresse com exercício (Eco/SPECT/cintilografia)
Baixo risco de COVID-19	Nível de proteção padrão - Higienização obrigatória das mãos - Máscara cirúrgica	Nível de proteção para aerossóis:** - Higienização obrigatória das mãos - Máscara N-95/PFF2*
Suspeitos e portadores de COVID-19	Nível de proteção para gotículas - Higienização obrigatória das mãos - Máscara N-95/PFF2* - Avental de isolamento - Gorros - Luvas de procedimento - Óculos de proteção	- Avental de isolamento (impermeável, de preferência) - Luvas de procedimento - Touca cirúrgica - Protetor facial (<i>face shield</i>) ou óculos de proteção, se não houver protetor facial disponível - Em pacientes portadores de COVID-19, realizar idealmente em sala com pressão negativa - Tentar substituir por método alternativo

* Na indisponibilidade total de máscara N-95 ou similares, utilizar máscara cirúrgica de uso único acompanhado de protetor facial (*face shield*). ** Aplicar também a qualquer exame realizado em paciente internados em unidade de terapia intensiva (UTI), com ventilação invasiva e não invasiva. Essas recomendações devem ser aplicadas a todos os profissionais diretamente envolvidos no procedimento (médicos, técnicos de enfermagem, tecnólogos etc.). Eco: ecocardiograma; ETE: ecocardiografia transesofágica; ETT: ecocardiografia transtorácica; RMC: ressonância magnética cardíaca; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TCC: tomografia computadorizada cardíaca.

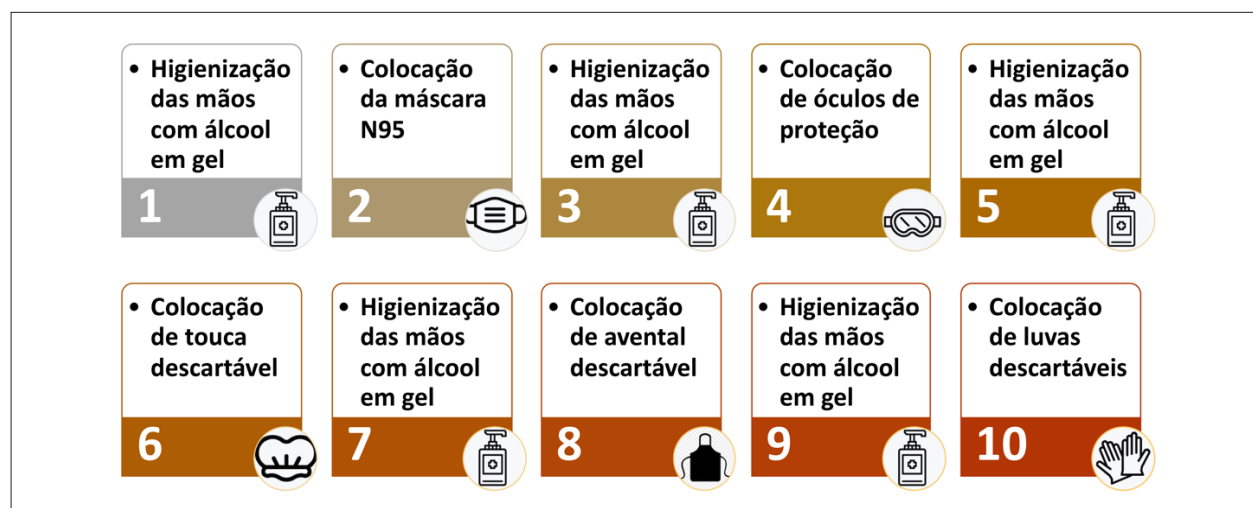


Figura 1 – Fluxo de paramentação com equipamentos de proteção individual.

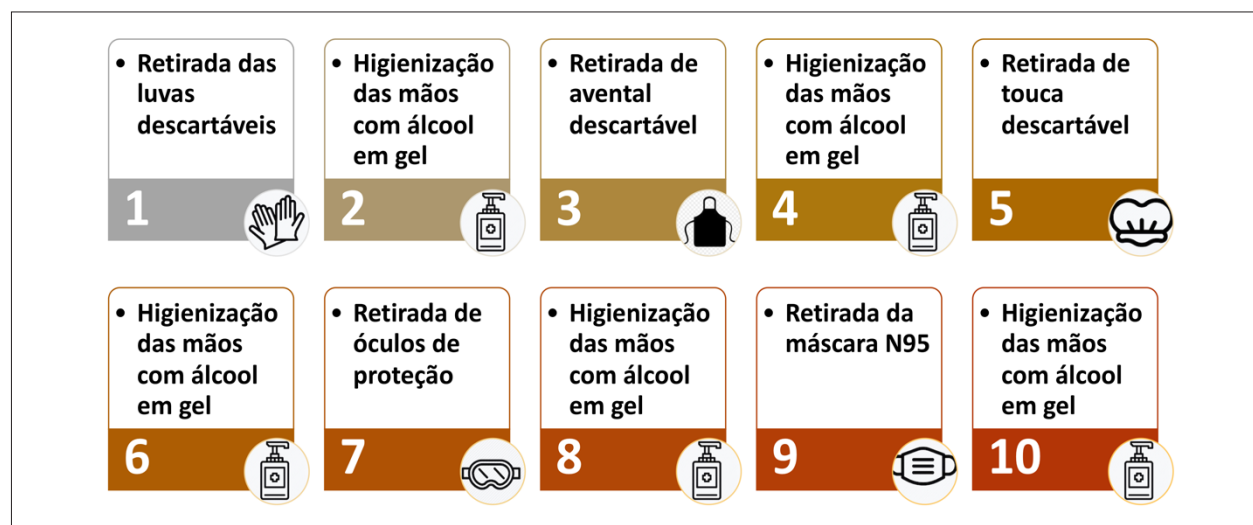


Figura 2 – Fluxo de desparamentação com equipamentos de proteção individual.

com qualquer uma das imagens de modalidades de cardiologia nuclear [Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)/tomografia por emissão de pósitron (PET)], ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca (RMC). No entanto, o exame sob estresse físico pode aumentar o risco de contaminação por gotículas e deve ser adiado (em pacientes com baixo risco de COVID-19) ou não realizado (em pacientes com COVID-19 suspeita ou confirmada). Deve ser dada preferência ao estresse farmacológico. Na fase de recrudescimento da pandemia, quando clinicamente apropriado, o estresse sob exercício deve incluir precauções dicionais, tais como:¹¹

- Conheça os padrões de circulação de ar do laboratório – consulte a engenharia sobre equipamento/equipe otimizados. Dada a incerteza em relação à capacidade de gerar aerossóis durante o teste de esforço, é recomendável utilizar uma sala dedicada para teste de exercício, com pressão negativa, se possível.
- Evite a medição manual da pressão arterial, se possível. A medição de pressão arterial automatizada é comumente usada e razoavelmente precisa tanto em pacientes estacionários quanto em pacientes submetidos a estresse farmacológico.
- A equipe que supervisiona o teste deve manter distância (2 metros) do paciente sempre que possível.
- O pessoal envolvido deve incluir o uso de máscara facial (*face shield*) (particularmente durante ecocardiografia sob estresse com exercício) e luvas, além dos EPI comuns a todos os métodos.
- Quando possível, o paciente deve ser encorajado a usar uma máscara enquanto se exercita.
- Se o exercício for considerado necessário, considere rastrear a COVID-19 antes do teste de esforço.
- Deve ser feita uma escolha criteriosa do protocolo de exercício, pois os mais lentos aumentam o tempo de interação com o paciente. O protocolo de bicicleta está associado a ventilações de pico mais baixas por minuto.

2.6. Cuidados Especiais para Ecocardiografia Transesofágica

Dentre todas as modalidades ecocardiográficas, o estudo transesofágico (ETE) provavelmente é o que implica maior risco de contaminação da equipe, em função do manuseio das vias aéreas, do contato com secreções, da proximidade do examinador da boca do paciente e do estímulo da tosse que pode acontecer durante a passagem da sonda para o esôfago. Dessa forma, sua indicação deve ser avaliada criteriosamente, e recomenda-se o nível máximo de precaução para todos os exames, mesmo naqueles realizados no centro cirúrgico ou em pacientes que não são positivos ou suspeitos de COVID-19^{2,3,8,12,13} (ver Tabela 2). Idealmente, deve haver uma sala específica para ETE que precisará ter, além de proteção para o equipamento de ecocardiografia (isolamento ou cobertura com material impermeável) e para todo o material necessário para o procedimento, um protocolo estrito e demorado de desinfecção do ambiente entre os exames (cerca de 1 hora).

2.7. Cuidados Especiais para Ecocardiografia Pediátrica

Considerando a possibilidade aumentada de crianças assintomáticas ou infectadas com sintomas mínimos, as

medidas de triagem aplicadas ao paciente adulto podem ser insuficientes, o que implica ajustes na realização da ecocardiografia ambulatorial ou hospitalar. O médico ecocardiografista deve ser preferencialmente o único em contato com a criança, no caso de uma criança ativa e cooperativa. Crianças menores de 2 anos de idade têm dificuldade para usar a máscara, o que leva a maior risco de exposição ao vírus. Além da principal forma de transmissão de SARS-CoV-2 por meio de gotículas respiratórias, a transmissão através de fômites é assumida como plausível.¹⁴ Portanto, troca de fraldas deve ser evitada, se possível, durante o exame, e, caso necessário, realizado com higiene adequada. Devido ao maior risco da forma assintomática da COVID-19 em crianças, alguns centros localizados em regiões endêmicas optam por testar as novas admissões pediátricas hospitalares para SARS-CoV-2.

2.8. Cuidados Especiais para Ecocardiografia Fetal

Nas instituições na qual a ecocardiografia fetal (EF) é realizada no setor de cardiologia, sugere-se que a gestante se mantenha em área separada do paciente pediátrico, tanto na sala de espera quanto na sala do procedimento. Diferentemente dos surtos virais anteriores (H1N1, SARS-CoV, MERS-CoV), que foram associados a complicações graves em gestantes, atualmente, as informações, embora limitadas, sugerem que as mesmas não são mais suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 ou, se infectadas, mais propensas a desenvolver complicações graves.¹⁵ No entanto, dada a incerteza e a possibilidade de aumento do risco à medida que mais dados se tornam disponíveis, os CDC alertam que é sempre importante que as mulheres grávidas se protejam da doença. Recomenda-se no máximo um acompanhante, que deve passar pelo mesmo processo de triagem da gestante; entretanto, o ideal é que a sala do ecocardiograma seja limitada a gestante e ao médico executor para minimizar a exposição.

3. Utilização da Ecocardiografia em Adultos na Era COVID-19

A ecocardiografia é o método de primeira linha no diagnóstico, avaliação prognóstica e orientação terapêutica em diversas doenças cardiovasculares. Durante o surto do novo coronavírus, permanece como método crucial de imagem, principalmente pela sua portabilidade em relação aos outros métodos de imagem, o que permite a realização à beira do leito em pacientes isolados e/ou críticos.¹³ Entretanto, como implica contato próximo entre o examinador e o paciente, traz alto risco de infecção por COVID-19.¹⁰

3.1. Priorização e Indicações de Ecocardiografia Transtorácica em Pacientes Adultos de Baixo Risco para COVID-19

Mesmo em pacientes com baixo risco de COVID-19, a reintrodução dos exames ambulatoriais deve ser progressiva, levando em consideração os critérios de prioridade e a fase da pandemia (ver Tabela 1).^{10,11,13} A seguir, estão descritas indicações de cada nível de prioridade.

Posicionamento

3.1.1. Exames de Alta Prioridade (Essenciais)

- Indivíduos com sintomas cardiovasculares agudos ou com piora recente. Exemplo: insuficiência cardíaca classe funcional (CF) III ou IV, síncope de provável origem cardíaca, dor torácica, arritmias, acidente vascular cerebral (AVC); suspeita de doença valvar aguda (regurgitação mitral ou aórtica); sintomas agudos em portador de prótese valvar; suspeita de estenose aórtica grave sintomática sem diagnóstico prévio.⁷

- Avaliação antes de terapia clínica urgente, mesmo em paciente assintomático. Exemplo: ecocardiograma basal antes do início de quimioterapia; avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) antes de implante de cardiodesfibrilador para prevenção primária.

- Planejamento de intervenção cardiovascular urgente: plastia de valva mitral, implante da valva aórtica transcaterter (TAVI), oclusão de apêndice atrial esquerdo.

- Monitoramento da segurança de terapia clínica. Exemplo: seguimento da quimioterapia em paciente com alto risco de cardiotoxicidade, mesmo que assintomático.

- Controle após terapia cirúrgica ou invasiva recente. Exemplo: suspeita de derrame pericárdico após implante de dispositivo ou cirurgia cardíaca, mesmo que assintomático.

- Suspeita de endocardite infecciosa com alta probabilidade pré-teste.

- Suspeita de doença pericárdica ou de progressão de derrame pericárdico.

Em pacientes internados, as indicações de ecocardiograma de urgência (ou alta prioridade) geralmente são as mesmas que antes da pandemia (tais como complicações mecânicas após infarto agudo do miocárdio, tamponamento, dissecação de aorta entre outras).

3.1.2. Exames de Média Prioridade

- Monitoramento da progressão de doença crônica miocárdica ou valvar grave assintomática. Exemplo: cardiomiopatia, estenose aórtica, insuficiência mitral primária, prótese valvar disfuncionante.

- Surgimento de sintomas em pacientes com doença cardíaca ou pulmonar conhecida.

- Insuficiência cardíaca com FEVE reduzida (ICFEr), quando a FEVE determina terapia médica ou implante de dispositivo.

- Avaliação antes de procedimento ou terapia de rotina. Exemplo: cirurgia não urgente.

- Monitoramento do resultado de terapia. Exemplo: tratamento de cardiomiopatia dilatada em regressão, tratamento de rejeição após transplante cardíaco, Takotsubo (cardiomiopatia de estresse), doença de Kawasaki, disfunção de ventrículo direito (VD) após embolia pulmonar, pericardiocentese, avaliação de dispositivo de assistência ventricular.

- Avaliação inicial de novo sopro inexplicado.

Esses exames podem ser reintroduzidos em áreas em que se observa um recrudescimento da pandemia.

3.1.3. Exames de Baixa Prioridade

São exames eletivos, geralmente solicitados anualmente ou bianualmente, para seguimento de doenças crônicas assintomáticas ou sem mudança do estado prévio, em que o resultado do exame não mudará o tratamento e/ou o desfecho a curto prazo. Esses exames podem ser adiados para período de menor transmissibilidade ou quando as restrições tiverem sido suspensas ou flexibilizadas, especialmente se já há ecocardiograma prévio dos últimos 12 meses.¹⁶

3.2. Priorização e Indicações de Ecocardiografia Transtorácica em Pacientes Adultos com COVID-19 Suspeita ou Confirmada

Do ponto de vista cardiovascular, os pacientes acometidos pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) podem cursar com evidência de disfunção miocárdica (tanto esquerda quanto direita), alterações vasculares, arritmias, fenômenos tromboembólicos e derrame pericárdico.⁴ Dessa forma, a ecocardiografia também pode auxiliar no julgamento clínico de pacientes com COVID-19, em situações como:^{2,3,17-20}

- Dispneia incapacitante. A dispneia é muito comum em pacientes com pneumonia secundária à COVID-19 (situação em que a troponina também eleva, podendo levar à falsa hipótese de miocardite). Nesse caso, um BNP normal (mesmo com troponina elevada) pode excluir a necessidade de ecocardiografia. Ultrassonografia de pulmão, em mãos experientes, pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre insuficiência cardíaca (IC) e pneumonia.

- Pacientes com prévia doença cardíaca com mudança no estado hemodinâmico ou sinais e sintomas de envolvimento desproporcional do pulmão.

- Cardiomegalia na radiografia de tórax.

- Arritmias clinicamente significativas ou de início agudo.

- Dor torácica com alterações eletrocardiográficas e/ou elevação de troponinas. Se houver forte suspeita de miocardite e a ressonância magnética for indicada por ser considerada crucial para o tratamento em determinado caso, pode-se inicialmente prescindir da ecocardiografia.

- Instabilidade hemodinâmica, falência respiratória e/ou choque de etiologia incerta.

- Suspeita de hipertensão pulmonar e/ou disfunção ventricular direita.

Em janelas acústicas difíceis, o uso de contraste ecocardiográfico pode ser empregado para possibilitar a realização do exame, reduzir o tempo de realização, e evitar diagnóstico inadequado ou outros exames desnecessários.^{21,22}

Nesses pacientes com COVID-19, o exame deve ser direcionado para a questão clínica. Ecocardiografia seriada deve ser evitada, a não ser que haja uma clara mudança no estado clínico (instabilidade hemodinâmica). Entretanto, na UTI, muitas vezes, o ecocardiograma é usado para monitorar a evolução de pacientes críticos, especialmente quanto ao manejo de fluidos. Nesse caso, um ultrassom focado ou a ecocardiografia direcionada podem ser utilizados. Tais protocolos são descritos a seguir.

Tabela 3 – Priorização das indicações da TCC durante a pandemia pela COVID-19

	Indicações de baixa prioridade	Indicações de média prioridade	Indicações de alta prioridade (considere realizar o exame nas próximas horas ou em até 2 a 4 semanas)
DAC	Escore de cálcio em assintomáticos		Dor torácica aguda com suspeita suficiente para DAC
		Dor torácica estável sem alta suspeita para DAC	Dor torácica estável com alto risco de eventos, ou quando se suspeita de anatomia de alto risco
Doença estrutural cardíaca	Pacientes com doença estrutural cardíaca estável (TAVI, TMVR, oclusão de AAE em conjunto com o Heart Team)		Pacientes necessitando de intervenção estrutural urgente (TAVI, TMVR, oclusão de AAE)
Fibrilação atrial	Avaliação de veias pulmonares para planejamento de ablação de fibrilação atrial	Avaliação do apêndice atrial esquerdo em arritmia atrial crônica antes de restauração do ritmo sinusal	Avaliação do apêndice atrial esquerdo em arritmia atrial aguda antes de restauração do ritmo sinusal
Insuficiência cardíaca	Investigação de DAC como causa de insuficiência cardíaca em pacientes com cardiomiopatia estável		Paciente internado com cardiomiopatia aguda e probabilidade baixa ou intermediária para DAC em que TCC pode mudar a conduta
			Avaliação de disfunção de dispositivo de assistência ventricular esquerda
Valvar	Avaliação da importância de estenose aórtica	Disfunção subaguda ou crônica de prótese valvar	Disfunção aguda e sintomática de prótese valvar, endocardite, extensão perivalvar de endocardite ou possível abscesso valvar
Massas/ congênito	Massas cardíacas suspeitas benignas ou improváveis de necessitar de biópsia ou planejamento cirúrgico		Novas massas cardíacas suspeitas de ser malignas ou com necessidade de biópsia ou planejamento cirúrgico
	Avaliação eletiva de anatomia congênita		Afastar trombo no ventrículo esquerdo após ecocardiograma inconclusivo, quando métodos alternativos (ressonância) não estão disponíveis

DAC: doença arterial coronariana; TAVI: implante da valva aórtica transcater; TMVR: implante da valva mitral transcater; AAE: apêndice atrial esquerdo; TCC: tomografia computadorizada cardíaca.

3.3. Protocolos de Ecocardiografia Transtorácica em Pacientes Adultos na era COVID-19

3.3.1. Ecocardiografia Direcionada

É aquele exame direcionado à questão clínica, porém completo o suficiente para abranger todas as hipóteses clínicas. Esse protocolo deve ser feito pelo ecocardiografista em indivíduos com COVID-19, sem monitoramento com eletrocardiograma. Deve incluir a avaliação dos seguintes parâmetros:²

- Ventrículo esquerdo: avaliação quantitativa da função sistólica global (fração de ejeção), sinais de disfunção regional, dimensões da cavidade.
- Ventrículo direito: função global, variação fracional de área (FAC) ou excursão sistólica do plano tricúspide (TAPSE), dimensão da cavidade, velocidade e gradiente da regurgitação tricúspide, se possível.
- Valvas: avaliação grosseira da anatomia e Doppler colorido, porém, se houver sinais de disfunção, aprofundar a avaliação.
- Pericárdio: presença de espessamento e/ou derrame.

3.3.2. Ultrassom Focado – Indicações, Protocolos e Principais Achados

O ultrassom focado, também conhecido como *point of care* está sendo largamente utilizado como forma de suporte ao diagnóstico, manejo e acompanhamento seriado dos pacientes infectados por COVID-19.²³ As grandes vantagens do ultrassom focado na COVID-19 incluem a sua ampla disponibilidade nos ambientes de urgência/emergências e terapia intensiva, elevada acurácia diagnóstica, vasta quantidade de informações clínicas que fornece e facilidade de utilização e realização à beira do leito – evitando o transporte de pacientes para a radiologia e a disseminação do vírus dentro do hospital. O exame pode ser realizado tanto com equipamentos de ultrassom convencionais, como equipamentos portáteis ou ultraportáteis (de bolso), sendo esses últimos preferíveis pela facilidade de desinfecção e uso à beira do leito. Todos os cuidados de proteção pessoal e para o equipamento descritos anteriormente devem ser adotados. Dentre as aplicações do ultrassom focado nos pacientes com COVID-19, destacamos a ultrassonografia pulmonar e o ultrassom cardíaco.

Posicionamento

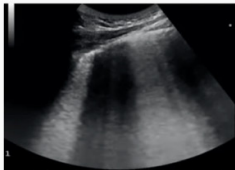
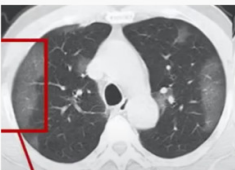
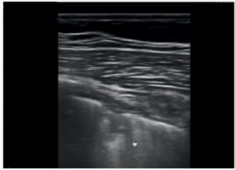
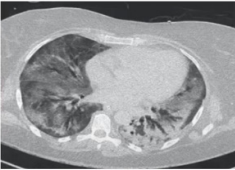
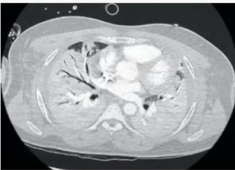
3.3.3. Ultrassonografia Pulmonar e Pleural Focada

O ultrassom de pulmão consiste em uma alternativa ágil para avaliar o grau de envolvimento pulmonar e acompanhar o resultado de intervenções terapêuticas à beira do leito. A acurácia diagnóstica do ultrassom pulmonar (LUS) tem se mostrado similar à da tomografia computadorizada (TC) de tórax em pacientes com queixas respiratórias, tais como dispneia e hipoxemia (sensibilidade 85%; especificidade 93% – para pneumonia não COVID-19).²⁴ Achados normais ao LUS também apresentam uma excelente correlação com TC de tórax livre de alterações parenquimatosas, tais como opacificações em vidro fosco. Dessa forma, o LUS apresenta um elevado valor preditor negativo, possibilitando seu uso para a estratificação de risco dos pacientes.²⁵ Assim, além de atuar no diagnóstico e estratificação de risco inicial, o LUS está sendo amplamente utilizado no monitoramento dos pacientes críticos com quadro de síndrome respiratória aguda grave pelo SARS-CoV-2.²⁶ O LUS ajuda na tomada de decisões sobre necessidade de ventilação pronada, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e desmame da ventilação mecânica na insuficiência respiratória aguda.²⁷ É útil também para excluir outras patologias, como pneumotórax, que pode ocorrer em indivíduos com ventilação e pressão positiva.

Diversos protocolos de exame de LUS são descritos na literatura. No caso dos pacientes com COVID-19, recomendamos a avaliação de pelo menos seis campos pulmonares em cada hemitórax, nas regiões anterior, axilar anterior e axilar posterior, acima e abaixo da linha do 4º espaço intercostal. Como o acometimento pulmonar na COVID-19 é bilateral e multifocal, podendo não ser uniforme, ressaltamos a importância de não restringir a avaliação apenas em alguns pontos da parede torácica e recomendamos explorar todo o tórax.^{28,29} Os achados da LUS na COVID-19 acompanham a evolução e a extensão do acometimento pulmonar identificado pela TC de tórax e estão descritos na Figura 3. É importante ressaltar que derrame pleural não é um achado frequente da SARS-CoV-2, fato que ajuda a tornar pouco provável a infecção por COVID-19. Ao longo do processo de recuperação, a normalização do pulmão é gradual, sendo possível observar o desaparecimento das consolidações subpleurais, normalização da linha pleural e reaparecimento das linhas A.³⁰

3.3.4. Ultrassom Cardiovascular Focado

O ultrassom cardiovascular focado está sendo utilizado por médicos emergencistas ou intensivistas na linha de frente,

	Ultrassom Pulmonar	TC de Tórax	Achados ao Ultrassom
Inicial			Poucas linhas B esparsas Linha pleural normal ou espessada
Intermediário			Linhas B confluentes Linha pleural normal ou espessada com irregularidades
Severo			Linhas B confluentes Linha pleural espessada, com irregularidades e consolidações subpleurais
Extremo			Consolidações pulmonares

Sugere-se a metodologia de avaliação de 12 campos pulmonares - 6 campos em cada hemitórax nas regiões superior e inferior (divididas por uma linha no 4º espaço intercostal) em topografia anterior, axilar-anterior e axilar posterior.

Figura 3 – Achados do ultrassom pulmonar na COVID-19 e correlação com gravidade e achados tomográficos

para avaliação rápida e rastreamento de doenças cardíacas e vasculares preexistentes, bem como para identificação precoce de alterações miocárdicas relacionadas à COVID-19.²³ O objetivo do ultrassom cardíaco é avaliar qualitativamente função sistólica do ventrículo esquerdo, tamanho e contratilidade do ventrículo direito, tamanho e colapsibilidade da veia cava inferior, anormalidades grosseiras valvares e derrame pericárdico²⁹ (Figura 4). Em pacientes com COVID-19, o ultrassom está indicado na presença de troponina e ou peptídeo natriurético tipo B (BNP) elevados, concomitante às alterações eletrocardiográficas ou hemodinâmicas, ou diante da suspeita de embolia pulmonar.³¹ Nesse caso, uma das grandes vantagens do ultrassom focado é poder reduzir a necessidade de um exame ecocardiográfico convencional, o que reduz a exposição da equipe médica e diminui a necessidade de descontaminação do equipamento ecocardiográfico, além de economizar EPI. Não equivale a um ecocardiograma, porém é capaz de confirmar ou excluir um diagnóstico específico, em uma rápida avaliação à beira do leito, facilitando decisões terapêuticas. Também pode triar pacientes que necessitem de exame ecocardiográfico. Por outro lado, se não houver treinamento adequado, há o risco de

aquisição de imagens inadequadas que levem a diagnósticos falso-positivos ou falso-negativos. Com isso, podem ocorrer tratamentos desnecessários e, por vezes, prejudiciais, indicação de ecocardiogramas inapropriados ou retardo no tratamento. Dessa forma, o uso do ultrassom cardíaco focado deve ser baseado em protocolos institucionais, e é recomendável certificação interna de competência e análise constante de qualidade, tendo em vista que a metodologia para ensino e treinamento desse método é altamente variável.

O ultrassom focado integrado (cardíaco e pulmonar) é ideal para a caracterização adequada do estado volêmico, função subjacente dos ventrículos, monitoramento da resposta a fluidos e titulação do vasopressor no caso de suporte inotrópico. Na disfunção do VD, o ultrassom vascular focado para investigação de trombose venosa profunda (TVP), pode complementar a avaliação.

3.4. Priorização e Indicações para Ecocardiografia sob Estresse na Era COVID-19

Em pacientes de baixo risco para COVID-19 que enfrentam situações em que a indicação é apropriada e o adiamento

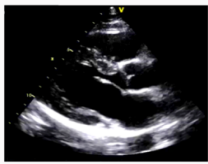
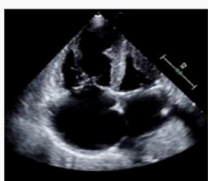
	Protocolo	O que olhar?	Possíveis acometimentos
Paraesternal Eixo-longo		Tamanho e função sistólica do ventrículo esquerdo	- Miocardite
		Estenose ou regurgitação aórtica e mitral	- Cardiomiopatias
Paraesternal Eixo-curto		Tamanho e função sistólica do ventrículo esquerdo	- Cardiopatia de Estresse
		Formato do ventrículo esquerdo Movimentação e conformação do septo interventricular	- Choque Cardiogênico - Hipertensão Pulmonar
Apical 4-câmaras		Tamanho e função sistólica das câmaras ventriculares (VD e VE)	- Tromboembolismo Pulmonar
		Regurgitação tricúspide e PSAP	- Miopericardite
Subcostal		Derrame pericárdico e sinais de repercussão hemodinâmica	- Tamponamento
		Veia cava inferior - PVC / estado volêmico - Trombos	

Figura 4 – Protocolo do ultrassom cardiovascular focado. Janelas, principais achados e possíveis doenças. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; PVC: pressão venosa central.

Posicionamento

não é possível ou não recomendável (p. ex., pré-operatório de cirurgia em paciente com câncer e probabilidade pré-teste alta de doença arterial coronariana obstrutiva), o ecocardiograma sob estresse farmacológico deve ser preferido, por não ser considerado gerador de aerossóis. Outra alternativa para investigação de casos selecionados de doença arterial coronariana crônica durante a pandemia é priorizar a realização de angiotomografia coronariana.¹⁰ Quando for alcançada uma prevalência muito baixa de COVID-19 na comunidade, a ecocardiografia sob exercício pode novamente se tornar a primeira escolha, mas requer cuidados adicionais de segurança, conforme previamente descrito.

3.5. Priorização e Indicações para Ecocardiografia Transesofágica em Pacientes Adultos na Era COVID-19

Preocupação especial existe com ETE, pois o risco de contaminação do equipamento e dos profissionais de saúde por gotículas e aerossóis é muito alto. Assim, o valor incremental de ETE sobre a ecocardiografia transtorácica (ETT) deve ser cuidadosamente analisado, caso a caso, em conjunto com o médico assistente, e, se possível, enquanto perdurar a pandemia, deve-se optar por métodos alternativos, especialmente em pacientes com COVID-19.^{2,12} Por exemplo, uma das principais indicações de ETE – a pesquisa de trombos intracavitários – pode, durante a vigência da pandemia, ser substituída pela angiotomografia, exame que tem menor potencial de contaminação da equipe. Obviamente, isso só será viável nos casos com possibilidade de transporte e com função renal preservada. Sempre que possível, o diagnóstico completo por meio de ETT deve ser tentado. Deve-se reservar ETE a situações de crítica importância em que possa haver mudança de conduta, especialmente em UTI ou centro cirúrgico, onde não é possível utilizar outro método, e deve-se focar em responder à questão clínica. Em locais em que está havendo o recrudescimento da epidemia, a reintrodução dos serviços de ETE para pacientes ambulatoriais deve seguir critérios estritos, e cada caso precisará de uma avaliação individual. Recomenda-se que a reintrodução das agendas ambulatoriais seja realizada baseando-se na prioridade de execução que deve considerar a posição prévia na fila de espera, indicação clínica, condição clínica (sintomático ou não) e o potencial impacto do exame na história clínica (p. ex., exames necessários para um agendamento de procedimento posterior).^{2,12,13} Cuidados adicionais de agendamento e segurança específicos para ETE são descritos na Tabela 2. Dentre as várias indicações de ETE, destacam-se, como alta prioridade:³²

- Endocardite infecciosa com envolvimento valvar ou paravalvar.
- Dissecção de aorta tipo A (Stanford) em paciente instável (se paciente estável, preferir tomografia; se suspeita de insuficiência aórtica associada, avaliar em conjunto com ETT).
- Início de suporte circulatório mecânico.
- Infarto agudo do miocárdio com suspeita de complicações mecânicas não detectadas por ETT (defeito do

septo interventricular, ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo ou de músculo papilar).

- Disfunção de prótese mal definida à ETT ou tomografia.
- Monitoramento de instalação de ECMO venovenosa para tratamento de pneumonia por COVID.
- Avaliação intraoperatória de resultado de plastia mitral, miectomia septal ou para diagnóstico e manejo de complicações.
- Instabilidade hemodinâmica devido a choque indiferenciado em indivíduo com janela acústica inadequada à ETT (p. ex., período perioperatório de cirurgia cardíaca; paciente sob ventilação pronada).
- Pesquisa de trombo em apêndice atrial esquerdo pré-cardioversão elétrica para restauração de ritmo sinusal, em paciente instável ou com tomografia computadorizada cardíaca (TCC) indisponível (TCC com baixa infusão de contraste é a primeira opção em pacientes com COVID-19).

Não está recomendado a realização de ETE para:

- Pesquisa de endocardite infecciosa (EI) em paciente com febre transitória sem bacteremia ou novo sopro.
- Bacteremia transitória com identificação de patógeno não tipicamente associado a EI ou com fonte de infecção não endovascular documentada.
- Reavaliação de prévia imagem ecocardiográfica de vegetação em indivíduo estável quando nenhuma mudança de terapia é prevista.

4. Utilização da Ecocardiografia Pediátrica, Congênita e Fetal na Era COVID-19

O exame ecocardiográfico em crianças pode criar um risco aumentado de exposição para a equipe e a comunidade, tendo em vista que, apesar da menor ocorrência de doença grave, paradoxalmente, um grande número de crianças infectadas pode ser assintomático ou minimamente sintomático, além da necessidade da presença de acompanhante adulto, implicando ajustes para o atendimento especializado. Considerando que a população pediátrica e de portador de cardiopatia congênita é diferente da adulta, no que diz respeito ao risco de transmissão e indicações para ecocardiografia, o objetivo deste tópico é atualizar as indicações e protocolos para realização de ETT e de EF para essa população.

4.1. Priorização e Indicações de Ecocardiografia Transtorácica em Pacientes Pediátricos ou Congênitos

Na faixa etária pediátrica e nos portadores de cardiopatia congênita, as indicações absolutas incluem suspeita de cardiopatia congênita, seguimento pré-operatório e pós-operatório de cardiopatia congênita, crianças portadoras de cardiopatia adquirida, transplante cardíaco, crianças com risco aumentado de comprometimento da função cardíaca (tratamento com quimioterapia) e complicações cardíacas por infecção respiratória.^{33,34} Essas indicações deverão ser categorizadas como alta, média ou baixa prioridade, conforme demonstrado na Tabela 2, para a reintrodução dos exames em nível ambulatorial, de acordo com a repercussão hemodinâmica e o julgamento clínico.

4.2. Otimização do Protocolo de Ecocardiografia Transtorácica em Pacientes Pediátricos ou Congênitos

Recomenda-se que a ETT seja realizada da forma tradicional devido à grande variabilidade anatômica e aos desafios, no que diz respeito à avaliação da função sistólica e diastólica, reservando o estudo focado para utilização na unidade de emergência e terapia intensiva pediátrica, assim como nos pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19. No caso de exame potencialmente complicado, recomenda-se direcioná-lo ao ecocardiografista mais experiente, aumentando a probabilidade de realizar um exame adequadamente detalhado, preciso e rápido, sem necessidade de suporte prático adicional.

Recentemente, foi emitido um alerta acerca da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes, descrita como uma apresentação clínica na maioria das vezes mais tardia e associada à COVID-19, caracterizada pela presença de manifestações clínicas similares às observadas na síndrome de Kawasaki típica, síndrome de Kawasaki incompleta e/ou síndrome do choque séptico.³⁵ A faixa etária mais acometida é a escolar (idade média de 9 anos), critério que a diferencia da síndrome de Kawasaki, sendo os sintomas gastrointestinais predominantes. Há acometimento cardíaco com comprometimento da FEVE, descrita por diversos grupos, em praticamente 100% dos casos, choque cardiogênico e envolvimento das artérias coronárias que podem apresentar grau variável de dilatação, e em alguns grupos são descritos aneurismas. Os sintomas respiratórios são leves e pode haver erupção cutânea e envolvimento das mucosas.^{35,36}

Na suspeita clínica da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes, os principais objetivos da avaliação ecocardiográfica consistem em identificar possível dilatação do ventrículo esquerdo, medir a função sistólica por meio da FEVE, quantificar o grau de regurgitação valvar, avaliar o aspecto morfológico das artérias coronárias (dilatação e/ou aneurisma) e pericárdio.

4.3. Priorização e Indicações de Ecocardiografia Fetal

A avaliação por EF apresenta desafios, considerando-se que existe um período finito da gestação na qual é necessário o planejamento e a tomada de decisão perinatal e neonatal. A princípio, dependendo do grau de estratificação de risco, considerou-se nos casos de gestantes de baixo risco a não realização de EF; no grupo de risco moderado, adiar a EF para uma data posterior quando o risco de SARS-CoV-2 estiver diminuído ou após 28 semanas de gestação; e no grupo de alto risco, agendar e realizar o exame rapidamente.¹⁵ Entretanto, com o prolongamento da pandemia, considerando que a gravidez continuará e que as doenças cardíacas fetais podem ser críticas, recomenda-se que a EF seja realizada seguindo as recomendações das diretrizes previamente publicadas.^{37,38} A execução deve ser realizada conforme os protocolos de EPI à gestante e ao profissional de saúde. A avaliação ecocardiográfica deve ser a mais completa possível, evitando-se reavaliações.

A possibilidade de infecção pré-natal ou perinatal deve ser considerada quando os neonatos são transferidos para a

unidade de terapia neonatal pediátrica ou cardíaca após o parto. Os dados sobre a transmissão vertical do SARS-CoV-2 ainda são escassos;^{39,40} no entanto, se a puérpera testar positiva para o vírus dentro de 14 dias após o parto, o recém-nascido deve ser também testado e tratado como positivo, até que um resultado negativo seja confirmado.

A prestação de serviços ecocardiográficos à população pediátrica e portadores de cardiopatia congênita permanece crucial durante a pandemia de SARS-CoV-2 e devemos continuar os cuidados a esse grupo de pacientes sempre minimizando os riscos para a equipe profissional de saúde, pacientes e o público.

4.4. Priorização e Indicações da Ecocardiografia Transesofágica em Pacientes Pediátricos

Em pacientes portadores de cardiopatia congênita, a ETE é considerada parte integrante do cuidado intraoperatório, assim como durante as intervenções hemodinâmicas. Nos casos ambulatoriais frente ao risco alto de exposição ao SARS-CoV-2, recomenda-se adiar ou substituí-lo por uma modalidade de imagem alternativa, como, por exemplo, a realização de ETT associada à injeção de contraste salino agitado, TCC e RMC contrastadas. Nas crianças, sempre devemos equilibrar os riscos e benefícios que podem ocorrer em procedimento de aerossol com o risco de transporte, necessidade de desinfecção da sala de TCC ou RMC, administração de contraste ou radiação na TCC, além do tempo mais prolongado para realização de RMC.

4.5. Protocolo para Realização da Ecocardiografia Transesofágica em Pacientes Pediátricos

Devido à falta de confiabilidade dos sintomas para prever o status da COVID-19 em crianças, foi proposta recomendação específica para realização de ETE em crianças:¹⁵

1. Todos os pacientes na faixa etária pediátrica devem ser considerados positivos para realização de ETE, a menos que tenham um teste COVID-19 negativo dentro de 48 a 72 horas. Se teste COVID-19 negativo, a ETE poderá ser realizada usando as precauções-padrão (luvas, máscara e proteção para os olhos).

2. Em pacientes pediátricos sem teste negativo para COVID-19 dentro de 72 horas, intubados antes da chegada ao centro cirúrgico, o risco de aerossolização é considerado baixo. A introdução da sonda pode ser realizada pelo anestesista ou ecocardiografista, de acordo com os procedimentos e precauções-padrões da instituição.

3. Em pacientes assintomáticos sem teste negativo para COVID-19 dentro de 72 horas que requerem intubação no centro cirúrgico, recomenda-se que seja realizada pelo anestesista usando EPI apropriados e respiradores purificadores de ar. Esse processo deve ser seguido por um período de espera de aproximadamente 20 a 30 minutos, dependendo dos protocolos locais e dos fatores ambientais, permitindo a completa troca de ar na sala. Nesse período, não deve ser permitido o trânsito de pessoas na sala. A recomendação é que a sonda da ETE seja introduzida pelo anestesista imediatamente após a estabilização das vias aéreas para minimizar o risco de exposição de outras pessoas. Após o período de espera, a manipulação da sonda pode ser realizada

Posicionamento

pelo ecocardiografista, de acordo com os procedimento e precauções padronizadas.

4. Para crianças COVID-19 positivas ou sintomáticas, o isolamento estrito é mandatório. Deve-se considerar fortemente a introdução da sonda pelo anestesista para minimizar o risco de exposição de outros profissionais. A equipe de profissionais de saúde do centro cirúrgico, sala de recuperação ou sala de procedimentos deve usar equipamento de isolamento rigoroso durante todo o tempo e estar treinada para vestir e retirar EPI. Somente o pessoal essencial é permitido no centro cirúrgico para atenuar o risco de exposição (apenas uma pessoa de eco) e preservar EPI.

5. Utilização da Ultrassonografia Vascular na Era COVID-19

Uma das situações que requer maior cuidado nos pacientes infectados por SARS-CoV-2 é o desenvolvimento de coagulopatia, caracterizada, em grande parte, por tendência à trombose dos sistemas venoso e arterial, bem como microvasculatura. Klok et al.³¹ avaliaram a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) e complicações trombóticas arteriais em 184 pacientes com COVID-19 internados em UTI. Apesar da profilaxia para TEV realizada em todos os pacientes, foi detectada 31% de incidência de complicações trombóticas.³¹ Por esse motivo, durante a pandemia, houve um aumento da demanda na ultrassonografia vascular (USV), em especial a USV venosa, nos pacientes com COVID-19, a maioria deles internados. Por esse motivo, discussão mais aprofundada será feita a seguir para esse exame.

5.1. Priorização e Indicações de Ultrassonografia Vascular em Pacientes de Baixo Risco para COVID-19

Em pacientes ambulatoriais sem COVID-19, é necessário subdividir os tipos de exames e categorizá-los de acordo com a prioridade da indicação (ver Tabela 1). São considerados exames de alta prioridade (essenciais), a USV venosa para pesquisa de TVP e a USV de carótidas e vertebrais em pacientes com suspeita de AVC. Na doença obstrutiva periférica, a prioridade da USV arterial dependerá da indicação do tratamento cirúrgico.

Demais exames devem ser categorizados como média ou baixa prioridade a critério do médico assistente, desde que não haja indicação de procedimento invasivo de urgência. Nesse contexto, pode-se incluir a USV de aorta e ramos, a USV para mapeamento venoso de varizes e a USV de carótidas para rastreamento de doença obstrutiva carotídea no pré-operatório de cirurgia cardíaca.

5.2. Priorização e Indicações da Ultrassonografia Vascular em Pacientes com COVID-19

- Suspeita de tromboembolismo pulmonar (TEP): a USV tem baixa acurácia no diagnóstico de TEP, porém poderá ser indicada quando houver alto risco de sangramento, quando o resultado mudar a conduta ou quando a suspeita de TEP for alta e não houver angiotomografia disponível.⁴¹

- Suspeita de TVP: nos indivíduos com alta suspeita clínica de TVP e com risco de sangramento elevado, a USV do sistema venoso de membros está indicada.⁴¹

- Suspeita de obstrução arterial aguda de membros superiores ou membros inferiores (USV arterial).

- AVC de causa a esclarecer (USV de carótidas e vertebrais).

5.3. Situações em que a Ultrassonografia Vascular Não Está Recomendada para Pacientes com COVID-19

A USV venosa não deve ser utilizada como marcador para alterar o planejamento da terapia com anticoagulantes proposta para o paciente.

Exames laboratoriais não são indicadores da necessidade de realização do exame; dessa forma, um valor alto de D-Dímero não justifica a realização da USV para investigação de TVP. Já em casos com D-Dímero negativo, não há necessidade da realização da USV para pesquisa de TVP.

A TVP nos membros superiores tem baixa morbidade em pacientes criticamente enfermos, portanto, não há recomendação de rotina para a realização da USV venosa dessa região.

Concluindo, a USV não está recomendada em quaisquer situações em que o resultado do exame não determine mudança de conduta ou não seja um pré-requisito para cirurgia de urgência.

5.4. Otimização dos Protocolos de Ultrassonografia Vascular

O protocolo de USV venoso completo é o mais recomendado para a investigação de TVP; no entanto, a compressão de três ou dois pontos (*point of care*) em pacientes internados criticamente enfermos com COVID-19 parece ser uma opção razoável, exceto se a queixa de dor do paciente for no segmento infrapatelar (nesse caso, deve-se fazer o protocolo completo). O protocolo de três pontos avalia a compressibilidade de todas as veias proximais do membro inferior investigado. O protocolo de dois pontos avalia a compressibilidade na veia femoral comum 1 a 2 cm acima e abaixo da junção safenofemoral (na prega inguinal) e na veia poplítea até onde há a confluência das veias da perna.⁴² A ausência total ou parcial da compressibilidade da veia acometida, bem como a dilatação do vaso devido à presença do trombo intraluminal detectada pelo modo bidimensional, são sinais ultrassonográficos de TVP. A sensibilidade da compressão de três pontos é considerada maior que o protocolo de compressão de dois pontos (90,57% vs. 82,76%) com especificidade semelhante (98,52%).⁴³

Além de demandar um tempo menor de exposição do examinador, o protocolo de USV de *point of care* pode ser realizado pelo médico emergencista desde que haja um treinamento prévio. Para a fase pós-pandemia, sempre que possível, deve-se dar preferência para realizar o protocolo completo.

Os demais exames de USV, tais como USV de carótidas e vertebrais, USV arterial de membros, quando se fizerem

necessários, seguirão os protocolos de execução já estabelecidos.⁴⁴ Todas as medidas de proteção e uso de EPI devem ser seguidas conforme previamente discutido.

6. Utilização da Ressonância Magnética Cardíaca na Era COVID-19

6.1. Priorização e Indicações

A pandemia da COVID-19 ocasionou uma importante redução no número de solicitações ambulatoriais de RMC, sendo realizados apenas aqueles exames de alta prioridade, tais como na suspeita clínica de miocardite e diagnóstico diferencial de massas cardíacas, bem como outras situações de exceção como avaliação de arritmias ventriculares complexas.

A RMC está bem-definida como um método de excelência na avaliação fidedigna da função ventricular e volumes cardíacos, bem como de isquemia, viabilidade miocárdica, detecção de áreas de fibrose miocárdica, estudo de doenças infiltrativas e de depósito, avaliação estrutural do paciente com arritmias cardíacas e em casos específicos, complementando a avaliação ecocardiográfica nas doenças valvares e nas cardiopatias congênitas. Em pacientes com baixo risco de COVID-19, a priorização para realização deve seguir o racional apresentado na Tabela 1. A sua realização tem a vantagem de em um único exame obter uma avaliação global do coração, oferecendo múltiplas informações funcionais e estruturais, evitando a ida do paciente ao hospital ou centro médico para realizar diversos exames, diminuindo a circulação do paciente e otimizando recursos.⁴⁵ Em pacientes com COVID-19, a RMC fornece informações acuradas no diagnóstico das miocardites, perimiocardites, infarto agudo do miocárdio sem doença coronariana obstrutiva (MINOCA), quadros de Takotsubo e na diferenciação de quadros isquêmicos de inflamatórios. Contudo, a sua realização na fase aguda deve ser criteriosamente avaliada quanto ao risco de transmissibilidade e grau de instabilidade do paciente, podendo ser postergada, sempre que possível, para quando forem atingidos os critérios de cura. Por outro lado, um estudo recente que avaliou lesão miocárdica em pacientes recuperados de COVID-19 evidenciou alta prevalência de padrão de realce tardio não isquêmico e função sistólica preservada, já sem evidência de edema, sugerindo dano miocárdico permanente.⁴⁶ A RMC pode ser, portanto, uma ferramenta importante para uma melhor compreensão dos mecanismos da lesão miocárdica e para avaliação da extensão do dano miocárdico após a recuperação.

6.2. Otimização de Protocolos de Ressonância Magnética Cardíaca

Os protocolos de RMC devem ser reduzidos e focados (máximo de aproximadamente 30 minutos) em todas as indicações clínicas; o foco deve ser a avaliação da função miocárdica através das sequências de cine-RM; e a caracterização tecidual deve ser feita por meio do realce tardio miocárdico com gadolínio. A realização de uma sequência anatômica ponderada em T2 poderá ser realizada na tentativa de detectar edema miocárdico nos casos de suspeita de processo inflamatório agudo do miocárdio. Havendo

disponibilidade, os mapas de T1 e T2 e/ou T2* associados às sequências de cine-RM e realce tardio constituem um protocolo otimizado e eficiente.¹¹ Na avaliação de isquemia miocárdica, a aquisição de sequências de perfusão sob estresse farmacológico deve ser o foco, adicionando-se sequências de cine e realce tardio após o estresse. A RMC também pode ser empregada para o diagnóstico de trombos intracavitários, com um estudo rápido e direcionado com o uso do realce tardio com gadolínio, evitando a necessidade de ETE e reduzindo assim a exposição do ecocardiografista. A avaliação de massas cardíacas é realizada com alta sensibilidade pela RMC, podendo diferenciar características de benignidade ou malignidade e bastante limitada no diagnóstico de vegetações devido às suas pequenas dimensões associadas à característica mobilidade. A caracterização de massas deverá seguir o protocolo de rotina para este fim, utilizando-se as sequências de cine-RM, sequências anatômicas ponderadas em T1 com e sem saturação de gordura, T2, perfusão em repouso e realce tardio, sempre focadas na localização da massa. Doenças congênitas poderão ter sua avaliação otimizada com o uso de angioressonância 3D associadas a sequências de cine-RM, e, na eventual necessidade de avaliação valvar complementar ao ecocardiograma, é necessário priorizar a avaliação da função ventricular pela cine-RM e os protocolos direcionados para os aparelhos valvares com as sequências de mapeamento de fluxo.⁴⁷

7. Utilização da Tomografia Computadorizada Cardíaca na Era COVID-19

7.1. Priorização e Indicações

A TCC pode ser utilizada na avaliação de múltiplas formas de doenças cardíacas em todas as fases da pandemia da COVID-19 de maneira rápida, eficiente e segura.⁴⁸ Para tanto, a depender da fase da pandemia em que a região se encontre, é preciso balancear o risco da exposição ao vírus decorrente da realização do exame, com o benefício de seu resultado para a conduta e o tratamento.¹¹ A Tabela 3 propõe uma priorização de indicações durante a pandemia pela COVID-19.

Quanto às indicações, as principais características diagnósticas e prognósticas da TCC devem ser levadas em consideração no momento da decisão:⁴⁹

- A habilidade da TCC em excluir com precisão doença arterial coronariana (DAC) de alto risco pode prevenir admissões e utilização de recursos, além de indicar a hospitalização naqueles nos quais DAC de alto risco for detectada, principalmente em pacientes relutantes à procura de atendimento de urgência.
- O papel fundamental da TCC na avaliação anatômica pré-procedimento em doenças estruturais cardíacas, reduzindo o risco de complicações agudas e crônicas associadas às intervenções.
- Pode-se preferir a TCC à ETE para descartar trombos no apêndice atrial esquerdo e intracavitários, antes de cardioversão, reduzindo o risco de tosse e aerolização relacionadas com ETE.
- Nos pacientes suspeitos de infecção pela COVID-19 e nos confirmados, o benefício da TCC na maioria dos cenários clínicos deve ser menor que o risco de exposição e infecção dos funcionários. É necessário avaliar caso a caso.

Posicionamento

8. Utilização da Cardiologia Nuclear na Era COVID-19

A cardiologia nuclear tem uma sólida base de conhecimentos de experiência clínica, tanto quanto seu valor diagnóstico e prognóstico. Todos os procedimentos usados nessa área têm a vantagem de utilizar protocolos e máquinas amplamente automatizados, permitindo um tempo menor de contato dos profissionais com o paciente. Além disso, à exceção de cintilografia miocárdica de exercício e cintilografia de ventilação perfusão, todos os demais métodos de medicina nuclear são não aerossolizantes.⁵⁰ Isso pode minimizar a exposição ao vírus e reduzir a propagação de infecção, bem como conservar recursos preciosos.⁵¹

8.1. Indicações e Priorizações

A cardiologia nuclear tem um papel vantajoso no meio peripandêmico em pacientes sem COVID-19. O racional para a priorização de realização deve ser o mesmo descrito previamente na Tabela 2. Dentre as indicações, destacam-se:¹¹

- Avaliação de isquemia em pacientes com DAC conhecida.
- Avaliação de pacientes com síndromes de dor no peito. É particularmente útil em pacientes que não são bons candidatos para imagens anatômicas não invasivas (p. ex., pacientes com stents, calcificação coronária, alergia a contraste, risco de agravamento da função renal).
- Avaliação da viabilidade miocárdica.
- Triagem para amiloidose.
- Identificação dos estágios inflamatórios da sarcoidose.
- Identificação de infecções em dispositivos implantados.

Por outro lado, estudos de cardiologia nuclear geralmente não são necessários no tratamento de doenças cardíacas agudas nos pacientes positivos para COVID-19. Os exames de ventilação ou com estresse físico devem ser omitidos em comunidades que se encontram no pico da pandemia e/ou em qualquer paciente com infecção conhecida ou suspeita por COVID-19, pelo alto risco de emissão de aerossóis.⁵² A seguir, são descritas as considerações específicas a respeito do protocolo de cintilografia de perfusão-ventilação.

8.2. Cintilografia de Perfusão-ventilação

O atual padrão-ouro para descartar embolia pulmonar (EP) em pacientes com COVID-19 é uma angiotomografia pulmonar (angio-CTP). No entanto, em pacientes com contraindicações para meios de contraste iodados, a angio-CTP não pode ser usada para descartar EP. Uma alternativa potencial é a SPECT pulmonar de perfusão usando albumina macroagregada (MAA) marcada com ^{99m}Tc. Devido ao alto risco de produção de aerossóis associado à cintilografia de ventilação (aerossóis marcados com ^{99m}Tc), a Sociedade Norte-Americana de Medicina Nuclear desencorajou o uso da combinação clássica de imagens de perfusão-ventilação em pacientes com COVID.⁵³ Os exames de ventilação devem ser omitidos em qualquer paciente com infecção conhecida ou suspeita por COVID-19; portanto, foi proposto o uso da cintilografia pulmonar de perfusão, associada à tomografia de tórax ou radiografia de tórax.⁵⁴

Para otimização dos protocolos em época de pandemia, deve-se aderir as boas práticas de imagem que podem tornar o procedimento seguro e eficiente nesse período, como descrito previamente, em especial:

- Usar protocolos que minimizem o tempo de estudo sem afetar a precisão do teste; por exemplo, apenas imagens de estresse quando for indicado.
- Evitar protocolos que podem aerossolizar – dar preferência ao estresse farmacológico em vez de exercício quando for possível.

A Figura 5 é uma proposta que resume o protocolo geral para a reintrodução de exames de imagem cardiovascular. Em primeiro lugar, é necessário definir se o exame é essencial naquele momento. Se for essencial (urgente ou alta prioridade), definir se o paciente é ou não de alto risco para COVID e, em seguida, qual método implicará menor risco de exposição mesmo com o uso de EPI. Se o exame não for essencial/urgente, avaliar em que fase de pandemia a região se encontra. Se o local está no pico da pandemia, postergar os de menor prioridade. Se a região está em desaceleração da pandemia, reintroduzir o agendamento dos exames de acordo com o risco para COVID e prioridade da indicação, dentro de critérios de uso apropriado; por fim, quais EPI e fluxos devem ser utilizados de acordo com o risco de COVID e o exame escolhido. As Tabelas 1, 2 e 3 resumem a priorização das indicações, os protocolos de segurança e EPI que devem ser utilizados de acordo com o tipo de exame e o diagnóstico ou não de COVID. Dentre os exames de imagem cardiovascular, a ecocardiografia é o método de primeira linha. No entanto, tendo em mente a necessidade de minimizar a exposição do ecocardiografista ao novo coronavírus (SARS-COV-2) e usar racionalmente os recursos disponíveis, há situações em que métodos alternativos à ecocardiografia podem responder à questão clínica, especialmente em pacientes estáveis, com sintomas duvidosos ou encaminhados para realizar outros exames de imagem.⁸

9. Conclusão

A pandemia por COVID-19 nos forçou a reconsiderar melhor a realização de exames de imagem cardiovascular. Adaptações e mudanças foram necessárias devido ao impacto mundial desencadeado pela pandemia. O restabelecimento da “normalidade” dos serviços de imagem cardiovascular deverá ser progressivo e adaptado às diferenças regionais do país. Diante do impacto da doença cardiovascular na morbidade e mortalidade da população, não é possível negligenciar os sinais e sintomas cardiovasculares. Dessa maneira, mesmo em uma fase de pandemia, em que todas as atenções estão voltadas para o combate à COVID-19, pacientes e médicos devem ser encorajados a proceder à investigação cardiovascular, assegurando-os de que isso será realizado em ambiente seguro. Tal posicionamento reflete a opinião de especialistas baseada em diretrizes nacionais e internacionais e evidências científicas disponíveis até o momento, pois o conhecimento sobre a COVID-19 está em constante evolução. Nesse cenário, recomendações podem nos orientar a proteger pacientes e profissionais sem comprometer a assistência. Aliado a essas recomendações, o constante diálogo entre médicos imaginologistas, equipe clínica e pacientes constitui a melhor e mais eficiente conduta de enfrentamento da pandemia por COVID-19.

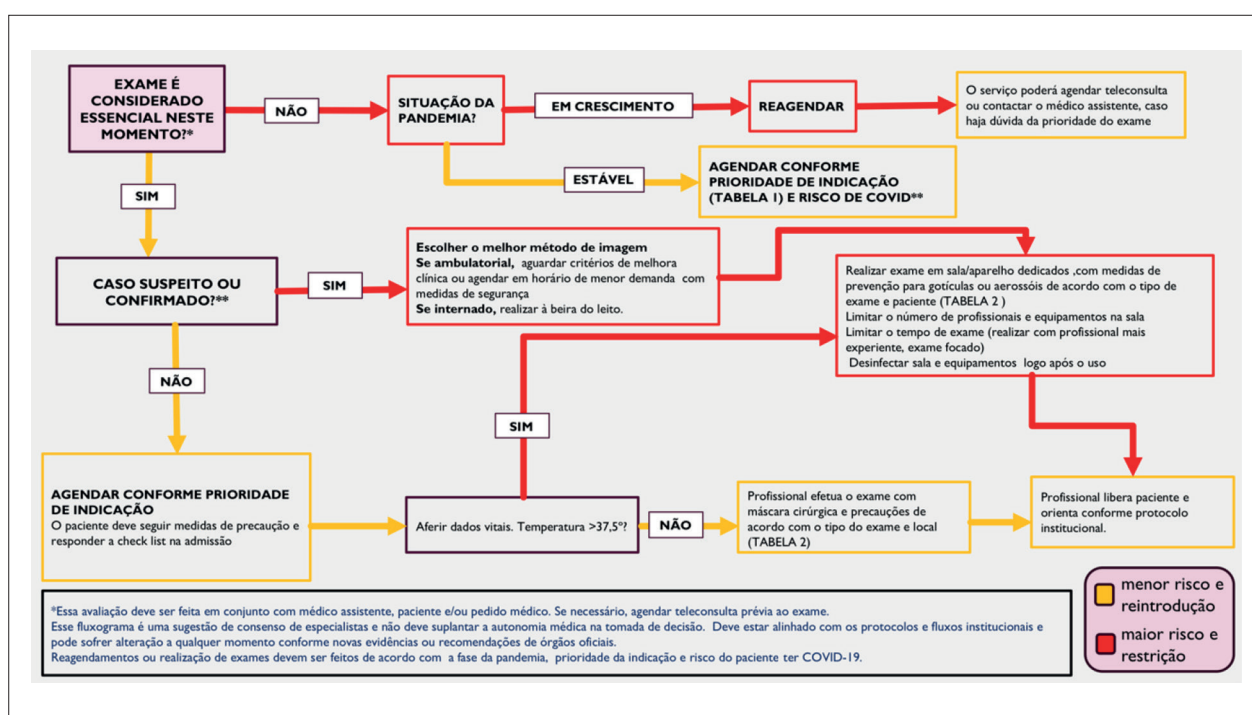


Figura 5 – Fluxograma para reintrodução de exames de imagem cardiovascular na era da Covid-19

Referências

- Beck ALS, Almeida ALC, S. LBDC et al. Recomendações DIC/SBC para a realização de exames de imagem cardiovascular durante a pandemia pela COVID-19. Departamento de Imagem Cardiovascular 2020. Citado em 12 de março de 2020. Disponível em: <https://dicsbc.org/wp-content/uploads/2020/04/Recomendacoes-DICSBC-COVID-19-final.pdf>.
- Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020; 21(6):592-8.
- Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C et al. ASE statement on protection of patients and echocardiography service providers during the 2019 novel coronavirus outbreak: endorsed by the american college of cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2020; 33(6):648-53.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 Pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020; 75(18):2352-71.
- Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020; 46(5):846-8.
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229):1054-62.
- Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS et al. Position Statement on Indications of Echocardiography in Adults - 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):135-81.
- Barberato SH. Desafios da Ecocardiografia em Tempos de COVID-19. ABC Imagem Cardiovasc. 2020; 33(2):no prelo.
- Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Healthcare Personnel During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic 2020. [Cited in 020 Jun 12] Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0601-covid-19-ipac.html>.
- 33https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html.
- Hung J, Abraham TP, Cohen MS et al. ASE Statement on the Reintroduction of Echocardiographic Services during the COVID-19 Pandemic. J Am Soc Echocardiogr. 2020; 33(8):1034-9.
- Zoghbi WA, DiCarli MF, Blankstein R et al. Multimodality cardiovascular imaging in the midst of the COVID-19 pandemic: ramping up safely to a new normal. JACC Cardiovasc Imaging. 2020; 13(7):1615-26.
- Nicoara A, Maldonado Y, Kort S et al. Specific considerations for the protection of patients and echocardiography service providers when performing perioperative or periprocedural transesophageal echocardiography during the 2019 novel coronavirus outbreak: council on perioperative echocardiography supplement to the statement of the American Society of Echocardiography endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. J Am Soc Echocardiogr. 2020; 33(6):666-9.
- Costa IBSS, Barberato SH, Oliveira GMMd et al. Imagem cardiovascular e procedimentos intervencionistas em pacientes com infecção pelo novo coronavírus. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):111-26.
- Prevention CfDca. Strategies for optimizing the supply of facemasks 2020. [Cited in 2018 Mar 16] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-strategy/face-masks.html>.
- Barker PCA, Lewin MB, Donofrio MT et al. Specific considerations for pediatric, fetal, and congenital heart disease patients and echocardiography service providers during the 2019 novel coronavirus outbreak: council on pediatric and congenital heart disease supplement to the statement of the American Society of Echocardiography: endorsed by the Society of Pediatric Echocardiography and the Fetal Heart Society. J Am Soc Echocardiogr. 2020; 33(6):658-65.
- Practice of echocardiography during the COVID-19 pandemic: guidance from the Canadian Society of Echocardiography, 2020. [Cited in 2020 June 23] Available from: http://csecho.ca/wp-content/uploads/2020/03/CSE-COVID-19-Guidance_English-1.pdf.

Posicionamento

17. Argulian E, Sud K, Vogel B et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; (In Press).
18. Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM et al. Echocardiographic findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Can J Cardiol*. 2020; 36(8):123-7.
19. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P et al. The spectrum of cardiac manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19) - a systematic echocardiographic study. *Circulation*. 2020; 142(4):342-53.
20. Costa IBS, Bittar CS, Rizk SI et al. O coração e a COVID-19: o que o cardiologista precisa saber%. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(5):805-16.
21. Argulian E, Sud K, Bohra C et al. Safety of ultrasonic enhancing agents in patients with COVID-19. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33(7):906-8.
22. Muskula PR, Main ML. Safety with echocardiographic contrast agents. *circ cardiovasc imaging*. 2017; 10(4):e005459.
23. Johri AM, Galen B, Kirkpatrick JN et al. ASE Statement on Point-of-Care Ultrasound during the 2019 Novel Coronavirus Pandemic. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33(6):670-3.
24. Alzahrani SA, Al-Salamah MA, Al-Madani WH et al. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia. *Critical Ultrasound Journal*. 2017; 9(1):6.
25. Hew M, Corcoran JP, Harriss EK et al. The diagnostic accuracy of chest ultrasound for CT-detected radiographic consolidation in hospitalised adults with acute respiratory failure: a systematic review. *BMJ Open*. 2015; 5(5):e007838.
26. Mongodi S, Orlando A, Arisi E et al. Lung ultrasound in patients with acute respiratory failure reduces conventional imaging and health care provider exposure to COVID-19. *Ultrasound Med Biol*. 2020; 46(8):2090-3.
27. Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S et al. Lung Ultrasound for Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199(6):701-14.
28. Peng Q-Y, Wang X-T, Zhang L-N, Chinese Critical Care Ultrasound Study G. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intens Care Med*. 2020; 46(5):849-50.
29. Huang Y, Wang S, Liu Y et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020; 28(2):107-11.
30. Ji L, Li Y, Cao C et al. Serial bedside lung ultrasonography in a critically ill COVID-19 patient. *QJM: Int J Med*. 2020; 113(7):491-3.
31. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191:145-7.
32. Teran F, Burns KM, Narasimhan M et al. Critical care transesophageal echocardiography in patients during the COVID-19 pandemic. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33(8):1040-7.
33. Campbell RM, Douglas PS, Eidem BW et al. ACC/AAP/AHA/ASE/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27(12):1247-66.
34. Sachdeva R, Valente AM, Armstrong AK et al. ACC/AHA/ASE/HRS/ISACHD/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2020 Appropriate use criteria for multimodality imaging during the follow-up care of patients with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee and Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(6):657-703.
35. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(23):259-69.
36. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. May 2020; online ahead of print
37. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(21):2183-242.
38. Pedra SRFF, Zielinsky P, Binotto CN et al. Brazilian Fetal Cardiology Guidelines - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(5):600-48.
39. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6).
40. Lee B, Raszka WV. COVID-19 Transmission and children: the child is not to blame. *Pediatrics*. 2020; Doi: 10.1542/peds.2020-004879.
41. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *J Vasc Surg Ven Lymph Disord*. 2020; 8(4):526-34.
42. Lee JH, Lee SH, Yun SJ. Comparison of 2-point and 3-point point-of-care ultrasound techniques for deep vein thrombosis at the emergency department: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(22):e15791.
43. Zuker-Herman R, Ayalon Dangur I, Berant R et al. Comparison between two-point and three-point compression ultrasound for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 45(1):99-105.
44. Santos SN, Alcantara ML, Freire CMV et al. Posicionamento de Ultrassonografia Vascular do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. *Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc*. 2019; 32(6):40.
45. Beitzke D, Salgado R, Francone M et al. Cardiac imaging procedures and the COVID-19 pandemic: recommendations of the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020; 36(10):1801-10.
46. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y et al. COVID-19: Myocardial injury in survivors. *Circulation*. 2020.
47. Han Y, Chen T, Bryant J et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) guidance for the practice of cardiovascular magnetic resonance during the COVID-19 pandemic. *J Cardiovasc Magn Res*. 2020; 22(1):26.
48. Sara L, Szarf G, Tachibana A et al. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(6 Suppl 3):1-86.
49. Choi AD, Abbasa S, Branch KR et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography guidance for use of cardiac computed tomography amidst the COVID-19 pandemic Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020; 14(2):101-4.
50. Comunicado da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear sobre o COVID-19 aos serviços de Medicina Nuclear 2020 [Cited in 2020 May 2020] Available from: <https://sbmn.org.br/wp-content/uploads/2020/03/Comunicado-da-SBMNsobre-o-COVID-19-1.pdf>.

51. Huang HL, Allie R, Gnanasegaran G et al. COVID19 – Nuclear Medicine Departments, be prepared! Nucl Med Commun. 2020; 41(4):297-9.
52. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L et al. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. J Am Coll Radiol. JACR. 2020; 17(4):447-51.
53. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB et al. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. J Nucl Med. 2020; 61(5):630-1.
54. Burger IA, Niemann T, Patriki D et al. Is there a role for lung perfusion [(99m) Tc]-MAA SPECT/CT to rule out pulmonary embolism in COVID-19 patients with contraindications for iodine contrast? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020; 47(9):2062-3.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons