

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

ARTIGOS DE REVISÃO

Emergência hipertensiva e acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico: conceitos atuais de tratamento

Emergência hipertensiva nas síndromes coronárias agudas

Tratamento da emergência hipertensiva na dissecção aórtica

Emergências hipertensivas e uso de drogas ilícitas

Hipertensão acelerada-maligna

ARTIGOS ORIGINAIS

Avaliação da medida de pressão arterial por meio de equipamento acoplado a smartphone em jovens saudáveis

Avaliação de rigidez arterial correlacionando dois marcadores distintos: *Augmentation Index versus* Índice Ambulatorial de Rigidez Arterial

LITERATURA ATUAL

Fatores envolvidos na descontinuação da terapia medicamentosa anti-hipertensiva: uma análise de dados da vida real

ARTIGO ESPECIAL

Importância da proteção cardiovascular durante o tratamento da hipertensão arterial: diferenças entre os agentes inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

PUBLICAÇÕES DE 2013

Número 1 – Janeiro / Março

Hipertensão arterial e apneia obstrutiva

Número 2 – Abril / Junho

Diferenças entre os anti-hipertensivos

Número 3 – Julho / Setembro

Hipertensão arterial em situações especiais

Número 4 – Outubro / Dezembro

Hipertensão na mulher**PUBLICAÇÕES DE 2014**

Número 1 – Janeiro / Março

Novos Fatores de Risco Cardiovascular

Número 2 – Abril / Junho

Fatores de Risco para a Hipertensão

Número 3 – Julho / Setembro

Emergências Hipertensivas I

Número 4 – Outubro / Dezembro

Emergências Hipertensivas II

EXPEDIENTE

Editor

Rui Póvoa

Editores-Assistentes

Luiz Aparecido Bortolotto

Paulo César Jardim

Miguel Gus

Marcus V.B. Malachias

Editores-Setoriais

Celso Amodeo (Estudos Clínicos)

Heitor Moreno (Pesquisa Básica)

Marco Motta (Medida de Pressão Arterial)

Armando da Rocha Nogueira (Como Eu Trato)

Flávio Fuchs (Epidemiologia Clínica)

Wilson Nadruz (Espaço Jovem Investigador)

Mário F. Neves (Espaço Pós-Graduação)

Conselho Editorial

Agostinho Tavares (SP)

Alexandre Alessi (PR)

Andréa Araujo Brandão (RJ)

Antônio Carlos P. Chagas (SP)

Antonio Felipe Sanjuliani (RJ)

Armando da Rocha Nogueira (RJ)

Armênio C. Guimarães (BA)

Audes Feitosa (PE)

Carlos Eduardo Negrão (SP)

Celso Amodeo (SP)

Cibele Rodrigues (SP)

Claudia Forjaz (SP)

Dalton Vassalo (ES)

Dante M. A. Giorgi (SP)

David de Padua Brasil (MG)

Décio Mion Júnior (SP)

Dilma do Socorro Moraes de Souza (PA)

Eduardo Barbosa (RS)

Eduardo Barbosa Coelho (SP)

Eduardo M. Krieger (SP)

Emilton Lima Júnior (PR)

Flávio Borelli (SP)

Flávio D. Fuchs (RS)

Gilson Soares Feitosa (BA)

Hélio C. Salgado (SP)

Heno Ferreira Lopes (SP)

Ínes Lessa (BA)

Joel Heimann (SP)

José Antonio F. Ramirez (SP)

José Augusto Barreto Filho (SE)

José Carlos Aidar Ayoub (SP)

José Eduardo Krieger (SP)

José Luis Santello (SP)

José Márcio Ribeiro (MG)

Katia Ortega (SP)

Lourenço Gallo Júnior (SP)

Luciano Drager (SP)

Márcio Kalil (MG)

Maria Eliane C. Magalhães (RJ)

Maria Teresa Nogueira Bombig (SP)

Maurício Wajngarten (SP)

Michel Batlouni (SP)

Osvaldo Kohlmann Jr. (SP)

Oswaldo Passarelli Jr. (SP)

Paula Freitas Martins Burgos (SP)

Paulo Toscano (PA)

Rafael Leite Luna (RJ)

Rogério Baumgratz de Paula (MG)

Sérgio Henrique Ferreira (SP)

Weimar Sebba (GO)

William da Costa (SP)

Wille Oigman (RJ)

Yoná Afonso Francisco (SP)



Diretoria (Biênio 2014/2015)

Presidente	Angelo Amato V. de Paola
Vice-Presidente	Sergio Tavares Montenegro
Diretora Científica	Maria Da Consolação Vieira Moreira
Diretor de Comunicação	Maurício Batista Nunes
Diretor Administrativo	Emilio Cesar Zilli
Diretor Financeiro	Jacob Atié
Diretor de Relações Governamentais	Luiz César Nazário Scala
Diretora de Pesquisa	Fernanda Marciano Consolim Colombo
Diretor de Departamentos Especializados	Jorge Eduardo Assef
Diretor de Relações Com Estaduais E Regionais	Abrahão Afiune Neto
Diretor de Qualidade Assistencial	Pedro Ferreira De Albuquerque
Diretor de Tecnologia da Informação	José Carlos Moura Jorge
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular - Sbc/Funcor	Carlos Costa Magalhães
Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Luiz Felipe P. Moreira
Coordenador do Conselho de Educação Continuada	Antonio Carlos De Camargo Carvalho
Assessoria Especial da Presidência	Fábio Sândoli De Brito
Governador - ACC Brazil Chapter	Antonio Carlos De Camargo Carvalho
Coordenadorias Adjuntas	
Editoria do Jornal SBC	Nabil Ghorayeb e Fernando Antonio Lucchese
Coordenadoria de Educação Continuada	Estêvão Lanna Figueiredo
Coordenadoria de Normatizações e Diretrizes	Luiz Carlos Bodanese
Coordenadoria de Integração Governamental	Edna Maria Marques de Oliveira
Coordenadoria de Integração Regional	José Luis Aziz



Diretoria (Biênio 2014/2015)

Presidente	Luiz Aparecido Bortolotto
Vice-Presidente	Eduardo Barbosa
Diretor da Campanha Eu sou 12 por 8	Weimar Barroso e Marcus Malachias
Diretores do Curso Online	Andréia Brandão e Antonio Felipe Sanjuliani
DHA Presente	Weimar Barroso
Comissão Científica	Nelson Siqueira
	Sergio Baiocchi
	Paulo Cesar Jardim
	Andréa Araujo Brandão
	Marco Mota Gomes
	Augusto Rocha
	Roberto Dischinger Miranda
	Heitor Moreno
	Eduardo Barbosa
Editor da Revista	Rui Manoel dos Santos Póvoa
Diretor Administrativo	Sérgio Baiocchi Carneiro
Diretor Financeiro	Carlos Roberto Sobrinho
Diretor Científico	Antônio Felipe Sanjuliani
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	Márcio Kalil

Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA

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

Produção Editorial – Zeppelini Editorial / Instituto Filantropia

Rua Bela Cintra, 178 – Cerqueira César – 01415-000 – São Paulo, SP

Tel.: 55 11 2978-6686 – www.zeppelini.com.br

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

175 EDITORIAL

176 PALAVRA DO PRESIDENTE

ARTIGOS DE REVISÃO

177 Emergência hipertensiva e acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico: conceitos atuais de tratamento

Marcela Cavichioli Giannini, Juan Carlos Yugar-Toledo, José Fernando Vilela-Martin

184 Emergência hipertensiva nas síndromes coronárias agudas

Edson Stefanini, Luigi Brollo

189 Tratamento da emergência hipertensiva na dissecção aórtica

Dirceu Rodrigues Almeida

194 Emergências hipertensivas e uso de drogas ilícitas

Luiz César Nazário Scala

203 Hipertensão acelerada-maligna

Luiz Aparecido Bortolotto

ARTIGOS ORIGINAIS

209 Avaliação da medida de pressão arterial por meio de equipamento acoplado a *smartphone* em jovens saudáveis

Alexandre Alessi, Fabiana Akemi Iga, Felipe Mendes Pontarolla, Gabriela Azevedo Couceiro

216 Avaliação de rigidez arterial correlacionando dois marcadores distintos: *Augmentation Index* versus Índice Ambulatorial de Rigidez Arterial

Alice Cavalcante de Almeida, Annelise Machado Gomes de Paiva, Marco Antônio Mota Gomes, Nilton Cavalcanti Macêdo Neto

LITERATURA ATUAL

221 Fatores envolvidos na descontinuação da terapia medicamentosa anti-hipertensiva: uma análise de dados da vida real

Giuseppe Mancía, Antonella Zambon, Davide Soranna, Luca Merlino, Giovanni Corrao
Comentário: Jamil Cherem Schneider

ARTIGO ESPECIAL

223 Importância da proteção cardiovascular durante o tratamento da hipertensão arterial: diferenças entre os agentes inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Luiz Bortolotto



Neste último volume do ano, finalizamos o ciclo sobre Emergências Hipertensivas com os textos a respeito das cinco emergências restantes. O diagnóstico destas situações não apresenta muita dificuldade técnica; porém, a condução da orientação terapêutica se baseia exclusivamente em opinião de especialistas. São poucos os estudos, com resultados baseados em evidências com grau elevado de significância.

Iniciamos esta importante atualização da literatura com o texto dos professores Marcela Cavichioli Giannini e José Fernando Vilela-Martin que aborda de forma ampla e descritiva os principais estudos das emergências hipertensivas no envolvimento dos acidentes vasculares cerebrais, tanto isquêmico quanto hemorrágico. Em seguida, os doutores Edson Stefanini e Luigi Brollo, especialistas em doença arterial coronária, abordam as emergências hipertensivas em situações de isquemia miocárdica. A dissecação de aorta, que é a emergência com maior letalidade, foi extensamente apresentada pelo doutor Dirceu Rodrigues de Almeida, com ampla experiência no tema. Finalmente, os professores Luiz Cesar Nazario Scala e Luiz Bortolotto, terminam a descrição estas emergências com os temas drogas ilícitas e hipertensão acelerada ou maligna.

Apresentamos, nesta edição, dois artigos originais de pesquisa em hipertensão e outro de análise crítica de trabalhos que foram destaques na literatura mundial. Queremos agradecer aos colaboradores desta edição pelo esforço e pela qualidade científica dos textos, que valorizou em muito esta edição.

Boa leitura a todos.

Rui Póvoa
Editor



Caros Leitores

Este último número deste ano de nossa revista contempla vários aspectos importantes da abordagem da hipertensão arterial em situações de emergência. O objetivo prático destas revisões é atualizar os leitores para a melhor forma de diagnosticar e tratar estas situações muito frequentes em nosso cotidiano de atendimento aos pacientes hipertensos.

Aproveito também a oportunidade para destacar o sucesso de nosso recente congresso em Porto de Galinhas (PE), presidido de forma exemplar pelo nosso colega Audes Feitosa. O congresso teve mais de 600 inscritos, que participaram ativamente das sessões de alto nível científico organizadas pela Comissão Científica local e nacional. Um dos destaques do Congresso foi a participação internacional de representantes da Sociedade Portuguesa de Hipertensão, da Sociedade Europeia de Hipertensão e da Sociedade Latino Americana de Hipertensão, o que proporcionou intercâmbio de experiências, com abertura de oportunidades para a participação do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) e dos seus sócios nas atividades destas sociedades no próximo ano. Além disso, várias parcerias foram feitas com as Sociedades visando projetos conjuntos para o ano de 2015.

Que vocês tenham uma excelente leitura, e que todos tenhamos um ano de 2015 repleto de realizações, com um DHA cada vez mais participativo

Luiz A. Bortolotto*

Emergência hipertensiva e acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico: conceitos atuais de tratamento

Hypertensive emergency and ischemic and hemorrhagic stroke: current concepts of treatment

Marcela Cavichioli Giannini¹, Juan Carlos Yugar-Toledo¹, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

Esta revisão descreve a epidemiologia da doença cardiovascular e de seus fatores de risco em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Ela discute que estudos epidemiológicos observacionais e prospectivos de base populacional mostram uma contínua e positiva associação entre pressão arterial e o risco de acidente vascular encefálico ou outros eventos vasculares. Assim, esta revisão caracteriza a elevação aguda da pressão arterial e o comprometimento de órgãos-alvo como emergência hipertensiva e mostra o acidente vascular encefálico isquêmico e hemorrágico como manifestação da emergência hipertensiva. Por fim, examina conceitos atuais sobre tratamento de ambas as apresentações do acidente vascular encefálico durante a emergência hipertensiva.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; acidente vascular cerebral; isquemia; hemorragia.

ABSTRACT

This review describes the epidemiology of cardiovascular disease and of its risk factors in developed and in developing countries. It discusses that epidemiologic prospective population-based observational studies have shown a continuous and positive relationship between blood pressure and the risk of stroke or other major vascular events. Thus, it features the acute elevation of blood pressure and the target-organ damage as a hypertensive emergency, and shows the ischemic and hemorrhagic stroke as a manifestation of hypertensive emergency. Finally, it examines current concepts of treatment of both presentations of stroke during hypertensive emergency.

KEYWORDS

Hypertension; stroke; ischemia; hemorrhage.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são atualmente a principal causa de morte em todo o mundo. Elas são responsáveis por cerca de 30% das mortes no planeta, o que denota um impacto crescente na saúde da população, sobretudo nos países de baixa e média renda. Nesse contexto, o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular encefálico (AVE) são consideradas as causas de óbitos cardiovasculares mais prevalentes.¹

No Brasil, o cenário não é diferente. As doenças do aparelho circulatório representam a principal causa de morte em nosso país, sendo responsáveis por 32,17% dos óbitos registrados entre 1990 e 2011.² Até 2010, as doenças cerebrovasculares prevaleciam como a principal causa de morte cardiovascular; no entanto, as doenças isquêmicas do coração já constam como o

evento principal de morte, estando as doenças cerebrovasculares em segundo lugar.³

Nos países desenvolvidos, já se observa redução da mortalidade cardiovascular desde 1970.⁴ Um estudo realizado nos Estados Unidos revelou que a principal causa responsável pela redução da mortalidade cardiovascular foi a modificação de fatores de risco que incluem hipertensão, tabagismo, dislipidemia, diabetes, entre outros. No estudo, o controle desses fatores foi mais importante para a redução da mortalidade cardiovascular do que o tratamento empregado no IAM, na insuficiência cardíaca e na revascularização para angina crônica.⁵

Assim, a hipertensão arterial é vista como um dos principais fatores de risco cardiovascular modificável, estando relacionada com o desenvolvimento da doença coronariana e cerebrovascular.

Recebido em: 30/06/2014. Aprovado em: 20/08/2014.

¹Clínica de Hipertensão e Departamento de Medicina I da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência para: José Fernando Vilela-Martin – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5.416 – CEP: 15090-000 – São José do Rio Preto (SP), Brasil – E-mail: vilelamartin@uol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Estima-se que o seu tratamento e controle sejam responsáveis por uma redução de cerca de 20% da mortalidade cardiovascular.⁵ Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo analisando-se a redução da mortalidade por doenças não transmissíveis em indivíduos entre 30 e 70 anos de idade. O controle dos fatores de risco, incluindo a hipertensão, será responsável por uma estimativa de redução da mortalidade em torno de 22% em homens e 19% em mulheres entre os anos de 2010 e 2025.⁶

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é considerada uma condição clínica multifatorial, caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo apresentem hipertensão, das quais dois terços encontram-se em países em desenvolvimento.⁴ No Brasil, a hipertensão acomete cerca de 25 a 30% da população, com um aumento de prevalência para 75% em indivíduos com mais de 70 anos e para 50% para a faixa etária entre 60 e 69 anos.⁷ Admite-se que a mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumente progressivamente com a elevação da PA a partir de níveis tão baixos quanto 115/75 mmHg, caracterizando a hipertensão como um fator consistente e independente para a ocorrência de eventos cerebrovasculares.⁸ Estima-se que a HAS aumente o risco de AVE em cerca de 3,9 vezes e que duplique o risco de IAM, sendo responsável por 62% das doenças cerebrovasculares e 43% dos primeiros episódios de IAM.⁹⁻¹¹

CRISE HIPERTENSIVA

Sabidamente, a hipertensão arterial crônica resulta em inúmeras consequências deletérias e insidiosas ao organismo, sendo as primeiras apresentações clínicas da doença evidentes apenas anos após a sua instalação. No entanto, existem situações em que o aumento dos níveis pressóricos pode ser responsável pelo surgimento de sintomatologia e possíveis lesões em órgãos-alvo (LOA) em pouco tempo. Essas situações consistem na chamada crise hipertensiva (CH), que é caracterizada pela elevação rápida, inapropriada, intensa e sintomática da pressão arterial, podendo ser dividida em emergência hipertensiva (EH) e urgência hipertensiva (UH). Na emergência hipertensiva, o aumento da PA resulta em lesão aguda em órgãos-alvo, geralmente com níveis diastólicos maiores ou iguais a 110 – 120 mmHg, enquanto, na urgência hipertensiva, não ocorrem LOA.^{12,13}

A incidência e prevalência da crise hipertensiva é um tema ainda pouco abordado. Estima-se que cerca de 1% da população hipertensa possa desenvolver CH (no Brasil, 360 mil hipertensos), ilustrando a importância do correto diagnóstico e tratamento dessa condição. Estudo retrospectivo, realizado em hospital universitário, mostrou que a CH respondeu por 0,59% de todos os atendimentos clínico-cirúrgicos do setor de emergência no período de 12 meses e por 1,7% das emergências clínicas, sendo a urgência mais comum do que a EH. AVE isquêmico e edema agudo de pulmão

foram as situações mais encontradas nas EH.¹²⁻¹⁴ Admite-se que a maioria das CH resulte de um controle inadequado da PA ou da não adesão à terapia em pacientes previamente diagnosticados com hipertensão primária.¹⁴

Na emergência hipertensiva, as lesões acarretadas pelo aumento súbito da PA podem surgir em decorrência do aumento da pressão *per se*, como é o caso da ruptura vascular (AVE hemorrágico), encefalopatia hipertensiva, edema agudo de pulmão (EAP) hipertensivo e nefroesclerose hipertensiva maligna; ou ainda, as lesões podem se instalar sobre uma condição mórbida adjacente, sendo a CH um fator agravante, como no caso da angina instável, IAM e dissecação aguda de aorta. Entre as EH, podemos também citar eclâmpsia, hipertensão grave perioperatória, hipertensão grave no grande queimado e, sem dúvida, o AVE, que consiste em uma das principais complicações da HAS crônica. Assim, preconiza-se que os níveis pressóricos devem ser reduzidos dentro de horas na UH e em minutos na EH,¹⁴ visto que essa situação é altamente nociva ao organismo.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NA CRISE HIPERTENSIVA

O AVE é a principal causa de incapacidade neurológica grave e é reconhecido como uma doença vascular passível de tratamento e prevenção, sendo dividido em AVE hemorrágico e isquêmico.⁴ A HAS é o maior fator de risco independente relacionado à ocorrência de AVE, tanto isquêmico quanto hemorrágico, e seu tratamento medicamentoso, associado a um estilo de vida saudável, tem sido definido como a intervenção mais importante para a prevenção de um AVE isquêmico e, possivelmente, para a prevenção de episódios recorrentes.¹⁵ Entre outros fatores que devem ser considerados como preditores para a ocorrência do AVE, estão a rigidez arterial, associada a maior morbidade e mortalidade em indivíduos hipertensos, e o polimorfismo da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS).¹⁶⁻¹⁹ Estudos recentes demonstraram a associação entre este último fator e a ocorrência de aneurisma intracraniano; no entanto, a correlação com o AVE isquêmico permanece controversa. Dessa maneira, mais estudos devem ser realizados para classificá-lo como uma variante digna de uma abordagem preventiva e terapêutica para o AVE.

FISIOPATOGENIA DA CRISE HIPERTENSIVA E DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

A fisiopatogenia da crise hipertensiva está embasada em um desequilíbrio, assim como na hipertensão crônica, entre as variáveis que definem a pressão arterial, ou seja, entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. Esse desequilíbrio, sustentado, sobretudo, pelo aumento da resistência vascular sistêmica, é representado por um descompasso no sistema renina-angiotensina-aldosterona, pela presença de agentes vasoconstrictores circulantes, lesão endotelial, necrose

fibrinoide de arteríolas e deposição de plaquetas e fibrina no leito vascular. A conseqüente lesão vascular culmina na perda da homeostase sobre a autorregulação normal do fluxo sanguíneo e isquemia. A produção subsequente de substâncias vasoativas em resposta à isquemia estimula um círculo vicioso, o que mantém o desequilíbrio pressórico e, conseqüentemente, as lesões orgânicas.^{20,21}

Para a compreensão da melhor abordagem terapêutica a ser instituída na crise hipertensiva com acometimento cerebrovascular, o entendimento do mecanismo de autorregulação do fluxo cerebral é de extrema importância. O fluxo sanguíneo cerebral é determinado pela relação entre pressão de perfusão cerebral (PPC – equivalente à pressão arterial) e resistência cerebrovascular (RCV). Em indivíduos normotensos, uma ampla faixa de variação da pressão arterial média (PAM) pode ocorrer sem que haja alteração no fluxo sanguíneo cerebral (60 a 150 mmHg). Isso quer dizer que um aumento da PPC ou da PA levará a um aumento na RCV, protegendo o paciente contra um possível edema cerebral. Por outro lado, uma redução na PPC acarretaria uma diminuição da RCV, protegendo o paciente de uma isquemia cerebral. No entanto, a autorregulação do fluxo estará descompensada quando a PPC ultrapassar o limite superior ou inferior da autorregulação. Nessas situações, portanto, o paciente estará suscetível ao edema ou à isquemia cerebral, respectivamente.^{22,23}

Acredita-se que o próprio infarto cerebral modifique os mecanismos reguladores devido à presença de acidose local.²⁴ Contudo, vale lembrar que, no hipertenso crônico, os mecanismos de autorregulação estarão também alterados devido ao resultado dos níveis tensionais constantemente elevados. A faixa de variação da PA a ser autorregulada estará ajustada para cima nesses casos, ou seja, o limite inferior é maior do que o observado em indivíduos normotensos. Assim, uma eventual redução inadvertida da PPC pode levar a piora de um quadro isquêmico, como em um AVE isquêmico. Pode-se concluir, dessa forma, que a redução da PA nessas situações deve ser branda e que, em uma CH, certamente a PA estará mais alta nos indivíduos previamente hipertensos do que naqueles com instalação recente da hipertensão, como na eclâmpsia ou nas glomerulopatias agudas.²⁵⁻²⁷

O AVE isquêmico é caracterizado pela interrupção do fluxo sanguíneo em uma área encefálica e pode estar associado a embolia, aterosclerose e arterite de pequenos vasos.²⁸ O grau de obstrução do fluxo está relacionado com o fluxo sanguíneo de colaterais, ou seja, com a anatomia vascular, com o local da oclusão e, como vimos, com a pressão arterial sistêmica que influencia diretamente na PPC. Uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral para zero causa morte do tecido cerebral em 4 a 10 minutos; entretanto, o tecido em

volta da região central de infarto mostra-se isquêmico, mas sua disfunção é reversível, sendo denominado de penumbra isquêmica.²⁹ Essa área de penumbra requer que a PA esteja elevada para que o fluxo sanguíneo seja corretamente mantido, uma vez que a pressão intersticial no local estará aumentada devido às conseqüências do sofrimento celular. É exatamente nesse aspecto que os mecanismos de autorregulação devem atuar na tentativa de salvar a área comprometida, evitando a sua progressão para infarto. Vale ressaltar que a PA pode adicionalmente manter-se elevada após um AVE isquêmico devido à presença de dor, ansiedade, hipóxia ou ao aumento da pressão intracraniana.

Por sua vez, a fisiopatogenia do AVE hemorrágico está embasada na ruptura de vasos intracranianos representados por aneurismas ou mal formações vasculares, localizados geralmente nos núcleos da base, tálamo, cerebelo e ponte.²⁹ O sangue extravasado para o tecido adjacente ao local da ruptura ocasiona lesão celular e edema, o que aumenta a pressão intracraniana e perpetua o mecanismo de lesão celular. Além disso, as porções distais à hemorragia perdem seu suprimento sanguíneo, resultando em infarto neural. O edema cerebral e a hipertensão intracraniana resultantes desencadearão o chamado reflexo de Cushing, o qual acarretará um aumento da pressão arterial e redução da frequência cardíaca. Por esse motivo, na grande maioria dos pacientes, a pressão arterial sistólica é bastante elevada e maior do que a observada nos casos de AVE isquêmico.⁴ Nesse caso, altos níveis pressóricos estão associados a um pior prognóstico nos pacientes com AVE hemorrágico, sendo a redução da PA favorável à prevenção da continuidade do sangramento ou do edema ao redor do hematoma nas primeiras horas após o sangramento.³⁰

ABORDAGEM DO PACIENTE COM ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

A avaliação rápida do paciente com AVE é essencial para que intervenções específicas, como a fibrinólise, possam ser instituídas de maneira objetiva e eficaz. Entretanto, muitos pacientes retardam a procura do atendimento médico devido à própria anosognosia (incapacidade de uma pessoa estar consciente da sua própria doença) ou ausência de dor e, geralmente, são encaminhados por um membro da família ou espectador que pede ajuda. Assim, deve-se alertar o paciente e seus familiares sobre os principais sinais clínicos de uma doença cerebrovascular aguda, como hemiparesia, alteração da visão, da marcha, da capacidade de fala ou de compreensão, instalação de cefaleia súbita e aguda, tontura, apatia ou agitação, confusão mental, convulsões e até coma. No caso de um AVE hemorrágico, sinais de hipertensão intracraniana podem aparecer como cefaleia associada a vômitos.^{14,29}

O raciocínio clínico para o diagnóstico de um AVE deve ainda incluir a pesquisa de fatores de risco (diabetes, tabagismo, dislipidemia e cardiopatias), investigação de hipertensão prévia e seu tratamento, presença de episódios anteriores semelhantes ao atual, histórico de trauma, uso de medicamentos ou drogas ilícitas que interfiram na PA (anti-inflamatórios, corticoides, analgésicos, antidepressivos, moderadores de apetite, cocaína, metanfetamina e crack) e avaliação de situações neurológicas que possam simular a sintomatologia de um AVE, como no caso de crises epiléticas, tumores intracranianos, enxaqueca, encefalopatia metabólica, labirintite, estresse emocional intenso, entre outros. O clínico deve estar atento também para os ataques isquêmicos transitórios (AIT), que são episódios de sintomatologia compatível com a clínica do AVE com duração inferior a 24 horas. A maioria dos AIT dura menos de uma hora e deve ser motivo de alerta, uma vez que os ataques podem preceder a ocorrência de um AVE em si.²⁹

Um exame físico deve ser realizado de maneira completa. Na avaliação do sistema cardiovascular, investigação de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, ausculta de sopros, palpação de pulsos periféricos e média de três medidas da PA devem ser realizadas. O abdome deve ser investigado devido à possibilidade de existência de massas pulsáteis e sopros abdominais. No exame de fundo de olhos, alterações características podem ser observadas, como o vasoespasmio, artérias em fio de prata e cobre, cruzamentos arteriovenosos, exsudatos duros e moles, hemorragia e papiledema, que denotam lesões secundárias a um estado hipertensivo.¹⁴ Vale ressaltar que uma anamnese associada a um exame neurológico minucioso pode localizar a região de disfunção cerebral em questão.

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares recomendam que seja aplicado ao paciente com suspeita de AVE, na sala de emergência, a Escala de AVE do *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Essa escala consiste em um método seguro e padronizado para se avaliar a gravidade do déficit neurológico após o AVE.³¹

Após a definição da hipótese diagnóstica realizada a partir dos dados clínicos, é necessário que exames complementares possam determinar se é AVE isquêmico ou hemorrágico. Nesse sentido, preconiza-se a realização de um exame de neuroimagem, no qual a tomografia computadorizada (TC) representa a técnica padrão. A TC é capaz de excluir ou identificar uma hemorragia intraparenquimatosa ou extraparenquimatosa e ainda identificar situações que simulam o AVE como neoplasias e abscessos. No entanto, é importante ressaltar que a TC só é capaz de discernir uma área de infarto de um área sadia após 24 a 48 horas da instalação do quadro.

Outro exame que pode ser solicitado é a ressonância magnética (RM). A RM pode determinar de maneira precisa a extensão

e a localização da lesão e ser bastante útil nos casos atípicos de AVE, sendo mais sensível para os infartos incipientes do que a TC. Contudo, é um método menos sensível do que a TC para detectar um sangramento agudo, menos acessível, demorado e a claustrofobia pode limitar a sua utilização, motivos que justificam a indicação da TC como método padrão de investigação pelos principais protocolos de atendimento ao AVE. Outros métodos que podem ser utilizados são a angiografia cerebral, para a análise complementar de aneurismas, estenoses ateroscleróticas e trombos intraluminais, e as técnicas ultrassonográficas, que são utilizadas principalmente para a avaliação adicional da artéria carótida.²⁹

Como parte de um fluxograma de atendimento ao paciente com AVE, deve-se ainda solicitar exames laboratoriais — hemograma, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), glicemia, sódio, potássio e creatinina — que corroborem o diagnóstico de AVE e direcionem o médico emergencista para a melhor conduta do caso.³¹ A Figura 1 mostra o fluxograma de atendimento do AVE de acordo com as diretrizes brasileiras.³¹

TRATAMENTO

Em todos os casos de AVE, a PA deve ser reduzida de forma lenta e progressiva, sobretudo em pacientes com aterosclerose cerebral ou coronariana prévias. Recomenda-se um período de 1 – 4 horas, procurando manter a pressão diastólica em torno de 100 – 115 mmHg ou diminuindo em 25% os níveis prévios de PAM. Essas precauções são importantes nas EH porque os mecanismos de autorregulação vascular cerebral estão alterados. Dessa forma, há perda da eficiência dos mecanismos circulatórios de adaptação à hipotensão, podendo surgir ou agravar episódios isquêmicos cerebrais.³² Embora os benefícios da redução da PA na prevenção primária e secundária do AVE estejam comprovados,³³ o efeito do tratamento anti-hipertensivo no AVE isquêmico agudo é controverso. Estudos têm sido realizados justamente pela incerteza existente entre os possíveis riscos e benefícios ao paciente, visto que uma pressão elevada, em teoria, seria essencial para se garantir a redução da progressão da lesão cerebral. O estudo *Control of Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke* (CHHIPS)³⁴ avaliou a segurança do tratamento da hipertensão pós-AVE isquêmico ou hemorrágico na fase aguda. Reduções da PAS em um período de 4 a 24 horas pós-administração de labetalol e lisinopril não se associaram com piora neurológica em 72 horas. A mortalidade foi reduzida aos 90 dias no grupo de tratamento ativo comparado ao placebo. De forma controversa, estudo realizado entre 2009 e 2013 avaliou pacientes com AVE isquêmico agudo e mostrou que a diminuição da PA com anti-hipertensivos não reduziu probabilidade de morte e incapacidade física aos 14 dias pós-AVC ou na alta hospitalar.³⁵

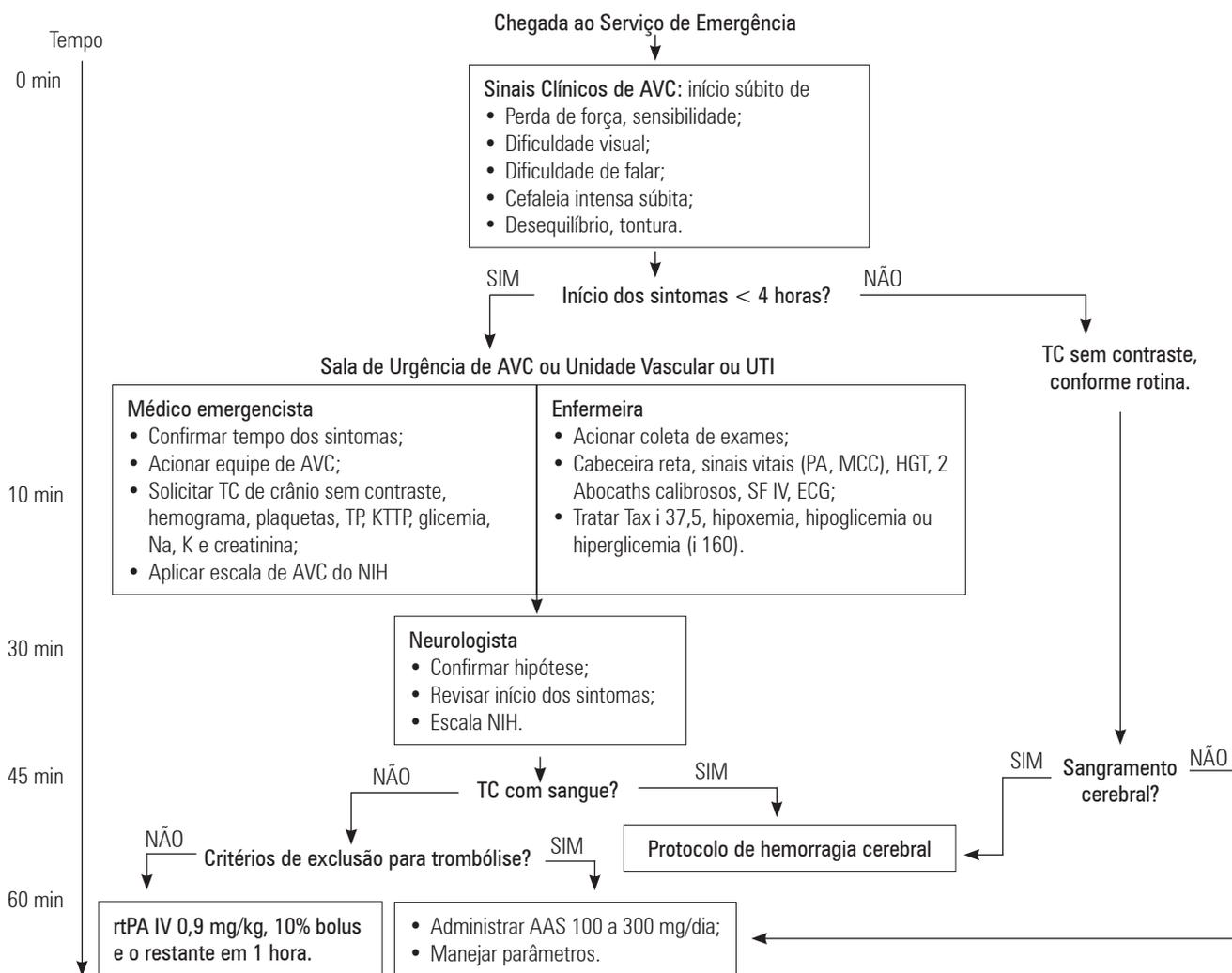
A redução da PA também representa um motivo de preocupação nos casos de AVE hemorrágico, pelo risco de isquemia cerebral em indivíduos com a autorregulação “recalibrada” pela hipertensão crônica. O *Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial* (INTERACT 2)³⁶ mostrou que o tratamento intensivo com redução precoce da PAS para < 140 mmHg comparado à redução da PAS < 180 mmHg, em pacientes com hemorragia intracerebral e PAS inicial de 150 a 200 mmHg, foi seguro. Nesses indivíduos, redução intensiva da PA não resultou em redução significativa na taxa de desfecho primário de morte ou incapacidade grave; todavia, houve melhora funcional no grupo com redução intensiva da PA. Assim, parece ser segura a diminuição dos níveis pressóricos para uma meta de 140 mmHg de PA sistólica em pacientes com hemorragia intracerebral aguda³⁰ e essa redução pode ser benéfica para a prevenção de danos e para a melhora das

chances de recuperação em até 20%.³⁷ No entanto, estudos adicionais são necessários para se recomendarem alterações na prática clínica.³⁸⁻⁴⁰ Assim, a redução da pressão arterial deve ser gradativa e cuidadosa em um episódio de AVE agudo, não havendo ainda um consenso para se estabelecer a pressão arterial ideal a ser atingida. Dessa forma, preconizam-se as diretrizes americanas para o tratamento atual do AVE isquêmico e hemorrágico.^{41,42}

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO⁴¹

Considerar uso de alteplase (rTPA) endovenoso após controle da PA, que orienta a conduta:

- PAS > 180 mmHg ou PAD > 110 mmHg;
- Metoprolol 5 mg endovenoso (EV) em 2 – 5 minutos. Repetir até o total de 15 mg. Dose máxima de 45 mg/dia; ou
- Labetalol 10 – 20 mg EV em 1 – 2 minutos. Repetir 1 x; ou



AVC: acidente vascular cerebral; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; TC: tomografia computadorizada; TP: tempo de protrombina; KTTT: tempo de tromboplastina parcial ativada; NIH: National Institutes of Health; PA: pressão arterial; MCC: monitorização cardíaca contínua; HGT: hemoglicoteste; SF: soro fisiológico IV: intravenoso; ECG: eletrocardiograma; rTPA: alteplase; AAS: ácido acetil salicílico.

Figura 1. Fluxograma de atendimento do acidente vascular encefálico agudo das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares de 2012 e Portaria nº 664/2012 do Ministério da Saúde.³¹

- Nicardipina EV 5 mg/hora e titulação com acréscimo de 2,5 mg/hora com intervalos de 5 – 10 minutos até a dose máxima de 15 mg/hora. Alcançada a PA desejada, reduzir para 3 mg/hora.

Durante terapia de reperfusão com rTPA ou outro fármaco, monitorar PA de 15/15 minutos nas primeiras 2 horas, de 30/30 minutos durante 6 horas e, a seguir, de hora em hora por 16 horas. Se PA for > 185/110 mmHg, não administrar rTPA.

- PAS 180 – 230 mmHg ou PAD 105 – 120 mmHg;
- Metoprolol 5 mg EV em 2 – 5 minutos. Repetir até o total de 15 mg. Dose máxima de 45 mg/dia; ou
- Labetalol 10 mg EV em 1 – 2 minutos. Repetir em 10 – 20 minutos até dose máxima de 300 mg; ou
- Labetalol 10 mg EV em 1 – 2 minutos + infusão contínua de 2 – 8 mg/minuto.
- PAS > 230 mmHg ou PAD 121 – 140 mmHg;
- Metoprolol 5 mg EV em 2 – 5 minutos. Repetir até o total de 15 mg. Dose máxima de 45 mg/dia; ou
- Labetalol 10 mg EV em 1 – 2 minutos. Repetir em 10 – 20 minutos até dose máxima de 300 mg; ou
- Labetalol 10 mg EV em 1 – 2 minutos + infusão contínua de 2 – 8 mg/min; ou
- Nicardipina infusão contínua EV 5 mg/hora; aumentar 2,5 mg/hora de 5/5 minutos até 15 mg/hora.
- Se não houver controle satisfatório ou PAD > 141 mmHg;
- Nitroprussiato de sódio EV 0,5 µg/kg/minuto, monitorização PA. Reduzir PA 10 – 15%.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO⁴²

- PAS > 200 mmHg ou PAM > 150 mmHg: redução agressiva da PA com infusão EV de anti-hipertensivos e monitorização da PA de 5/5 minutos ou contínua;
- PAS > 180 mmHg ou PAM > 130 mmHg com evidência ou suspeita de elevação da pressão intracraniana (PIC): monitorar PIC, infusão EV contínua ou intermitente de anti-hipertensivos com manutenção da pressão de perfusão cerebral a 60 – 80 mmHg;
- PAS > 180 mmHg ou PAM > 130 mmHg sem elevação da PIC: considerar redução moderada da PA (PAM 110 mmHg ou PA 160/90 mmHg) com infusão EV contínua ou intermitente de anti-hipertensivos e reavaliação de 15/15 minutos.

REFERÊNCIAS

1. Gaziano TA, Gaziano JM. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J (editores). Medicina Interna de Harrison. 18ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 1811-16.
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Indicadores de morbidade [cited 2014 Jun 25]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?db2012/c04.def>
3. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Mortalidade - Brasil [cited 2014 Jun 23]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
4. Brandão AA, Amodeo C, Nobre F. Hipertensão. 2ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *New Engl J Med.* 2007;356:2388-98.
6. Kontis V, Mathers CD, Rehm J, et al. Contribution of six risk factors to achieving the 25×25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet.* 2014;384(9941):427-37.
7. Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, et al. Hypertension prevalence and risk factors in a Brazilian urban population. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):519-26.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 suppl 1):1-51.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, 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.
10. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation.* 2007;115(9):1067-74.
11. World Health Organization [Internet]. The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life [cited 2014 Nov 13]. Available from: <http://www.who.int/whr/2002>
12. Martin JF, Higashiyama E, Garcia E, Luizon MR, Cipullo JP. Perfil de crise hipertensiva. Prevalência e apresentação clínica. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(2):125-30.
13. 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.
14. Vilela-Martin JF. Crise hipertensiva. *JBM.* 2013;101:21-30.
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HE, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160-236.
16. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003;34(5):1203-6.
17. Khurana VG, Sohni YR, Mangrum WI, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms predict susceptibility to aneurysmal subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(3):291-7.
18. Akagawa H, Kasuya H, Onda H, et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism and aneurysm size. *J Neurosurg.* 2005;102(1):68-71.
19. Song MK, Kim MK, Kim TS, et al. Endothelial nitric oxide gene T-786C polymorphism and subarachnoid hemorrhage in Korean population. *J Korean Med Sci.* 2006;21(5):922-6.
20. Ault MJ, Ellrodt AG. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension. *Am J Emerg Med.* 1985;3(6 Suppl):10-5.
21. Wallach R, Karp RB, Reves JG, Oparil S, Smith LR, James TN. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol.* 1980;46(4):559-65.
22. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med.* 1973;55(3):261-74.
23. Blumenfeld JD, Laragh JH. Renin system analysis: a rational method for the diagnosis and treatment of the individual patient with hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(7):894-6.
24. Rosendorff C. New insights into hypertension management in acute stroke: let the CHHIPS fall where they may. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(6):425-6.
25. Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertens.* 2001;14(1 Pt 1):1154-67.
26. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J.* 1973;1(5852):507-10.
27. Bertel O, Marx BE, Conen D. Effects of antihypertensive treatment on cerebral perfusion. *Am J Med.* 1987;82(3B):29-36.
28. Zivin JA. Doença vascular cerebral isquêmica. In: Goldman L, Ausiello D. (editores). Cecil Medicina - Tratado de Medicina Interna. 23ª edição. São Paulo: Elsevier; 2009. p. 3131-43.
29. Smith WS, English JD, Johnston AC. Doenças vasculares encefálicas. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J (editores). Medicina Interna de Harrison. 18ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 3270-99.
30. Hill MD, Muir KW. INTERACT-2: should blood pressure be aggressively lowered acutely after intracerebral hemorrhage? *Stroke.* 2013;44(10):2951-2.

31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada [Internet]. Manual de rotinas para atenção ao AVC. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2013 [cited 2014 Nov 13]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rotinas_para_atencao_avc.pdf
32. Talbert RL. The challenge of blood pressure management in neurologic emergencies. *Pharmacotherapy*. 2006;26(8 Pt 2):123S-30S.
33. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41.
34. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):48-56.
35. Jiang H, Yonghong Z, Tan X. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke. The CATIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311:479-89.
36. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355-65.
37. The George Institute for Global Health [Internet]. New treatment for stroke set to increase chances of recovery [cited 2014 Jun 25]. Available from: <http://www.georgeinstitute.org/media-releases/new-treatment-for-stroke-set-to-increase-chances-of-recovery>
38. Qureshi AI, Palesch YY. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):559-76.
39. ENOS Trial Investigators. Glyceryl trinitrate vs. control, and continuing vs. stopping temporarily prior antihypertensive therapy, in acute stroke: rationale and design of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) trial (ISRCTN99414122). *Int J Stroke*. 2006;1(4):245-9.
40. The George Institute for Global Health [Internet]. Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED) [cited 2014 Jun 10]. Available from: <http://www.georgeinstitute.org/projects/enhanced-control-of-hypertension-and-thrombolysis-stroke-study-enchanted>
41. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. 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*. 2013;44:870-947.
42. Morgenstern LB, Hemphill III JC, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41:2108-29.

Emergência hipertensiva nas síndromes coronárias agudas

Acute coronary syndrome in hypertensive emergencies

Edson Stefanini¹, Luigi Brollo²

RESUMO

Há uma forte relação da hipertensão arterial com manifestações clínicas da coronariopatia. A emergência hipertensiva associada a um quadro isquêmico miocárdico agudo, angina instável ou infarto agudo do miocárdio requer tratamento rápido e seguro, para controle dos níveis pressóricos e redução do fenômeno isquêmico. Dentre os recursos terapêuticos disponíveis por via endovenosa, destacam-se a nitroglicerina e os betabloqueadores, ambos contribuindo para melhora do fluxo sanguíneo coronário e, ao mesmo tempo, reduzindo o consumo de oxigênio miocárdico. Os altos níveis de pressão arterial na vigência do infarto agudo do miocárdio tornam-se uma séria contraindicação para o emprego imediato de trombolítico no tratamento de reperfusão e o risco de acidente vascular cerebral é elevado. Portanto, devemos retardar esse tipo de recurso ou utilizar a via percutânea para angioplastia como tratamento ideal.

PALAVRAS-CHAVE

Emergência hipertensiva; síndrome coronária aguda; infarto agudo do miocárdio; isquemia miocárdica.

ABSTRACT

Arterial hypertension has a strong relationship with clinical manifestation of coronary heart disease. The hypertensive emergency associated with an acute myocardial ischemia, instable angina or an acute myocardial infarct needs a fast and safe procedure, to control the arterial pressure and reduce ischemic phenomenon. Among the available therapeutic resources by intravenous way, we can highlight nitroglycerine and betablockers, in that both reduce myocardial oxygen consumption and improve coronary flow. The high levels of arterial pressure in acute myocardial infarct become a serious contraindication for the immediate use of thrombolytic agents in reperfusion treatment and the risk for stroke is high. Thus, we should delay this action or use percutaneous way for angioplasty as a better treatment.

KEYWORDS

Hypertensive emergencies; acute coronary syndrome; acute myocardial infarct; myocardial ischemia.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) tem se constituído em um dos maiores problemas de saúde pública e, particularmente, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) decorrente é um fator de risco independente para a morbimortalidade cardiovascular.¹ A síndrome de emergência hipertensiva foi inicialmente descrita por Volhard e Fahr² em 1914, caracterizada por hipertensão acelerada e severa, acompanhada por insuficiência renal e sinais de lesão vascular no coração, cérebro, retina e rins, com rápida e fatal evolução, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e insuficiência renal. O primeiro estudo sobre a história natural da hipertensão maligna foi publicado em 1939; nesse estudo, observou-se que a hipertensão maligna evoluía com 79% de óbitos em 1 ano e sobrevida média de 10,5 meses³ (Quadro 1).

É inegável a forte associação entre HA e doença arterial coronária (DAC).⁴ A doença coronariana obstrutiva tem como característica a redução da perfusão miocárdica e, conseqüentemente, menor oferta de oxigênio para esse músculo. O consumo de oxigênio

- Encefalopatia hipertensiva
- Dissecção de aorta
- Edema agudo de pulmão
- Isquemia miocárdica/síndromes coronarianas agudas
- Eclâmpsia
- Insuficiência renal aguda
- Anemia hemolítica microangiopática sintomática

Quadro 1. Emergências hipertensivas.

Recebido em: 21/09/2014. Aprovado em: 19/10/2014.

¹Grupo de Coronariopatias da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

²Disciplina de Cardiologia da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Luigi Brollo – Rua Pedro de Toledo, 276 – Vila Clementino – CEP: 04039-001 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: lbrollo@uol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

miocárdico no paciente hipertenso é elevado, pelo aumento da pós-carga devido ao aumento da resistência à ejeção do sangue do ventrículo esquerdo (VE) e também pela hipertrofia do ventrículo esquerdo, causada pela HA. A queda na oferta de oxigênio por redução de fluxo, em decorrência da aterosclerose coronária e o aumento na demanda, determina isquemia miocárdica, o que explica a maior incidência de angina, infarto do miocárdio ou outros eventos isquêmicos mais graves, como a morte súbita, entre os hipertensos em relação aos normotensos.

Nos pacientes admitidos no pronto-socorro com quadro clínico sugestivo de síndrome coronária aguda (SCA), angina instável (AI) ou infarto agudo do miocárdio (IAM), apresentando níveis elevados de pressão arterial, geralmente acima de 180/110 mmHg, fica caracterizada uma emergência hipertensiva.⁵ Uma das dificuldades no atendimento inicial desses pacientes é a necessidade de se utilizar, no tratamento dos mesmos, medicamentos antitrombóticos ou mesmo trombolíticos, fundamentais nessas circunstâncias, com elevado risco de hemorragia intracraniana.⁶ Outra dificuldade encontrada na avaliação inicial desses pacientes é a interpretação do eletrocardiograma. Um infradesnível do segmento ST na parede lateral, frequentemente encontrado no hipertenso com hipertrofia de ventrículo esquerdo (strain), pode confundir o diagnóstico de alterações isquêmicas agudas em evolução, que é fator de mais alto risco na SCA.

SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS

Estima-se que são atendidos anualmente nas salas de emergência dos Estados Unidos 5 a 8 milhões de indivíduos com dor torácica ou outros sintomas sugestivos de isquemia miocárdica aguda, que correspondem a 5 a 10% dos atendimentos de emergência daquele país. Metade a dois terços desses pacientes não têm o diagnóstico de causa cardíaca confirmado para a dor torácica. A cada ano, cerca de 800 mil indivíduos nos Estados Unidos apresentam SCA e cerca de 213 mil, aproximadamente a quarta parte destes, morrem. Pelo menos metade dos pacientes morre na primeira hora do início dos sintomas, antes de chegar ao hospital. Muitos sobreviventes evoluem com piora funcional, sintomas de angina e consequente queda na qualidade de vida.^{7,8} Estima-se que no Brasil ocorram 300 a 400 mil novos casos de infartos a cada ano.

Particularmente nas síndromes coronárias agudas, a abordagem terapêutica atual e a prevenção de novos eventos têm como base o melhor entendimento dos processos aterotrombóticos que levam à oclusão coronária. No IAM, a reperfusão precoce do miocárdio isquêmico tem como fundamento a evidência de que a necrose miocárdica é um processo dinâmico, expandindo-se ao longo de horas e tornando-se hoje o desafio maior do cardiologista clínico diante desses pacientes.^{7,9}

INSTABILIZAÇÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

Quase todas as manifestações clínicas de SCA são decorrentes de aterosclerose coronariana e são desencadeadas geralmente por uma trombose sobreposta a uma placa aterosclerótica vulnerável.⁷ A ruptura é o tipo mais comum de complicação da placa aterosclerótica, ocorrendo em cerca de 70% dos infartos fatais e/ou mortes súbitas coronarianas. O estreitamento lento e gradual de uma artéria coronariana epicárdica pode progredir até sua completa oclusão, mas não costuma precipitar o IAM, provavelmente em virtude do desenvolvimento de rica rede de circulação colateral. Após a ruptura da placa, ocorre exposição de substâncias que promovem agregação e ativação plaquetária, geração e formação do trombo. Nas SCAs sem supradesnível do segmento ST, angina instável ou IAM sem supradesnível do segmento ST, o trombo continuamente se forma e se desfaz de forma espontânea, de modo que a oclusão coronariana não se estabelece, mantendo o fluxo coronariano. Já nos IAM com supradesnível do segmento ST, o trombo é rígido, ocluindo a coronária e provocando desequilíbrio persistente e intenso entre a oferta e o consumo de oxigênio, ocasionando a necrose miocárdica.

Existem evidências crescentes de que determinadas circunstâncias podem desencadear a instabilização da placa aterosclerótica vulnerável, facilitando a ruptura da capa fibrosa, muito fina nesse tipo de placa, ou aumentando a agregação das plaquetas, ou, ainda, promovendo a formação do trombo.¹⁰ No IAM, foram identificados fatores desencadeantes em quase a metade dos casos. Entre esses fatores, predominaram o estresse emocional e atividade física acentuada, condições que exacerbam a atividade simpática.⁷ Entre os mecanismos fisiopatológicos relacionados à ocorrência de instabilização da placa aterosclerótica e obstrução coronária, portanto, inclui-se a elevação da pressão arterial e o aumento do tônus vascular coronário. Esses dois mecanismos resultam em aumento da força de cisalhamento (*shear stress*) contra o endotélio vascular, incrementando a velocidade do fluxo sanguíneo e resultando na ruptura da placa vulnerável.¹¹

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Para exercer sua função contrátil de forma adequada, o miocárdio necessita de suprimento sanguíneo contínuo para a adequada oferta de oxigênio e nutrientes, como a glicose. A isquemia e a lesão miocárdicas surgem sempre que houver um desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio (O_2) para a fibra miocárdica.¹² O O_2 ofertado ao tecido cardíaco é função do fluxo coronário e da diferença arteriovenosa do conteúdo desse gás. Como a diferença entre o conteúdo de O_2 do sangue no seio de Valsalva e no seio coronário já é máxima em repouso em razão da alta taxa metabólica (extração máxima de O_2) do tecido miocárdico, as variações no fornecimento de O_2 passam a depender quase

exclusivamente do fluxo sanguíneo coronário. O fluxo coronário, por sua vez, depende de adequada pressão de perfusão coronária nos vasos epicárdicos (sistema de condutância) e do sistema de resistência, representado pelas arteríolas e pela microcirculação.

Entre os inúmeros fatores que regulam o consumo de O_2 pelo miocárdio, os mais importantes são a frequência cardíaca (cronotropismo), a contratilidade (inotropismo) e a tensão intramiocárdica; esta, por sua vez, depende da pressão e volume ventriculares.

Diferentes mecanismos podem estar implicados no desencadeamento dos quadros isquêmicos miocárdicos. Nas síndromes coronárias crônicas, como angina estável ou isquemia silenciosa, uma lesão aterosclerótica fixa leva ao aparecimento de isquemia miocárdica quando ocorre elevação da demanda de O_2 , que, apesar da vasodilatação da microcirculação, não é satisfatoriamente compensada pelo aumento do fluxo coronário. Portanto, em condições de repouso, apesar da existência de uma placa aterosclerótica, o fluxo coronário e a oferta de O_2 são adequados, não ocorrendo isquemia. Durante exercício ou em outras situações que aumentam o trabalho cardíaco, como taquicardia ou pico hipertensivo, ocorrem manifestações de isquemia silenciosa ou quadro anginoso. Apesar da vasodilatação máxima da microcirculação reduzindo a resistência, há uma queda do fluxo sanguíneo e conseqüente redução da oferta de O_2 com manifestação de isquemia. Essa é a chamada isquemia consumo dependente.

Na maioria das situações clínicas, a isquemia miocárdica resulta dos dois mecanismos: aumento da demanda e queda do fluxo sanguíneo com redução da oferta de O_2 . Esses mecanismos podem atuar isoladamente no mesmo paciente ou podem estar associados em diferentes episódios de eventos isquêmicos.¹³ Numa emergência hipertensiva, esse desequilíbrio é acentuado pelo alto consumo de oxigênio no paciente que apresenta baixa reserva de fluxo sanguíneo coronário.

TRATAMENTO DA EMERGÊNCIA HIPERTENSIVA NAS SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS

O tratamento das SCAs na vigência de emergência hipertensiva nos coloca diante de um dilema, uma vez que, particularmente no IAM, a coronária deve ser aberta. O ideal seria termos um serviço de hemodinâmica próximo, de tal forma que possamos ter o tempo porta-balão preferencialmente inferior a uma hora. Com muita frequência, isso é impossível e o uso de trombolíticos está proibido com níveis pressóricos superiores a 180/110 mmHg. Assim, o tratamento deve ser dirigido à redução dos valores pressóricos, de forma lenta, evitando-se episódios isquêmicos cerebrais e insuficiência renal ou, ainda, acentuando a isquemia miocárdica presente.

A escolha do tratamento nas emergências hipertensivas deve ainda levar em conta os mecanismos fisiopatológicos

que desencadearam a elevação dos níveis pressóricos e as repercussões funcionais, bem como as lesões nos diferentes órgãos envolvidos. Entre os diferentes agentes farmacológicos disponíveis para o controle pressórico do paciente nessas circunstâncias, o médico deve atentar muito claramente para a relação custo-benefício na utilização de cada substância.⁵

Nas SCAs, fica bem caracterizada uma exacerbação do sistema nervoso simpático, contribuindo para elevação dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca, dois fatores importantes para aumento do consumo de oxigênio, desequilibrando ainda mais a relação oferta-consumo de O_2 e acentuando o fenômeno isquêmico. O controle da dor com morfina, o uso de nitrato sublingual e, eventualmente, a administração de ansiolíticos são geralmente suficientes para o controle da pressão arterial.

Com níveis muito elevados da pressão arterial, contribuindo para manutenção do quadro isquêmico, fica caracterizada uma emergência hipertensiva, o que requer uma terapêutica mais agressiva. Nessas circunstâncias, o uso de vasodilatador endovenoso, preferencialmente a nitroglicerina, além de outros medicamentos, como os betabloqueadores, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueadores da angiotensina e, ainda, os bloqueadores dos canais de cálcio, estão indicados. Todos esses medicamentos, na verdade, já são utilizados no tratamento dos quadros isquêmicos miocárdicos agudos mesmo sem uma emergência hipertensiva.

NITROGLICERINA

É o vasodilatador preferencial no coronariopata com níveis muito elevados de pressão arterial, mesmo em relação ao nitroprusiato de sódio, frequentemente utilizado nas emergências hipertensivas. A nitroglicerina não é um agente anti-hipertensivo por excelência, principalmente em doses abaixo de 60 μ g/minuto.¹⁴ Tem efeito venodilatador muito potente, mais do que arterial; assim, no coronariopata, além da melhora do fluxo sanguíneo coronário, pelo seu efeito coronariodilatador, aumentando a oferta de oxigênio, também reduz o consumo na medida em que o menor retorno venoso diminui a sobrecarga diastólica do ventrículo esquerdo, contribuindo para restituir o equilíbrio oferta-consumo de O_2 no miocárdio isquêmico.^{15,16}

A administração intravenosa por infusão contínua é iniciada com dose de 5 a 10 mg/minuto, aumentando-se 10 mg a cada 5 a 10 minutos até o máximo de 100 mg/minuto. Deve-se ter o cuidado de monitorar a pressão arterial e a frequência cardíaca, evitando-se taquicardia reflexa ou hipotensão acentuada. Entre as contraindicações para o uso de nitratos na vigência de uma SCA, incluem-se o infarto, que compromete o ventrículo direito, e o uso de sildenafil pelo paciente nas últimas 24 horas.

BETABLOQUEADORES

Os efeitos benéficos dessas substâncias nas SCAs resultam da diminuição do consumo de O₂ pelo miocárdio, controlando a frequência cardíaca, a pressão arterial e reduzindo a contratilidade. Entre os pacientes com angina instável, verifica-se redução na evolução para infarto. Entre os portadores de IAM que recebem betabloqueadores nas primeiras 12 horas, em especial aqueles com isquemia contínua ou recorrente, hipertensão arterial, taquicardia e taquiarritmia, independentemente do uso de trombolíticos ou angioplastia primária, ocorre redução da área de necrose, da incidência de ruptura de parede, de morte súbita, de reinfarcto e de mortalidade global.

Os betabloqueadores se constituem em excelente arma terapêutica no tratamento das emergências hipertensivas associadas aos quadros isquêmicos miocárdicos agudos. São prescritos nessa situação por via endovenosa. Em nosso meio, pela impossibilidade de se utilizar o Esmolol ou o Labetalol, que têm ação mais curta, utilizamos o Metoprolol na dose de 5 mg em 5 minutos, repetindo-se a dose após 5 a 10 minutos. Com o paciente mais estável, os betabloqueadores são prescritos por via oral, procurando-se ajustar a dose para atingir frequência cardíaca em torno de 50 a 60 batidas por minuto. O Propranolol é utilizado na dose de 40 a 80 mg, a cada 8 horas, o Metoprolol, na dose de 50 a 200 mg, a cada 12 horas, e o Atenolol, na dose de 25 a 100 mg, a cada 12 horas.

O estudo COMMIT¹⁷ demonstrou que o Metoprolol, utilizado inicialmente intravenoso e depois via oral, reduziu o risco de reinfarcto e fibrilação ventricular; entretanto, não demonstrou benefícios em relação à mortalidade global. O betabloqueador reduziu as mortes por arritmia, mas levou a um aumento significativo (29%) de óbitos por choque cardiogênico nas primeiras 24 a 48 horas em pacientes hipotensos, taquicárdicos ou em Killip III. Com base nessas evidências, recomenda-se que a indicação de betabloqueador IV deva ser feita pesando-se riscos e benefícios. A administração intravenosa deve ser restrita a pacientes sem evidência de disfunção ventricular, com dor isquêmica persistente e/ou taquicardia não compensatória, como no caso das emergências hipertensivas. Já o betabloqueador por via oral pode ser utilizado rotineiramente em todos os pacientes no início do atendimento, desde que não haja contraindicações. Deve-se atentar para as contraindicações e os efeitos colaterais dessas substâncias: broncoespasmo, hipotensão, bradiarritmia e insuficiência ventricular esquerda. Vale lembrar que, nessa condição, o medicamento é fortemente recomendado na alta hospitalar, no início, em doses mais baixas, elevando-as de forma progressiva.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

São fármacos de extrema importância para o controle da pressão arterial e nas SCAs, particularmente no IAM. Os efeitos benéficos

dessas substâncias foram evidenciados em diferentes estudos que mostraram sua ação na prevenção da dilatação do ventrículo esquerdo e da mortalidade. Quando ocorre intolerância aos inibidores da ECA, os bloqueadores de angiotensina, losartana ou valsartana estão indicados.¹⁸

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

São utilizados nas SCAs quando há contraindicação aos betabloqueadores e não em vigência de disfunção de VE. O mais utilizado nessas condições é o Diltiazem (não dihidropiridínico), tem bom efeito coronariodilatador e pouco efeito sistêmico. Os bloqueadores dos canais de cálcio de curta ação e que provocam acentuada vasodilatação arterial, como a Nifedipina, são contraindicados nos pacientes coronariopatas por desencadarem taquicardia reflexa, o que piora o quadro isquêmico miocárdico. Infelizmente, não há em nosso meio a disponibilidade da Nicardipina, derivado dihidropiridínico de curta duração com efeito vasodilatador cerebral e coronariano potente. Os dihidropiridínicos de longa ação, como a Amlodipina, podem contribuir para o controle da pressão arterial nesses pacientes.

ESPIRONOLACTONA

O bloqueador de aldosterona, como a Espironolactona, também é um fármaco recomendado no tratamento do IAM e tem, muitas vezes, papel relevante no tratamento da hipertensão arterial mais resistente, porém sem papel na emergência hipertensiva.

TRATAMENTO DE REPERFUSÃO NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: IMPLICAÇÕES DO USO DE TROMBOLÍTICOS NA EMERGÊNCIA HIPERTENSIVA

Não raras vezes, na vigência de um quadro isquêmico miocárdico agudo e, particularmente, no infarcto agudo do miocárdio, o paciente se apresenta com níveis elevados de pressão arterial. Isso ocorre pela exacerbação adrenérgica devido à dor acentuada e à intensa ansiedade com a sensação de morte iminente; nessas circunstâncias, o tratamento inicial, como analgesia com morfina e o uso de nitrato sublingual, já é suficiente para o controle rápido dos níveis pressóricos, o que permite a implementação do tratamento trombolítico quando indicado.

Com níveis muito elevados da PA, apesar da sedação, analgesia e vasodilatador sublingual, com persistência de dor precordial intensa e eletrocardiograma com supradesnível do segmento ST, fica caracterizado um infarcto agudo do miocárdio na vigência de uma emergência hipertensiva. O tratamento de reperfusão no IAM é considerado a conduta terapêutica fundamental para redução da mortalidade e morbidade dos pacientes.¹⁹

A angioplastia primária é considerada a melhor forma de reperfusão no IAM quando comparada ao uso de trombolíticos, desde que realizada nos primeiros 90 minutos depois da chegada do paciente ao hospital.²⁰ Naturalmente que esse tipo de tratamento fica limitado aos pacientes que são atendidos em hospitais que têm à disposição um laboratório de hemodinâmica com recursos humanos e materiais que possibilitam o procedimento 24 horas por dia, 7 dias por semana, para realização do procedimento no limite de tempo que realmente pode trazer benefícios.

Estudos recentes têm mostrado eficácia do tratamento de reperfusão com trombolítico endovenoso, comparável à angioplastia primária no paciente admitido nas primeiras três horas de sintomas em serviço que não dispõe de hemodinâmica. Esses pacientes são posteriormente transferidos a hospitais terciários para angioplastia de resgate no insucesso do trombolítico ou submetidos a procedimento eletivo nas próximas 24 horas.²¹⁻²³ Esse tipo de abordagem contribui para que um maior número de pacientes possa receber o tratamento de reperfusão, reduzindo significativamente a morbimortalidade entre aqueles atendidos em hospitais que não têm o recurso da intervenção coronária percutânea no tempo adequado.

Entre as contraindicações relativas para o uso de substância trombolítica, estreptoquinase, tPA ou, mais recentemente, o TNK, incluem-se os níveis elevados de pressão arterial, uma vez que o risco de sangramento intracraniano é muito elevado nessas circunstâncias. O trombolítico não deve ser administrado enquanto os níveis pressóricos estiverem iguais ou acima de 185/100 mmHg.²⁴ Após controle dos níveis pressóricos, abaixo de 160/100 mmHg, podemos implementar o tratamento trombolítico com segurança.

O Quadro 2 resume as implicações dos altos níveis de pressão arterial, caracterizando uma hipertensão arterial grave no paciente com IAM.

- Retardo no uso de terapia trombolítica ou inibidores de glicoproteínas IIb/IIIa devido ao alto risco de hemorragia intracraniana
- Coexistência de hipertensão arterial maligna
- Alterações no eletrocardiograma de base, dificultando o diagnóstico de isquemia grave em evolução
- Hipertrofia do ventrículo esquerdo, levando a maiores complicações cardíacas e morte súbita
- Considerar causas secundárias como dissecação aórtica, estenose de artéria renal ou feocromocitoma
- Maior risco de dissecação de aorta ou coronária na intervenção por cateter

Quadro 2. Infarto agudo do miocárdio e implicações da hipertensão arterial grave.⁶

REFERÊNCIAS

1. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
2. Volhard F, Fahr T. Die brightsche Nierenkrankheit: Klinik, Pathologie und Atlas. Berlin: Springer; 1914.
3. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1939;197:332-43.
4. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 1995;18(3):181-96.
5. Salgado DR, Silva E, Vincent JL. Control of hypertension in critically ill: a pathophysiological approach. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):17.
6. Tse HF, Lip GY. Hypertension in the context of acute coronary syndromes and acute coronary interventions. In: Crawford MH, Di Marco JP, Paulus WJ (editors). *Cardiology*. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier; 2010. Section 3, chapter 48g.
7. Antmann EM. ST elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P (editors). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 9th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1087-110.
8. Antmann EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117(2):296-329.
9. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wave front phenomenon of ischemic cell death: 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56(5):786-94.
10. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The MILLIS Study). *Am J Cardiol*. 1990;66(1):22-7.
11. Tofler GH, Eggleton SP, Mittelman MA, Muller JE. Triggering of onset of myocardial infarction and sudden cardiac death. In: Fuster V, Topol EJ, Nabel EG (editors). *Atherothrombosis and coronary artery disease*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2005. p. 839.
12. Pesaro AE, Serrano Jr CV, Fernandes JL. Regulação do fluxo coronário, isquemia e reperfusão miocárdica. In: Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E (editors). *Tratado de Cardiologia SOCESP*. 2^a edição. Barueri (SP): Manole; 2009. p. 160.
13. Canty Jr JM. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P (editors). *Braunwald's heart disease*. 9th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1049.
14. Marik PE, Varon J. Perioperative hypertension: a review of current and emerging therapeutic agents. *J Clin Anesth*. 2009;21(3):220-9.
15. Varon J, Marik PE. Clinical review: the management of hypertensive crises. *Crit Care*. 2003;7(5):374-84.
16. Slama M, Delamar SS. Hypertension in the intensive care unit. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(4):279-87.
17. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
18. Nicolau JC, Maia LN, Machado MN. Tratamento medicamentoso do infarto agudo do miocárdio. In: Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E (editors). *Tratado de Cardiologia SOCESP*. 2^a edição. Barueri (SP): Manole; 2009. p. 909.
19. [No authors listed]. ISIS II. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspect of acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
20. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
21. Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J*. 2010;160(1):30-35.e1.
22. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)1, Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
23. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
24. Diercks DB, Ohman EM. Hypertension with acute coronary syndrome and heart failure. *Ann Emerg Med*. 2008;51(3 Suppl):S34-6.

Tratamento da emergência hipertensiva na dissecação aórtica

Treatment of hypertensive emergency in aortic dissection

Dirceu Rodrigues Almeida¹

RESUMO

A dissecação aórtica é a mais letal das emergências cardiovasculares e, portanto, requer diagnóstico preciso imediato e intervenções terapêuticas clínica e intervencionista em regimes de urgência. Os métodos de imagens, como a ecocardiografia e a angiotomografia, são os métodos diagnósticos de escolha e devem ser considerados na suspeita clínica de dissecação aórtica. A hipertensão é o principal fator de risco para a dissecação e, com frequência, o paciente com dissecação aórtica se apresenta com um quadro de emergência hipertensiva que requer terapêutica rigorosa e imediata. O objetivo da terapêutica é o imediato controle da pressão arterial com nitroprussiato de sódio e a redução da frequência cardíaca com betabloqueador endovenoso, reduzindo a pressão de pulso e o stress parietal na aorta e reduzindo o risco de rotura da aorta ou propagação anterógrada ou retrógrada da dissecação. Feito o diagnóstico, a dissecação que envolve a aorta ascendente (Tipo A) deve ser tratada cirurgicamente em regime de emergência. A dissecação restrita à aorta descendente (Tipo B) recebe abordagem clínica inicial e, na vigência de complicações como expansão da falsa luz, hemotórax, dor persistente ou isquemia visceral, deve ser tratada invasivamente com o implante endovascular de stents.

PALAVRAS-CHAVE

Emergência hipertensiva; dissecação da aorta; hipertensão.

ABSTRACT

Aortic dissection is the most lethal cardiovascular emergencies and, therefore, it requires prompt and accurate diagnosis as well as interventional and clinical therapeutic interventions in emergency regimes. The imaging methods, such as echocardiography and angiotomography, are the diagnostic methods of choice and should be considered in clinical suspicion of aortic dissection. Hypertension is the leading risk factor for dissection and often the patient with aortic dissection presents with a case of hypertensive emergency that requires accurate and immediate therapy. The goal of therapy is the immediate control of blood pressure with sodium nitroprusside and the heart rate reduction with intravenous beta-blocker, reducing pulse pressure and the parietal stress in the aorta and the risk of aortic rupture or anterograde or retrograde propagation of dissection. Diagnosed dissection involving the ascending aorta (Type A) should be surgically treated in emergency. The dissection restricted to the descending aorta (Type B) receives initial clinical approach and, in the presence of complications such as expansion of the false lumen, hemothorax, persistent pain or visceral ischemia, it should be treated invasively with endovascular stenting.

KEYWORDS

Hypertensive emergency; aortic dissection; hypertension.

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA DISSECAÇÃO AÓRTICA

Dissecação aórtica é definida como a ruptura da camada média da aorta decorrente da presença de uma lâmina de sangue que resulta em delaminação anterógrada e/ou retrógrada ao longo da parede do vaso com a formação de dupla luz. Em 90% dos casos, existe a presença de uma rotura da camada íntima (fenda) que inicia o processo de delaminação e formação da dupla luz (Figura 1).

Em 5 a 10% dos casos, a delaminação pode ser resultante de uma úlcera aterosclerótica penetrante de aorta ou somente pela presença de um hematoma intramural, onde não é possível se detectar a fenda na camada íntima.¹

Estudos populacionais americanos sugerem uma incidência de 2 a 4 casos por 100 mil habitantes, o que resulta em 6 a 10 mil mortes por ano nos Estados Unidos. De acordo com dados do

registro internacional de dissecação aórtica (IRAD), ocorre predominantemente no sexo masculino (65% dos casos) e na faixa etária média de 63 anos. No nosso meio, encontramos também um nítido predomínio no sexo masculino, porém com um pico de incidência em torno da quinta década de vida, possivelmente em decorrência do não diagnóstico ou tratamento inadequado da hipertensão arterial.

CLASSIFICAÇÃO DA DISSECAÇÃO AÓRTICA

Anatomicamente, a dissecação aórtica pode ser classificada de acordo com a localização da rotura ou fenda intimal (origem da dissecação) ou se existe envolvimento ou não da aorta ascendente. Essa classificação é de fundamental importância, visto que tem grande importância no tocante ao prognóstico e na decisão de manejo clínico, cirúrgico ou endovascular. A classificação mais simples e mais utilizada atualmente é a classificação de Stanford, que divide a dissecação aórtica em duas categorias (Figura 2), apresentadas a seguir.

DISSECAÇÃO DO TIPO A

Toda dissecação que envolve a aorta ascendente, independentemente da localização da fenda intimal, tem alta letalidade e requer tratamento cirúrgico de emergência.

DISSECAÇÃO DO TIPO B

São todas as dissecações que não envolvem a aorta ascendente. Pode estar envolvido o arco aórtico e, mais frequentemente, a aorta descendente, com extensão para a aorta abdominal. Nessa situação, o tratamento inicialmente é conservador e a intervenção endovascular deve ser empregada nos casos com potencial de complicações. Esta classificação é definida facilmente com a utilização dos modernos métodos de imagem (angiotomografia, ressonância magnética e ecocardiografia transesofágica) que vão nos dar orientação sobre o prognóstico imediato e definição do planejamento terapêutico.²



Figura 1. Fenda intimal (rotura da íntima) e dupla luz na dissecação aórtica, com trombo na falsa luz.

FATORES DE RISCO PARA DISSECAÇÃO AÓRTICA

Os clássicos fatores de risco para dissecação aórtica estão relacionados às condições que determinam degeneração ou fragilidade da camada média ou stress da parede vascular. Dentre os clássicos fatores de risco, têm enorme destaque a hipertensão arterial não adequadamente controlada presente em 70 – 80% dos pacientes, principalmente nos pacientes com faixa etária acima de 45 anos. Doenças genéticas, como a síndrome de Marfan, são responsáveis por aproximadamente 50% dos casos de dissecação em pacientes com idade inferior a 40 anos. Merece destaque também a presença de válvula aórtica bicúspide e/ou coarctação como causa de dissecação em pacientes jovens. Merecem destaque ainda outros fatores, como uso de cocaína, gravidez com ou sem doença hipertensiva, dissecação iatrogênica (cateterismo, cirurgia na aorta) e dissecação traumática.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E SUSPEITA DIAGNÓSTICA

Para se fazer o correto diagnóstico da dissecação aórtica, é necessário um alto índice de suspeita clínica, pois essa entidade entra no diagnóstico diferencial de várias situações clínicas nos setores de medicina de urgência e a demora em estabelecer o diagnóstico e instituir a terapêutica adequada pode implicar em alto risco de morte, visto que a dissecação aórtica é a mais letal das emergências cardiovasculares. Vários sintomas e sinais clínicos podem nos levar a suspeitar da presença da dissecação aórtica. O sintoma cardinal que nos faz suspeitar de dissecação aórtica é a dor torácica, que apresenta algumas características importantes quanto a sua intensidade, localização, irradiação e

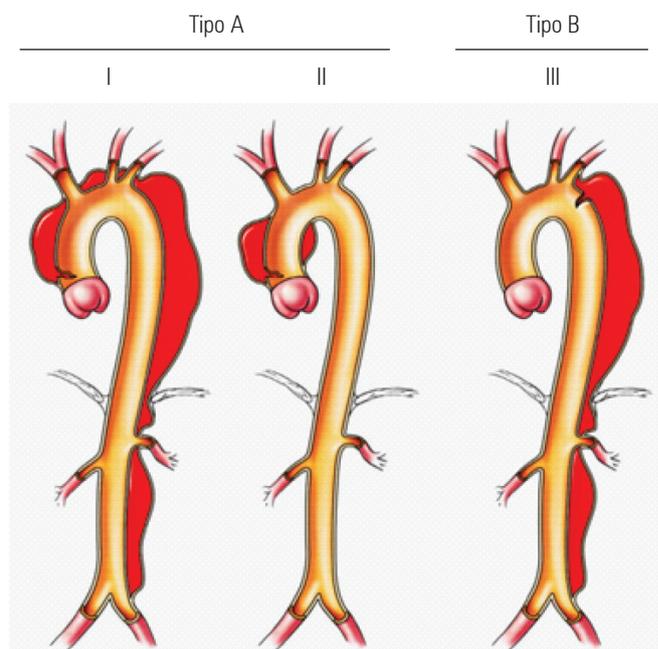


Figura 2. Classificação da dissecação aórtica. Tipo A: envolvimento da aorta ascendente; Tipo B: envolvimento da aorta descendente.

associação com alguns sinais e outros sintomas que não fazem parte dos quadros de insuficiência coronariana aguda, que é o diagnóstico diferencial mais importante na sala de emergência.³ Diferentemente da dor anginosa, na dissecação aórtica, a dor torácica inicia-se abruptamente, em intensidade máxima, referida pelo paciente como insuportável, lancinante, com sensação de “facada” ou “rasgando o peito”. No envolvimento da aorta ascendente, a dor frequentemente se inicia na face anterior do tórax e com irradiação para o dorso e abdome, à medida que existe propagação anterógrada da dissecação (Figura 3). Quando o envolvimento é apenas da aorta descendente, a dor tende a ser mais intensa e localizada no dorso e com irradiação para região lombar e abdominal (Figura 4). Como existe sempre o risco de envolvimento dos ramos da aorta, é muito chamativa a presença de dor torácica associada a sintomas ou sinais neurológicos, com déficits neurológicos e/ou sopros carotídeos (vasos supra-aórticos). Dor torácica e paraplegia podem ser a manifestação inicial. Isquemia, parestesia ou perda de força em membros inferiores (assimetria de pulsos) podem simular um quadro de embolia arterial aguda. Dor com irradiação para abdome e sinais de abdome agudo podem sugerir isquemia visceral (mesentérica).⁴ Dor associada a edema agudo de pulmão e presença de sopro de insuficiência aórtica sugerem dissecação com desabamento de cúspide valvar aórtica. A presença de dor torácica intensa e choque ou hipotensão grave na admissão, na

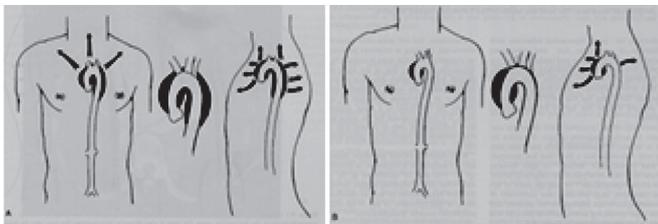


Figura 3. Localização e propagação da dor na dissecação do Tipo A.

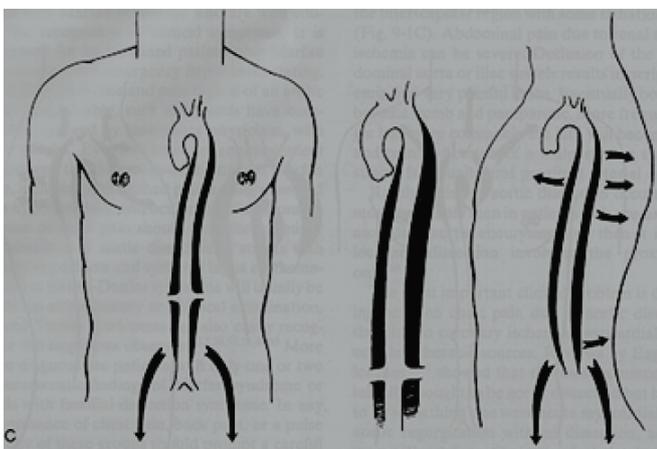


Figura 4. Localização e propagação da dor na dissecação do Tipo B.

ausência de corrente de lesão ou bloqueios no eletrocardiograma, podem sugerir dissecação aórtica complicada com hemopericárdio e tamponamento cardíaco. O diagnóstico diferencial mais importante é com a dor decorrente de insuficiência coronariana aguda; a suspeita de dissecação é reforçada quando temos dor com as características citadas e ausência de corrente de lesão no eletrocardiograma.⁵ Na dissecação, o eletrocardiograma geralmente demonstra sinais de sobrecarga ventricular esquerda e alterações de repolarização ventricular decorrentes da presença de hipertensão arterial crônica. O envolvimento coronariano (mais frequentemente a artéria coronária direita) na dissecação da raiz aórtica ocorre em 2 a 3% dos casos, e a semelhança do tamponamento cardíaco requer abordagem cirúrgica imediata (Figura 5). A radiografia de tórax é muito importante, e a silhueta da aorta pode estar anormal em 50 a 70% dos casos, reforçando a suspeita de dissecação aórtica. No exame clínico, frequentemente o paciente se apresenta severamente hipertenso, podendo haver assimetria de pulso, sopros nos territórios vasculares (carótidas e femorais) e sopro de insuficiência aórtica. Choque ou hipotensão grave podem sugerir tamponamento cardíaco ou rotura para mediastino ou cavidade pleural.⁶

MÉTODOS DE IMAGEM PARA CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

Diante da suspeita clínica de dissecação aórtica, o paciente deve imediatamente ser submetido a um exame de imagem para confirmar ou afastar essa hipótese diagnóstica. Nesse cenário, merecem considerações os métodos não invasivos de imagem,

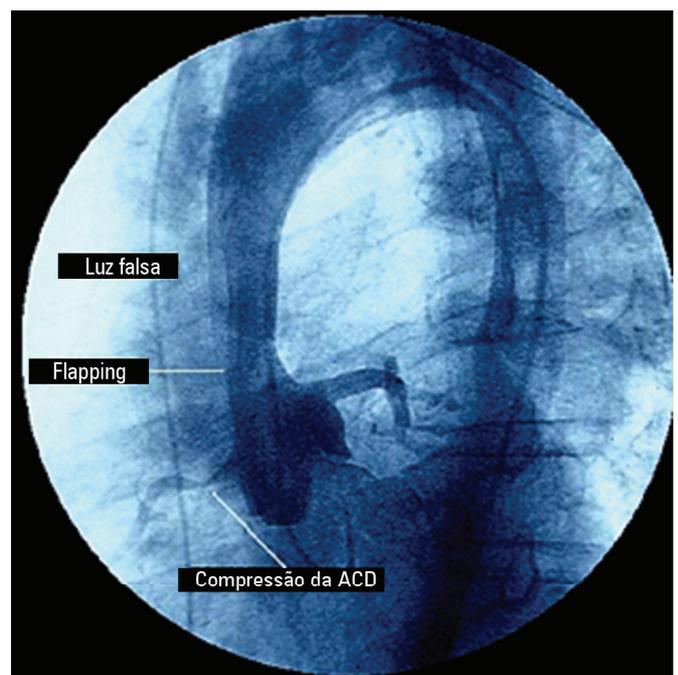


Figura 5. Aortografia demonstrando a dupla luz na dissecação da aorta ascendente e compressão da artéria coronária direita (ACD).

como a ecocardiografia transtorácica e transesofágica (ETE), a angiotomografia computadorizada (ATC) e a ressonância nuclear magnética (RNM). A aortografia com angiografia digital deve ser considerada na indisponibilidade dos métodos não invasivos ou quando o paciente vai para uma cinecoronariografia de emergência e não se encontra obstrução coronariana aguda que justifique a dor torácica. Os métodos não invasivos, executados por profissionais experientes, apresentam sensibilidade e especificidade altas e comparáveis, e a escolha de um determinado método depende da disponibilidade imediata do exame, do estado clínico do paciente e de um profissional experiente. A ecocardiografia transtorácica e transesofágica tem vantagem em pacientes instáveis e pode ser realizada à beira do leito, assim como pode demonstrar imediatamente a presença da fenda intimal, da dupla luz aórtica e suas complicações, como o hemopericárdio com tamponamento cardíaco⁷ (Figura 6). Como desvantagem, é um exame estressante, requer sedação e é operador dependente. A angiotomografia com reconstrução tridimensional talvez seja o exame de melhor rendimento, pois fornece o detalhamento completo da anatomia da dissecção e suas graves consequências (envolvimento de ramos, hemotórax e hemopericárdio) (Figura 7). Como desvantagem, requer a injeção de contraste iodado e emite radiação. A RNM é um exame excelente para o diagnóstico anatômico de outras causas de síndrome aórticas agudas, como a úlcera penetrante e, principalmente, o hematoma intramural (Figura 8).

TERAPÊUTICA CLÍNICA INICIAL

Diante da suspeita clínica de dissecção aórtica, mesmo antes de sua confirmação diagnóstica pelos métodos de imagem, o paciente deve receber terapêutica clínica imediata, que visa ao tratamento da dor e ao controle rigoroso e imediato da frequência

cardíaca e da hipertensão arterial. Esses componentes estão associados à manutenção ou exacerbação do stress hemodinâmico na parede da aorta, propagação da dissecção, isquemia de órgãos, expansão da falsa luz e rotura da aorta.⁸

TRATAMENTO DA DOR

A aorta tem alta densidade de plexos nervosos simpáticos parietais e periaórticos que determinam a ocorrência e persistência da dor intensa e consequente estimulação adrenérgica intensa, determinando taquicardia, aumento da velocidade de contração cardíaca e hipertensão arterial de difícil controle, que resultam em elevado stress parietal aórtico. Essa dor é refratária aos analgésicos comuns, e o paciente deve ser tratado com morfina pela via endovenosa intermitente ou contínua.

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Destaca-se também que a presença de hipertensão é muito frequente na vigência do quadro de dissecção aórtica, caracterizando-se uma clássica emergência hipertensiva que deve ser prontamente tratada, visto que a mesma se associa à ocorrência da dissecção, progressão da dissecção e favorecimento da rotura da aorta dissecada. A hipertensão arterial associada à dissecção aguda da aorta é a mais letal das emergências hipertensivas e requer abordagem terapêutica rigorosa e imediata, com a proposta de controle da pressão e da frequência cardíaca num prazo de 20 minutos. Com o objetivo de reduzir

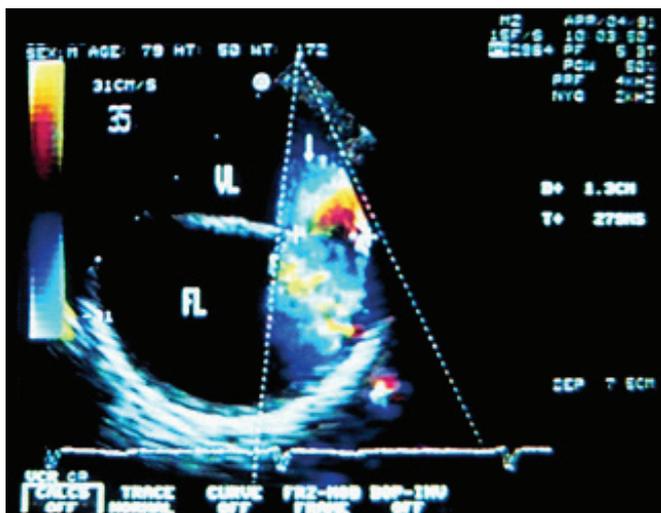


Figura 6. Ecocardiografia transesofágica demonstrando a dupla luz na dissecção da aorta descendente.



Figura 7. Angiotomografia com reconstrução volumétrica demonstrando a dupla luz na dissecção da aorta descendente.

Emergências hipertensivas e uso de drogas ilícitas

Hypertensive emergencies and use of illicit drugs

Luiz César Nazário Scala¹

RESUMO

A hipertensão arterial (HA) secundária a substâncias ou drogas lícitas e ilícitas é um tipo de hipertensão com uma causa subjacente, potencialmente reversível. As drogas ilícitas podem interferir com os efeitos dos fármacos anti-hipertensivos, induzir emergências hipertensivas, precipitar eventos cardiovasculares e outras comorbidades. As principais drogas ilícitas associadas à hipertensão são: cocaína, *crack*, anfetaminas e seus derivados, como o *ecstasy* (MDMA). No Brasil, o consumo e o abuso de drogas vêm aumentando nos últimos anos, tornando-se um problema de saúde pública que atinge, em especial, adolescentes e adultos jovens, com grande impacto social e econômico para as famílias, no trabalho e no sistema de saúde. As emergências hipertensivas secundárias a drogas ilícitas podem ocorrer em indivíduos normotensos, hipertensos crônicos, resistentes, ou com lesões em órgãos-alvo preexistentes, as mais críticas. Os picos hipertensivos causados pela intensa ação simpaticomimética do abuso de drogas ilícitas são as principais causas da maioria das emergências e suas complicações. Na maioria das vezes, a reversão é obtida com a suspensão da droga ilícita, mas, em alguns casos, é necessária terapêutica endovenosa imediata, eficiente e individualizada, em Unidade de Terapia Intensiva. Este artigo revisa os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos das emergências hipertensivas e uso de drogas ilícitas, com destaque para as crises adrenérgicas, as metas pressóricas, os principais fármacos, suas ações e reações adversas.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; emergências; drogas ilícitas; cocaína; terapêutica.

ABSTRACT

Hypertension caused by substances or licit and illicit drugs is a type of hypertension with an underlying potentially correctable cause. Illicit drugs can interfere with the effects of antihypertensive drugs, induce hypertensive emergencies and may precipitate cardiovascular events and other co-morbidities. The main illicit drugs associated with hypertension are: cocaine, crack, amphetamines and derivatives, such as ecstasy (MDMA). In Brazil, the use and abuse of drugs have been increasing in recent years, becoming a public health problem that affects, in particular, adolescents and young adults, with major social and economic impact on families, at work and in the system health. Hypertensive crises secondary to illicit drugs may occur in normotensive, chronic hypertensive, resistant individuals, or those with pre-existing lesions in target organs, the most critical ones. The pressure peaks caused by the intense sympathomimetic action of the abuse of illicit drugs are the main causes of most emergencies and their complications. Most often, the reversal is obtained by removing of the illicit drug, but in some cases it is necessary immediate, efficient and individualized intravenous therapy in the Intensive Care Unit. This article reviews the epidemiological, pathophysiological, clinical and therapeutic aspects of hypertensive emergencies and the use of illicit drugs, especially adrenergic crises, blood pressure goals, the major drugs, their actions and adverse effects.

KEYWORDS

Hypertension; emergencies; street drugs; cocaine; therapeutics.

INTRODUÇÃO

Substâncias químicas lícitas e ilícitas, e uma grande variedade de agentes terapêuticos, podem interferir com os efeitos de redução da pressão arterial (PA) por fármacos anti-hipertensivos e induzir crises ou emergências hipertensivas (EH). Entre as causas mais frequentes de hipertensão secundária na prática clínica, estão alguns agentes químicos (cloreto de sódio, cafeína, álcool), terapêuticos, (esteroides, imunossuppressores, antidepressivos, inibidores da angiogênese, eritropoetina, anti-inflamatórios não esteroides, antidepressivos) e substâncias com ação simpaticomimética, entre as quais, drogas ilícitas como cocaína e derivados (*crack*), anfetaminas e derivados (*ecstasy*).¹ Com menor frequência, outras substâncias podem elevar a PA, como alguns anestésicos, metais pesados, venenos de escorpião e da aranha “viúva negra”. As principais substâncias químicas, drogas lícitas e ilícitas relacionadas à hipertensão secundária estão expressas no Quadro 1.

O consumo e o abuso de drogas ilícitas privam os indivíduos de suas atividades profissionais, do convívio familiar e da sua própria liberdade. O vício pode custar ainda mais, pela piora da qualidade de vida ou incapacidade física secundárias a doenças cardiovasculares (DCV) como infarto do miocárdio (IAM) ou acidente vascular encefálico (AVE).²

Quadro 1. Hipertensão arterial secundária a agentes químicos, drogas lícitas e ilícitas.

Agentes químicos
Cloreto de sódio (excesso de sal), alcaçuz (“licorice”), chumbo, cádmio, lítio, cafeína
Drogas lícitas
Imunossuppressores: corticosteroides, ciclosporina, tacrolimus
Anti-inflamatórios não esteroides: Inibidores da ciclo-oxigenase 1 e 2
Anorexígenos-sacietógenos: anfepramona, fenilpropranolina, sibutramina
Vasoconstritores, incluindo derivados do ergot: ergotamina, ergonovina
Hormônios: eritropoietina humana, anticoncepcionais orais, terapia de reposição estrogênica (estrogênios conjugados e estradiol), hormônio de crescimento (adultos)
Mineralocorticoides: fludrocortisona
Antidepressivos: inibidores da monoamino-oxidase, agentes tricíclicos, fluoxetina, venlafaxina, bupirona
Descongestionantes nasais com ação simpaticomimética: fenilefrina, pseudoefedrina
Inibidores da angiogênese: anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado bevacizumabe, sorafenibe, sunitibe
Outras substâncias: eritropoetina, dissulfam
Álcool
Drogas ilícitas
Cocaína e derivados (<i>crack</i>)
Anfetaminas e derivados: <i>ecstasy</i> (2,4, metilenedioximetanfetamina - MDMA)

Fonte: modificado de VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.¹

Muitas drogas ilícitas têm sido associadas a eventos cardiovasculares maiores e outras comorbidades, tais como cocaína, anfetaminas, *ecstasy*, heroína, dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e maconha. Este artigo revisa os principais aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos clínicos e terapêuticos da relação entre drogas ilícitas e emergências hipertensivas, com destaque para as crises adrenérgicas, as metas pressóricas, os principais fármacos, suas ações e reações adversas. A cocaína e as anfetaminas serão particularmente abordadas, por apresentarem associação mais forte com IAM e AVE, doenças de alta prevalência no Brasil, frequentemente causadas por EH.

EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS E DROGAS ILÍCITAS

A crise hipertensiva abrange uma série de situações clínicas caracterizadas pela elevação aguda da PA, geralmente acima de 180/110 mmHg, em presença de sintomas. A crise hipertensiva é classificada em urgências hipertensivas (UH) ou EH pelas Diretrizes Europeia e Brasileira de Hipertensão e pelo VII *Joint Committee*.³

As manifestações clínicas das emergências diferem das UH, pois, na primeira, o risco de morte iminente decorre de lesão em órgãos-alvo (LOA) instalada ou em evolução, particularmente no coração, cérebro ou rins. O diagnóstico rápido e a identificação criteriosa do órgão-alvo comprometido são fundamentais para uma terapêutica endovenosa (EV) imediata e eficiente, em uma Unidade de Terapia Intensiva. Já o paciente com UH, por não apresentar LOA e risco de morte iminente, pode ser tratado com anti-hipertensivos por via oral, na própria sala de urgência.

As UH ou EH secundárias a agentes químicos ou drogas podem ocorrer em indivíduos predispostos, hipertensos crônicos ou resistentes. As situações mais críticas ocorrem em pacientes com LOA preexistentes. Na maioria das vezes, as UH ou EH podem ser revertidas com a suspensão da substância química ou da droga lícita/ilícita, mas, em alguns casos, podem persistir quadros residuais de hipertensão ou complicações irreversíveis em órgãos-alvo.¹

Sob o ponto de vista fisiopatológico, as drogas lícitas e os medicamentos desencadeiam UH ou EH por promoverem retenção de sal e água e aumento da resistência vascular em níveis renal e periférico.⁴ Nas EH por drogas ilícitas, ocorre, adicionalmente, uma importante estimulação simpática, com risco de morte, apesar de nem todas drogas causarem hiperatividade simpática e aumento da PA, como o ópio. Em todos os casos, a suspensão da droga é a conduta mais apropriada, mas, na impossibilidade, deve-se reduzir gradativamente a droga lícita/ilícita, ou usá-la em dias alternados, e instituir imediatamente a terapêutica anti-hipertensiva parenteral.

PANORAMA GLOBAL E NACIONAL SOBRE CONSUMO DE DROGAS NOVAS E TRADICIONAIS

O consumo de substâncias psicoativas ilícitas tornou-se um problema de saúde pública, tanto pela magnitude quanto pela expansão do seu uso. Segundo o "Relatório Mundial sobre Drogas", recentemente divulgado pelo "Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime" (UNODC - 26 de junho de 2014), a prevalência do consumo de drogas no mundo permanece em níveis elevados, porém estável, mas com aumento alarmante das novas drogas psicoativas (NSP).⁵

Cerca de 243 milhões de pessoas, ou 5% da população global, entre 15 e 64 anos, usaram drogas ilícitas em 2012. Já as drogas problemáticas foram consumidas por 27 milhões, cerca de 0,6% da população adulta mundial (1 em cada 200 pessoas), e responsáveis por 200 mil óbitos por ano.⁵

Nos Estados Unidos, segundo a *Substance Abuse and Mental Health Services Administration*, cerca de 23 milhões de indivíduos relataram uso de drogas ilícitas em 2010, com predomínio do uso não médico de medicamentos e da maconha. As principais causas de morte por overdose de drogas foram: suicídio, AIDS, acidentes e as de etiologia cardiovascular, entre as quais, IAM e AVE.⁶

As NSP são substâncias de uso indevido, nas formas pura ou preparada, não controladas pelas convenções internacionais de controle de entorpecentes, comercializadas como drogas lícitas ou *designer drugs*.⁵ Em nível global, o número de NSP aumentou de 166 no final de 2009 para 251 em meados de 2012. Pela primeira vez, o número de NSP excedeu o número total de substâncias sob controle internacional (234). Nos últimos anos, as NSP multiplicaram-se num ritmo quase infinito de novas formulações químicas. A grande velocidade de difusão ultrapassou os esforços internacionais de controle dessas drogas, representando uma grande ameaça à saúde pública.⁵

Segundo o Relatório UNODC de 2013, as seguintes NSP são usadas na América Latina: ketamina, drogas à base de plantas (*Salvia divinorum*), piperazinas, catinonas sintéticas, feniletilaminas e canabinoides sintéticos. As NSP, que não passaram por testes de segurança, podem ser muito mais perigosas em comparação às drogas tradicionais.⁷

No Brasil, as NSP são conhecidas nas ruas como *spice*, "miau-miau" e "sais de banho", induzindo os jovens a acreditar que se trata de uma "diversão" ou uma conduta de baixo risco. No Brasil, o consumo de drogas vem aumentando nos últimos anos, sendo o maior mercado de opiáceos da América do Sul, com cerca de 600 mil usuários (0,5% da população entre 12 e 65 anos).⁷ Segundo o Relatório UNODC de 2007, a proporção da população brasileira consumidora de cocaína aumentou de 0,4% em 2001 para 0,7% em 2005 (860 mil usuários de 5 a 64 anos), com grande consumo nas regiões Sul e Sudeste e

consumo moderado no Norte e Nordeste. De forma similar, o consumo da *Cannabis sativa*, a popular maconha, aumentou de 1% em 2001 para 2,6% em 2005, sendo o Brasil responsável por 3% das apreensões mundiais dessa droga.⁷

Essa prática atinge especialmente os jovens, vítimas de um negócio que movimenta 3 a 5% do Produto Interno Bruto (PIB) mundial. No Brasil, os custos econômicos e sociais do consumo de drogas nunca foram avaliados com clareza, mas estima-se que atingem 10% do PIB, com grande impacto sobre o Sistema Único de Saúde (SUS), responsável pelo tratamento e resgate social do usuário.

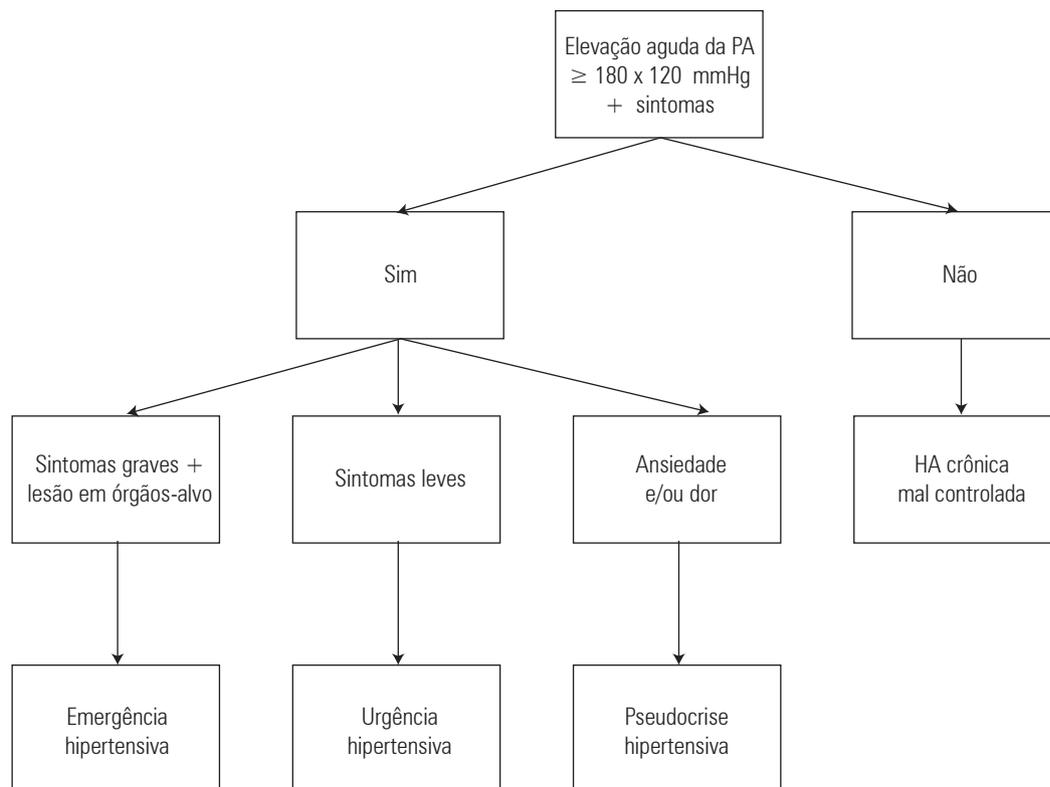
DROGAS ILÍCITAS ASSOCIADAS À HIPERTENSÃO

Na abordagem da hipertensão secundária por uso de drogas ilícitas, o primeiro procedimento é quanto ao rigor técnico da medida da PA. Em seguida, é importante estabelecer, com segurança, o diagnóstico diferencial entre as principais modalidades de elevação da PA: EH, UH ou pseudocrise hipertensiva (Figura 1).

A abordagem desses pacientes exige a aplicação dos fundamentos da boa prática clínica, ou seja: história clínica objetiva, acurácia diagnóstica e terapêutica equilibrada, considerando-se sempre a idade do paciente. A anamnese deve ser cuidadosa e objetiva, procurando-se obter o maior número de informações quanto ao tipo da droga ilícita utilizada, tempo de uso, via de administração, horário e quantidade da última dose.⁸ Deve-se assinalar que adolescentes e jovens adultos, em geral, negam o uso de drogas ilícitas, mas a concomitância de quadros psicológicos depressivos ou de agitação psicomotora pode oferecer pistas importantes para o diagnóstico. É importante determinar a duração da hipertensão, a história da crise atual, a terapêutica habitual e a presença de LOA, para evitar tratar "o valor da PA" ao invés do paciente.⁸ O grau de acometimento do órgão-alvo é o que determina a rapidez da redução da PA, para evitar complicações como IAM, AVE e mesmo a morte.⁹

Os picos hipertensivos causados pela intensa ação simpaticomimética de drogas ilícitas são as principais causas da maioria dos AVEs hemorrágicos.² Considerando-se que a HA não controlada é um fator de risco de AVE *per se*, o uso repetido de uma droga ilícita com ação simpaticomimética, além de elevar ainda mais a PA, promove um risco adicional de AVE não só em hipertensos crônicos, mas também em normotensos.

O uso de drogas ilícitas pode ser o fator predisponente mais comum de AVE em pacientes com menos de 35 anos de idade. Um estudo revelou que tóxico-dependentes com idade entre 15 e 44 anos apresentaram risco 6,5 vezes maior de AVE em relação aos não usuários.¹⁰ Em outro estudo, em pacientes com AVE isquêmico agudo (n = 422), na faixa de 15 a 44 anos, observou-se que 12,1% eram usuários recentes e 4,7% abusavam de drogas, a provável causa do AVE.¹¹ O consumo de bebida



HA: hipertensão arterial
Fonte: Adaptado de Marik, Varon.⁴

Figura 1. Diagnóstico diferencial das modalidades de elevação da pressão arterial.

alcoólica em doses superiores a 30 mL de etanol em homens e 15 mL em mulheres mostrou associação com estimulação simpática, elevação da PA, AVE e risco 60% maior de dependência de droga.¹² As consequências do uso/abuso de álcool, uma droga lícita, não são objeto da presente revisão.

As principais drogas ilícitas associadas à hipertensão são: cocaína, *Cannabis sativa* (maconha), anfetaminas e seus derivados, como o *ecstasy* (MDMA).

COCAÍNA

A cocaína, um dos mais potentes produtos causadores de dependência química, pode se apresentar sob duas formas: o cloridrato, utilizado sob a forma de pó, hidrossolúvel, e a cocaína-alcaloide, uma base lipossolúvel. Os efeitos mais frequentes da cocaína são: anestesia local, vasoconstricção cerebral e estimulação dos sistemas nervosos simpático e central.² Em nível cerebral, o principal efeito da cocaína é o bloqueio da recaptção de neurotransmissores (dopamina, noradrenalina, serotonina e acetilcolina), com acúmulo dessas substâncias nas terminações nervosas pré-sinápticas e, conseqüentemente, maior disponibilidade para estimular os nervos simpáticos.² A cocaína pode ser usada por três vias:

- i) inalatória, intranasal, sob a forma de sal, o cloridrato de cocaína, pó ou farinha solúvel em água, que pode ser aspirada;
- ii) endovenosa, dissolvida em água;
- iii) fumada em cachimbos sob a forma de uma base, transformada em pedra, o *crack*, pouco solúvel em água, que volatiliza quando aquecida; ou fumada sob a forma também de base, a merla (melado, mel ou mela), produto sem refino, preparado de maneira mais grosseira do que o *crack* e muito contaminada com substâncias utilizadas na sua extração.²

Os principais efeitos da cocaína no sistema nervoso central são: sensação de euforia, excitação e bem-estar, aumento da vigília, desinibição e aceleração das funções cognitivas.¹³ Os efeitos psíquicos são acompanhados por taquicardia, aumento da temperatura corpórea, aumento da frequência respiratória, sudorese, tremores leves de extremidades, espasmos musculares, tiques e midríase. Tais ciclos de recompensa, de curta duração (30 a 60 minutos), causam vício, dependência e busca de novas drogas. Crises adrenérgicas podem ocorrer até 120 minutos após o uso e causar hipertensão, taquicardia, hipertermia, agitação e convulsões. A toxicidade aguda causada pela cocaína requer reversão imediata das complicações cardiovasculares e neurológicas.¹⁴

HIPERTENSÃO INDUZIDA POR COCAÍNA COMO CAUSA DE COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES, RENAIIS E NEUROLÓGICAS

A cocaína é um poderoso agente simpaticomimético capaz de causar elevações agudas da PA, tendo como principal mecanismo o bloqueio da recaptação periférica da norepinefrina e a estimulação simpaticomimética direta.¹⁵ Face ao amplo consumo da cocaína nas últimas décadas, é importante considerar essa droga como causa de complicações cardiovasculares em pacientes com EH e suspeita de IAM, AVE, ou arritmia cardíaca grave, atendidos em unidades de emergência. Apesar de a cocaína não ser considerada causa de hipertensão crônica, o uso dessa droga por qualquer das vias anteriormente citadas pode causar hipertensão aguda em normotensos ou desenvolver quadros de hipertensão resistente em hipertensos crônicos.

Crises hipertensivas acompanhadas de sinais de atividade simpaticomimética, como palpitações, rubor facial intenso, sudorese e hiperventilação, podem representar um episódio agudo por uso da cocaína e serem confundida com as crises adrenérgicas do feocromocitoma. Em pacientes renais crônicos, a cocaína pode causar fibrose da camada íntima dos capilares renais, vasoconstrição, exacerbação da PA e rápida progressão para doença renal terminal.¹⁶

Em hipertensos, o uso de cocaína está associado à LOA, habitualmente não observada na população geral de usuários, mas tipicamente mais frequente em crises hipertensivas agudas. Secemsky et al. relataram uma série de casos, com aumentos extremos da PA após uso de cocaína, acompanhados de incidência maior de EH e casos cardiovasculares em hipertensos crônicos.¹⁷ O uso de cocaína causou um aumento médio na pressão arterial sistólica (PAS)/pressão arterial diastólica (PAD), respectivamente, de 74 e 30 mmHg, sendo que 80% dos pacientes apresentaram PAD de 110 mmHg. Essas elevações dramáticas da PA ocorreram apesar de a maioria dos pacientes estarem em tratamento anti-hipertensivo e com PA controlada. Todos tinham fumado cocaína sob a forma de *crack*, considerada a provável causa da elevação intensa e aguda da PA.¹⁷ Diferentemente das outras vias de administração da cocaína, a ação do *crack* tem início segundos após a inalação, com efeito-pico de 1 a 3 minutos.

Nos Estados Unidos, a cocaína é uma causa frequente de dor no peito em adultos jovens atendidos em serviços de emergência e de 25% dos IAM em pacientes com menos de 45 anos.¹⁸ O risco adicional de usuários de cocaína com dor torácica apresentarem IAM é de aproximadamente 6%. A apresentação clínica habitual é a de uma síndrome coronária aguda em indivíduo jovem, com ou sem hipertensão, habitualmente sem fatores de risco para cardiopatia isquêmica. O mecanismo é relacionado à estimulação alfa-adrenérgica induzida pelo bloqueio de recaptação da norepinefrina, ao aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio secundário ao aumento da PA, à taquicardia e à vasoconstrição

periférica, em vigência ou não de crise ou EH.¹⁸ O mecanismo de vasoconstrição coronária foi demonstrado por angiografia coronária. A administração intranasal da droga, comparada à EV, inibiria a função barorreceptora, com liberação adrenérgica mais intensa e maiores elevações da PA.¹⁵ Adicionalmente, a cocaína promove agregação plaquetária, formação de trombo *in situ* e acelera a aterosclerose.¹⁹

A HA crônica não controlada e a hipertensão causada pelo uso repetido da cocaína em normotensos são importantes fatores de risco para AVE. Os picos e as EH são os principais mecanismos da maioria de AVE hemorrágicos e hemorragias subaracnoides em usuários de cocaína, com ou sem má-formação vascular subjacente.² Os outros mecanismos apontados são: vasoespasmos, aumento da agregação plaquetária, vasculite cerebral, aterosclerose acelerada e embolia de causa cardíaca.¹³

Enquanto na população geral os AVEs isquêmicos predominam em relação aos hemorrágicos, em usuários de cocaína os AVE hemorrágicos são desproporcionalmente mais frequentes.¹³ Portadores de má-formações arteriovenosas, aneurismas cerebrais ou de áreas isquêmicas antigas que facilitam a formação de aneurismas são mais suscetíveis a hemorragias cerebrais causadas pelos efeitos simpaticomiméticos agudos da cocaína, principalmente pelo aumento da PA sistólica.¹³ Efetivamente, pacientes com AVE usuários de cocaína apresentaram à admissão níveis muito mais elevados de PA, comparados aos AVEs de não usuários. No seguimento a curto prazo, ocorreu pior resultado funcional de AVE hemorrágico em usuários em comparação ao AVE de não usuários.²⁰

Com o aumento do consumo da cocaína na década de 1980, foram relatados inúmeros casos de hemorragia subaracnoide e AVE hemorrágico com significativa prevalência em jovens. Um estudo revelou que 27% dos adolescentes e adultos jovens atendidos em serviços de emergência com AVE agudo eram usuários de cocaína.²¹ Artigo de revisão revelou que a idade média dos pacientes com AVE relacionado ao uso de cocaína foi de 32,5 anos.²²

As hemorragias intracerebrais em usuários de cocaína podem ocorrer em todos locais do cérebro (gânglios basais, tálamo lobar, tronco cerebral) e diferentes locais do cerebelo. Foi sugerido que a localização do AVE hemorrágico no tálamo lobar¹⁰ ou predominantemente nos gânglios basais²⁰ em usuários da droga pode depender das diferenças de prevalência da hipertensão subjacente em diferentes populações.²⁰

MACONHA (*CANNABIS SATIVA*)

A maconha é a droga ilícita mais usada no mundo e também muito difundida no Brasil. Os brotos femininos da cânhamo (*Cannabis sativa*) da planta secretam uma resina espessa que contém mais de 60 canabinoides, sendo o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) o

mais potente. O mecanismo de ação do THC ainda não é totalmente conhecido. A forma mais utilizada no Brasil é a maconha ou “fumo”, em combinação de brotos, folhas, caules e sementes do cânhamo, fumados em cigarros de fabricação caseira (“baseados”). A concentração de THC nos brotos varia de 0,5 a 8%.²³

Já o haxixe é uma resina coletada das folhas e brotos, com teor de THC 30% maior. Ambas as substâncias geralmente são fumadas, mas podem ser ingeridas. O efeito da maconha tem início logo após ser fumada, com duração de 2 a 5 horas, com prejuízo das habilidades motoras por até 12 horas. Os efeitos psíquicos incluem sensação de euforia, diminuição da ansiedade, alterações da percepção temporal e espacial, hipersensibilidade sensorial (cores, sons, textura, paladar), hiperemia conjuntival, midríase, boca seca, tremores das mãos, alterações da coordenação motora, memória e redução da força muscular. Em relação ao sistema cardiovascular, pode ocorrer taquicardia e HA e, em altas doses, hipotensão ortostática.²³ O uso da maconha pode causar aumento do consumo de oxigênio, com características semelhantes às provocadas pelo estresse, e, assim, complicar condições preexistentes, como hipertensão, doença cerebrovascular e aterosclerose coronariana. Vários relatos associaram o consumo da maconha a arritmias cardíacas, insuficiência coronária e síndromes coronárias agudas.^{24,25} No entanto, a presença de pacientes com intoxicação por maconha em serviços de emergência não é frequente.²⁶

ANFETAMINAS

As anfetaminas constituem um grupo de medicamentos com semelhança química e com alguns neurotransmissores naturais, como adrenalina e dopamina, muito prescritos no Brasil para redução do peso. O abuso generalizado dessas substâncias começou durante a Segunda Guerra Mundial, para combater a fadiga e melhorar o moral dos soldados. Na década de 1950, houve um aumento na prescrição legal de anfetaminas nos Estados Unidos, com redução na década de 1970 e novo aumento nas décadas de 1980 e 1990. A partir de 2000, estima-se que, no mundo, 35 milhões de pessoas abusaram das anfetaminas e 15 milhões, da cocaína.²⁷ Até os anos recentes, o Brasil ocupou uma posição de liderança no consumo mundial de anfetaminas, pela facilidade e baixo custo da síntese de metanfetaminas, mesmo em laboratórios amadores. Em outubro de 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 52, decidiu banir os inibidores de apetite à base de anfetaminas e manter a sibutramina, com restrições. Foi proibida a comercialização de anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros.²⁸ Entretanto, em setembro de 2014, o Senado aprovou o Projeto de Decreto Legislativo (PDS) nº 52/2014, sustentando a RDC nº 52 de 2011 da ANVISA e liberando novamente a venda desses inibidores de apetite. Somente

após novos registros junto à ANVISA, tais fármacos poderão ser comercializados.

As anfetaminas típicas (dextroanfetamina, metanfetamina e metilfenidato) e as drogas anfetaminérgicas (anfepramona, femproporex e dietilpropiona) aumentam a liberação de neurotransmissores (dopamina, noradrenalina, serotonina) das terminações nervosas. Dependendo do fármaco e da dosagem, a meia-vida pode variar de 10 a 30 horas. As anfetaminas causam sensação de euforia, aumento da disposição, da produtividade e do estado de vigília, inibem o apetite, aumentam a libido e geram forte dependência e tolerância em usuários crônicos.²⁹ Podem ainda causar perda de memória, confusão, muitos sintomas psiquiátricos, insuficiências renal, hepática e respiratória, além de hiperatividade simpática, responsável por miocardiopatias, IAM e AVE.^{29,30} Até 75% dos pacientes com AVE relacionados à metanfetamina apresentam aumento significativo da PA à admissão em serviços de urgência.³¹ Podem agravar a doença cardíaca hipertensiva por meio de toxicidade miocárdica direta, fibrose intersticial e hipertrofia miocárdica.³²

Seus usuários têm risco quase quatro vezes maior de AVE isquêmico, hemorrágico ou hemorragia subaracnoide, comparados aos não usuários, além de maior incapacidade e mortalidade.³⁰ Um estudo mostrou taxa desproporcional de AVE hemorrágico em consumidores de anfetaminas, com risco duas vezes maior em relação aos usuários de cocaína (*Odds Ratio* - OR: 4,95 versus 2,33).³⁰

DERIVADOS DAS ANFETAMINAS: ECSTASY OU MDMA

Ecstasy é uma anfetamina sintética com propriedades estimulantes, usada sob a forma de pílulas, por jovens adultos. Na década de 1980, a partir das anfetaminas, foram sintetizadas novas substâncias, denominadas metanfetaminas ou *designer drugs* (drogas “desenhadas”, modificadas). O *ecstasy*, ou a 2,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA), foi o mais conhecido, sendo o seu consumo massificado em *raves* e shows musicais. É habitualmente consumido em tabletes ou cápsulas, contendo cerca de 120 mg da substância, cujos efeitos duram aproximadamente de 4 a 6 horas.³³

A intoxicação aguda decorre dos efeitos da substância sobre os sistemas adrenérgico e serotoninérgico e inclui agitação, ansiedade, insônia, xerostomia, midríase e hipertensão. Apesar de a toxicidade do *ecstasy* ser considerada baixa, os mecanismos fisiopatológicos que a originam são desconhecidos.²⁴ Algumas mortes têm sido relatadas a partir do consumo de doses aparentemente pequenas. As principais complicações são *delirium*, nistagmo, crises ou emergências hipertensivas, precordialgia, arritmias cardíacas, hepatites tóxicas, hipertermia, convulsões, rabdomiólise e coma. Sintomas psicóticos agudos e intensa ansiedade podem ocorrer em indivíduos predispostos.

O tratamento para a intoxicação é sintomático, associado a medidas de suporte e manutenção das funções vitais, oxigênio nasal e hidratação.³⁴

ALUCINÓGENOS: DIETILAMINA DO ÁCIDO LISÉRGICO

Os alucinógenos são substâncias naturais ou sintéticas que induzem alterações sensoriais e perceptivas, como alucinações e ilusões, além de perda do contato com a realidade e delírios, sem estimulação ou depressão do sistema nervoso central.³⁴ O alucinógeno sintético mais conhecido é a dietilamina do ácido lisérgico (LSD). Outros alucinógenos são a psilocibina (extraída de alguns cogumelos), a dimetiltriptilina, a mescalina e a ayahuasca. O início de ação ocorre em cerca de 60 minutos, atinge o auge em 2 a 4 horas, com duração média de 8 a 12 horas. Os efeitos dependem da sensibilidade individual, do estado psíquico e das condições ambientais durante o uso da droga, resultando em experiências agradáveis ou desagradáveis. Os sinais físicos são restritos, como leve taquicardia e midríase. Em doses elevadas, podem ocorrer sintomas psicóticos, ansiosos e depressivos intensos, acompanhados de efeitos simpaticomiméticos.³⁴

O tratamento das intoxicações por alucinógenos inclui medidas de suporte, tranquilização verbal, observação, uso de benzodiazepínicos, antipsicóticos e tratamento das crises adrenérgicas, em casos graves.³⁴

PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO DAS EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

O tratamento das EH deve ser realizado de acordo com o órgão-alvo envolvido. Exige cuidados de uma Unidade de Terapia Intensiva devido às condições hemodinâmicas e neurológicas instáveis e risco de morte iminente. Na maioria dos casos, são administrados fármacos por via EV, com a finalidade de estabilizar as condições hemodinâmicas. O uso de anti-hipertensivos orais deve ser iniciado juntamente com os de uso parenteral para facilitar a sua posterior retirada e obter melhor controle da PA.³⁵

De uma forma geral, a redução da PA deve ser feita de forma rápida e gradual (de minutos a algumas horas) para valores até 25% inferiores aos níveis iniciais da PA média ou, de forma prática, a PAD deve ser reduzida para 100 a 110 mmHg. Após esses níveis terem sido alcançados, reduções posteriores podem ser realizadas mais lentamente, até se atingirem os níveis normais em um prazo maior. Nos casos de AVE, ocorre redução espontânea da PA ao longo do tempo, e a prática de "normalizar" a PA após um AVE agudo é potencialmente perigosa, pois pode prejudicar a autorregulação cerebral e causar prejuízos isquêmicos adicionais. A elevação da PA na fase aguda de um AVE é uma resposta fisiológica protetora para manter a pressão de perfusão cerebral no território vascular afetado. De forma

similar, quedas pressóricas excessivas podem precipitar isquemia renal ou coronária.⁴

Situações como IAM e AVE são objeto de abordagens específicas, onde o controle da PA é parte integrante de um conjunto de medidas terapêuticas. No contexto das EH, reconhecer a droga ilícita envolvida e os seus mecanismos de ação pode significar a diferença entre a vida e a morte — esta capaz de ocorrer em poucos minutos ou horas. Na presente revisão, são abordados alguns aspectos terapêuticos relacionados às principais drogas ilícitas: cocaína e anfetaminas.

A Tabela 1 mostra as metas da PA a serem atingidas na abordagem das EH cardiovasculares e neurológicas. Na Tabela 2, são apresentados os principais medicamentos utilizados por via parenteral para o tratamento de EH (doses, início e duração da ação, efeitos adversos), recomendados pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.¹

TRATAMENTO DE CRISES ADRENÉRGICAS INDUZIDAS POR DROGAS ILÍCITAS

A meia-vida da cocaína é relativamente curta, cerca de uma hora, com possibilidade de serem tomadas medidas conservadoras em situações de menor gravidade. Em casos de EH com complicações cerebrais ou cardíacas, intervenções farmacológicas parenterais devem ser instituídas de imediato. Situações clínicas com vasoconstrição coronária podem ser revertidas com nitroglicerina sob infusão EV, fármaco não indicado para reduzir a PA.³⁵

As EH induzidas pela cocaína e anfetaminas são caracterizadas por estimulação excessiva do sistema nervoso simpático. Nessas situações, os betabloqueadores puros, de primeira e segunda geração (sem ação alfa-adrenérgica concomitante),

Tabela 1. Emergências hipertensivas: metas da pressão arterial em situações especiais.

Emergência cardiovascular	Meta da pressão arterial
ICC, IAM	20 a 25% da PAM ou PAD = 100 mmHg
Dissecção aórtica tolerado	PAS = 120 a 100 mmHg, se for tolerado
Crise adrenérgica	PAS = 120 a 100 mmHg, se for tolerado
Hipertensão maligna acelerada	20 a 25% da PAM ou PAD = 110 a 100 mmHg
Emergência Neurológica	
Encefalopatia hipertensiva	20 a 25% da PAM ou PAD = 110 a 100 mmHg
Hemorragia cerebral	20 a 25% da PAM ou PAD = 110 a 100 mmHg
Hemorragia subaracnoide	20 a 25% da PAM
AVE isquêmico	PAS = 185 mmHg; PAD = 110 mmHg

ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IAM: infarto agudo do miocárdio; PAM: pressão arterial média; AVE: acidente vascular encefálico; PAD: pressão arterial diastólica.
Fonte: Martín et al.²⁵

Tabela 2. Medicamentos utilizados por via parenteral para o tratamento das emergências hipertensivas.

Medicamentos	Dose	Início	Duração	Efeitos adversos e precauções
Nitroprussiato de sódio (vasodilatador arterial e venoso)	0,25 – 10 µg/kg/min	Imediato	1 – 2 min	Náuseas, vômitos, intoxicação por cianeto, hipotensão grave; cuidado na insuficiência renal e hepática e na pressão intracraniana alta. Hipotensão grave
Nitroglicerina (vasodilatador arterial e venoso)	5 – 100 µg/min. Início: 5 µg/min, com aumentos de 5 µg a cada 3 – 5 min, até o efeito desejado	2 – 5 min	3 – 5 min	Cefaleia, taquicardia reflexa, taquifilaxia, flushing, meta-hemoglobinemia
Hidralazina (vasodilatador de ação direta)	10 – 20 mg EV ou 10 – 40 IM de 6/6 h	10 – 30 min	3 – 12 h	Taquicardia, cefaleia, vômitos, piora da angina e do infarto. Cuidado com pressão intracraniana elevada
Metoprolol (bloqueador beta-adrenérgico seletivo)	5 mg EV (Repetir de 10 em 10 min se necessário até 20 mg)	5 – 10 min	3 – 4 h	Bradycardia, bloqueio atrioventricular avançado. Insuficiência cardíaca, broncoespasmo
Esmolol (bloqueador beta-adrenérgico seletivo de ação ultrarrápida)	Ataque: 500 µg/kg. Infusão intermitente: 25 – 50 µg/kg/min. Aumentar 25 µg/kg/min a cada 10 – 20 min até máximo: 300 µg/kg/min	1 – 2 min	1 – 20 min	Náuseas, vômitos, bloqueio atrioventricular de 1º grau, espasmo brônquico, hipotensão
Fentolamina (bloqueador beta-adrenérgico)	Infusão contínua: 1 – 5 mg até máximo: 15 mg	1 – 2 min	3 – 5 min	Taquicardia reflexa, flushing, tontura, náuseas, vômitos
Enaprilato	1,25 – 5 mg EV de 6/6 h	15 – 60 min	6 – 24 h	Hipotensão e piora da função renal na estenose bilateral da artéria renal
Furosemide	20 – 60 mg (repetir após 30 min)	2 – 5 min	30 – 60 min	Hipocalemia

EV: terapêutica endovenosa; IM: intramuscular.

Fonte: modificado de VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.¹

devem ser evitados devido ao risco de elevação paradoxal da PA, maior vasoconstrição coronária, dificuldades no controle do ritmo cardíaco e aumento da mortalidade. Caso seja necessário utilizar betabloqueadores para controle da PA, estes devem ser adicionados somente após o paciente estar alfa-bloqueado, por exemplo, com fentolamina.³⁶

No tratamento específico das crises adrenérgicas induzidas pela cocaína ou anfetaminas, podem ser utilizados alguns fármacos seguros, com melhor controle da PA, como nicardipina, labetalol, fenoldopam e clevidipina, ainda não disponíveis no Brasil.^{18,37,38} Curiosamente, embora o labetalol seja tradicionalmente considerado o agente ideal para reduções rápidas da PA em função do duplo antagonismo alfa e beta-adrenérgico, estudos experimentais não justificam o seu uso nesse cenário clínico.³⁹ Nifedipina, nitroglicerina e hidralazina não são fármacos recomendados para tratamento de EH. A nifedipina sublingual, potencialmente perigosa pelas quedas excessivas da PA, é contraindicada em qualquer situação de UH ou EH.⁴

Em casos de EH por toxicidade intensa por abuso de cocaína ou anfetaminas e derivados, as drogas preferidas são diazepam, fentolamina e nitroprussiato de sódio (NPS).⁴⁰ Em relação aos fármacos de uso parenteral disponíveis no Brasil (NPS, betabloqueadores, hidralazina e enaprilato), o NPS é o fármaco mais recomendado desse grupo, com as restrições intrínsecas às condições clínicas específicas do paciente (Tabela 2). A fentolamina,

o verapamil e o diltiazem, associados a benzodiazepínicos, são boas alternativas terapêuticas. A clonidina é outra droga alternativa, com algumas restrições, pois o risco de sedação pode mascarar o diagnóstico das complicações cerebrais decorrentes da hipertensão.⁴

A presente revisão permitiu observar a necessidade da realização de estudos epidemiológicos e avaliações sistemáticas da ação de cada droga ilícita no sistema cardiovascular e o seu impacto em populações amostrais mais abrangentes.

REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
- Esse K, Fossati-Bellani M, Traylor A, Martin-Shild S. Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. Brain Behav. 2011;1(1):44-54.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-52.
- Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. Chest. 2007;131(6):1949-62.
- United Nation Office on Drugs and Crime [Internet]. World Drug Report 2014 [cited 2014 Jun 30]. Available from: <http://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2014/06/26-world-drug-report-2014.html>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Vol I. Summary of national findings (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, NSDUH Series H 41, HHS Publication No. SMA 11 4658), Rockville, MD: SAMHSA; 2011.

7. United Nation Office on Drugs and Crime [Internet]. World Drug Report 2013 [cited 2014 Jun 30]. Available from: <http://www.unodc.org/pt/pt/frontpage/2013/06/26-world-drug-report-notes-stability-in-use-of-traditional-drugs-and-points-to-alarming-rise-in-new-psychoactive-substances.html>
8. Scala LC. Crise hipertensiva: definição, classificação e epidemiologia. In: Passarelli Jr O, Póvoa R, Vilela-Martin JF, Colombo FM. Emergências hipertensivas na prática clínica. São Paulo: Segmento Farma; 2009. p. 1-8.
9. Vidt DG. Current concepts in treatment of hypertensive emergencies. *Am Heart J*. 1986;111(1):220-5.
10. Kaku DA, Lowenstein DH. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Intern Med*. 1990;113(11):821-7.
11. Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology*. 1998;50(6):1688-93.
12. MacMahon S. Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension*. 1987;9(2):11-21.
13. Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J*. 2007;83(980):389-94.
14. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med*. 1990;88(4):325-31.
15. Tuncef M, Wang Z, Arbique D, et al. Mechanism of the blood pressure-raising effect of cocaine in humans. *Circulation*. 2002;105(9):1054-9.
16. Levine SR, Brust JCM, Futrell N, et al. Cerebrovascular complications of the use of the "crack" form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med*. 1990;323(11):699-704.
17. Secemsky E, Lange D, Waters DD, Goldschlager NF, Hsue PY. Hemodynamic and arrhythmogenic effects of cocaine in hypertensive individuals. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(10):744-9.
18. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2001;103(4):502-6.
19. Hollander JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1267-72.
20. Martin-Schild S, Albright KC, Misra V, et al. Intravenous tissue plasminogen activator in patients with cocaine-associated acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(11):3635-7.
21. Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med*. 1986;315(23):1495-500.
22. Klonoff DC, Andrews BT, Obana WG. Stroke associated with cocaine use. *Arch Neurol*. 1989;46(9):989-93.
23. Organização Mundial da Saúde. Neurociências: consumo e dependência de substâncias psicoativas [cited 2014 Jun 30]. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience_P.pdf
24. Basnet S, Mander G, Nicolas R. Coronary vasospasm in an adolescent resulting from marijuana use. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(4):543-5.
25. Bailly C, Merceron O, Hammoudi N, Dorent R, Michel PL. Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *Int J Cardiol*. 2010;143(1):e4-6.
26. Dwivedi S, Kumar V, Aggarwal A. Cannabis smoking and acute coronary syndrome: two illustrative cases. *Int J Cardiol*. 2008;128(2):e54-7.
27. Kocabay G, Yildiz M, Duran NE, Ozkan M. Acute inferior myocardial infarction due to cannabis smoking in a young man. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10(9):669-70.
28. Albertson TE, Kenyon NJ, Morrissey B. Amphetamines and derivatives. In: Shannon M, Borron SW, Burns M, editors. *Haddad and Winchester's Clinical Management of poisoning and drug overdose*. 4th edition. Philadelphia Elsevier Saunders; 2007.
29. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. ANVISA proíbe emagrecedores à base de anfetaminas e amplia controle da sibutramina [cited 2014 Jun 30]. Available from: <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/10/anvisa-decide-banir-emagrecedores-a-base-de-anfetaminas-mas-libera-sibutramina>
30. Freye E, Levy JV. Pharmacology and abuse of cocaine, amphetamines, ecstasy and related designer drugs: a comprehensive review on their mode of action, treatment of abuse and intoxication. London: New York: Springer Science; 2009.
31. Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(4):495-502.
32. Perez JA Jr, Arsura EL, Strategos S. Methamphetamine-related stroke: four cases. *J Emerg Med*. 1999;17(3):469-71.
33. Ito H, Yeo KK, Wijetunga M, Seto TB, Tay K, Schatz J. A comparison of echocardiographic findings in young adults with cardiomyopathy: with and without a history of methamphetamine abuse. *Clin Cardiol*. 2009;32(6):e18-22.
34. Strote J, Lee JE, Wechsler H. Increasing MDMA use among college students: results of a national survey. *J Adolesc Health*. 2002;30(1):64-72.
35. Martin JF, Loureiro AA, Cipullo JP. Crise hipertensiva: atualização clínico-terapêutica. *Arq Ciênc Saúde*. 2004;11(4):253-61.
36. Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997;40(1):65-76.
37. Kenyon KW. Clevidipine: an ultra short-acting calcium channel antagonist for acute hypertension. *Ann Pharmacother*. 2009;43(7):1258-65.
38. Hollander JE, Carter WA, Hoffman RS. Use of phentolamine for cocaine-induced myocardial ischemia. *N Engl J Med*. 1992;327(5):361.
39. Gay GR, Loper KA. The use of labetalol in the management of cocaine crisis. *Ann Emerg Med*. 1988;17(3):282-3.
40. Barton JR. Hypertension in pregnancy. *Ann Emerg Med*. 2008;51(3 Suppl):S16-7.

Hipertensão acelerada-maligna

Malignant hypertension

Luiz Aparecido Bortolotto¹

RESUMO

A hipertensão maligna é uma síndrome constituída por hipertensão arterial grave, retinopatia com papiledema, com ou sem insuficiência renal, necrose fibrinoide de arteríolas renais e que pode apresentar evolução clínica rapidamente progressiva e fatal. Ocorrem lesões vasculares que consistem predominantemente de proliferação miointimal e necrose fibrinoide arteriolar, as quais podem se desenvolver agudamente e comprometer o lúmen dos pequenos vasos. O prognóstico da hipertensão maligna é quase sempre fatal se esta não for reconhecida ou não tratada adequadamente, com uma mortalidade de cerca de 80% em 2 anos, principalmente em decorrência de insuficiência cardíaca e insuficiência renal terminal.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão maligna; insuficiência renal; hipertensão.

ABSTRACT

Malignant hypertension is a syndrome composed of severe hypertension, retinopathy with papilledema, with or without renal failure, renal arteriolar fibrinoid necrosis, and can provide rapidly progressive and fatal clinical outcome. Vascular lesions can occur, predominantly consisting of myointimal proliferation and arteriolar fibrinoid necrosis, which can develop sharply and compromise the lumen of the small vessels. The prognosis of malignant hypertension is almost always fatal if unrecognized and not properly treated, with a mortality rate of about 80% in 2 years, mainly due to heart failure and terminal renal failure.

KEYWORDS

Hypertension, malignant; renal insufficiency; hypertension.

CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A hipertensão maligna foi definida por Volhard and Fahr em 1914¹ como uma síndrome constituída por hipertensão arterial grave, retinopatia com papiledema, insuficiência renal, necrose fibrinoide de arteríolas renais e que apresentava uma evolução clínica rapidamente progressiva e fatal. Mais tarde, essa definição foi expandida, incluindo pacientes com grave elevação da pressão arterial acompanhada por papiledema e sem concomitante insuficiência renal.² Por sua vez, a hipertensão arterial grave com a presença de hemorragias e exsudatos retinianos e sem papiledema (grupo 3 da classificação de retinopatia hipertensiva de Keith-Wagener-Barker)³ foi rotulada de hipertensão acelerada, considerada uma fase de menor gravidade precedendo a fase de malignização. Atualmente, a distinção entre hipertensão maligna e acelerada não tem sido valorizada por vários motivos.⁴ Em primeiro lugar, a presença do papiledema, se não intenso, é mais difícil de ser definida ao exame fundoscópico do que as hemorragias e os exsudatos e, por isso, mais sujeita a interpretações pessoais dos observadores. Além disso, estudos subsequentes⁵

mostraram que a fisiopatogênese, os achados clínicos, o prognóstico e a abordagem terapêutica de hipertensão maligna e acelerada são semelhantes. Por isso, a hipertensão acelerada-maligna é considerada como uma síndrome caracterizada clinicamente por grave elevação da pressão arterial (geralmente com pressão arterial diastólica acima de 130 mmHg) associada a lesões vasculares e rápida deterioração de órgãos-alvo, manifestas por hemorragias retinianas, exsudatos, papiledema ao fundo de olho e pela presença de insuficiência cardíaca e de insuficiência renal na maioria dos pacientes.

O prognóstico da hipertensão maligna é quase sempre fatal se não reconhecida ou não tratada adequadamente, com uma mortalidade de cerca de 80% em 2 anos, principalmente em decorrência de insuficiência cardíaca e insuficiência renal terminal.^{3,6} Kincaid-Smith et al.³ verificaram uma mortalidade de 50% por insuficiência renal e cardíaca, 20% por acidente vascular cerebral e 20% por insuficiência renal isolada. Outras publicações têm demonstrado melhora do prognóstico com o tratamento anti-hipertensivo eficaz^{7,8} e, em uma das mais recentes,

Recebido em: 20/09/2014. Aprovado em: 05/10/2014.

¹Instituto do Coração (InCOR) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Luiz Aparecido Bortolotto – Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César – CEP: 05403-900 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: luiz.bortolotto@incor.usp.br

Lip et al.⁸ demonstraram uma melhora significativa da sobrevida conforme a década analisada, de tal forma que, antes de 1970, o tempo de sobrevida era de 39 meses e, entre 1980 e 1989, passou para 144 meses. Nessa publicação, as principais causas de morte foram insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca. Em uma análise inicial de nossa experiência com 85 pacientes portadores de hipertensão maligna entre 1984 e 1990, observamos uma sobrevida de 88% no primeiro ano e de 74% após 5 anos, sendo as principais causas de óbito insuficiência renal e acidente vascular cerebral.⁹

Quanto à etiologia, a hipertensão arterial essencial evolui mais frequentemente para hipertensão maligna, mas causas secundárias são mais prevalentes do que em pacientes com hipertensão benigna.¹⁰ As mais comuns são hipertensão renovascular, com uma prevalência de cerca de 25 a 33%, e doença parenquimatosa renal, mas outras causas têm sido documentadas, incluindo feocromocitoma, vasculite renal, uso de anticoncepcional oral e hiperaldosteronismo primário.

FISIOPATOLOGIA

As lesões vasculares da hipertensão acelerada-maligna consistem predominantemente de proliferação miointimal e necrose fibrinoide arteriolar, que podem se desenvolver agudamente e comprometer o lúmen dos pequenos vasos. Essas lesões são

encontradas em muitos órgãos, incluindo cérebro, pâncreas, coração, intestino, baço e, principalmente, os rins, onde são responsáveis pelo rápido desenvolvimento de insuficiência renal nesses pacientes. O ciclo de eventos pelo qual um paciente com hipertensão arterial benigna evolui para a fase maligna não está inteiramente entendido. Alguns autores acreditam que a extrema elevação da pressão arterial é o desencadeante do dano vascular,³ enquanto outros postulam uma interação com alterações hormonais.^{3,7}

Os principais mecanismos que podem estar envolvidos na fisiopatogenia da hipertensão maligna incluem também aqueles já descritos na Figura 1. Podemos observar que o aumento exagerado da pressão arterial poderia provocar um desequilíbrio dos mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo para os diferentes órgãos, principalmente para o rim. Nesse mecanismo de autorregulação, um aumento da pressão de perfusão se acompanha de vasoconstrição para manter a perfusão do órgão sem alterações. Um aumento significativo e mantido da pressão de perfusão provoca uma ruptura desse mecanismo de autorregulação e, em consequência, as arteríolas apresentam, alternadamente, áreas de intensa vasoconstrição e de vasodilatação (artérias em "salsicha"). Como resultante disso, as paredes vasculares das áreas dilatadas são submetidas, pela Lei de Laplace, a uma pressão muito elevada, provocando aumento

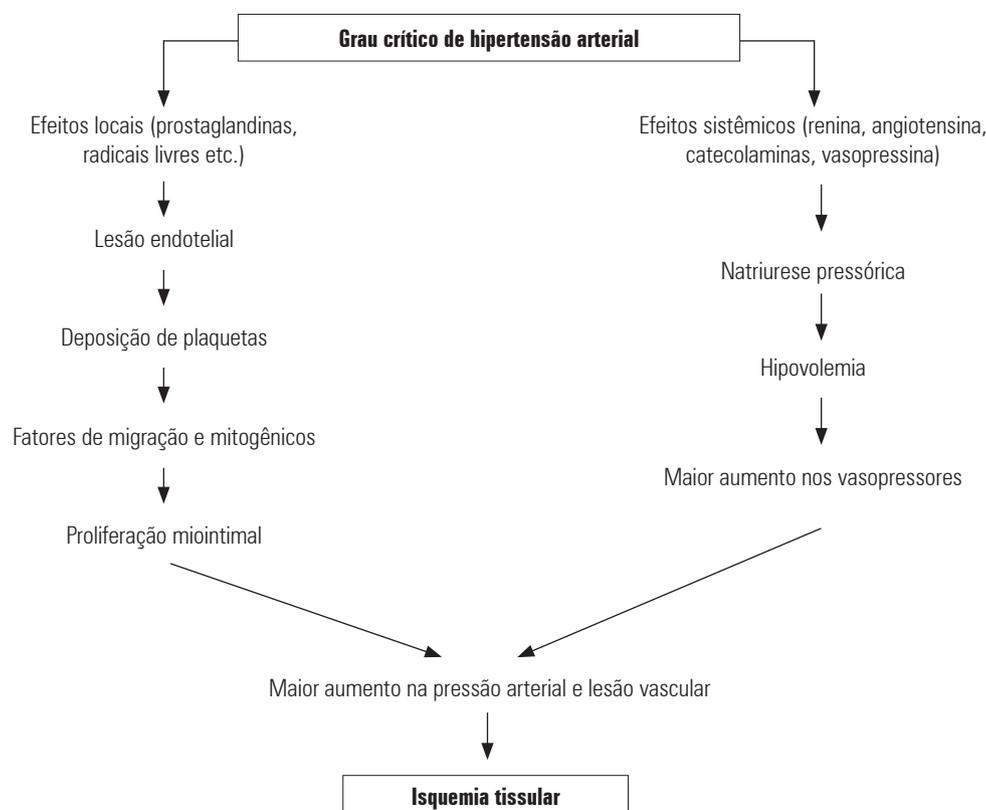


Figura 1. Fluxograma da isquemia tissular no hipertenso grave.

de permeabilidade e extravasamento dos componentes plasmáticos para a parede arteriolar, com conseqüente hipertrofia da parede vascular. Essa lesão foi anteriormente denominada de vasculose plasmática.¹⁰ A vasoconstrição intensa e a hipertrofia vascular levam à diminuição do fluxo sanguíneo, com comprometimento da nutrição da parede do vaso e conseqüente isquemia e necrose das células musculares lisas, que, associadas à fibrina, formada a partir do contato do fibrinogênio plasmático com componentes intracelulares, forma a lesão patológica característica da hipertensão maligna, que é a necrose fibrinoide arteriolar.⁷

A lesão endotelial, por sua vez, favorece a liberação de substâncias vasoconstritoras (endotelina, prostaciclina etc.) e de migração plaquetária, facilitando a agregação e a liberação de vasoconstritores e de fatores de crescimento, o que causaria proliferação celular subintimal e piora da vasoconstrição.⁷ Além disso, ocorre ativação do sistema de coagulação com formação de microtrombos intravasculares e conseqüente hemólise, o que caracteriza a anemia microangiopática hemolítica da hipertensão maligna. Esse conjunto de alterações, evidentemente, leva à obstrução parcial de pequenos vasos e à isquemia de diferentes órgãos, principalmente do rim, onde as alterações são mais evidentes, caracterizando histologicamente a nefrosclerose maligna,³ responsável pela destruição de néfrons e pela diminuição do parênquima renal funcional. Na outra vertente, existem evidências da participação de diferentes substâncias humorais vasoativas no desenvolvimento das lesões vasculares da hipertensão maligna. Essas substâncias podem aumentar diretamente a pressão arterial, assim como a permeabilidade da parede vascular, através da contração das células endoteliais. Dentre essas, a mais estudada é a angiotensina II, que parece ter participação fundamental na manutenção do círculo vicioso hipertensão – lesão vascular – isquemia renal – angiotensina II – lesão vascular – hipertensão, que só poderá ser quebrado com o controle adequado da pressão arterial.¹¹ Clinicamente, tanto na nossa experiência⁹ quanto na literatura em geral,⁴ têm-se demonstrado elevados níveis de aldosterona e de atividade de renina plasmática na maioria dos pacientes com hipertensão maligna (cerca de 75%). No entanto, a elevação da angiotensina II não é um elemento essencial para o aparecimento de hipertensão maligna, já que esta pode ocorrer na ausência de hiperatividade do sistema renina angiotensina aldosterona, como descrito em hipertensão doca-sal em ratos ou, embora raro, em hiperaldosteronismo primário em humanos. Nós relatamos dois casos de hiperaldosteronismo primário que evoluíram para hipertensão maligna e que apresentaram bom controle da pressão arterial após a ressecção cirúrgica do adenoma.¹² Em ambos os casos, a atividade de renina plasmática estava suprimida. Em outros

estudos,¹⁰ também se verificou hiperatividade do sistema nervoso simpático através da liberação maior de norepinefrina.

QUADRO CLÍNICO E ACHADOS LABORATORIAIS

Apesar de a maioria dos pacientes com hipertensão maligna ser sintomática, não é incomum ver pacientes, particularmente jovens afro-descendentes, assintomáticos, com insuficiência renal, disfunção cardíaca e função cerebral comprometida. Os sinais e sintomas mais comuns são descritos no Quadro 1.

A maioria reflete as lesões rapidamente progressivas dos órgãos-alvo da hipertensão. A cefaleia é o sintoma mais comum e costuma preceder o quadro clínico completo em até seis meses, sendo mais frequentemente occipital e mais intensa no período da manhã. Torna-se mais grave quando se instala o quadro de encefalopatia hipertensiva, sendo então acompanhada de náuseas, vômitos, confusão mental e até coma, que são causados pelo edema cerebral mais intenso. Outro sintoma muito frequente é o emagrecimento, acompanhado principalmente por redução significativa da massa muscular, em decorrência de déficit nutricional causado pela diminuição de fluxo sanguíneo gerada pela vasoconstrição arteriolar intensa. Em revisão de nossa experiência, envolvendo 137 pacientes (dados não publicados), os principais sintomas referidos pelos pacientes foram dispneia aos esforços (68%), cefaleia (46%), emagrecimento (42%), edema de membros inferiores (34%), precordialgia atípica (28%), náuseas e vômitos (21%), distúrbios visuais como escotomas e fosfenas (21%), alterações genitourinárias (12%) e outros sintomas inespecíficos (12%). Cerca de 10% dos pacientes encontravam-se assintomáticos. A dispneia foi o sintoma

Quadro 1. Achados clínicos e laboratoriais mais frequentes em hipertensão acelerada-maligna.

Clinicos

- Cefaleia
- Distúrbios visuais
- Fraqueza
- Emagrecimento
- Anorexia
- Sintomas de insuficiência cardíaca (dispneia, edema, palpitações)
- Sintomas gastrintestinais (dor abdominal, náuseas)
- Alterações genitourinárias
- Complicações neurológicas (encefalopatia hipertensiva)

Laboratoriais

- Anemia hemolítica microangiopática
- Uremia, acidose metabólica e hipocalcemia
- Proteinúria
- Hematúria e leucocitúria
- Hipocalcemia por hiperaldosteronismo secundário
- Hiperuricemia
- Hipertrofia ventricular esquerda grave

mais frequente entre os nossos pacientes, refletindo uma repercussão maior da hipertensão sobre o coração e podendo ocorrer por disfunção diastólica isolada ou disfunção sistólica associada. Embora alguns pacientes apresentassem um grau de disfunção sistólica, a grande maioria (80%) apresentava a insuficiência cardíaca devido a um prejuízo significativo do relaxamento diastólico, como foi comprovado em nosso estudo que avaliou a função ventricular por meio da ventriculografia radioisotópica.¹³ Os achados clínicos mais importantes que refletem as alterações vasculares presentes nesses pacientes são encontrados à fundoscopia óptica. As alterações agudas mais encontradas são: espasmos arteriolar segmentares ou difusos; edema de retina; hemorragias retinianas, que podem ser superficiais e em forma de chama de vela ou profundas e puntiformes; exsudatos retinianos, duros pela reabsorção do edema ou algodonosos pela isquemia; e o papiledema, que reflete o edema cerebral. Em casos extremos, pode haver neuropatia óptica secundária à isquemia do nervo, com conseqüente perda total da visão. Cabe ainda ressaltar dentro do quadro clínico que os pacientes com hipertensão maligna podem se apresentar clinicamente com emergências hipertensivas além da encefalopatia, tais como edema agudo dos pulmões, dissecação de aorta e acidente vascular cerebral. Em observação clínica de pacientes com hipertensão maligna, destaca-se a associação com acidente vascular cerebral hemorrágico causada pelo uso de anticoncepcional oral.¹⁴ Nestas, a persistência do quadro neurológico após o controle da pressão arterial foi o ponto fundamental para o diagnóstico da hemorragia cerebral.

Os achados laboratoriais mais frequentes exprimem a gravidade do comprometimento dos órgãos-alvo e também estão descritos no Quadro 1. Como já descrito anteriormente, a anemia hemolítica microangiopática, com hemáceas fragmentadas e coagulação intravascular, é frequentemente encontrada. Achados de insuficiência renal, tais como uremia, acidose metabólica e hipocalcemia, estão presentes em grande parte dos pacientes. Em revisão recente de nossa experiência, a avaliação laboratorial da admissão mostrou níveis de creatinina sérica médios de cerca de 3 mg/dL, e 65% dos pacientes apresentavam creatininemia superior a 1,5 mg/dL, sendo necessária diálise imediata em 10% dos doentes. Nos pacientes com hipertensão maligna, os níveis de creatinina parecem ter uma correlação significativa com o prognóstico, de tal forma que a curva de sobrevida em pacientes cujos níveis séricos de creatinina de admissão são inferiores a 4 mg/dL é significativamente melhor que em pacientes com maior nível.⁸ Outros achados laboratoriais encontrados em nossa casuística foram hiperuricemia (45%), hipercolesterolemia (38%), hiperglicemia (10%) e hipopotassemia (21%), o que

reflete um hiperaldosteronismo secundário à hiperatividade do sistema renina-angiotensina. Ao lado desses achados, nós demonstramos¹⁵ alterações do metabolismo dos quilomícrons em pacientes com hipertensão maligna, que, por estarem associadas ao desenvolvimento de aterosclerose, poderiam explicar, em parte, as lesões vasculares dos hipertensos malignos.

A par dessas alterações bioquímicas, as repercussões cardiovasculares são bem evidenciadas pelos exames complementares. Assim, ao eletrocardiograma, destacam-se os sinais de hipertrofia ventricular esquerda e os padrões isquêmicos de repolarização ventricular. Ao ecocardiograma, por sua vez, sobressai-se grave hipertrofia ventricular, contrações incoordenadas, retardo de abertura de valva mitral e outros sinais de disfunção diastólica. Em nossa experiência, cerca de 90% dos hipertensos malignos apresentam sinais de sobrecarga ventricular e padrão tipo "strain" de repolarização ao eletrocardiograma e, ao ecocardiograma, apenas 2% não apresentavam hipertrofia ventricular esquerda; a média do índice de massa ventricular esquerda mostrou um aumento de 90% acima dos limites superiores da normalidade. Alterações observadas a partir de exames complementares mais específicos são pouco descritas na literatura. A partir dos dados obtidos com a ventriculografia radioisotópica, o estudo hemodinâmico e a coronariografia, podemos observar (Tabela 1) alterações importantes presentes em pacientes com hipertensão acelerada-maligna, tais como

Tabela 1. Manifestações cardiovasculares obtidas em exames complementares de pacientes com hipertensão maligna acompanhados no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Eletrocardiograma	137 pacientes
Sobrecarga ventricular esquerda (critérios de Sokolov)	96%
Alterações discretas de repolarização ventricular	40%
Padrão tipo "strain" de repolarização ventricular	17,5%
Sobrecarga atrial esquerda	61%
Ecocardiograma	137 pacientes
Ausência de hipertrofia ventricular esquerda	6%
Hipertrofia ventricular esquerda (IM < 130 g/m ²)	94%
Média de espessura septal	14,4 ± 2,8 mm
Média de índice de massa ventricular	227,9 ± 70 g/m ²
Função ventricular normal (FE > 0,60)	67%
Função ventricular deprimida (FE < 0,60)	33%
Média da fração de ejeção	0,66 ± 0,11
Cinecoronariografia	44 pacientes
Coronárias normais	75%
Estenose coronária > 50%	25%
Uniarterial	7 pacientes
Biarterial	3 pacientes
Triarterial	2 pacientes
Aumento da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo	60%

prejuízo importante do enchimento ventricular, aumento da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo e 25% de lesões estenóticas significativas em artérias coronárias. Essas alterações reforçam as observações de que o paciente com hipertensão maligna apresenta aceleração e intensificação das complicações cardiovasculares encontradas em hipertensão benigna.

TRATAMENTO

Como já mencionado, o tratamento eficaz da hipertensão maligna melhorou consideravelmente a sobrevida desses pacientes, mas ainda apresenta um alto índice de complicações.⁸ Dessa forma, a maneira mais racional de enfrentar a hipertensão maligna é evitar o seu aparecimento instituindo tratamento precoce e eficiente para a grande população de hipertensos "benignos". Uma outra maneira é considerar alguns pacientes com hipertensão grave como um paciente com hipertensão maligna no passado e, assim, tratá-lo de modo mais eficaz, pois as alterações encontradas no fundo de olho podem desaparecer 30 a 45 dias após o tratamento; logo, o diagnóstico de hipertensão maligna pode não ser realizado. Por isso, pacientes com hipertensão arterial grave que apresentem hipertrofia ventricular grave e insuficiência renal devem ser tratados como "ex-malignos", pois biópsias renais realizadas em pacientes com esses achados e sem alterações fundoscópicas evidenciaram nefrosclerose maligna na maioria dos indivíduos, em estudo realizado no Hospital das Clínicas em São Paulo.¹⁶

O tratamento da hipertensão maligna deve ser considerado em duas fases: a aguda, considerando-se como uma emergência hipertensiva quando o paciente é muito sintomático ou como urgência hipertensiva quando é pouco sintomático ou assintomático, e a de manutenção. Durante a fase aguda, é necessária a internação e medidas terapêuticas intensivas, objetivando-se fundamentalmente o controle pressórico, que deve ser realizado preferencialmente com medicações vasodilatadoras de ação imediata. O fármaco ideal que preenche esses critérios é o nitroprussiato de sódio, cujas doses de administração já foram mencionadas previamente. Além de promover excelente controle da pressão arterial rapidamente, o nitroprussiato torna os pacientes mais responsáveis à terapêutica anti-hipertensiva clássica.¹⁷ Após o controle agudo, se faz necessária o quanto antes a introdução de hipotensores de uso oral, visando à manutenção do tratamento. Usualmente, esse procedimento requer o emprego de múltiplas medicações com diferentes mecanismos de ação. É indispensável a utilização de diuréticos devido à disfunção renal presente na maioria dos pacientes e à necessidade do uso de vasodilatadores que promovem

retenção de sódio e água. Na maioria dos casos, devido à presença de função renal mais comprometida (clearance abaixo de 30 mL/min), utilizam-se diuréticos de alça. A nosso ver, baseado nos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipertensão maligna, a melhor associação incluiria inibidores da enzima conversora e bloqueadores beta-adrenérgicos.¹⁷ Apesar de alguns autores⁸ não recomendarem o uso de beta-bloqueadores adrenérgicos em hipertensão maligna, o uso dessa classe de drogas nesses pacientes que apresentam congestão pulmonar devido a disfunção ventricular predominantemente diastólica em consequência de grave hipertrofia do ventrículo apresenta efeitos benéficos significativos, como demonstrado em nossa experiência.⁹ Também apresentam boa responsividade o uso de vasodilatadores de ação direta, como a hidralazina e o minoxidil, antagonistas adrenérgicos centrais, como a clonidina e a metildopa, e alguns antagonistas dos canais de cálcio. É importante ressaltar que a redução da pressão arterial nesses pacientes deve ser gradual, mantendo-se níveis de pressão arterial diastólica não inferior a 100 mmHg nos primeiros dias de tratamento. Apesar desses cuidados, é bastante frequente uma deterioração inicial da função renal com elevações dos níveis de creatinina. Isso ocorre porque o mecanismo de autorregulação do fluxo renal está adequado para níveis muito superiores aos dos hipertensos leves ou indivíduos normais e, assim, deve-se aguardar um período de readaptação, que é variável conforme o paciente. Em alguns casos, a deterioração da função renal pode ser mais grave, e o tratamento dialítico pode ser necessário, até que se ultrapasse a fase mais aguda, podendo ser reversível na fase de recuperação. Com o grande número de medicações anti-hipertensivas disponível atualmente, medidas terapêuticas extremas usadas no passado, como a embolia bilateral de artérias renais e a nefrectomia bilateral, são raramente utilizadas.^{10,17}

Como mencionado anteriormente, o tratamento anti-hipertensivo dos pacientes com hipertensão maligna modificou sobremaneira a sobrevida dos mesmos. Um dos motivos seria o efeito benéfico do tratamento sobre as lesões de órgãos-alvo, principalmente coração e rim. Observamos em nossos pacientes que o controle adequado da pressão arterial pode promover redução da hipertrofia ventricular esquerda após um ano de tratamento, podendo atingir normalização da massa ventricular.¹³ Além disso, a função diastólica, significativamente deprimida à admissão, atinge valores próximos à normalidade após nove meses de tratamento.¹³

REFERÊNCIAS

1. Volhard F, Fahr K. Die brights che merenkrankheit klinik pathology und atlas. 1914;8:292.
2. Keith N, Wagener H, Barker N. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. Am J Med Sci. 1939;332-43.

3. 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.
4. Calhoun D, Oparil S. Hypertensive crisis since FDR--a partial victory. *N Engl J Med*. 1995;332(15):1029-30.
5. Ahmed M, Walker J, Beevers D, Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6515):235-7.
6. 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.
7. Kincaid-Smith P. Malignant hypertension. *J Hypertens*. 1991;9(10):893-9.
8. Lip G, Beevers M, Beevers D. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens*. 1995;13(8):915-24.
9. Bortolotto L, Bernardes Silva H, Frimm C, et al. Morbidade e mortalidade de pacientes com hipertensão maligna em 6 anos de seguimento. *Arq Bras Cardiol*. 1991;57(suppl C):c119.
10. Chiaverini R. Doença hipertensiva: diagnóstico, etiopatogênese e tratamento. São Paulo: Atheneu; 1980.
11. Pickering G, Wright A, Heptinstall R. The reversibility of malignant hypertension. *Lancet*. 1952;2(6742):952-6.
12. Bortolotto L, Cesena F, Jatene F, Silva H. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy in primary aldosteronism caused by adrenal adenoma. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(1):97-100.
13. Silva HB, Bortolotto LA, Giorgi DM, et al. Ventricular function by radionuclide ventriculography in malignant hypertension. *Hypertension*. 1992;19(2 Suppl):II210-3.
14. Bortolotto LA, Silva HB, Pileggi F. Cardiac and neurologic complications in malignant hypertension due to oral contraceptive use. *Blood Press*. 1994;3(5):319-21.
15. Bernardes-Silva H, Toffoletto O, Bortolotto LA, et al. Malignant hypertension is accompanied by marked alterations in chylomicron metabolism. *Hypertension*. 1995;26(6 Pt 2):1207-10.
16. Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension*. 2001;38(2):171-6.
17. Bortolotto LA. Urgência e emergência hipertensiva. In: Krieger EM, coordenador. *Hipertensão arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica*. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 545-63.

Avaliação da medida de pressão arterial por meio de equipamento acoplado a *smartphone* em jovens saudáveis

Evaluation of the blood pressure determination through smartphone-linked equipment in healthy young individuals

Alexandre Alessi¹, Fabiana Akemi Iga¹, Felipe Mendes Pontarolla¹, Gabriela Azevedo Couceiro¹

RESUMO

Na era atual, em que os *smartphones* vêm ganhando espaço no meio médico, é fundamental a avaliação científica da real eficácia e reprodutibilidade dessas novas tecnologias. Nesse contexto, nosso objetivo foi avaliar, de forma inédita no nosso país, o esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone* (*Withings Blood Pressure Monitor*) em comparação com outros métodos (esfigmomanômetros de mercúrio, aneróide e digital). Foram selecionados de forma aleatória 45 alunos saudáveis do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e realizadas três medidas por aparelho, sendo comparadas entre as quatro modalidades, em ordem aleatória e em cada aluno. Também foi avaliada a preferência de método entre *smartphone* e digital. Os dados obtidos foram analisados nos modelos *t* de Student pareado e *oneway* ANOVA, com significância de $p < 0,05$. Foram obtidas 576 medidas; na comparação individual das medidas, em relação à pressão arterial sistólica (PAS), quando confrontados cada aparelho entre si, o *smartphone* não apresentou diferença significativa com os demais métodos ($p > 0,05$), em cada leitura por aluno ou entre os diferentes métodos. Quanto à pressão arterial diastólica (PAD), houve diferença significativa entre o *smartphone* e os demais aparelhos ($p < 0,05$). Na análise específica das médias repetidas em cada aluno por cada método, em relação à PAD, o *smartphone* foi o único a diferir significativamente de todos os outros métodos, existindo uma variabilidade entre cada medida. Quanto à análise de preferência, os quesitos tempo de medida, desconforto à compressão do manguito e apresentação visual das medidas não influenciaram significativamente a escolha, sendo que 51,9% optaram pelo *smartphone* e 29,6%, pelo digital.

PALAVRAS-CHAVE

Determinação da pressão arterial; telefone celular; monitores de pressão arterial.

ABSTRACT

Nowadays, when smartphones are increasingly gaining space in the medical environment, the scientific evaluation of the real efficacy and reproducibility of this new technology is essential. In this context, our goal was to evaluate, unprecedentedly in Brazil, the smartphone-linked sphygmomanometer (*Withings Blood Pressure Monitor*) in comparison with other methods (mercury, aneroid and digital sphygmomanometers). We randomly selected 45 healthy medical students from Universidade Federal do Paraná (UFPR), and three measures by each modality were taken and compared between them, in random order and on each person. The preference for self-measurement method between digital and smartphone-linked sphygmomanometers was also evaluated. The obtained data were analyzed through paired *t*-Student and oneway ANOVA models, with significance of $p < 0.05$. We obtained 576 measures; in the individual comparison of them, in relation to the systolic blood pressure (SBP), when the modalities were confronted between each other, the smartphone did not present significant difference with the other methods ($p > 0.05$) in each measure by student or between methods. Regarding diastolic blood pressure (DBP), there was significant difference between smartphone and the other modalities ($p < 0.05$). In the specific analysis of the repeated means in each student by each method, regarding DBP, the smartphone was the only one to significantly differ of the other techniques, existing variability among each measure. Concerning the preference analysis, the matters of measurement time, discomfort of the compressive cuff and visual presentation of the measurements did not significantly influence the final choice, in which 51.9% chose the smartphone and 29.6%, the digital equipment.

KEYWORDS

Blood pressure determination; cellular phone; blood pressure monitors.

Recebido em: 12/09/2014. Aprovado em: 23/10/2014.

¹Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

Correspondência para: Alexandre Alessi – Avenida Cândido Hartmann, 1.081 – CEP: 80710-590 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: alessialexandre@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A automedida da pressão arterial (AMPA), assim como a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou a monitorização residencial da pressão arterial (MRPA), é uma maneira eficaz para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e controle terapêutico da hipertensão arterial sistêmica (HAS) fora do consultório médico.^{1,2} Além disso, apresenta outras vantagens, como anula diversos tipos de influência do médico, permite um maior número de leituras, bem como apresenta maior fidelidade das medidas proporcionada pelo fator ambiental.³ Mediante tais vantagens, a AMPA é preconizada como adjunta à medida casual para o manuseio da HAS pela *European Society of Hypertension*.⁴

Apesar de não prever eventos cardiovasculares de forma tão eficaz quanto a MAPA, a AMPA é menos onerosa ao sistema de saúde, é mais acessível aos pacientes, podendo ser uma alternativa viável para o controle pressórico de hipertensos.⁵ Estudos recentes mostraram que a monitorização da pressão arterial (PA) por meio da automedida desempenhou um papel pequeno, mas significativo, na melhoria da pressão sistólica, diastólica e na pressão média, além de promover um melhor controle da terapia medicamentosa quando comparada à medida casual no consultório. Tal efeito foi ainda maior quando acompanhado de protocolos específicos para ajuste gradual da dose de medicação até que níveis pressóricos ideais fossem atingidos.^{6,7}

Entre os aparelhos semiautomáticos empregados na AMPA, figuram o esfigmomanômetro digital (ED) e o acoplado ao *smartphone* (ES), que devem ser validados por meio de protocolos fornecidos pela *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* (AAMI)⁸ e pela *British Hypertension Society* (BHS).⁹ No Brasil, o INMETRO possui normas para a verificação e inspeção de esfigmomanômetros mecânicos¹⁰ — mercúrio (EM) e aneroide (EA) — e digitais.¹¹

Dotados de inúmeras funções que podem ajudar nessas e em outras questões referentes à saúde, os *smartphones* são dispositivos portáteis que oferecem a mais avançada habilidade computacional e de conectividade disponíveis atualmente, possuindo inteligência comparável a computadores pessoais, ao mesmo tempo em que funcionam como telefones celulares. Estatísticas mostram que, em 2012, no Brasil, cerca de 14% da população possuíam um *smartphone*, sendo que, nos Estados Unidos, esse número chegou a 44%. Ainda nos Estados Unidos, a taxa de uso de *smartphones* entre os médicos no ano de 2011 foi de 64%, com fortes expectativas de aumento significativo em todo o mundo nos próximos anos.¹²

Parte da grande vantagem desses aparelhos é seu sistema operacional, o que os tornam capazes de reproduzir *softwares* desenhados para ajudar o usuário a desempenhar tarefas específicas

— os aplicativos (*apps*). Estes variam quanto à sua finalidade, servindo para lazer, atividade cotidiana ou até atividade profissional, além de poderem atuar como apoio na área médica.¹³ Em fevereiro de 2010, estavam disponíveis na *Apple AppStore* 5.805 *apps* relacionados a saúde e Medicina. Dentre esses, 73% eram direcionados aos usuários comuns e pacientes e 23%, destinados aos profissionais de saúde, embora qualquer pessoa possa adquiri-los.¹⁴

Apesar de ter suas vantagens, alguns desses *apps* podem induzir o profissional de saúde ao erro, principalmente os que procuram auxiliar o médico no raciocínio e na conduta clínica. Portanto, nesses casos, é necessária uma avaliação mais criteriosa da real eficácia e reprodutibilidade dessas novas tecnologias.

Lançado em abril de 2011 na Europa e em junho do mesmo ano nos Estados Unidos, o aparelho fornecido pela *Withings*, o *Blood Pressure Monitor*, e seu aplicativo (Figura 1) já foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Society of Hypertension* (ESH), certificados pela *Medical Certification* na Europa, pela *Therapeutic Goods Administration* na Austrália e Nova Zelândia e pela *Medical Device License* no Canadá, estando na lista de aparelhos aprovados para se medir a PA da Agência Regulatória para Equipamentos Médico Franceses (AFSSAPS) —¹⁵ além de também possuir um estudo validando o equipamento de acordo com as normas da ESH.¹⁶ O equipamento é também recomendado pela *Apple*, sendo vendido inclusive nas lojas oficiais da empresa.

O *Withings Blood Pressure Monitor* apresenta um método simples e fácil de medir a PA e a frequência cardíaca, apenas conectando o aparelho ao *smartphone* do tipo *Iphone* ou ao *tablet* do tipo *Ipad*, selecionando a opção desejada (medida única ou média aproximada). O aplicativo irá salvar os resultados automaticamente no *smartphone* e fornecerá uma série de opções e facilidades para o usuário:



Figura 1. *Withings Blood Pressure Monitor* conectado ao *smartphone* (*Iphone*).

- 1) construção de gráficos com as diferentes medidas, possibilitando um melhor acompanhamento da PA;
- 2) comunicação instantânea com seu médico através de e-mail sobre os resultados e o histórico de sua PA;
- 3) permite visualização das medidas por horário em que foram feitas.¹⁷

Dentro desse contexto, nossa pesquisa teve como objetivo verificar a eficácia do dispositivo e aplicativo oferecido pela *Withings* para uso em *smartphones* ou *tablets*, a fim de aferir a pressão arterial em indivíduos normais, visto que, no momento, a literatura científica publicada a respeito desses aparelhos é escassa e, muitas vezes, publicada em sites informais.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi feito de forma transversal, analítica e observacional com 45 jovens sadios — 23 do sexo masculino e 22 do feminino — do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), escolhidos aleatoriamente dentro do segundo e terceiro períodos. Foram incluídos os estudantes escolhidos randomicamente que concordaram em participar da pesquisa mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos aqueles que possuíam menos de 18 anos, diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica, estavam em uso de medicações anti-hipertensivas e apresentavam diagnóstico de diabetes.

COLETA DOS DADOS E MATERIAL UTILIZADO

Todos os dados obtidos foram recolhidos em ambiente calmo e reservado, com disponibilidade de banheiros, dentro do Setor de Ciências da Saúde, no período entre outubro e novembro de 2013.

Os materiais utilizados para a coleta foram: um esfigmomanômetro portátil de mercúrio (ONROM M45), um esfigmomanômetro aneroide modelo TYCOS (marca *Welch Allyn*), um esfigmomanômetro digital (ONROM HEM781), um *Iphone 4* conectado ao dispositivo *Withings Blood Pressure Monitor* com aplicativo próprio, além de duas fitas métricas e uma balança digital (Tanita®). Todos os dispositivos foram calibrados previamente à coleta de dados.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA AMOSTRA

Os alunos responderam um questionário a respeito dos seus hábitos de vida, como fumo, álcool, drogadição, atividade física, entre outros. Foram considerados tabagistas aqueles que fumaram durante um ou mais dias nos últimos 30 dias antes do questionário (de acordo com o que foi utilizado numa pesquisa feita pela *Centers for Disease Control and Prevention*¹⁸) e sedentários aqueles que negaram participação em qualquer tipo de atividade física dentro ou fora da universidade, ou participação

em atividades físicas por períodos menores que 20 minutos por dia e com frequência menor que 3 vezes por semana;¹⁹ não definimos alcoolismo, pois buscamos apenas evidenciar um padrão de consumo de bebidas alcoólicas em nossa amostra.

AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Antes da aferição da PA, os seguintes dados antropométricos de cada aluno foram coletados: circunferência abdominal, circunferência do braço, altura e peso. A partir dessas medidas, tiveram seu índice de massa corporal (IMC) calculado pelos pesquisadores.

As técnicas de aferição utilizadas foram definidas pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, com o indivíduo sentado e em braço direito, de acordo com as recomendações do fabricante do dispositivo. Cada estudante teve sua pressão aferida três vezes por cada uma das quatro modalidades de aparelhos, sendo a ordem de utilização desses aparelhos randomizada. Uma média foi feita a partir dessas medidas para cada um dos esfigmomanômetros.

COMPARAÇÃO SUBJETIVA ENTRE ESFIGMOMANÔMETRO DIGITAL E ACOPLADO AO SMARTPHONE

Os materiais utilizados foram os esfigmomanômetros digital e acoplado ao *smartphone*, sendo convidados apenas os alunos do segundo período — por ainda serem leigos em relação à aferição da pressão arterial — a fazerem uma medida com cada aparelho, para, posteriormente, responder a um questionário sobre sua preferência em relação ao tempo de medida, desconforto do método, disposição visual da medida e escolha final de aparelho de automedida, tendo sido ainda disponibilizado um espaço para os estudantes descreverem suas opiniões a respeito dos métodos utilizados, caso desejassem.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em planilhas do *Microsoft® Excel* e analisados pelo programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), comparando-se as diferentes modalidades de medida da PA num mesmo indivíduo por meio dos testes estatísticos *t* de Student pareado e *oneway ANOVA*. Análise *post-hoc* foi feita através do teste de *Least Significant Difference* (LSD). Para a análise da comparação subjetiva entre os esfigmomanômetros digital e acoplado ao *smartphone*, foi utilizado o teste do χ^2 . Foi considerado para fins de significância um valor de $p < 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, sendo que todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido na presença de uma testemunha.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GERAIS E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

As características gerais da amostra e as médias das medidas de pressão arterial obtidas por cada aparelho estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente. Quanto ao perfil epidemiológico encontrado em nossa população, observou-se que ninguém possuía diagnóstico de HAS ou diabetes *mellitus*, assim como não faziam uso de medicamentos anti-hipertensivos. Porém, apenas 12 (26,7%) não apresentavam história familiar dessas morbidades, sendo que 15 (33,3%) relataram história de doenças cardiovasculares, 21 (46,7%) de HAS e 17 (37,8%) de diabetes *mellitus*. Com relação ao tabagismo, apenas 3 (6,7%) pessoas afirmaram fazer uso do cigarro; destas, 2 (4,4%) fumavam mensalmente e 1 (2,2%), todos os dias. No quesito ingestão de bebidas alcoólicas, 36 (80%) as consumiam, sendo que o uso ocasional era realizado por 28 (62,2%) e 17,8% bebiam nos finais de semana. A respeito da atividade física, 18 (40%) negaram sua prática, 15 (33,3%) faziam até 3 vezes por semana e 12 (26,7%), mais que 3 vezes por semana, sendo que 4 (8,9%) se exercitavam por menos de 20 minutos e 23 (51,1%), por mais de 20 minutos.

ANÁLISE DA VARIABILIDADE DAS MEDIDAS AFERIDAS POR CADA APARELHO

Comparando-se as três medidas obtidas por cada esfigmomanômetro para verificar a variabilidade ocorrida entre elas, foi percebido que: para o EM, houve diferença estatística apenas entre um

Tabela 1. Características gerais da amostra e das medidas de pressão arterial.

Característica	n	Mínimo	Máximo	Média ± DP
Idade (anos)	45	18	27	20,67 ± 2,20
Peso (kg)	45	46,10	113,20	66,75 ± 16,75
Altura (m)	45	1,53	1,92	1,68 ± 0,27
IMC (kg/m ²)	45	16,33	36,54	22,31 ± 4,09
Circunferência do braço (cm)	45	20	33	25,31 ± 3,10
Circunferência abdominal (cm)	45	61	114	78,30 ± 12,26

IMC: índice de massa corporal; DP: desvio padrão.

Tabela 2. Características gerais das medidas de pressão arterial.

Aparelho	n	Mínimo	Máximo	Média ± DP
Pressão arterial sistólica				
EM	144	90	148	115,85 ± 10,94
EA	144	88	152	112,04 ± 11,69
ED	144	81	163	111,93 ± 13,42
ES	144	75	154	113,41 ± 12,97
Pressão arterial diastólica				
EM	144	60	100	76,58 ± 8,47
EA	144	58	100	73,01 ± 8,62
ED	144	46	101	73,58 ± 9,55
ES	144	44	93	69,22 ± 8,14

EM: esfigmomanômetro portátil de mercúrio; EA: esfigmomanômetro aneroide; ED: esfigmomanômetro digital; ES: esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone*; DP: desvio padrão.

par de medidas diastólicas (medidas diastólicas 2 e 3); para o EA, essa diferença se apresentou em dois pares de medidas sistólicas (medidas 1 e 2; 1 e 3); para o ED, a diferença se mostrou nas mesmas medidas que o aneroide e, para o ES (Tabela 3), a variabilidade ocorreu nas medidas diastólicas (medidas 1 e 2; 1 e 3).

ANÁLISE ESPECÍFICA DAS MÉDIAS REPETIDAS EM CADA ALUNO

A partir das três medidas aferidas por cada aparelho, foram calculadas suas médias e estas foram analisadas pelo teste *t* de Student pareado. Nesse sentido, foi observado que, para a PAS, o EM foi o único a diferenciar significativamente com as outras técnicas, enquanto estas (EA, ED e ES) não apresentaram diferença estatística entre si. Com relação à pressão arterial diastólica (PAD), o ES, assim como o EM, divergiu de forma significativa de todos os outros aparelhos, sendo que somente o EA não obteve diferença significativa em relação ao ED. Os dados do esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone* estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 3. Comparação das medidas individuais do esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone* em cada indivíduo.

Par	n	Média ± DP	Valor p
ES sistólica 1	45	114,71 ± 14,59	0,288
ES sistólica 2	45	113,31 ± 11,79	
ES sistólica 1	45	114,71 ± 14,59	0,080
ES sistólica 3	45	112,26 ± 13,46	
ES sistólica 2	45	113,31 ± 11,79	0,398
ES sistólica 3	45	112,26 ± 13,46	
ES diastólica 1	45	71,15 ± 8,41	0,001*
ES diastólica 2	45	68,44 ± 7,73	
ES diastólica 1	45	71,15 ± 8,41	0,008*
ES diastólica 3	45	68,60 ± 8,45	
ES diastólica 2	45	68,44 ± 7,73	0,874
ES diastólica 3	45	68,60 ± 8,45	

*p < 0,05.

EM: esfigmomanômetro portátil de mercúrio; ES: esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone*; EA: esfigmomanômetro aneroide; ED: esfigmomanômetro digital; DP: desvio padrão.

Tabela 4. Análise específica das médias repetidas do esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone*.

Par	n	Média ± DP	Valor p
EM sistólica média	45	115,95 ± 10,92	0,011*
ES sistólica média	45	113,43 ± 12,35	
EA sistólica média	45	112,42 ± 11,61	0,279
ES sistólica média	45	113,43 ± 12,35	
ED sistólica média	45	112,04 ± 12,74	0,180
ES sistólica média	45	113,43 ± 12,35	
EM diastólica média	45	73,67 ± 8,09	0,000*
ES diastólica média	45	69,40 ± 7,45	
EA diastólica média	45	73,95 ± 8,53	0,001*
ES diastólica média	45	69,40 ± 7,45	
ED diastólica média	45	73,78 ± 8,92	0,000*
ES diastólica média	45	69,40 ± 7,45	

*p < 0,05.

EM: esfigmomanômetro portátil de mercúrio; ES: esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone*; EA: esfigmomanômetro aneroide; ED: esfigmomanômetro digital; DP: desvio padrão.

ANÁLISE COMPARATIVA INDIVIDUAL DAS MEDIDAS DAS PRESSÕES ARTERIAIS SISTÓLICA E DIASTÓLICA

Foram obtidas, no total, 576 medidas através dos 4 aparelhos utilizados. Na comparação individual das medidas, em ambos os parâmetros (pressão arterial sistólica – PAS e PAD), houve diferença significativa das medidas entre os quatro aparelhos. Confrontando cada aparelho entre si, quanto à PAS, o ES foi o único a não diferir significativamente do EM, sendo que os dados referentes ao ES estão representados na Tabela 5. Porém, excluindo-se o EM, os

Tabela 5. Análise comparativa das médias obtidas do esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone* com as outras modalidades.

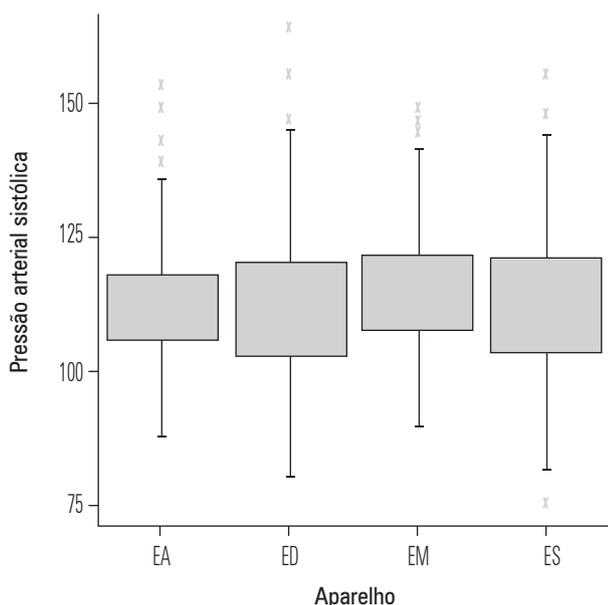
Pressão arterial sistólica			
Aparelho (I)	Aparelho (J)	Diferença das médias (I – J)	Valor p
ES	EM	-2,44	0,093
	EA	1,37	0,346
	ED	1,48	0,308
Pressão arterial diastólica			
ES	EM	-7,35*	0,000
	EA	-3,79*	0,000
	ED	-4,36*	0,000

*p < 0,05.
ES: esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone*; EM: esfigmomanômetro portátil de mercúrio;
EA: esfigmomanômetro aneróide; ED: esfigmomanômetro digital.

demais não apresentaram diferenças significativas entre si. Na Figura 2, pode-se observar que todos os aparelhos obtiveram uma tendência de distribuição homogênea, o que condiz com o apresentado anteriormente. Em relação à PAD, o ES apresentou diferença estatística de todos os outros métodos, assim como o EM, sendo o ED e o EA os únicos a não mostrarem essa diferença entre si. Na Figura 3, nota-se que o *boxplot* gerado através dos dados do ES, além de divergir do EM, destoa dos outros aparelhos, tanto por possuir um limite superior notavelmente mais baixo como por possuir um maior número de *outliers*, sendo estes principalmente inferiores.

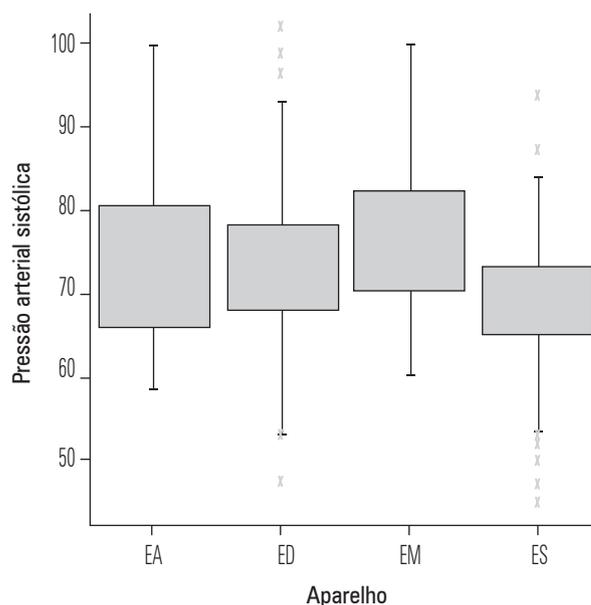
COMPARAÇÃO SUBJETIVA DO MÉTODO DE AUTOMEDIDA

Na análise de preferência de método de automedida, foram respondidos 27 questionários em que os quesitos tempo de medida (33,3% favoráveis ao ED, 33,3% ao ES e 33,3% indiferentes), desconforto à compressão do manguito (48,1% favoráveis ao ED, 3,7% ao ES e 48,1% indiferentes) e apresentação visual das medidas (11,1% favoráveis ao ED, 44,4% ao ES e 44,4% indiferentes) não influenciaram significativamente a escolha final do aparelho, sendo que 51,9% optaram pelo ES, 29,6% pelo ED e 18,5% foram indiferentes.



EA: esfigmomanômetro aneróide; ED: esfigmomanômetro digital; EM: esfigmomanômetro de mercúrio;
ES: esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone*.

Figura 2. Distribuição das 144 medidas de pressão arterial sistólica obtidas por cada um dos quatro aparelhos estudados.



EA: esfigmomanômetro aneróide; ED: esfigmomanômetro digital; EM: esfigmomanômetro de mercúrio;
ES: esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone*.

Figura 3. Distribuição das 144 medidas de pressão arterial diastólica obtidas por cada um dos quatro aparelhos estudados.

DISCUSSÃO

A telemonitorização de pacientes via celular tem se mostrado eficaz no manejo de pacientes com afecções crônicas, inclusive naqueles com HAS.^{20,21} Os *smartphones*, com suas novas funções — como o *wireless* e o *bluetooth* —, e seus *apps* têm o potencial de ampliar a utilidade dessas tecnologias no âmbito da Medicina, o que foi demonstrado por McGillicuddy et al. em 2013²² e Krishna et al. em 2009.²⁰

Neste estudo, o esfigmomanômetro acoplado ao *smartphone* foi testado em relação à sua eficácia, comparando-o com o EM, utilizado como controle por ser o mais confiável, o EA, por ser o de uso convencional pela grande maioria dos médicos, e o ED, por ser o equipamento mais utilizado na atualidade para automedida.

O n apresentado na Tabela 2, em que se encontram todas as medidas obtidas por cada aparelho, incluiu 3 participantes de 17 anos, não tendo sido possível excluir seus respectivos dados devido ao limite de tempo imposto sobre a equipe.

Nossos resultados demonstraram que nenhum equipamento foi equivalente ao EM, com exceção do ES na PAS, quando feita a comparação das médias obtidas por cada aparelho. Porém, observando-se o valor absoluto da diferença das médias (Tabela 3) em relação ao EM, todos os aparelhos apresentaram diferenças menores que 5 mmHg — o que pode ser considerado muito acurado pelo Protocolo Internacional da ESH para validação de aparelhos de medida de pressão arterial em adultos²³ —, com exceção do ES na PAD, que apresentou uma diferença de 7,35 mmHg, considerado discretamente sem acurácia pelo mesmo protocolo.

O ES também se mostrou tão eficiente quanto o EA e o ED na medida da PAS, o que indica, somado esse resultado ao anterior, que o ES é uma boa ferramenta na avaliação da PAS em jovens saudáveis. Porém, esse desfecho não se repetiu na PAD, pois, além de demonstrar uma maior variabilidade nas suas medidas, ele apresentou diferenças significativas com todos os outros aparelhos, enquanto o ED se mostrou equivalente ao EA. Isso poderia ser explicado, pois, apesar de utilizarem o método oscilométrico de medida da PA, possuem sensores eletrônicos diferentes.^{14,24}

Com relação à preferência do método de automedida, nenhuma das variáveis estudadas (tempo para a medida, aspecto visual das medidas e desconforto à pressão do manguito) pareceu interferir na escolha final do equipamento, em que o ES foi o preferido. Apenas 12 indivíduos justificaram sua preferência por aparelho; os quatro que preferiram pelo digital tiveram opiniões que variaram desde a maior acessibilidade do aparelho no dia-a-dia ao maior desconforto apresentado pelo ES; no caso do ES, entre as características que fizeram com que seis pessoas opinassem a favor dele, se destacaram

a maior facilidade de colocar o manguito e a maior confiança depositada nos resultados do aparelho. Esses resultados nos mostram que os fatores que influenciam na preferência pelos equipamentos são diversos e não se limitam à real acurácia de cada aparelho, sendo importante aos médicos esclarecerem as possíveis dúvidas dos pacientes a respeito do assunto, para que as medidas não sejam comprometidas.

CONCLUSÃO

Neste primeiro estudo brasileiro, testou-se o aparelho capaz de medir a pressão arterial acoplado a um *smartphone*, que se apresentou como uma boa opção para a medida da PAS, porém com acurácia discretamente limitada para a PAD. Quanto à preferência de método de medida, não houve fator relevante para escolha do aparelho, sendo o *smartphone* o preferido da amostra estudada. Mais estudos são necessários para analisar a eficácia do ES, utilizando-se um número maior de participantes saudáveis e os portadores de HAS.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos especiais à acadêmica de Medicina da UFPR, Natália da Costa Rosa, por contribuir na coleta de dados do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Rev Bras Hipertens. 2010;17:1-64.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. II Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. IV MAPA/II MRPA. Arq Bras Cardiol. 2005;85(Suppl 2):1-18.
3. Pickering TG, White WB, Giles TD, et al. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. J Am Soc Hypertens. 2010;4(2):56-61.
4. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. BMJ. 2001;322(7285):531-6.
5. Barroso WK, Jardim PC, Porto LB, Araújo FA, Sousa AL, Salgado CM. Comparação e correlação entre automedida, medida casual e monitorização ambulatorial da pressão arterial. Arq Bras Cardiol. 2011;97(2):148-55.
6. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJ, Light RP. Role of home blood pressure in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control. A systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2011;57(1):29-38.
7. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, van der Kuy PH, Nelemans PJ, Renneberg RJ, Grobbee DE, Beltman FW, Joore MA, Brunenberg DE, Dirksen C, Thien T, de Leeuw PW; Home Versus Office Measurement, Reduction of Unnecessary Treatment Study Investigators. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs. A randomized, controlled trial. Hypertension. 2007;50(6):1019-25.
8. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standard: electronic or automated sphygmomanometers. Arlington, VA: AAMI; 1993.
9. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, Karpettas N, Parati G, Asmar R, Imai Y, Wang J, Mengden T, Shennan A; Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. Blood Press Monit. 2010;15(1):23-38.
10. INMETRO [Internet]. Procedimentos para verificação de esfigmomanômetros mecânicos. 2008 [cited 2014 Nov 16]. Available from: http://www.inmetro.gov.br/ftp_hp/kits/niedimel006r02.pdf
11. INMETRO [Internet]. Procedimentos para verificação e inspeção de esfigmomanômetro digital [cited 2014 Nov 16]. 2011. Available from: http://www.inmetro.gov.br/ftp_hp/kits/NIE-Dimel-097-Rev04.pdf

12. Manhattan Research Inc [Internet]. Physician smartphone adoption rate to reach 81% in 2012. Manhattan Research. 2009 [cited 2014 Nov 16]. Available from: <http://manhattanresearch.com/News-and-Events/Press-Releases/physician-smartphones-2012>
13. Mosa AS, Yoo I, Sheets L. A systematic review of healthcare applications for smartphones. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012;12:67.
14. Sarasohn-kahn J [Internet]. How smartphones are changing health care for consumers and providers. Oakland, CA: California HealthCare Foundation. 2010 [cited 2014 Nov 16]. Available from: <http://www.chcf.org/~media/MEDIA%20LIBRARY%20Files/PDF/H/PDF%20HowSmartphonesChangingHealthCare.pdf>
15. Withings. The smart blood pressure monitor: user's manual. Version 3.2. 2012. p. 23-4.
16. Topouchian J, Agnoletti D, Blacher J, et al. Validation of four devices: Omron M6 Comfort, Omron HEM-7420, Withings BP-800, and Polygreen KP-7670 for home blood pressure measurement according to the European Society of Hypertension International Protocol. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:33-44.
17. Withings [Internet]. Blood pressure monitor [cited 2014 Nov 16]. Available from: <http://vitrine.withings.com/blood-pressure-monitor.html>
18. Centers for Disease Control and Prevention. Youth and tobacco use. 2014 [cited 2014 Nov 16]. Available from: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/youth_data/tobacco_use/index.htm
19. Caspersen CJ, Pereira MA, Curran KM. Changes in physical activity patterns in the United States, by sex and cross-sectional age. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(9):1601-9.
20. Krishna S, Boren SA, Balas EA. Healthcare via cell phones: a systematic review. *Telemed J E Health*. 2009;15(3):231-40.
21. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Hypertens*. 2011;24(9):989-98.
22. McGillicuddy JW, Gregoski MJ, Weiland AK, et al. Mobile health medication adherence and blood pressure control in renal transplant recipients: a proof-of-concept randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2013;2(2):e32.
23. O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J, Mengden T, Imai Y, Waeber B, Palatini P, Gerin W; Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit*. 2002;7(1):3-17.
24. Omron Healthcare Inc. Monitor Automático de La Presión Arterial con Brazelete Comfit, Modelo HEM-781INT: Manual de Instrucciones. 2005. p. 27.

Avaliação de rigidez arterial correlacionando dois marcadores distintos: *Augmentation Index* versus Índice Ambulatorial de Rigidez Arterial

Evaluation of arterial stiffness correlating two different markers: Augmentation Index versus Ambulatory Arterial Stiffness Index

Alice Cavalcante de Almeida¹, Annelise Machado Gomes de Paiva^{2,3}, Marco Antônio Mota Gomes³, Nilton Cavalcanti Macêdo Neto⁴

RESUMO

A prevenção e o tratamento da hipertensão arterial são medidas importantes na redução do risco cardiovascular. Entretanto, o comportamento da pressão arterial periférica não parece suficiente para se entender e agir sobre essa doença. Assim, a avaliação da pressão sistólica central (PSc) torna-se fundamental. A medida estimada da PSc pode ser obtida por meio da tonometria de aplanção. O aumento da PSc pode ser determinado pelo índice derivado da análise da curva da pressão central da aorta, o *Augmentation Index* (AI). Esse índice pode ser correlacionado com o Índice Ambulatorial de Rigidez Arterial (IARA), obtido através da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). Objetivou-se avaliar a rigidez arterial correlacionando dois marcadores distintos: AI e IARA. Trata-se de estudo observacional transversal, e os pacientes incluídos foram submetidos à tonometria de aplanção através do Tonômetro HEM9000-AI, da OMRON. A análise do IARA foi definida após a MAPA de 24 horas, utilizando-se o *software* da MICROMED. O ponto de corte foi de $R^2 > 0,36$, sendo este o limite de sensibilidade que melhora a estratificação de risco cardiovascular. Utilizou-se a correlação de Spearman com auxílio de gráficos de dispersão. Adotou-se um valor de significância $p < 0,05$. A amostra estudada foi de 72 pacientes, sendo 55 (76%) do sexo feminino e 17 (24%) do sexo masculino, com idade média de 56 ± 15 anos. O AI médio encontrado foi de $86,4 \pm 11,4\%$ e o IARA médio foi de $0,49 \pm 0,18$. Foi observada uma correlação positiva e significativa entre AI e IARA ($r_{\text{spearman}} = 0,306$;

ABSTRACT

The prevention and treatment of hypertension are important measures in reducing cardiovascular risk. However, the behavior of peripheral arterial pressure seems not enough for one to understand and act on this disease. Thus, the assessment of central systolic pressure (PSc) becomes critical. as the estimated PSc measure can be obtained by applanation tonometry. The increase of PSc can be determined by the derived index of the assessment of the central aortic pressure curve, the Augmentation Index (AI). This index can be correlated with the Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI), obtained by Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). The aim was to assess arterial stiffness correlating two different markers: AI and AASI. This is a cross-sectional observational study and the patients included underwent applanation tonometry through HEM9000-AI Tonometer, OMRON. The AASI analysis was defined after ABPM of 24 hours, using MICROMED software. The cutoff point was $R^2 > 0.36$, being the sensitivity limit that improves cardiovascular risk stratification. We used the Spearman correlation with the aid of scatter plots. We adopted a significance value of $p < 0.05$. The sample was composed of 72 patients: 55 (76%) women and 17 (24%) men, with a mean age of 56 ± 15 years. The mean AI was found to be $86.4 \pm 11.4\%$ and the average AASI was 0.49 ± 0.18 . A positive and significant correlation between AI and AASI ($r_{\text{spearman}} = 0.306$; $p = 0.009$) was

Recebido em: 02/07/2014. Aprovado em: 28/09/2014.

¹Universidade Federal de Alagoas (UFAL) – Maceió (AL), Brasil.

²Centro Universitário CESMAC – Maceió (AL), Brasil.

³Centro de Pesquisa Clínicas do Hospital do Coração de Alagoas (HCOR/AL) – Maceió (AL), Brasil.

⁴Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Annelise Machado Gomes de Paiva – Rua José Freire Moura, 191, apto. 101 – CEP: 57035-110 – Maceió (AL), Brasil – E-mail: annelisegomes@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

$p = 0,009$). Quando essa correlação foi estratificada pelo sexo, manteve-se marginalmente significativa apenas no grupo de mulheres ($r_{\text{spearman}} = 0,265$; $p = 0,05$). Existe correlação positiva entre IARA e AI na avaliação da rigidez arterial. Ambos os métodos se mostram válidos na prevenção das doenças cardiovasculares.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; prevenção; doenças cardiovasculares.

observed. When this correlation was stratified by gender, it remained marginally significant only in the group of women ($r_{\text{spearman}} = 0.265$; $p = 0.05$). There is a positive correlation between AASI and AI in the evaluation of arterial stiffness. Both methods proved to be valid in the prevention of cardiovascular diseases.

KEYWORDS

Hypertension; prevention; cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica e, como tal, capaz de causar danos em diversos órgãos do nosso corpo. As chamadas lesões de órgãos-alvo são observadas quando os valores pressóricos se mantêm em níveis indesejados por longo período. O entendimento dos efeitos hemodinâmicos da pressão arterial (PA), como o enrijecimento das artérias, secundário à HAS, trouxe mais argumentos a favor do controle rigoroso e prevenção dessa enfermidade.¹

A PA é um fator de risco cardiovascular modificável e o método usado tradicionalmente para avaliação do seu comportamento é a medida da pressão arterial periférica. Entretanto, a redução do risco não pode ser explicada apenas pela redução da PA periférica, sendo importante a avaliação da pressão sistólica central (PSc).²⁻⁴

As médias da PA periférica diferem das médias de PSc, sendo que a pressão arterial sistólica (PAS) é mais alta na artéria braquial do que nas artérias centrais, enquanto a pressão arterial diastólica (PAD) e a pressão média (PM) apresentam pouca variação. Uma elevação da PSc provocaria elevação da pós-carga do ventrículo esquerdo (VE), originando considerável hipertrofia do mesmo e prováveis consequências como insuficiência cardíaca e isquemia miocárdica.^{4,5}

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) é uma ferramenta importante na avaliação ambulatorial do comportamento da PA periférica, sobretudo na investigação da hipertensão mascarada e da hipertensão e efeito do avental branco.^{6,7} O Índice Ambulatorial de Rigidez Arterial (IARA) é um valor derivado da MAPA e tem sido aplicado em diversos estudos, mostrando grande valor em prever risco cardiovascular, sobretudo em pacientes com valores pressóricos próximos à normalidade. A correlação entre IARA e lesão de órgãos-alvo já foi estudada. Sabe-se que valores aumentados do IARA estão intimamente associados à hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), aumento da espessura da íntima média carotídea (EIMC) e microalbuminúria,^{8,9} o que denota grande importância na estratificação de risco cardiovascular, sobretudo em pacientes assintomáticos.¹⁰

A medida estimada da PSc pode ser obtida por meio da tonometria de aplanção, na artéria radial. O aumento da PSc pode ser determinado pelo índice derivado da análise da curva da PSc na aorta, o "índice de incremento" ou *Augmentation Index* (AI), fornecendo informações sobre a rigidez arterial. Logo, esse método permite avaliar a PSc de forma não invasiva, com boa sensibilidade e especificidade.^{4,11-13} As alterações mecânicas da micro e macrocirculação não podem ser totalmente compreendidas com a avaliação somente da pressão arterial periférica.^{8,14} Sabe-se que algumas medicações agem somente reduzindo a pressão periférica e sendo ineficazes sobre a PSc — esse efeito já foi testado em estudo com o atenolol.² Também já foi observado que pacientes com hipercolesterolemia têm uma maior pressão de pulso central (PP) e os vasos sanguíneos mais rígidos, apesar de a pressão periférica apresentar comportamento similar ao apresentado por pacientes com colesterol normal.¹⁵

O objetivo deste trabalho foi avaliar a rigidez arterial correlacionando dois marcadores distintos. A correlação entre o IARA e o AI parece de grande importância para o melhor entendimento e utilização dos dados fornecidos por essas variáveis na pesquisa clínica, além de fornecer subsídios para a atividade ambulatorial.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional transversal, realizado na Clínica de Exames Cardiológicos e Ecografia LTDA. (CLINICOR), Maceió (AL), Brasil. Foram correlacionados valores de AI e IARA em 72 pacientes. A amostra compreendeu indivíduos adultos e idosos, de ambos os sexos, que aceitaram voluntariamente participar do estudo. Todos os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual, juntamente com o projeto, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Of. nº 1524/10) da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à tonometria de aplanção. Para a realização do exame, os pacientes

foram aconselhados a chegar à clínica obedecendo estado de jejum de pelo menos quatro horas, não devendo ter ingerido bebida alcoólica, nem fumado nas horas que antecederem a realização do exame, além de estar com a bexiga vazia. A análise do AI foi realizada simultaneamente com a verificação da PA periférica, utilizando-se, para essa finalidade, o tonômetro de aplanagem HEM9000-AI, equipamento validado, da marca OMRON. Para iniciar o procedimento, fez-se necessária a obtenção da estabilidade da PA e, para isso, a medição foi realizada duas vezes em dois sets, no braço direito dos pacientes, com diferença obedecida entre elas < 10 mmHg para a PAS e < 5 mmHg para a PAD. Após a estabilização, aplicou-se o sensor do tonômetro na artéria radial esquerda dos pacientes e procedeu-se à leitura do AI, três vezes, com intervalo de três minutos entre as leituras.

A análise do IARA foi definida após a MAPA de 24 horas, utilizando-se o *software* da MICROMED. O IARA foi calculado a partir da curva de regressão da relação das medidas das pressões arteriais diastólicas e sistólicas nas 24 horas e definido como o valor de 1 menos o valor da inclinação da curva de regressão, conforme Dolan et al.^{16,17} Como ponto de corte, foi utilizado o $R^2 > 0,36$, sendo esse valor o limite de sensibilidade que melhora a estratificação de risco cardiovascular segundo o Estudo IDACO.¹⁸

As variáveis não tiveram o pressuposto paramétrico de normalidade testado por meio do teste de Lilliefors. Utilizou-se a correlação de Spearman para verificar as relações entre as variáveis, com auxílio de gráficos de dispersão. Em todos os casos, adotou-se um valor de significância de $p < 0,05$. As análises foram conduzidas com auxílio do programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

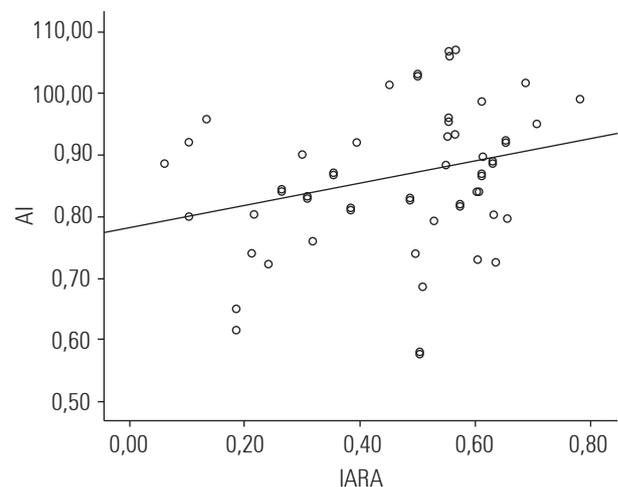
A amostra estudada foi de 72 pacientes, sendo 55 (76%) do sexo feminino e 17 (24%) do sexo masculino. O número de pacientes da amostra foi inferior ao dos grandes estudos que investigaram tanto o IARA quanto o AI;¹⁵⁻¹⁹ no entanto, foi suficiente para encontrar significância estatística em boa parte das variáveis analisadas.

A prevalência de HAS no Brasil é maior que 50% na população entre 60 e 69 anos de idade, alcançando 75% em maiores de 70 anos.^{20,21} Estudos realizados em outros países, considerando-se a heterogeneidade metodológica aplicada, demonstraram prevalência de HAS semelhante à da população brasileira.²² A idade média da amostra deste estudo foi 56 ± 15 anos e, portanto, condizente com a população de maior prevalência de HAS no cenário brasileiro e mundial. Essa idade média também é compatível com a média encontrada em outros estudos envolvendo IARA e AI.¹⁸ Trabalhos anteriores demonstraram que, em pacientes

idosos, a partir de 60 anos, o AI medido de forma não invasiva perde correlação com a rigidez arterial.^{23,24} Alguns pacientes em nossa amostra populacional se enquadraram nessa faixa etária, mas, a média de idade foi de 55 anos e nessa faixa etária existe suficiente evidência científica para validar o AI como ferramenta importante na avaliação da rigidez arterial e, conseqüentemente, da morbidade e mortalidade cardiovascular.^{7-9,11-13,19,25} Da mesma forma, quando analisado isoladamente, o IARA se correlaciona melhor com a rigidez arterial em pacientes mais jovens.²⁶⁻²⁸

Com relação ao gênero, a prevalência brasileira de HAS é 35,8% entre os homens e 30% entre as mulheres,^{20,21} sendo que a prevalência de HAS torna-se maior entre as mulheres a partir dos 50 anos, quando comparada com a prevalência entre os homens^{20,29,30} — dados semelhantes aos encontrados em outros países.²² No estudo em discussão, o número de indivíduos do sexo masculino foi de apenas 17 (24%), o que pode ter ocasionado perda da força estatística da amostra analisada ($p = 0,4$), representando talvez uma limitação deste trabalho para essa população específica. O número de indivíduos do sexo feminino foi de 55 (76%).

O AI médio encontrado foi de $86,4 \pm 11,4\%$ e o IARA médio foi de $0,49 \pm 0,18$. Foi observada uma correlação positiva e significativa entre AI e IARA ($r_{\text{Spearman}} = 0,306$; $p = 0,009$) (Gráfico 1). Existem diferenças metodológicas em relação ao cálculo do AI entre artigos já publicados, de forma que é difícil fazer comparações. No entanto, utilizando a mesma metodologia, Fischer et al., estudando PSc em portadores de doença arterial coronariana (DAC), encontraram valores diferentes para o AI médio ($79,8 \pm 13,5\%$ para pacientes com DAC e $68,5 \pm 22,0\%$ para pacientes sem DAC).²⁵ No entanto, os maiores trabalhos



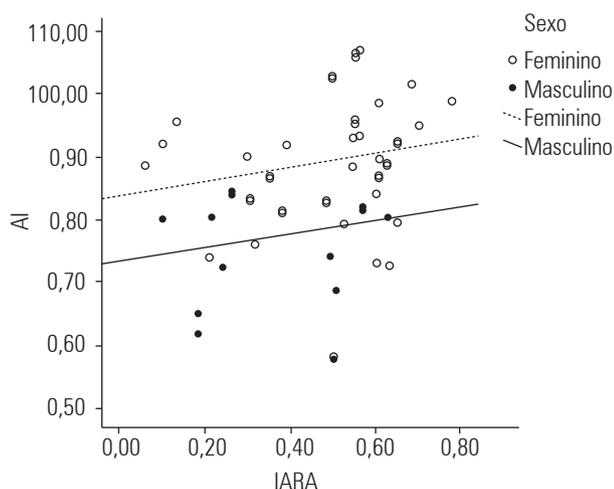
AI: Augmentation Index; IARA: Índice Ambulatorial de Rigidez Arterial.

Gráfico 1. Correlação entre *Augmentation Index* e Índice Ambulatorial de Rigidez Arterial.

utilizando o AI são congruentes ao demonstrarem que, quanto maior a idade até 60 anos e quanto maiores os níveis pressóricos, maior o valor do AI.²³⁻²⁵ Os valores do IARA foram semelhantes aos encontrados em grandes estudos multicêntricos.¹⁶⁻¹⁸

Quando essa correlação foi estratificada pelo sexo, manteve-se marginalmente significativa apenas no grupo de mulheres ($r_{\text{Spearman}} = 0,265$; $p = 0,05$) (Gráfico 2). Os valores do AI e do IARA foram maiores entre as mulheres do que entre os homens. Outros estudos já demonstravam que tanto o AI quanto o IARA possuem valores mais elevados quando a análise é do sexo feminino^{26,27,31-33} (Gráfico 2). Esse achado pode ser justificado pela queda nos níveis séricos de estrogênio no organismo feminino durante a menopausa ou a perimenopausa, justamente o período em que boa parte da população feminina estudada se encontrava.³⁴ O estrogênio age sobre a parede arterial promovendo redução do acúmulo de colesterol e diminuindo a proliferação da musculatura lisa, além de atenuar os efeitos das substâncias vasoconstrictoras e favorecer a ação das substâncias vasodilatadoras.³⁵

Vários métodos já foram correlacionados com o IARA na avaliação da rigidez arterial. No entanto, não há, até a presente data, nenhum relato na literatura correlacionando o IARA ao AI. A correlação positiva e com boa significância encontrada em nossa amostra condiz com a importância dada aos dois métodos pelo conhecimento vigente. É possível que novos trabalhos com amostras populacionais maiores venham a corroborar nossos achados, que se mostram fundamentais no conhecimento e aprimoramento da prevenção da doença cardiovascular.



AI: Augmentation Index; IARA: Índice Ambulatorial de Rigidez Arterial.

Gráfico 2. Estratificação por sexo.

CONCLUSÃO

Existe correlação positiva e com boa significância estatística entre IARA e AI na avaliação da rigidez arterial. Ambos os métodos se mostram válidos na prevenção das doenças cardiovasculares.

O grande valor dessa comparação é que, diferentemente da grande tecnologia requerida no momento da avaliação do AI, a análise da rigidez pelo IARA não exige nenhuma ferramenta excepcional, já que esse dado é fornecido pelo *software* da MAPA e pode ser realizado sem grandes custos na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
- Almeida Neta NM, Gomes MA, Kanashiro CA, et al. Análise do índice de amplificação sistólico em pacientes acima de 55 Anos, utilizando atenolol associado ou não a diurético. Rev Bras Cardiol. 2012;25(1):35-40.
- Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. Eur Heart J. 1993;14:160-7.
- Tomiyama H, Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: Their pathophysiological background and clinical application. Circ J. 2010;74(1):24-33.
- Bortolotto LA. Pressão central: como interpretar na prática clínica. Rev Bras Hipertens. 2009;16(1):46-7.
- V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA V) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA III). Arq Bras Cardiol. 2011;97(3 supl 3):1-24.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement Guidelines Committee. J Hypertens. 2003;21(5):821-48.
- Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. Hypertension. 2006;48(3):397-403.
- Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, et al.; Vasorisk group. Ambulatory arterial stiffness indices and target organ damage in hypertension. BMC Cardiovasc Disord. 2012;12:1.
- Kollias A, Stergiou GS, Dolan E, O'Brien E. Ambulatory arterial stiffness index: a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2012;224(2):291-301.
- Mota-Gomes MA, Feitosa AM, Brandão MCB, Chaves H. Augmentation index — novo preditor de risco cardiovascular. Rev Bras Hipertens. 2006;13(1):63-4.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.; Task Force Members. 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.
- Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: A consensus document. Hypertension. 2007;50(1):154-60.
- O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. Am J Hypertens. 2002;15(5):426-44.
- Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2002;39(6):1005-11.
- Dolan E, Li Y, Thijs L, et al. Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology. Blood Press Monit. 2006;11(2):103-5.
- Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, et al. How many measurements are needed to provide reliable information in terms of the ambulatory arterial stiffness index? The Ohasama study. Hypertens Res. 2011;34(3):314-8.
- Adiyaman A, Dechering DG, Boggia J, et al.; International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Determinants of the ambulatory arterial stiffness index in 7604 subjects from 6 populations. Hypertension. 2008;52(6):1038-44.
- Fischer-Rasokat U, Brenck F, Zeiher AM, Spyridopoulos I. Radial augmentation index unmasks premature coronary artery disease in younger males. Blood Press Monit. 2009;14(2):59-67.
- Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV, et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. Arq Bras Cardiol. 2008;91(1):31-5.

21. Rosário TM, Scala LC, França GV, Pereira MR, Jardim PC. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6):672-8.
22. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertension.* 2009;27(5):963-75.
23. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. Is augmentation a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age Ageing.* 2007;36(1):43-8.
24. Hayashi S, Yamada H, Bando M, et al. Augmentation index does not reflect risk of coronary artery disease in elderly patients. *Circ J.* 2014;78(5):1176-82.
25. Hayashi T, Nakayama Y, Tsumura K, Yoshimaru K, Ueda H. Reflection in the arterial system and the risk of coronary heart disease. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):405-9.
26. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. *J Hypertens.* 2006;24(11):2247-53.
27. Palmas W, Pickering T, Eimicke JP, et al. Value of the ambulatory arterial stiffness index and 24-h pulse pressure to predict progression of albuminuria in elderly people with diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 2007;20(5):493-500.
28. Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension.* 2006;24(11):2247-53.
29. Martinez MC, Latorre MR. Fatores de risco para hipertensão arterial e diabetes melito em trabalhadores de empresa metalúrgica e siderúrgica. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(4):471-9.
30. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8(4):383-92.
31. Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM.* 1999;92(10):595-600.
32. Kohara K, Tabara Y, Oshiumi A, Miyawaki Y, Kobayashi T, Miki T. Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *Am J Hypertens.* 2005;18(1 Pt 2):11S-4S.
33. Li Y, Staessen JA, Li LH, Huang QF, Lu L, Wang JG. Reference values for the arterial pulse wave in Chinese. *Am J Hypertens.* 2008;21(6):668-73.
34. Arruda CG, Aldrighi JM, Bortolotto LA, Alecrin IN, Ramires JA. Effects of estradiol alone and combined with norethisterone acetate on pulse-wave velocity in hypertensive postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(10):557-63.
35. Gonzaga CC, Sousa MG, Amodeo C. Fisiopatologia da hipertensão sistólica isolada. *Rev Bras Hipertens.* 2009;16(1):10-4.

Fatores envolvidos na descontinuação da terapia medicamentosa anti-hipertensiva: uma análise de dados da vida real

Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data

Giuseppe Mancia, Antonella Zambon, Davide Soranna, Luca Merlino, Giovanni Corrao

Comentário: Jamil Cherem Schneider¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Estudo realizado na região italiana da Lombardia, onde vivem aproximadamente 10 milhões de habitantes, cuja capital é Milão. Foi demonstrado em estudos prévios que a aderência ao tratamento medicamentoso anti-hipertensivo, nessa região, é bastante baixa. Os dados foram coletados do Serviço Nacional de Saúde, que permite coletar informações a respeito do uso dos serviços de saúde pela população, as quais incluem dados administrativos e demográficos, dispensação gratuita dos medicamentos prescritos (anti-hipertensivos, antidiabéticos e hipolipemiantes) e dados diagnósticos no momento da alta hospitalar.

A população estudada compreendeu beneficiários entre 40 e 80 anos, que receberam a primeira prescrição de anti-hipertensivos em 2003, 2006 ou 2009, tendo sido excluídos os que já faziam uso prévio de medicamentos para o tratamento da hipertensão. A data na qual a última cobertura da prescrição expirou foi considerada como a data de descontinuação do tratamento.

Foram analisados 493.623 pacientes, com idade média de 59 anos e 48% de indivíduos do sexo masculino. O tratamento foi iniciado com monoterapia em 69% da população estudada e com terapia combinada com duas ou mais drogas em 31%. A monoterapia mais frequente foi os inibidores da enzima conversora da angiotensina (26%), seguidos pelos betabloqueadores (14%), antagonistas do receptor da angiotensina (11%), antagonistas do cálcio (11%), diuréticos (5%) e alfabloqueadores (2%). Terapia associada com antidiabéticos ocorreu em 7%, hipolipemiantes em 12% e antidepressivos em 11% dos pacientes.

Doença cardiovascular foi a doença concomitante mais comum (14%), enquanto neoplasias, doença pulmonar, renal e outras envolveram uma fração bem menor da população estudada.

Após 1 ano de início do tratamento, 282.117 (57%) mostraram pelo menos 1 episódio de descontinuação das drogas prescritas. A descontinuação foi maior em pacientes que receberam diuréticos como monoterapia e um valor mínimo de descontinuação nos que receberam antagonistas do receptor da angiotensina

seguidos pelos inibidores da enzima conversora da angiotensina. Para os antagonistas do cálcio, foi menor para os diidropirídínicos do que para os não diidropirídínicos. Quando comparado com diuréticos, o risco de descontinuação com a terapia combinada foi significativamente menor. O risco também foi menor quando se comparou a terapia combinada sem diurético *versus* monoterapia com droga não diurética.

O risco de descontinuação foi menor nos homens do que nas mulheres (-17%), em pacientes no qual a prescrição de anti-hipertensivos estava associada a antidiabéticos (-12%) e em pacientes com doença cardiovascular (-27%) e renal (-22%). Além disso, o risco diminuiu progressivamente com o aumento da idade; ao contrário, o risco de descontinuação foi maior quando havia a coadministração de anti-depressivos (+19%), assim como quando existia doença concomitante não cardiovascular ou renal, atingindo o risco máximo nos portadores de demência (+32%).

Também ocorreu um risco maior de descontinuação nas áreas metropolitanas, onde havia uma maior densidade populacional. Entre os que descontinuaram o tratamento, 45% iniciaram o tratamento anti-hipertensivo em 2003, 28% em 2006 e os 27% restantes em 2009.

REFERÊNCIA

Mancia G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens*. 2014;32(8):1708-16.

COMENTÁRIO

Esse estudo demonstra alto índice de descontinuação do tratamento anti-hipertensivo, onde 57% dos pacientes interromperam pelo menos uma vez. Esse dado é preocupante em razão da dificuldade de controle pressórico que é observada de forma significativa ainda nos dias de hoje.^{1,2}

A interrupção teve relação com a classe de medicamentos utilizados, tendo sido maior para os diuréticos; ao contrário, o risco de descontinuação com os bloqueadores do receptor

da angiotensina foi três vezes menor quando comparado ao uso dos diuréticos.

Dado muito interessante foi a adesão maior dos pacientes que iniciaram o tratamento com combinação de drogas quando comparados à monoterapia.³

Outros dados de importância mostraram que a descontinuação foi maior nas mulheres (ao contrário do observado em vários outros estudos) e nos indivíduos com idade entre 40 – 49 anos e foi menor nos pacientes com a administração de outros medicamentos para outras comorbidades associadas, hospitalização prévia, diabetes, nefropatia ou doença cardiovascular coexistente com a hipertensão.

A interrupção foi maior em pacientes em que a hipertensão estava associada às doenças de natureza não cardiovascular, tais como depressão, doenças pulmonares e reumatológicas, câncer e demência, dado este já esperado.

Foi observado que os residentes das regiões metropolitanas foram menos aderentes, talvez por uma maior prevalência de imigrantes nestas áreas, onde a descontinuação de tratamento tem sido demonstrada como maior.

Um dado animador refere-se à demonstração de que a adesão foi maior nos pacientes que tiveram início do tratamento nos anos de 2006 e 2009, quando comparados aos que iniciaram em 2003.⁴

Em resumo, o estudo nos fornece informações relevantes do mundo real, contribuindo para um melhor entendimento de como obter um melhor controle da hipertensão arterial. Todos os fatores analisados devem ser levados em consideração, dentro da realidade de cada local, quando iniciarmos a medicação anti-hipertensiva.

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009;120(16):1598-605.
2. Burnier M. Managing 'resistance': is adherence a target for treatment? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(5):439-43.
3. Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28(7):1584-90.
4. Ivengar RN, Balagere DS, Henderson RR, LeFrancois AL, Rabbitt RM, Frazee SG. Association between dispensing channel and medication adherence among medicare beneficiaries taking medications to treat diabetes, high blood pressure, or high blood cholesterol. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(8):851-61.

Importância da proteção cardiovascular durante o tratamento da hipertensão arterial: diferenças entre os agentes inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Importance of cardiovascular protection during arterial hypertension treatment: differences among renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors

Luiz Bortolotto¹

RESUMO

A inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) demonstrou ser fundamental não somente no controle da hipertensão arterial, mas também na redução da progressão de doenças cardíacas, renais e vasculares, com impacto positivo na morbimortalidade. Diversas evidências revelam que o SRAA participa ativamente da origem da hipertensão arterial, com relação no desenvolvimento de obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e doença crônica renal, além de ser o responsável pela homeostase eletrolítica. A ativação do SRAA se associa com níveis elevados de enzima conversora de angiotensina (ECA) e expressão aumentada de angiotensinogênio, fatores esses que levam ao aumento de angiotensina II, responsável por estresse oxidativo, vasoconstrição, hiperatividade do sistema nervoso simpático e aumento da reabsorção de sódio. O SRAA pode ser inibido em diferentes estágios e por mecanismos diversos, sendo que a forma como é inibido tem influência no prognóstico. E, dentre essas opções, há evidências claras do melhor benefício sobre a redução da mortalidade por todas as causas e da mortalidade cardiovascular com o uso dos inibidores da ECA (IECA) sobre os bloqueadores de receptores AT1 (BRA). Dentre os diferentes IECA, o perindopril, através de suas características específicas e benefícios clínicos comprovados em estudos randomizados de maior impacto, garante uma superioridade na proteção cardiovascular durante o tratamento dos pacientes hipertensos. Cabe destacar que os estudos que deram origem aos IECA tiveram a participação de pesquisadores brasileiros, com destaque para o Professor Sérgio Ferreira (Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto).

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; sistema renina-angiotensina; proteção cardiovascular; inibidores da enzima conversora de angiotensina; bloqueadores dos receptores da angiotensina; perindopril.

ABSTRACT

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibition has demonstrated to be crucial not only to control arterial hypertension but also to reduce the progression of cardiac, renal and vascular diseases, with positive impact on morbidity-mortality. There is evidence revealing that RAAS participates actively on arterial hypertension origin, also taking part on obesity, dyslipidemia, insulin resistance and chronic renal disease, besides being responsible for electrolytic homeostasis. RAAS activation is associated with elevated levels of angiotensin conversion enzyme (ACE) and angiotensinogen overexpression, factors which increase angiotensin II, that induces oxidative stress, vasoconstriction, sympathy nervous system hyperactivity and sodium reabsorption increase. RAAS may be inhibited in different stages and through different mechanisms, and the way it is inhibited is linked to prognosis. Among available options, there is clear evidence of a better benefit over all cause and cardiovascular mortality reduction when using ACE inhibitors (ACEI) over AT1 receptor blockers (ARB). Among different ACEI, perindopril, through its specific characteristics and clinical benefits proved on high level randomized trials guarantees a superior cardiovascular protection while treating hypertensive subjects. It's nice to highlight that Brazilian researches, mainly Professor Sérgio Ferreira (Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto), took part on the studies that discovered ACEIs.

KEYWORDS

Hypertension; renin-angiotensin system; cardiovascular protection; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor blockers; perindopril.

Recebido em: 05/12/2014. Aprovado em: 05/12/2014.

¹Unidade de Hipertensão Arterial do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP); Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Luiz Bortolotto – Rua Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César – CEP: 05403-900 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: luiz.bortolotto@incor.usp.br
Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

As principais causas de morte em todo mundo são as doenças cardiovasculares, principalmente o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral, que estão associados a reconhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose. Dados recentes de mortalidade global demonstram que os fatores de risco com maior impacto sobre a mortalidade em todo o mundo são, por ordem de importância, hipertensão arterial, inatividade física, tabagismo, diabetes, obesidade e dislipidemia, caracterizando a epidemia global da associação desses fatores de risco em nossa sociedade atual.¹ Nota-se também um aumento significativo do impacto desses fatores de risco nos países em desenvolvimento, que inclui o Brasil. Dados populacionais brasileiros mostram que, a cada ano, morrem cerca de 300 mil pessoas por doença cardiovascular, o que dá uma estimativa de 1 morte cardiovascular a cada 2 minutos.² Dentre as causas de morte, o acidente vascular cerebral e a doença arterial coronária são as mais importantes em nosso meio, sendo que a hipertensão arterial tem um papel respectivamente em 80 e 60% dessas causas,³ reforçando a importância de se tratar a hipertensão e os fatores de risco por completo para se atingirem os objetivos de redução de mortalidade e morbidade cardiovascular em nosso país.

Os benefícios de se reduzir a pressão arterial na diminuição do risco cardiovascular é bem evidente, sobretudo nas causas mais diretamente relacionadas, como o acidente vascular cerebral, doença arterial coronária e insuficiência renal. Para se atingir esses objetivos de maior impacto na redução de mortalidade cardiovascular pela redução da pressão arterial, as diretrizes internacionais^{4,5} e nacionais⁶ têm postulado metas pressóricas objetivas para o tratamento, e as mais recentes, apesar de algumas controvérsias e discussões, definem os valores abaixo de 140/90 mmHg para a maioria dos pacientes. No entanto, além da redução das metas pressóricas, as mesmas diretrizes, como a brasileira, postulam que o tratamento da hipertensão arterial deve visar, em primeiro lugar, à redução consistente da pressão arterial, objetivando a proteção dos órgãos-alvo e metabólica, para, com isso, atingir a redução da morbidade e mortalidade cardiovascular. Para se atingirem esses objetivos, é preciso usar estratégias farmacológicas e não farmacológicas que atuem em diferentes pontos do "continuum cardiovascular",⁶ como mostrado na Figura 1. Para se obter a melhor ação, se faz necessário entender os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesses pontos. Dentre os mecanismos principais, destacam-se o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a bradicinina e o endotélio.

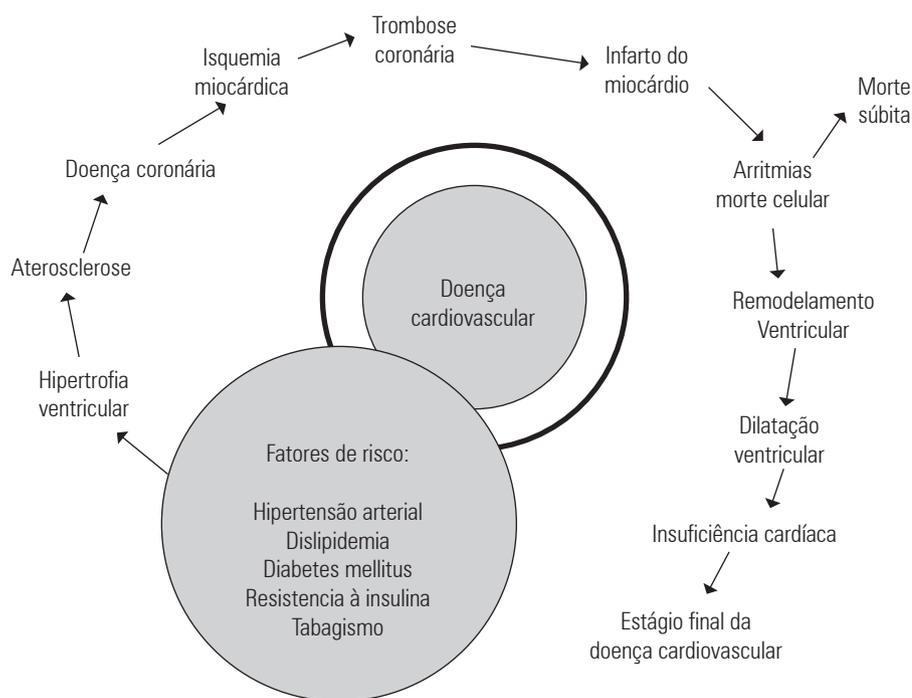
BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA E RISCO CARDIOVASCULAR

O SRAA desempenha um papel integral no controle homeostático da pressão arterial, perfusão do tecido e volume extracelular.

Ele funciona como um eixo endócrino incomum em que o hormônio ativo, a angiotensina II, é formado no espaço extracelular por clivagem proteolítica sequencial de seus precursores. Essa via é iniciada pela secreção de renina, a enzima limitante do processo, e termina com a ação do hormônio em receptores localizados em vários órgãos, sobretudo nos vasos, onde desencadeia uma série de ações fisiológicas e fisiopatológicas induzida pelo sistema.⁷ Pelo menos quatro subtipos de receptores da angiotensina já foram descritos. O receptor do tipo 1 (AT1) medeia a maioria dos efeitos fisiológicos e fisiopatológicos estabelecidos da angiotensina II. Estes incluem ações sobre o sistema cardiovascular (vasoconstrição, aumento da pressão arterial, aumento de contratilidade cardíaca, hipertrofia cardíaca e vascular), rim (reabsorção de sódio tubular renal e inibição da liberação de renina), sistema nervoso simpático e córtex adrenal, com estimulação da síntese de aldosterona.⁸ Os efeitos fisiológicos têm um importante papel na manutenção da homeostase pela regulação da pressão arterial, balanço de sal e água, bem como modulação do crescimento tecidual. A ativação anormal desse sistema pode ser central na fisiopatologia de doenças cardiovasculares e renais. Tem sido sugerido que a ativação do SRAA pode ser um fator que coloca indivíduos em alto risco para doenças cardiovasculares e renais.⁹ As ações da angiotensina II exacerbadas podem ter ações deletérias que elevam o risco cardiovascular. Estas incluem agravamento da hipertensão e da síndrome metabólica; efeitos negativos no metabolismo glicídico e lipídico; prejuízo da função endotelial via alteração no *status* redox das células endoteliais; ações que exacerbam aterosclerose, incluindo promoção da síntese e oxidação de lipídeos; estimulação da migração e proliferação de células inflamatórias; desestabilização das placas ateroscleróticas; aumento da atividade de coagulação e efeitos adversos na função renal. A angiotensina II também tem efeitos deletérios em pacientes após infarto agudo do miocárdio. Nesses indivíduos, os sistemas geradores de angiotensina II local no coração podem promover hipertrofia do ventrículo esquerdo e fibrose. Além disso, a atividade do SRAA é aumentada em pacientes com insuficiência cardíaca, e essa maior ativação é uma resposta adaptativa ao baixo débito, mas que pode levar ao remodelamento cardíaco e maior ativação simpática. Dessa forma, todas essas ações dão suporte para que o SRAA seja um alvo-chave para o tratamento da pressão arterial com proteção dos vasos e órgãos-alvo, consequentemente diminuindo o risco cardiovascular.

FUNÇÃO ENDOTELIAL E BRADICININA

O endotélio vascular é uma monocamada de células cobrindo o lúmen interno de todos os vasos sanguíneos, desse modo, separando o sangue da parede vascular e os tecidos do órgão. O endotélio vascular desempenha funções diferentes:



Fonte: Dzau e Braunwald.⁶

Figura 1. “Continuum” cardiovascular, desde os fatores de risco ao desfecho final.

- (a) é um anticoagulante de superfície;
 (b) regula a passagem de fluido e moléculas entre o sangue e os tecidos;
 (c) contribui para a homeostase e o reparo vascular;
 (d) desempenha um papel crucial no tônus vascular e na regulação do fluxo de sangue.¹⁰

Quando a função endotelial é alterada, quaisquer das suas funções podem ser prejudicadas. Vários mecanismos complexos estão envolvidos na disfunção endotelial, dentre os quais, o aumento do estresse oxidativo é considerado um importante agente, o qual, por diversos mecanismos combinados, gera aumento de vasoconstritores e pró-coagulantes na disfunção endotelial.

É importante ressaltar que a disfunção endotelial é um dos primeiros sinais reconhecíveis do desenvolvimento de aterosclerose e está presente muito antes de aparecerem as consequências às vezes devastadoras da mesma. A disfunção endotelial tem sido relatada em relação à maioria — se não todos — dos fatores de risco para aterosclerose, como hipertensão, diabetes, dislipidemia e envelhecimento.

Além disso, a disfunção endotelial não é só um marcador de aterosclerose, mas também contribui para a progressão da aterosclerose por vários mecanismos, promovendo coagulação, vasoconstrição e um reparo vascular inadequado ou patológico. Curiosamente, a disfunção endotelial em si pode causar isquemia

miocárdica, mesmo na ausência de estenose coronariana significativa. Assim, tem sido proposto que a disfunção endotelial constitui uma primeira etapa da aterosclerose, englobando a influência de todos os fatores de risco cardiovascular, e pode ser *per se* a principal causa de eventos cardiovasculares.

Consequentemente, o tratamento da hipertensão, visando à proteção cardiovascular completa, deve envolver medicamentos que direta ou indiretamente promovam melhora da função endotelial.

De outra parte, o sistema caliceína-cinina também tem sido envolvido na fisiopatogênese de doenças cardiovasculares, pois participa da homeostase circulatória em balanço com o SRAA e com ações mediadas pelo endotélio. A bradicinina, seu produto principal, é um polipeptídeo farmacologicamente ativo que pode participar de ambas as funções cardiovascular e renal, promovendo vasodilatação, natriurese, diurese e liberação de óxido nítrico. Além disso, receptores de cininas B2 estão presentes nas células endoteliais cardíacas que podem aumentar a biossíntese e a liberação do óxido nítrico. A bradicinina pode produzir seus efeitos farmacológicos através de liberação de óxido nítrico e GMP cíclico. Além disso, é estabelecido que a bradicinina tem ações cardioprotetoras na isquemia miocárdica e pode evitar a hipertrofia ventricular esquerda.¹¹ Deve-se ressaltar que a bradicinina é degradada pela enzima conversora da angiotensina II e, portanto, funciona em equilíbrio com as ações

da angiotensina II. Numerosas observações recentes obtidas de modelos clínicos e experimentais de diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca, isquemia, infarto do miocárdio e hipertrofia ventricular esquerda sugeriram que a atividade reduzida do sistema caliceína-cininas local pode ser medidor para a indução de doenças cardiovasculares.¹² Além disso, todos os componentes do sistema caliceína-cinina localizam-se no músculo cardíaco e sua deficiência pode levar à disfunção cardíaca. Portanto, aumentar a atividade do sistema ou então a produção da bradicinina, ou ainda diminuir a sua degradação, pode ser uma estratégia importante para prevenir lesões cardiovasculares.

INIBIÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Os primeiros estudos feitos na década de 1960 mostraram que peptídeos do veneno de cobra *Bothrops jararaca* inibia a quinase II, uma enzima que facilita a degradação da bradicinina e que, mais tarde, foi mostrada para ser idêntica à enzima conversora. Cabe destacar que esses estudos tiveram a participação de pesquisadores brasileiros, com destaque para o Prof. Sérgio Ferreira (Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto). Análogos sintéticos da fração desse veneno mostraram redução da pressão arterial em pacientes com hipertensão e produziram efeitos hemodinâmicos benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca.¹³ Esses resultados incentivaram a busca de IECA oralmente ativos; e o primeiro deles foi o captopril. A partir das evidências clínicas favoráveis com essa substância, várias outras foram desenvolvidas, culminando em substâncias mais seguras, com maior duração de ação e maior proteção vascular, tais como lisinopril, benazepril, quinapril, ramipril, perindopril, cilazapril ou trandolapril. Esses IECA mais recentes têm o grupo carboxila em substituição ao sulfidrila, conferindo maior lipoficidade, melhorando a ligação com a enzima conversora e melhorando a penetração tissular.¹⁴

Os IECA competitivamente bloqueiam a ação da ECA e, assim, a conversão de angiotensina I a angiotensina II, reduzindo os níveis circulantes e locais de angiotensina II. Os IECA também diminuem a aldosterona e a secreção de vasopressina e a atividade do sistema nervoso simpático.

Em geral, a curto prazo, as respostas farmacodinâmicas da diminuição da angiotensina II pela inibição da ECA incluem a redução dose-dependente na pré-carga e pós-carga cardíacas, com redução da pressão arterial sistólica e diastólica, mas, em normotensos e hipertensos sem disfunção cardíaca, pouca ou nenhuma mudança no débito cardíaco ou pressão capilar. Em oposição aos vasodilatadores arteriais de ação direta, a redução da resistência vascular periférica total induzida pelos IECA ocorre sem mudança significativa no débito cardíaco. Os IECA também diminuem a resistência vascular renal, aumentam o fluxo sanguíneo renal e promovem maior excreção de sódio e água.

Como a ECA é idêntica à cininase II, os IECA também podem levar à elevação dos níveis de bradicinina em alguns tecidos. Esse efeito é potencialmente associado a maior liberação de bradicinina-dependente de prostaglandinas vasoativas, incluindo prostaciclina e prostaglandina E2. A vasodilatação da bradicinina não só neutraliza a vasoconstrição da angiotensina II, como também impede a apoptose. Os benefícios da bradicinina são exclusivos aos IECA, pois só eles detêm a degradação da bradicinina em peptídeos inativos. Todos esses efeitos são altamente dependentes da capacidade dos IECA de inibirem ativamente a ECA local e não a que está em circulação. Essas ações potencialmente podem contribuir para os efeitos vasodilatadores, antitrombóticos, antiaterogênicos e antiproliferativos dos IECA, embora a importância desta via seja controversa.

O desenvolvimento dos bloqueadores de receptores AT1 (BRA) seletivos por via oral começou na década de 1990 com a síntese de losartana. Desde então, foram sintetizados vários BRA, incluindo a valsartana, a irbesartana, a candesartana, a eprosartana, a telmisartana e a olmesartana.

Como os BRA agem bloqueando a ação da angiotensina II no receptor, ao invés de inibir a sua síntese, eles antagonizam os efeitos da angiotensina II mediada pelo receptor AT1, não importando como é sintetizada. Assim como os IECA, os BRA reduzem a pressão arterial, diminuindo a resistência vascular sistêmica; eles não afetam o ritmo cardíaco e tem efeito mínimo sobre débito cardíaco na insuficiência cardíaca. A redução da resistência vascular sistêmica resulta de uma combinação de inibição da vasoconstrição mediada por angiotensina II, diminuição da atividade do sistema de nervoso simpático e redução do volume extracelular (isto é, pela inibição direta da reabsorção proximal de sódio e inibição da liberação de aldosterona).

DIFERENÇAS ENTRE OS INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA SOBRE A PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR

Baseado no exposto, a inibição da produção de angiotensina II pela inibição da ECA ou da ação da angiotensina II pelos BRA é muito benéfica, pois pode proporcionar melhora da função endotelial e também reduzir a aterogênese de várias maneiras diferentes. A inibição da produção da angiotensina II diminui os níveis de marcadores pró-inflamatórios (TNF-alfa, IL-6, proteína-1 quimiotática de monócitos e PDGF) e a aterogênese (diminuições nos níveis da molécula de adesão da célula vascular e da molécula de adesão intracelular, as quais, por sua vez, diminuem a adesão endotelial de leucócitos). A diminuição da angiotensina II também inibe a fibrose por meio da redução dos níveis de TGF-beta e PAI-1 e melhora a função endotelial, aumentando a ação da NO sintase e consequente produção de óxido nítrico. À medida que os níveis de angiotensina II diminuem, os níveis

de PAI-1 e o fator tecidual diminuem, o que previne a trombose. Entretanto, apesar de os IECA reduzirem a produção de angiotensina II, os benefícios do tratamento podem não ser sustentados ao longo do tempo devido ao chamado “escape” de angiotensina II e aldosterona. O escape da angiotensina II é resultado do aumento das concentrações plasmáticas de angiotensina I (devido à atividade sem oposição da renina causada pela interrupção da alça de feedback negativo), que é eventualmente metabolizada em angiotensina II pelas enzimas não ECA, como a quimase. O escape da aldosterona é o aumento consecutivo e progressivo dos níveis de aldosterona para níveis de concentração normal ou elevados após a administração a longo prazo de IECA.

Os efeitos negativos da angiotensina II também são reduzidos pelos BRA, mas de um modo diferente. Os BRA bloqueiam a ligação da angiotensina II aos receptores AT1, evitando muitos efeitos cardiovasculares prejudiciais, assim como os IECA. Algumas vantagens do bloqueio seletivo do receptor AT1 em comparação à inibição da ECA são a ausência de escape de angiotensina II e a prevenção mais direta dos efeitos deletérios mediados pela ativação do receptor AT1. Entretanto, a seletividade do bloqueio do receptor AT1 pode ter também consequências negativas, pois leva a aumentos compensatórios da formação e da concentração de angiotensina II, permitindo que a angiotensina II livre se ligue a outros receptores de angiotensina (AT2, AT3 e AT4), levando a efeitos clínicos paradoxais. A instabilidade das plaquetas e a formação de trombos são causados pela ativação dos receptores AT2, assim como a ruptura da capa fibrosa induzida pela metaloproteinase 1 da matriz da placa aterosclerótica. A estimulação dos receptores AT2 também provoca hipertrofia, inflamação e apoptose, mas ao mesmo tempo leva a vasodilatação e diminuição da proliferação celular. O tratamento de longo prazo com BRA também está associado ao escape de aldosterona, o qual é modulado, principalmente, por meio de um mecanismo dependente de AT2. O efeito da estimulação do receptor AT3 é, em grande parte, desconhecido e a estimulação dos receptores AT4 pode promover a trombose por meio da liberação de PAI-1, um importante inibidor da fibrinólise. Essas diferenças entre as ações dos IECA e dos BRA podem explicar diferenças em desfechos clínicos que têm sido evidenciadas mais recentemente.

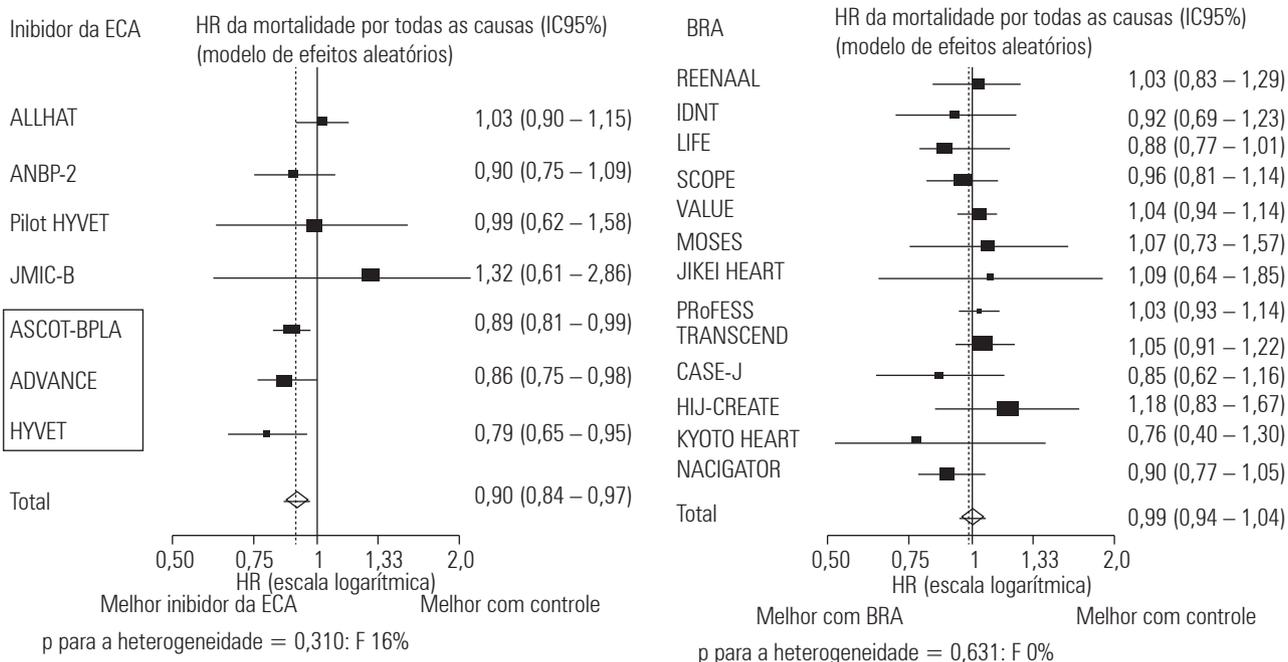
Em meta-análise¹⁵ publicada há um ano, os autores analisaram comparativamente os estudos em hipertensão que utilizaram inibidores do SRAA para tratamento. Nessa meta-análise, 20 estudos foram incluídos baseados nos seguintes critérios: mais de dois terços dos pacientes com hipertensão; incidência de mortalidade por todas as causas suficientemente elevada; os inibidores do SRAA não usados simultaneamente em ambos os braços; número relativamente elevado de participantes ($n > 100$) e estudos com duração ≥ 1 ano.

Os desfechos analisados foram mortalidade por todas as causas e cardiovascular, cujas estimativas foram calculadas para o braço controle e tratamento ativo. As razões de risco (HR) e os intervalos de confiança ou erros-padrão relatados foram utilizados para determinar as estimativas de efeitos relativos ao tratamento. No total, quase 160 mil pacientes foram randomizados para o tratamento ativo ($n = 71.401$) ou controle ($n = 87.597$). A maioria dos pacientes era hipertenso (91%), e a PA sistólica inicial média foi de 153 mmHg, a idade média foi de 67 anos e 58% dos participantes eram do sexo masculino. Observa-se uma redução significativa do risco relativo (RR) de mortalidade por todas as causas de 5% com os inibidores do SRAA. Um impacto significativo na redução da mortalidade ocorreu pelo efeito dos IECA, que proporcionaram uma redução significativa de 10% no RR da mortalidade por todas as causas (Figuras 2 e 3). Já os BRA não mostraram redução significativa do RR da mortalidade por todas as causas. Os autores conseguiram demonstrar uma diferença significativa do efeito do tratamento entre os IECA e os BRA ($p = 0,036$ para a interação).

Em relação à mortalidade cardiovascular, a análise em conjunto dos estudos de inibidores do SRAA também demonstrou redução significativa do RR de 7% (Figura 4). Os sete estudos com IECA mostraram uma tendência de redução do RR de mortalidade cardiovascular de 12%, enquanto que, dos 9 estudos de BRA elegíveis para análise, não houve demonstração de redução de mortalidade cardiovascular. Assim como demonstrada com a mortalidade por todas as causas, a redução da mortalidade cardiovascular com inibidores do SRAA foi dominada pelo efeito dos IECA.

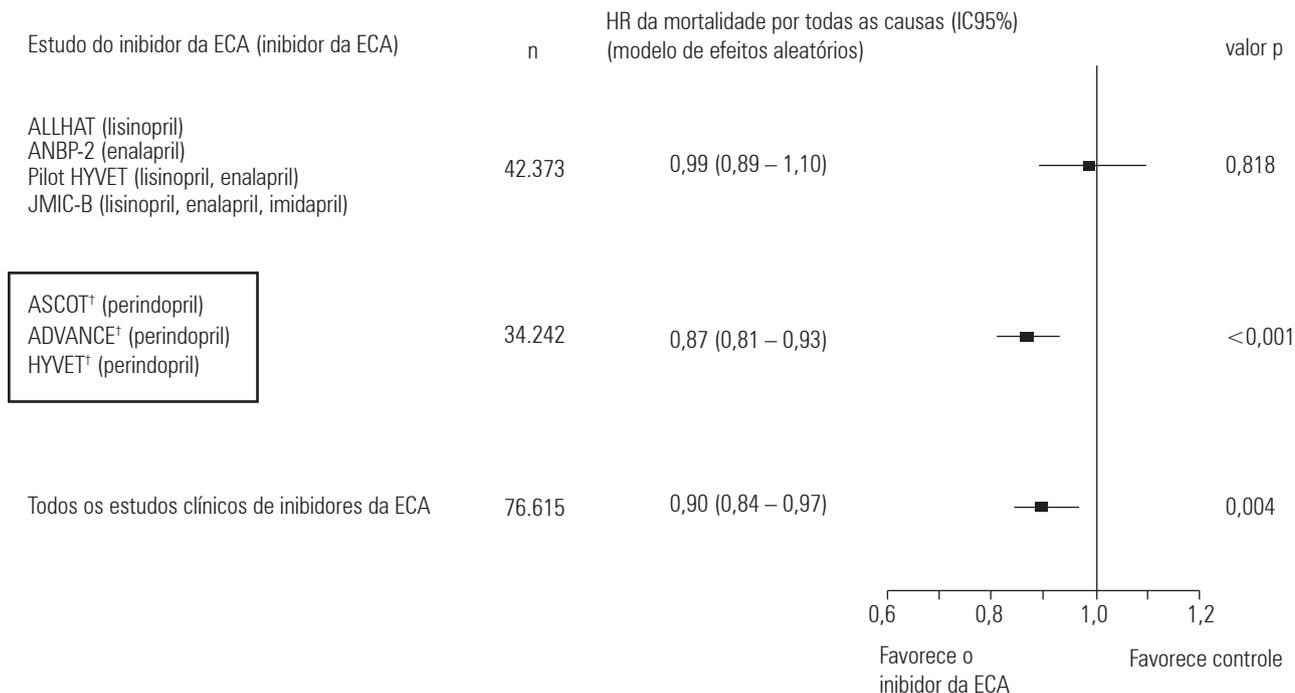
Algumas limitações da meta-análise devem ser consideradas, tais como a variabilidade do estudo em relação a população hipertensa, doses diferenciadas das medicações e pressão arterial-alvo. Outras limitações incluem a indisponibilidade de informações sobre comorbidades e terapia, o tempo de acompanhamento com estimativas diferentes e a disparidade na duração do seguimento de alguns estudos. Apesar das limitações, os resultados podem ser considerados confiáveis de um modo geral, visto que foram baseados em dados de boa qualidade de estudos randomizados e controlados em um número expressivo de pacientes.

Já uma outra meta-análise¹⁶ teve como objetivo acessar o Número Necessário para Tratar (NNT) e a efetividade tanto dos IECA como dos BRA na redução da morbimortalidade de pacientes hipertensos. Foram analisados 18 estudos clínicos randomizados, num total de 152.886 pacientes. E os resultados mostraram que o NNT para prevenir 1 morte total com o uso de IECA foi de 67, enquanto que com os BRA esse número foi de 335. Ou seja, é necessário tratar cinco vezes menos pacientes com IECA para salvar uma vida do que com BRA, o que reforça o amplo poder cardioprotetor dos IECA durante o tratamento da hipertensão arterial. A prevenção de morte cardiovascular também foi melhor com IECA (NNT 116) do que com



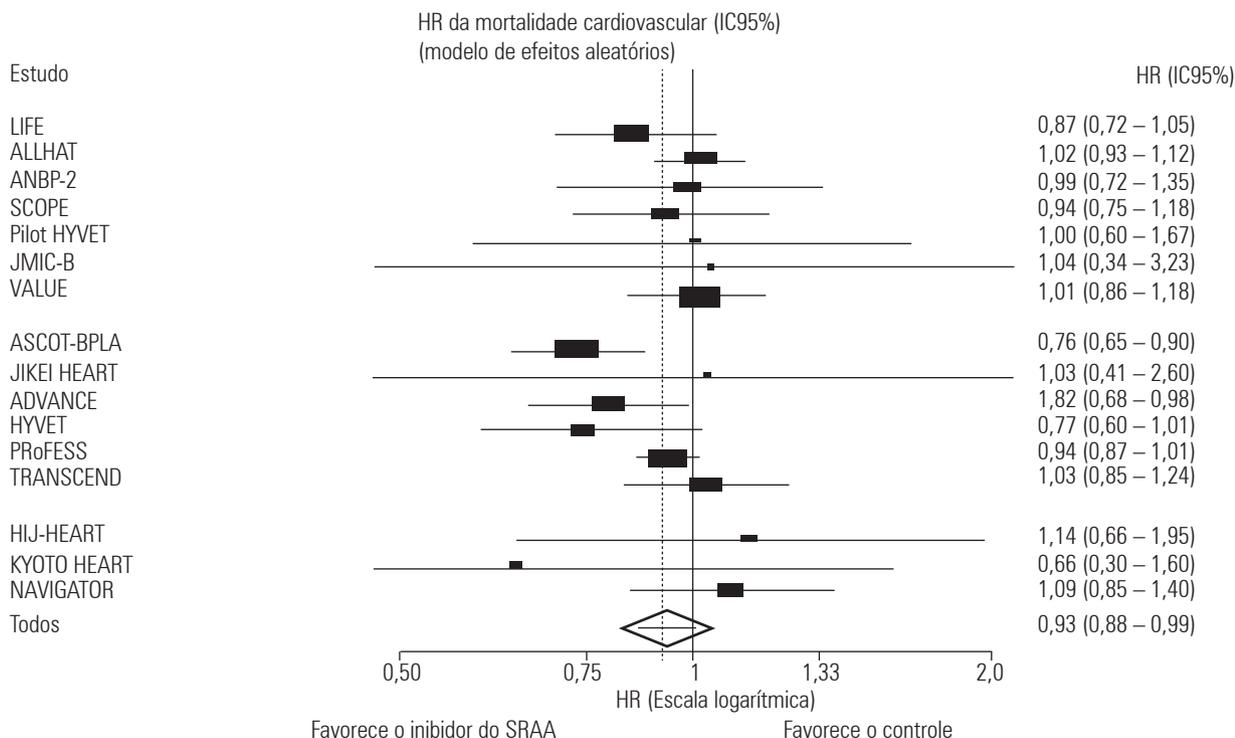
ECA: enzima conversora de angiotensina; HR: razões de risco; IC95%: intervalo de confiança de 95%; BRA: bloqueadores de receptores AT1.

Figura 2. Meta-análise comparando inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de receptores AT1 para mortalidade por todas causas.



ECA: enzima conversora de angiotensina; HR: razões de risco; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 3. Meta-análise de estudos avaliando os inibidores da enzima conversora de angiotensina para mortalidade por todas causas.



HR: razões de risco; IC95%: intervalo de confiança de 95%; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Figura 4. Meta-análise de estudos avaliando os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona para mortalidade cardiovascular.

BRA (NNT 409). Os autores concluem, inclusive, que essa maior cardioproteção com IECA é devido a sua particular redução do risco de IAM (RRR 8%), o que não foi observado com os BRA.

Alguns dados em outros estudos com doenças cardiovasculares, além da hipertensão arterial, também mostram diferenças na redução da mortalidade entre os IECA e os BRA. Em uma meta-análise¹⁷ com 11 estudos randomizados e controlados de BRA *versus* o tratamento ativo ou com placebo em 147.020 pacientes após infarto agudo do miocárdio, os BRA aumentaram significativamente o risco de infarto em 8% e não tiveram nenhum efeito sobre a mortalidade por todas as causas.

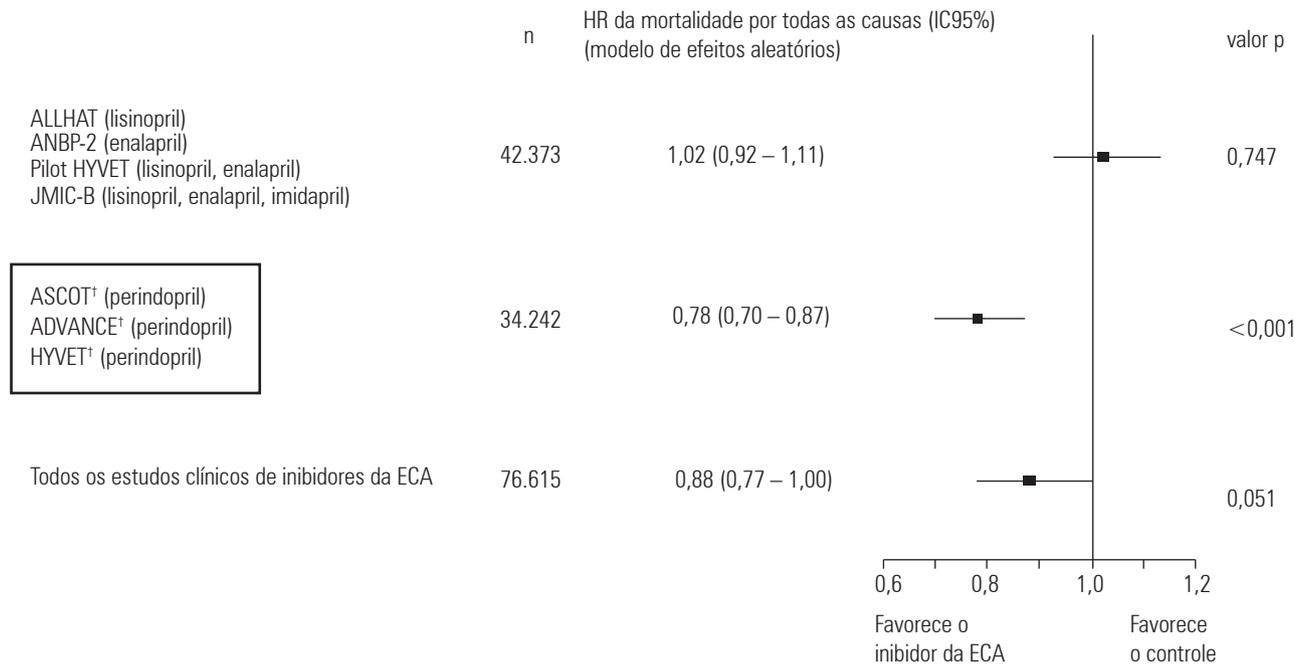
Já uma meta-análise¹⁸ em 42 estudos com uso de IECA em cerca de 150 mil pacientes após infarto agudo do miocárdio mostrou redução significativa da mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular e de infarto em respectivamente 9, 12 e 14% (IC95% 0,82 – 0,95). Essas diferenças observadas na doença arterial coronária poderiam ter como explicação diferentes efeitos dos BRA e IECA já detalhados anteriormente sobre a diminuição do estresse oxidativo, a melhora da função endotelial, a melhora no metabolismo da glicose e a inibição da estabilização da placa aterosclerótica.

Como podemos ver, há diferenças na forma como os IECA e os BRA reduzem a mortalidade na hipertensão arterial, mas os motivos pelos quais isso acontece, já que ambos compartilham muito dos mesmos benefícios clínicos, como a redução

da pressão arterial, a redução do acidente vascular cerebral e a melhora dos sintomas de insuficiência cardíaca, e ambos são usados para tratar os fatores de risco cardiovascular em diferentes tipos de doença cardiovascular, ainda são desconhecidos.

POTENCIAIS DIFERENÇAS ENTRE OS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Como já mencionado, há vários tipos de IECA, e pode haver diferenças entre os efeitos dos mesmos sobre a mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular, independentemente do mesmo efeito benéfico sobre a pressão arterial. Na mesma meta-análise já mencionada, que comparou os efeitos dos BRA e dos IECA sobre a mortalidade cardiovascular e total, um olhar mais atento aos resultados mostra diferenças entre os estudos dependendo do IECA utilizado. De acordo com o que podemos observar na Figura 5, os estudos que utilizaram o perindopril tiveram uma influência importante nos resultados benéficos mostrados pelos IECA. As maiores reduções no risco relativo de mortalidade por todas as causas (-13%) ocorreram nos estudos com o perindopril. Também em relação à mortalidade cardiovascular, nos estudos que usaram perindopril, houve uma redução significativa de 22% da mortalidade cardiovascular, mas não houve nenhuma redução significativa da mortalidade cardiovascular com outros IECA.



ECA: enzima conversora de angiotensina; HR: razões de risco.

Figura 5. Meta-análise de estudos avaliando os inibidores da enzima conversora de angiotensina na mortalidade cardiovascular.

As explicações para os benefícios do perindopril podem estar relacionadas às suas principais características, tais como sua ação anti-hipertensiva nas 24 horas do dia e um melhor efeito sobre a pressão arterial central do que outras classes terapêuticas, como evidenciado no estudo ASCOT BPLA.¹⁹ Além disso, o perindopril tem a maior lipoficidade entre os inibidores do SRAA, com maior efeito de longa duração na ECA tecidual, explicando uma maior proteção vascular, como já observada. Essa maior proteção vascular pode também ser explicada em grande parte pela forte afinidade do perindopril aos locais de ligação da bradicinina, restaurando seus níveis, levando à melhora da função endotelial, neovascularização, redução da rigidez arterial e regressão de aterosclerose. No estudo PERTINENT,²⁰ um subestudo do estudo EUROPA, em que metade dos pacientes com doença arterial coronária eram também hipertensos, o perindopril foi capaz de diminuir a angiotensina II em 27% e de aumentar a bradicinina em 17% após 1 ano de tratamento, restaurando um equilíbrio em favor da vasodilatação e da diminuição da apoptose endotelial, que foi de 31% nos pacientes com doença arterial coronária. Esse conjunto de fatores positivos em relação à sua capacidade de reduzir o risco de eventos coronarianos e de infarto agudo do miocárdio, fez com que a recém-publicada Diretriz de Doença Coronária Estável²¹ da Sociedade Brasileira de Cardiologia coloque apenas o perindopril como único IECA recomendado, sendo o agente preferencial de escolha no tratamento de pacientes

hipertensos coronarianos, reservando-se os BRA apenas para aqueles realmente intolerantes.

CONCLUSÕES

Durante o tratamento da hipertensão arterial, deve-se ir além do controle pressórico, procurando garantir a proteção de órgãos-alvo e a consequente redução da mortalidade total e cardiovascular. E a inibição do SRAA tem uma base fisiopatológica clara e coerente, já tendo demonstrado mais benefício que outras estratégias terapêuticas, conferindo efetividade no controle da pressão arterial e maior proteção cardiovascular. Considerando as opções de inibição do SRAA, há evidências claras do melhor benefício sobre a redução da mortalidade por todas as causas e da mortalidade cardiovascular com o uso dos IECA sobre os BRA, pois estes apresentam mecanismos de ação diferentes resultando em impactos clínicos distintos. E, dentre os diferentes IECA, baseado nos estudos clínicos randomizados de maior impacto, o perindopril, por suas características específicas e benefícios clínicos, garante uma superioridade na proteção cardiovascular durante o tratamento dos pacientes hipertensos.

REFERÊNCIAS

1. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-29.
2. Lotufo PA. Epidemiologia das doenças cardíacas no Brasil: histórico, situação atual e proposta de modelo teórico. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo*. 1996;6:541-7.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. DASI - SIM. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
5. James PA, Oparil S, Carter BL, 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.
6. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt 1):1244-63.
7. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8 Suppl B):9-20.
8. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003;24:261-71.
9. Cohn JN. Reducing cardiovascular risk by blockade of the renin-angiotensin-system. *Adv Ther*. 2007;24:1291-6.
10. Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elízaga J, Lerman A, Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(41):3175-81.
11. Sharma JN, Narayanan P. The kallikrein-kinin pathways in hypertension and diabetes. *Prog Drug Res*. 2014;69:15-36.
12. Sharma JN. Cardiovascular activities of the bradykinin system. *Scientific World Journal*. 2008;14;8:384-93.
13. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease: therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2006;7:3-14.
14. Brown B, Hall AS. Renin-angiotensin system modulation: the weight of evidence. *Am J Hypertens*. 2005;18(9-2):127S-33S.
15. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2088-97.
16. Brugts JJ, van Vark L, Akkerhuis M, et al. Impact of renin-angiotensin system (RAS) inhibitors on mortality and major cardiovascular endpoints in hypertension: a number-needed-to-treat analysis. *Int J Cardiol*. 2014;
17. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ*. 2011;342:d2234.
18. Ferrari R, Boersma E. The impact of ACE inhibition on all-cause and cardiovascular mortality in contemporary hypertension trials: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(6):705-17.
19. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. 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;366:895-906.
20. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73:237-46.
21. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganian D, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 2):1-60.

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (RevBrasHipertens) é uma publicação trimestral do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia, catalogada na base de dados Bireme-Lilacs. Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados, direta ou indiretamente, à hipertensão arterial, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como contribuições originais, desde que tenham sido analisados pelo Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores, os quais assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista com vistas à eventual publicação. Entretanto, após a publicação, os direitos de reimpressão passam a ser de propriedade da revista. Os textos devem ser inéditos, terem sido objeto de análise dos autores, não podendo ser reproduzidos sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos solicitados pelos editores ou espontaneamente encaminhados como contribuições originais devem ser encaminhados por meio eletrônico para o e-mail: rbh@zeppelini.com.br.

Serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial somente os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas a seguir especificadas e que se coadunam com a quinta edição do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors* – N Engl J Med. 1997;336:309-15. O respeito a essas normas é uma condição obrigatória para que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos como mostra a seguir:

- digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
- escrito em português, de acordo com a ortografia vigente – somente os artigos destinados à seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
- conter nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência e uma declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos coautores;
- digitados em Microsoft Word for Windows (inclusive tabelas e textos das figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados.
- conter declaração de conflito de interesses e fonte de financiamento.

A **Rev Bras Hipertens** é constituída dos seguintes tipos de publicações: Artigos Originais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Cartas ao Editor, Casos Clínicos, Editoriais e artigos de interesse sobre temas específicos e relevantes solicitados por seu Editor ou pelo Conselho Editorial e seção Pós-Graduação.

Cada uma dessas diferentes formas de publicação é regida por normas estabelecidas, as quais serão logo apresentadas.

- Seção 'Como eu faço': são aceitos artigos originais descrevendo a experiência dos autores na abordagem de diferentes situações clínicas relacionadas à hipertensão, desde metodologias aplicadas até a avaliação clínica e a terapêutica. Em linguagem objetiva e prática, os artigos devem ter quatro páginas digitadas, com caracteres Arial 12 e, no máximo, cinco referências.
- Seção 'Pós-Graduação': são publicados resumos de tese de diferentes universidades brasileiras relacionadas ao tema hipertensão, servindo como uma fonte de divulgação dos trabalhos desenvolvidos na área de hipertensão arterial no Brasil. Os autores deverão enviar o resumo da tese em português com no máximo 250 palavras, informando o nome do autor, do orientador e da Instituição em que a tese foi realizada. Os resumos serão considerados para publicação quando ocorrerem até um ano antes do envio.
- Seção 'Artigo original': textos inéditos espontaneamente enviados por seus autores envolvendo os tipos de pesquisa direta ou indiretamente relacionada à hipertensão arterial, incluindo seres humanos e experimental, desde que atendidas as condições expressas em seus Critérios Editoriais e de conformidade com as especificações do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors* – N Engl J Med. 1997;336:309-15 e as disposições expressas nos itens abaixo.

Para a publicação, os manuscritos deverão obedecer às seguintes normas: no máximo dez autores; o título deverá ter no máximo 250 caracteres (incluindo espaços); devem ser enviados Resumo e *Abstract*, mantendo-se a fidelidade entre ambos, sendo que o resumo terá 300 palavras; o texto completo deverá ter no máximo 7.000 palavras (incluindo referências); as referências deverão ter no máximo 40 e são permitidas apenas oito tabelas e figuras no total de ambas.

O manuscrito submetido para publicação deverá também obedecer aos próximos quesitos.

PÁGINA DE ROSTO

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; título resumido com até 50 caracteres; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Devem ser estruturados em: Fundamentos, Objetivo, Materiais e Métodos, Resultados e Conclusões. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

TEXTO

Deverá ser escrito em português em conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em língua inglesa. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo as referências.

ILUSTRAÇÕES, QUADROS E TABELAS

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como fotografias em arquivo eletrônico, com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção, por exemplo, PowerPoint, Photoshop etc. A publicação das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

REFERÊNCIAS

Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, conforme exemplo:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive agents have differentiability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1079-83.

- Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve ser apenas aludida no texto, entre parênteses. O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

CRITÉRIOS EDITORIAIS

ARTIGOS DE REVISÃO

Devem ser enviados somente quando solicitados pelo Editor Convidado, versando sobre o tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

- número de autores – no máximo dez;
- título – no máximo até 300 caracteres (incluindo espaços);
- título resumido – no máximo até 50 caracteres (incluindo espaços);
- Resumo/*Abstract* (português e inglês);
- número máximo de palavras no resumo – 300;
- texto completo – no máximo 7.000 palavras (incluindo bibliografia);
- referências – número máximo permitido 40;
- tabelas e figuras – no máximo oito no total de ambas.

ARTIGOS ORIGINAIS

Também deverão ser apresentados em conformidade com as características estabelecidas a seguir.

Página de rosto

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

Texto

Deverá ser escrito em português em conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em língua inglesa. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo as referências.

Ilustrações, quadros e tabelas

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como fotografias em arquivo eletrônico, com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção, por exemplo, PowerPoint, Photoshop etc. A publicação das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

Referências

Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, conforme exemplo:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive agents have differentiability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1079-83.

Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve ser apenas aludida no texto, entre parênteses. O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem

interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

COMUNICAÇÕES BREVES

Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham, ou não, originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente serem apontadas no corpo do texto.

CARTAS AO EDITOR

Breves comunicações contendo, no máximo, duas laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial, tamanho 12, que reflitam opinião do autor ou de seus autores de assuntos relevantes.

CASOS CLÍNICOS

Apresentação de Casos Clínicos reais que possam contribuir para o aprendizado e a difusão de conhecimentos afeitos à hipertensão arterial ou assuntos afins.

Os casos deverão ter documentação e, preferencialmente, deverão ser ilustrados por figuras, imagens e/ou tabelas para melhor compreensão das mensagens neles contidas. Não poderão ultrapassar cinco laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial e tamanho 12.

EDITORIAIS E ARTIGOS DE INTERESSE

Serão publicados apenas quando solicitados pelo Editor ou Conselho Editorial.

Os textos poderão sofrer revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo.

Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão ajuizadas pelo Editor e pelo Conselho Editorial.



CONGRESSO DO DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL DA SBC

XIII Congresso Latinoamericano de Hipertensión Arterial – LASH
V Simpósio Luso Brasileiro de Hipertensão Arterial

29 A 31 DE OUTUBRO DE 2015
LOCAL: CENTRO DE CONVENÇÕES DE GOIÂNIA



REALIZAÇÃO



APOIO



SECRETARIA EXECUTIVA



(62) 3091-3950
www.eventoall.com.br