

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

ARTIGOS DE REVISÃO

Análise crítica dos Estudos ACCORD *versus* SPRINT – Resultados e metas pressóricas

Hipertensão arterial em pacientes com doença arterial coronariana – metas pressóricas

Tratamento da hipertensão arterial em idosos: as metas pressóricas são diferentes?

ARTIGO ORIGINAL

Pressão arterial e fatores associados em adolescentes na região Sul do Brasil

ARTIGO COMENTADO

Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 *diabetes mellitus* – secondary analysis of a randomized clinical trial

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

PUBLICAÇÕES DE 2015

Número 1 – Janeiro / Março

Hipertensão Arterial em Situações Especiais

Número 2 – Abril / Junho

Hipertensão em Situações Especiais II

Número 3 – Julho / Setembro

Hipertensão em Situações Especiais III

Número 4 – Outubro / Dezembro

Hipertensão em Situações Especiais IV**PUBLICAÇÕES DE 2016**

Número 1 – Janeiro / Março

Trials clínicos de alto impacto na prática clínica I

EXPEDIENTE

Editor

Juan Yugar Toledo

José Fernando Vilela Martin

Editores-Setoriais

Celso Amodeo (Estudos Clínicos)

Heitor Moreno (Pesquisa Básic)

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)

Sociedade Brasileira de Cardiologia



Diretoria (Biênio 2016/2017)

Presidente	Marcus Vinícius Bolívar Malachias
Vice-Presidente	Eduardo Nagib Gaudi
Diretor Científico	Raul Dias dos Santos Filho
Diretora Financeira	Gláucia Maria Moraes de Oliveira
Diretor Administrativo	Denilson Campos de Albuquerque
Diretor de Relações Governamentais	Renault Mattos Ribeiro Júnior
Diretor de Tecnologia da Informação	Osni Moreira Filho
Diretor de Comunicação	Celso Amodeo
Diretor de Pesquisa	Leandro Ioschpe Zimmerman
Diretor de Qualidade Assistencial	Walter José Gomes
Diretor de Departamentos Especializados	João David de Souza Neto
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	José Luis Aziz
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – Sbc/Funcor	Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza



Diretoria (Biênio 2016/2017)

Presidente	Dr. Eduardo Costa Duarte Barbosa (RS)
Vice-Presidente	Dr. Audes Diógenes de Magalhães Feitosa (PE)
Diretora Administrativa	Dra. Lucelia Batista N. Cunha Magalhaes (BA)
Diretor Financeiro	Dr. Armando da Rocha Nogueira (RJ)
Diretor Científico	Dr. Rui Manuel dos Santos Póvoa (SP)
Diretor de Relações	Dr. Sergio Baiocchi Carneiro (GO)

Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA

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

Produção Editorial – Zeppelini Publisher / 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

1 EDITORIAL

ARTIGOS DE REVISÃO

2 Análise crítica dos Estudos ACCORD versus SPRINT – Resultados e metas pressóricas

Andrea Pio de Abreu, Giovanio Vieira da Silva, Luciano Ferreira Drager

8 Hipertensão arterial em pacientes com doença arterial coronariana – metas pressóricas

Nayara Fraccari Pires, Ana Paula de Faria, Rodrigo Modolo

16 Tratamento da hipertensão arterial em idosos: as metas pressóricas são diferentes?

Roberto Dischinger Miranda, Audes Magalhães Feitosa

ARTIGO ORIGINAL

22 Pressão arterial e fatores associados em adolescentes na região Sul do Brasil

Carmem Cristina Beck, Adair da Silva Lopes, José Cazuza de Farias Júnior, Adriano Ferreti Borgatto

ARTIGO COMENTADO

29 Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus – secondary analysis of a randomized clinical trial

Darren K. McGuire, Frans Van de Werf, Paul W. Armstrong, Eberhard Standl, Joerg Koglin, Jennifer B. Green, M. Angelyn Bethel, Jan H. Cornel, Renato D. Lopes, Sigrun Halvorsen, Giuseppe Ambrosio, John B. Buse, Robert G. Josse, John M. Lachin, Michael J. Pencina, Jyotsna Garg, Yuliya Lokhnygina, Rury R. Holman, Eric D. Peterson

Comentário: Elizabeth do Espírito Santo Cestário



José Fernando Vilela Martin

Prezados colegas “hipertensólogos”, estamos assumindo uma tarefa árdua, mas ao mesmo tempo prazerosa, como editores da revista do Departamento de Hipertensão Arterial. Suceder ao professor Rui Póvoa a partir de 2016 não é uma tarefa fácil, pois, nos últimos anos, ele se dedicou com esmero como editor desta revista que tem alcançado 23 anos de publicação ininterrupta. Gostaríamos de agradecer ao apoio e à confiança em nós depositados pela atual diretoria do Departamento de Hipertensão Arterial, na figura do nosso presidente, Dr. Eduardo Barbosa.

O primeiro número de 2016 traz artigos de revisão de alto impacto na nossa prática clínica. Inicialmente, apresentamos uma análise crítica dos estudos Accord e Sprint em relação às metas pressóricas, introduzindo a seguinte questão: 120 x 80 mmHg é mais benéfico do que 140 x 90 mmHg? Já o segundo trabalho aborda um tema igualmente interessante aos pacientes portadores de doença arterial coronariana. A curva em J, com os valores de pressão arterial obtidos no estudo Sprint, continua a ser impactante para morbidade e mortalidade cardiovasculares nesse grupo de hipertensos? Finalmente, qual deveria ser o comportamento da pressão arterial nos indivíduos idosos? Também se baseando nos resultados do estudo Sprint, o último artigo de revisão mostra um comparativo dos estudos realizados com idosos e discute quais seriam as metas pressóricas mais apropriadas.

Complementando os trabalhos desta edição, temos um artigo original que mostra a relação existente entre pressão arterial e fatores de risco associados presentes em uma população de adolescentes. Na seção de Artigo Comentado, temos um outro assunto igualmente palpitante, que se refere ao uso do inibidor de DPP-4 e o risco de insuficiência cardíaca.

Novamente, agradecemos a todos os colegas e à nova diretoria do Departamento de Hipertensão Arterial.

Desejamos que o restante de 2016 continue iluminado.

José Fernando Vilela Martin

Juan Carlos Yugar Toledo

Editores

Análise crítica dos Estudos ACCORD *versus* SPRINT – Resultados e metas pressóricas

Critical analysis of ACCORD versus SPRINT trials – Results and blood pressure targets

Andrea Pio de Abreu¹, Giovanio Vieira da Silva¹, Luciano Ferreira Drager^{1,2}

RESUMO

A meta ideal para controle da pressão arterial tem sido amplamente discutida ao longo de décadas, sendo objetivo principal de diversos estudos. Se por um lado há os trabalhos que reforçam a importância de um controle mais rigoroso da pressão arterial para diminuir desfechos cerebrais ou cardiovasculares, de outro, aqueles que não demonstraram isso advogam a já tradicional meta da pressão arterial sistólica (PAS), inferior a 140 mmHg. Tal controvérsia pode ser explicada pelo grupo de pacientes estudados, pelo maior ou menor poder estatístico do estudo, e pelos desfechos definidos como primários. Dentre esses estudos, especificamente nos pacientes com alto risco cardiovascular, destacam-se o ACCORD BP realizado somente com diabéticos e o SPRINT, realizado com pacientes de alto risco, porém sem diabetes e acidente vascular cerebral (AVC) prévio. Ambos foram ensaios clínicos randomizados e controlados, que compararam desfechos cardiovasculares ocorridos em grupos com controle intensivo da pressão arterial (PAS < 120 mmHg) *versus* controle padrão (PAS < 140 mmHg). Enquanto o estudo ACCORD BP não mostrou benefício frente ao controle intensivo, exceto pelo desfecho cerebral (um desfecho secundário), o SPRINT mostrou eventos significativamente menores nesse grupo, sendo inclusive interrompido precocemente. Além do delineamento, ambos os estudos são similares por se tratarem de pacientes de alto risco. Ao mesmo tempo, são diferentes pela exclusão de pacientes com AVC prévio e diabetes no SPRINT, enquanto pela não inclusão da insuficiência cardíaca nos desfechos primários do ACCORD BP. O objetivo desta presente revisão é justamente destacarmos esses pontos que, embora inicialmente controversos, nos permitirá concluir que metas distintas são necessárias para grupos populacionais distintos.

PALAVRAS-CHAVE

Estudos clínicos como assunto; hipertensão arterial; metas; doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

The ideal target for blood pressure has been widely discussed for decades in several studies. If on one hand there are observational studies that reinforce the importance of a more rigorous blood pressure control to decrease cerebrovascular and cardiovascular outcomes, on the other hand, those investigations which have not shown these findings reinforce the already traditional systolic blood pressure (SBP) target of less than 140 mmHg. This controversy can be explained by differences in the characteristics of patients included in the studies, the statistical power of the studies and differences in primary outcomes. Among these studies, particularly in patients with high cardiovascular risk, we highlight ACCORD BP, performed only in diabetic patients, and the SPRINT trial, carried out in high-risk patients without diabetes and no previous stroke. Both were randomized controlled trials that compared cardiovascular outcomes in patients with intensive blood pressure control (SBP < 120 mmHg) *versus* standard blood pressure control (SBP < 140 mmHg). While the ACCORD BP study showed no benefit in intensive blood pressure control, except by stroke outcome (a secondary outcome), the SPRINT showed significantly lower events in patients randomized to intensive blood pressure control. In relation to the design, both studies are similar because they included high-risk patients. At the same time, they are different by excluding patients with previous stroke and diabetes in the SPRINT Trial, while the ACCORD BP did not include heart failure in the primary outcomes. The aim of this review is to discuss these important issues. Although controversial, both studies allow us to conclude that different goals are needed for different population subgroups.

KEYWORDS

Clinical studies as topic; hypertension; goals; cardiovascular diseases.

Recebido: 22/03/2016. Aceito: 27/03/2016.

¹Unidade de Hipertensão, Serviço de Nefrologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

²Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração, HCFMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Luciano Ferreira Drager – Unidade de Hipertensão, Serviço de Nefrologia, HCFMUSP – Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – CEP: 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: luciano.drager@hc.fm.usp.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é o fator de risco cardiovascular mais comum no Brasil e no mundo. No entanto, para uma condição tão prevalente, a meta ideal para controle pressórico permanece controversa. Estudos observacionais demonstraram um aumento contínuo e linear do risco cardiovascular associado ao aumento da pressão arterial sistólica a partir de 115 mmHg.¹ Ao mesmo tempo, ensaios clínicos na população geral não comprovaram que o controle rigoroso da pressão arterial traga benefícios.²⁻⁴

Não há evidências suficientes para estabelecer um alvo para a pressão sistólica e diastólica nos indivíduos com idade inferior a 60 anos. Dessa forma, o alvo de 140/90 mmHg recomendado pela maior parte das diretrizes encontra-se baseado na opinião de especialistas.^{5,6,7} Já para os indivíduos idosos, a maior parte das diretrizes também estabelecem o alvo de 140/90 mmHg, com exceção das diretrizes egípcia e americana, que estabelecem a meta de 150/90 mmHg.^{5,7,8}

Mais recentemente, importantes estudos randomizados surgiram no intuito de se avaliar qual a meta pressórica para subgrupos de mais alto risco, incluindo aqui os pacientes com *diabetes mellitus*. Esta revisão tem por objetivo fazer uma avaliação crítica a dois desses estudos, incluindo o ACCORD BP e o recém-publicado estudo SPRINT.

ESTUDO ACCORD BP

Para estudar se o controle rigoroso da pressão arterial seria benéfico especificamente para pacientes diabéticos tipo 2, foi realizado o estudo ACCORD BP (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure*), um braço do estudo ACCORD, que incluiu 10.251 adultos portadores de diabetes tipo 2 em 77 hospitais no Canadá e nos Estados Unidos. No ACCORD BP, 4.733 pacientes foram randomizados para controle pressórico estrito, cuja meta

da pressão arterial sistólica foi menor que 120 mmHg (n = 2362) ou para controle padrão, com meta < 140 mmHg (n = 2371). Foram excluídos do estudo pacientes renais crônicos com creatinina superior a 1,5 mg/dL.⁹

Nesse estudo, cujo seguimento foi de 4,7 anos, a idade média dos pacientes foi de 62 anos, sendo composto por 48% de mulheres, e quase 34% apresentavam doença cardiovascular de base, o que reflete fundamentalmente o maior risco cardiovascular desses pacientes. Após seguimento de 1 ano, a média da pressão arterial sistólica do grupo intensivo foi de 119 mmHg, comparada a 134 mmHg no grupo padrão (Tabela 1).

Não houve diferença significativa na taxa anual de desfechos combinados, que incluiu mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou AVC, sendo de 1,9% no grupo de controle intensivo *versus* 2,1% no grupo padrão (p = 0,20). Da mesma forma, não houve diferença na mortalidade por todas as causas, sendo de 1,3% *versus* 0,5% (p = 0,25), respectivamente, para o grupo intensivo e para o grupo de controle padrão. Apenas a taxa de AVC (um desfecho secundário do estudo) foi levemente menor, mas significativa, no grupo de controle intensivo (0,3% *versus* 0,5%). Nesse caso, faz-se necessário ressaltar que seria necessário tratar 89 pacientes com controle pressórico intensivo por 5 anos para a prevenção de 1 evento cerebrovascular (Tabela 2).

Os eventos adversos relacionados à queda da pressão arterial — tais como hipotensão, bradicardia sintomática e síncope — foram maiores no grupo de controle intensivo. A hipocalcemia também foi significativamente maior nesse grupo, quando comparado ao de controle padrão. A elevação da creatinina basal foi significativa, sendo de 12,9% no grupo intensivo *versus* 8,4% no padrão (p < 0,001). Ao mesmo tempo, foi observada uma tendência de menor proteinúria no seguimento no grupo de controle intensivo comparado ao grupo padrão (p = 0,09).

Tabela 1. Características de base dos participantes dos estudos.

	ACCORD BP ^a	SPRINT ^b
Número de participantes	4.733	9.361
Critérios principais de inclusão	Diabetes tipo 2	
	PAS 130 – 180 mmHg	PAS 130 – 180 mmHg
	Idade entre 41 anos e 79 anos	
Critérios principais de exclusão	Creatininasérica > 1,5 mg/dL	AVC, diabetes
Seguimento (anos)	4,7	3,26
Idade (anos)	62,2	67,9
Sexo feminino (%)	47,7	36,6
Afrodescendentes (%)	24,1	29,9
Doença cardiovascular de base (%)	33,7	20,1
Média da PAS atingida (mmHg)		
(grupo de controle intensivo <i>versus</i> grupo de controle padrão)	119,3 <i>versus</i> 133,5	121,5 <i>versus</i> 134,6
Média da PAD atingida (mmHg)		
(grupo de controle intensivo <i>versus</i> grupo de controle padrão)	64,4 <i>versus</i> 70,5	68,7 <i>versus</i> 76,3

AVC: acidente vascular cerebral; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Portanto, o que se pôde concluir do estudo ACCORD BP é que nos pacientes diabéticos tipo 2 a meta de controle pressórico intensivo (pressão sistólica < 120 mmHg) não é benéfica na redução de desfechos compostos cardiovasculares, quando comparada à meta padrão (pressão sistólica < 140 mmHg). Além de não ser benéfica, trouxe implicações nas taxas de eventos adversos, como hipocalcemia e piora da função renal, no grupo de controle intensivo. Apenas destaca-se como exceção a redução na taxa de AVC, que foi pequena, mas significativa.

ESTUDO SPRINT

O SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) foi um estudo controlado, randomizado e aberto, patrocinado pelo *National Institutes of Health* nos Estados Unidos, que também avaliou o benefício do controle rigoroso da pressão arterial em pacientes com elevado risco cardiovascular. Incluiu 9.361 adultos hipertensos com idade média de 68 anos, e que possuíam pelo menos um dos seguintes fatores de riscos adicionais para doença cardiovascular:

- doença cardiovascular clínica ou subclínica (exceto AVC);
- idade igual ou maior que 75 anos (ressaltando que foram incluídos no estudo somente indivíduos com 50 anos de idade ou mais);
- doença renal crônica (DRC) definida como ritmo de filtração glomerular (RFG) estimada entre 20 e 60 mL/min/1,73 m² calculada pela equação MDRD; ou
- escore de risco de Framingham maior ou igual a 15%.¹⁰

Os critérios de exclusão foram: diabetes (em função dos resultados do ACCORD BP), DRC com RFG estimada menor que 20 mL/min /1,73 m², doença renal policística, proteinúria superior a 1 grama/dia e antecedente de AVC. A exclusão de pacientes com AVC prévio deveu-se aos resultados obtidos no estudo SPS3 (*The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*), que não demonstrou nesse grupo de pacientes um benefício do controle rigoroso da pressão arterial (sistólica < 130 mmHg) quanto ao risco global de novo AVC, quando comparado ao

controle menos rigoroso (sistólica < 150 mmHg). Foi demonstrado, no entanto, redução do risco de hemorragia intracraniana no grupo com controle rigoroso.¹¹

No SPRINT, pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: (1) tratamento intensivo, visando uma pressão arterial sistólica inferior a 120 mmHg, ou (2) tratamento padrão, visando uma pressão arterial sistólica inferior a 140 mmHg. Para que a meta pressórica de cada grupo fosse alcançada, os medicamentos anti-hipertensivos de base foram ajustados a partir da randomização. Mudanças no estilo de vida também foram incentivadas em ambos os grupos, não havendo restrição sobre uso de qualquer medicação anti-hipertensiva, cuja escolha ficava a critério de seu médico.

Em relação ao evento composto primário no SPRINT, foram avaliados infarto agudo do miocárdio e outras síndromes coronárias agudas, AVC, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular. Os desfechos secundários individuais incluíram os componentes do desfecho primário composto, todas as causas de mortalidade e a composição do resultado primário com todas as causas de mortalidade.

Os desfechos renais foram definidos como duplicação da relação albumina/creatinina — inferior a 10 mg/g para maior que 10 mg/g —, diminuição de 50% do RFG ou evolução para doença renal terminal necessitando de terapia renal substitutiva — naqueles com doença renal crônica de base — ou diminuição de 30% no RFG — naqueles sem doença renal crônica de base.¹²Faz-se necessário ressaltar que o SPRINT não foi um estudo desenhado para avaliar progressão de doença renal crônica. Foi um estudo de hipertensão que examinou desfechos cardiovasculares em uma coorte que incluiu pacientes com doença renal crônica, por se consistir num grupo com maior risco cardiovascular.

A idade média dos 9.361 participantes foi de 67,9 anos, sendo composto por 35,6% de mulheres e 20,1% tinham doença cardiovascular de base. A média do RFG estimado foi de 71,7 mL/min/1,73 m². Após seguimento de 1 ano, a média da pressão arterial sistólica no grupo de controle pressórico intensivo foi de 121,5 comparada a 134,6 mm Hg no grupo padrão (Tabela 1).

Quanto aos resultados relacionados aos desfechos, o SPRINT foi interrompido precocemente após um seguimento médio de 3,26 anos, tendo sido inicialmente desenhado para um seguimento médio de 5 anos. Tal encerramento foi necessário devido à taxa significativamente inferior de desfecho primário composto no grupo de tratamento intensivo, comparado com o grupo de tratamento padrão. Todas as causas de mortalidade também foram significativamente menores no grupo de tratamento intensivo (Tabela 2). Porém, taxas de eventos adversos graves como hipotensão, síncope, alterações eletrolíticas e insuficiência renal aguda ou terminal foram maiores no grupo de tratamento intensivo.

Tabela 2. Comparação dos resultados dos desfechos primários e secundários nos grupos de controle intensivo e de controle padrão.

	ACCORD BP ^a	SPRINT ^a
Desfechos primários (% ao ano)	1,87 versus 2,09	1,65 versus 2,19*
Desfechos secundários (% ao ano)		
Infarto agudo do miocárdio	1,13 versus 1,28	0,65 versus 0,78
AVC	0,32 versus 0,53*	0,41 versus 0,47
Mortalidade cardiovascular	0,52 versus 0,49	0,25 versus 0,43*
Insuficiência cardíaca	0,73 versus 0,78	0,41 versus 0,67*
Mortalidade por todas as causas	1,28 versus 1,19	1,03 versus 1,40*

AVC: acidente vascular cerebral; ^avalor p < 0,05.

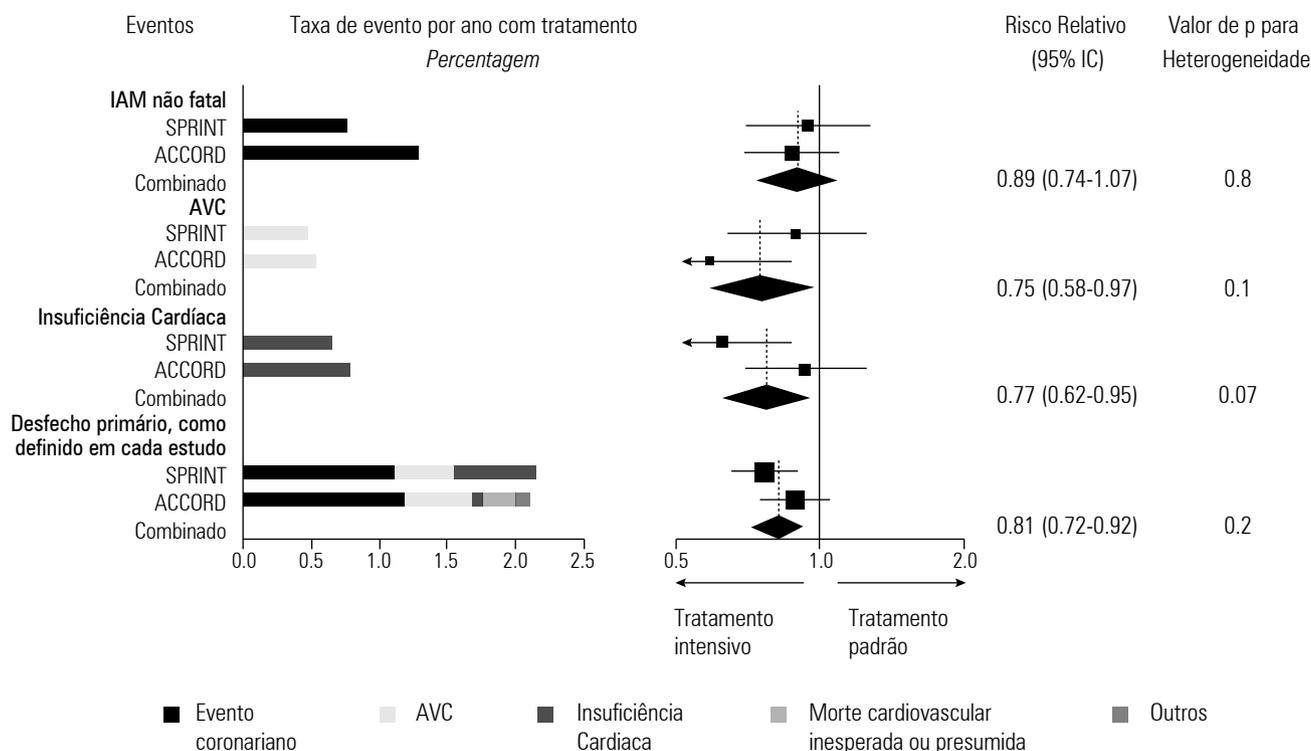
Assim, a conclusão do estudo SPRINT foi que, entre os pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares, mas sem diabetes ou AVC prévio, o controle intensivo da pressão arterial sistólica (em torno de 120 mmHg) em comparação ao controle padrão (< 140 mmHg) resultou em menores taxas de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, mortalidade por qualquer causa, embora maiores taxas de eventos adversos.

COMPARAÇÃO ACCORD BP *VERSUS* SPRINT

Diante do exposto, observamos que, embora os estudos ACCORD BP e SPRINT tenham sido relativamente similares em seu delineamento e nas metas pressóricas definidas nos grupos de controle intensivo e padrão, os resultados nos desfechos primários foram distintos. As Tabelas 1 e 2 resumem, respectivamente, as características de base dos pacientes e os resultados dos desfechos entre os estudos.

Vários especialistas têm considerado que o ACCORD BP teve menor poder estatístico para detectar diferenças significativas nos desfechos, embora tenha sido um grupo de pacientes considerados de alto risco para desfechos.¹³ Além disso, neste estudo o desfecho composto primário não incluiu insuficiência cardíaca, condição particularmente sensível à redução da pressão arterial. Outra questão importante

é que o ACCORD foi um estudo envolvendo comparações simultâneas de controle glicêmico intensivo *versus* padrão (estudo fatorial), o que pode ter impactado nos efeitos pressóricos.¹⁴ Uma análise *post hoc* do ACCORD BP mostrou que houve uma diminuição significativa de desfecho primário em 26% no grupo com controle pressórico intensivo e controle glicêmico padrão, quando comparado ao grupo com controle pressórico padrão e controle glicêmico intensivo.¹⁵ Ao mesmo tempo, uma análise combinada com os dados de ambos os estudos indicou que os efeitos nos desfechos cardiovasculares individuais foram geralmente consistentes, sem diferenças significativas na heterogeneidade (Figura 1).¹⁶ Essa heterogeneidade, ou seja, a variabilidade ou diferença entre os estudos em relação à estimativa de efeitos, é fundamental para avaliar o grau de confiança dos resultados em situações de decisões incertas ou suposições sobre os dados e os resultados usados. Portanto, o que podemos observar é que, considerando os dois estudos juntos, há um benefício maior do controle intensivo da pressão arterial nos pacientes de alto risco cardiovascular. Porém, como o SPRINT não avaliou pacientes diabéticos, torna-se difícil estendermos o controle rigoroso a eles, tendo em vista que o ACCORD foi desenhado especificamente para esse grupo.



Fonte: Perkovic V, 2015.

Figura 1. Dados combinados dos desfechos nos estudos SPRINT e ACCORD.

Um fator que é importante considerarmos na prática clínica é que a busca pela meta pressórica mais baixa implica em maior risco de eventos adversos. Isso foi demonstrado tanto no estudo ACCORD BP quanto no SPRINT (Tabela 3), fazendo com que a conduta medicamentosa seja sempre individualizada nos pacientes, conforme sua tolerância. Sobretudo, consideramos que seja prudente traçar um objetivo mais conservador nos pacientes idosos, que são frágeis e possuem risco para quedas.

É importante também considerarmos que, para uma meta mais rígida da pressão arterial sistólica, é provável que seja necessário o aumento de classes e doses de medicamentos anti-hipertensivos, implicando em mais efeitos colaterais e numa maior probabilidade de não adesão à terapia combinada. O número médio de medicações foi naturalmente maior no grupo de controle intensivo do que no de controle padrão, tanto no estudo ACCORD BP (3,4 *versus* 2,1 comprimidos), quanto no SPRINT (2,8 *versus* 1,8 comprimidos). Portanto, embora os resultados consistentes do SPRINT apoiem o conceito de que “menor é melhor”, os benefícios e riscos do controle intensivo devem ser equilibrados na prática clínica. A Tabela 4 mostra o número necessário para tratar e o número necessário para causar danos no SPRINT.¹⁴

Tabela 3. Confronto de resultados dos eventos adversos nos grupos de controle intensivo e de controle padrão.

Eventos adversos	ACCORD BP ^a	SPRINT ¹⁰
Hipotensão (%)	0,7 <i>versus</i> 0,04*	3,4 <i>versus</i> 2,0*
Síncope (%)	0,5 <i>versus</i> 0,21*	3,5 <i>versus</i> 2,4*
Hipocalcemia (%)	2,1 <i>versus</i> 1,1*	2,4 <i>versus</i> 1,6*

*valor p < 0,05.

Tabela 4. Benefícios *versus* danos do controle intensivo da pressão arterial sistólica no SPRINT.

Desfecho	SPRINT	
	Benefícios	
	Redução absoluta de risco	Número necessário para tratar
Desfecho primário	-1,6%	61
Insuficiência cardíaca	-0,8%	125
Mortalidade cardiovascular	-0,6%	127
Mortalidade por todas as causas	-1,2%	83
	Danos	
	Aumento absoluto do risco	Número necessário para causar danos
	Hipotensão	+1,0%
Síncope	+0,6%	167
Alterações eletrolíticas	+0,8%	125
Insuficiência renal aguda	+1,6%	62

Fonte: Thoma G, 2016.

Finalmente, em relação à meta pressórica ideal para os pacientes renais crônicos, é importante reforçarmos que, além de não terem sido estudos desenhados para avaliar a progressão da Doença Renal Crônica, o ACCORD-BP excluiu pacientes com creatinina superior a 1,5 mg/dL e o SPRINT excluiu pacientes com nefropatia diabética e altos graus de proteinúria. Portanto, não podemos responder com esses estudos qual a meta ideal para esse grupo. Nesse sentido, ficamos ainda com as respostas obtidas pelos estudos MDRD e AASK, que não sustentaram controle intensivo em renais crônicos^{17,18}

CONCLUSÃO

O que podemos tirar como maior conclusão desta revisão é que o estudo SPRINT veio reforçar ainda mais o conceito de que devem existir metas pressóricas distintas para grupos populacionais também distintos. Para pacientes de alto risco cardiovascular devemos objetivar um controle mais rigoroso. Pelo fato de a média da pressão arterial do estudo SPRINT no grupo randomizado para o tratamento intensivo ter ficado um pouco acima de 120 mmHg, uma meta razoável para pacientes de alto risco parece ser a de pressão sistólica < 130mmHg. Essa cifra talvez possa ser aplicada também aos pacientes diabéticos em virtude dos problemas metodológicos do estudo ACCORD BP e as análises favoráveis ao controle intensivo no que diz respeito ao AVC. Para pacientes idosos (≥ 80 anos), uma sistólica superior ao controle padrão, porém inferior a 150 mmHg como sugerido pelo estudo HYVET.¹⁹ Como crítica tanto ao ACCORD-BP quanto ao SPRINT — comum também a diversos estudos — está o foco limitado somente na pressão arterial sistólica, o que compromete muito o entendimento de qual seria a melhor meta para a pressão arterial diastólica nesses pacientes de mais alto risco.

REFERÊNCIAS

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349):1903-13.
- JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31(12):2115-27.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
- 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.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(1):3-15.

7. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Hypertension in older persons: A systematic review of national and international treatment guidelines. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(6):486-92.
8. Egyptian Hypertension Society. Egyptian Hypertension Guidelines 2014. [cited 2015 February 3]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110260814000349>
9. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.
10. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2103-16.
11. SPS3 Study Group; Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9891):507-15.
12. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, et al; SPRINT Study Research Group. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin Trials*. 2014;11(5):532-46.
13. Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 2010;122(8):847-9.
14. Thoma G, Nally JV, Pohl MA. Interpreting SPRINT: How low should you go? *Cleve Clin J Med*. 2016;83(3):187-95.
15. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1721-8.
16. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets – SPRINT starts the marathon. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2175-8.
17. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease study. *Ann Intern Med*. 1995;123(10):754-62.
18. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al; African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(21):2719-28.
19. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.

Hipertensão arterial em pacientes com doença arterial coronariana – metas pressóricas

Hypertension in patients with coronary artery disease – blood pressure goals

Nayara Fraccari Pires¹, Ana Paula de Faria¹, Rodrigo Modolo¹

RESUMO

Fundamentos: A forte associação entre hipertensão e doença arterial coronariana (DAC) está estabelecida por importantes estudos epidemiológicos. A hipertensão é o maior fator de risco independente para o desenvolvimento de DAC, e a disponibilidade de uma série de drogas anti-hipertensivas nas últimas décadas proporcionou reduções maiores na morbimortalidade por doença cardiovascular. **Importantes questões para o manejo e tratamento de hipertensos com DAC já foram levantadas e merecem destaque nessa revisão.** **Objetivos:** Avaliar as metas pressóricas e as drogas mais recomendadas para o tratamento de pacientes com DAC e sem sintomas, assim como em pacientes com angina estável ou síndrome coronariana aguda (SCA), e com insuficiência cardíaca (IC) de origem isquêmica. **Materiais e métodos:** Foi realizado um levantamento na literatura dos principais estudos e discussões a respeito da associação da hipertensão arterial e DAC. **Resultados e Conclusões:** Os medicamentos anti-hipertensivos são dignos de atenção, pois têm demonstrado especial eficácia na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares nesses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; isquemia miocárdica; doença da artéria coronária.

ABSTRACT

Fundamentals: The strong association between hypertension and coronary artery disease (CAD) has been pointed out by major epidemiological studies. Hypertension is a major independent risk factor for the development of CAD, and the availability of antihypertensive drugs in the last decades could provide further reductions in morbidity and mortality due to cardiovascular disease. **Important issues for the management and treatment of hypertensive patients with CAD have been raised and must be mentioning in this review.** **Objectives:** To evaluate blood pressure goals and most recommended drugs for the treatment of patients with CAD without symptoms. In addition, those with stable angina or acute coronary syndrome (ACS), and also in patients with heart failure (HF) with ischemic origin. **Material and methods:** A survey was conducted in the literature of the main studies and discussions regarding the association of hypertension and CAD. **Results and conclusions:** Antihypertensive drugs deserve our attention, since they have shown particular efficacy in primary and secondary prevention of cardiovascular events in these patients.

KEYWORDS

Hypertension; myocardial ischemia; coronary artery disease.

INTRODUÇÃO

A forte associação entre hipertensão e doença arterial coronariana (DAC) já está bem estabelecida em importantes estudos epidemiológicos.^{1,2} A hipertensão arterial (HA) é o maior fator de risco independente para o desenvolvimento de DAC, doença cerebrovascular e insuficiência renal; porém, a melhor abordagem terapêutica anti-hipertensiva para prevenção e manejo

do hipertenso coronariopata ainda permanece controversa.³ Importantes questões para o manejo de hipertensos com DAC ou cardiopatia isquêmica estabelecida já foram levantadas e merecem destaque nessa revisão. Entre elas, podemos citar as metas pressóricas e drogas mais recomendadas para o tratamento de pacientes com DAC e sem sintomas; também aqueles com angina estável (AE) ou síndrome coronariana aguda (SCA),

Recebido em 02/04/2016. Aprovado em 13/04/2016.

¹Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para: Rodrigo Modolo – Laboratório de Farmacologia Cardiovascular – Departamento de Farmacologia – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP – Prédio FCM 10 – 1º andar – CEP: 13083-970 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: rodrigo_modolo@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

e pacientes com insuficiência cardíaca (IC) de origem isquêmica. Além disso, devem-se mencionar algumas particularidades no tratamento, por exemplo, de diabéticos e idosos, assim como os medicamentos anti-hipertensivos que têm mostrado especial eficácia na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares nesses grupos.

EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E FATORES DE RISCO ENVOLVIDOS

A HA é o maior fator de risco independente para o desenvolvimento de DAC, independente de raça, idade e gênero.⁴ Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de pessoas com HA aumentou de 600 milhões em 1980 para 1 bilhão em 2008, representando aproximadamente 40% da população mundial acima de 25 anos.⁵ No Brasil, a prevalência da HA é cerca de 30% da população adulta, sendo que, aproximadamente, 13% das mortes por doenças do aparelho circulatório no Brasil são diretamente causadas pela HA.⁶

A pressão arterial diastólica (PAD) é o maior preditor de risco para o desenvolvimento de cardiopatia isquêmica antes dos 50 anos de idade. Todavia, a partir dos 60 anos, a pressão arterial sistólica (PAS) passa a ser o fator de risco mais importante.² Em uma meta-análise de 61 estudos totalizando mais de 1 milhão de adultos, observou-se que o aumento de 20 mmHg na PAS e de 10 mmHg da PAD dobrava o risco de qualquer evento coronariano fatal.⁷ Outros estudos epidemiológicos também demonstraram que o principal fator de risco para o acidente vascular cerebral (AVC) é a HA, e que a diminuição dos níveis pressóricos reduz consideravelmente as taxas de mortalidade dos pacientes portadores dessa enfermidade.⁸

A disponibilidade e o desenvolvimento de uma série de drogas anti-hipertensivas contribuíram nas últimas décadas com reduções maiores na morbidade e mortalidade por doença cardiovascular (DCV). Importante redução no risco cardiovascular produzida pela redução dos níveis pressóricos em pacientes hipertensos já foi demonstrada em estudos randomizados e reforçada por estudos observacionais.⁹ Lewington et al.⁷ observaram uma redução de 40 a 50% na taxa de mortalidade de pacientes de meia-idade com AVC quando havia diminuição de 10 mmHg na PAS, ou 5 mmHg na PAD em relação à pressão habitual desses pacientes.⁷

Outros fatores de risco para o desenvolvimento da DCV também já foram amplamente discutidos e sabe-se que, além da HA, os principais fatores modificáveis para a DCV, segundo dados do estudo de coorte de Framingham,¹⁰ são:

1. dislipidemia;
2. intolerância à glicose;
3. tabagismo; e
4. hipertrofia ventricular esquerda.

Evidências indicam que a presença desses fatores concomitantes à HA resulta em aumento progressivo do risco de evento cardiovascular, as quais sugerem uma abordagem mais agressiva dos níveis pressóricos nessas condições.

RELAÇÃO ENTRE HIPERTENSÃO E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA — MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Diversos mecanismos fisiopatológicos explicam a relação entre a pressão arterial e lesões em órgãos-alvo, incluindo a DAC. Entre os principais mecanismos, encontram-se:¹¹

1. a hiperativação dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona;
2. alterações nas concentrações e ativação de vasodilatadores como o óxido nítrico e a prostaciclina, assim como o peptídeo natriurético;
3. alterações hemodinâmicas e estruturais;
4. disfunção endotelial;
5. aumento na expressão de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, entre outros.

Esses mecanismos, associados também a fatores genéticos, demográficos ou ambientais, ou a alterações metabólicas como resistência à insulina, obesidade e *diabetes mellitus*, são o que determinarão o desenvolvimento da HA e concomitante DAC.¹² O conhecimento da fisiopatologia envolvida nessa relação permitiu grandes discussões quanto às novas metas terapêuticas para a prevenção e manejo tanto da DAC quanto da HA, sejam elas no âmbito da prevenção primária, ou na secundária de eventos cardiovasculares — sugerindo terapias que podem ir além do simples controle pressórico.

PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA — DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS MAIS RECOMENDADAS

As meta-análises de grandes ensaios clínicos demonstraram que, para a prevenção primária das complicações da HA — incluindo a doença cardíaca isquêmica —, a redução dos níveis pressóricos é mais importante do que a escolha particular de uma determinada classe de anti-hipertensivo.⁹ Sabe-se que é a interação otimizada das diversas drogas que sustenta a redução efetiva dos níveis pressóricos. No entanto, em relação à prevenção secundária em pacientes com comorbidades como a doença renal crônica, AVC ou mesmo cardiopatia isquêmica, nem todas as classes de anti-hipertensivos e suas combinações tiveram seus efeitos benéficos comprovados e, portanto, a escolha do tratamento deve ser individualizada. Por exemplo, estudos recentes sugerem não ser benéfica a combinação de agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) em prevenção secundária,¹³ enquanto a combinação dos primeiros com diuréticos tiazídicos e/ou com bloqueadores

dos canais de cálcio (BCCs) mostra resultados clínicos satisfatórios, como a redução da incidência de AVC.¹⁴

Para a prevenção secundária do hipertenso coronariopata, os diuréticos tiazídicos mostram-se efetivos na redução dos níveis pressóricos e prevenção de eventos cerebrovasculares.¹⁴ Os betabloqueadores — considerados padrão ouro no tratamento de pacientes com angina pectoris — foram efetivos nos indivíduos que tiveram infarto do miocárdio, assim como naqueles com disfunção ventricular esquerda.³ Os IECA — que apresentam benefícios comprovados na redução de eventos cardíacos isquêmicos e progressão da doença renal crônica — também são indicados em todos os pacientes com cardiopatia isquêmica prévia e para a prevenção da insuficiência cardíaca.¹⁵

Importantes estudos demonstraram as diferenças na proteção cardiovascular associada ao uso de IECAs em pacientes com risco para evento cardíaco isquêmico. O estudo PEACE¹⁶ não demonstrou efeito protetor significativo dos IECAs em pacientes com risco cardiovascular baixo, o que sugere que seu uso rotineiro não seja necessário nesses pacientes, especialmente naqueles que recebem tratamento intensivo com hipolipemiantes e/ou revascularização. No entanto, ao se avaliar pacientes com alto risco cardiovascular, o estudo HOPE¹⁷ sugeriu forte efeito benéfico do uso desses agentes.

O uso dos BRA está bem definido na redução da incidência e gravidade dos eventos cardíacos isquêmicos, progressão da doença renal em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e eventos cerebrovasculares, além de ser considerado como alternativa terapêutica em pacientes com tolerância aos IECAs.¹⁸

Já os BCCs não têm eficácia comprovada como os IECAs e BRAS na prevenção da insuficiência cardíaca e, por isso, não são opção indicada para a prevenção secundária de eventos, apesar de serem alternativa aos betabloqueadores no tratamento da angina pectoris.¹⁹ Por fim, pacientes com cardiopatia isquêmica, sintomáticos e com disfunção ventricular esquerda pós-infarto do miocárdio ou com insuficiência cardíaca também se beneficiam dos antagonistas de aldosterona como demonstrou o estudo RALES.²⁰

METAS PRESSÓRICAS

Independentemente da escolha do anti-hipertensivo mais apropriado, o objetivo maior no tratamento de pacientes hipertensos com DAC e condições associadas como doença cardíaca isquêmica, cerebrovascular, doença renal crônica, *diabetes mellitus* ou dislipidemia é a redução de morbimortalidade. A meta pressórica mais comumente aceita para a prevenção secundária de eventos cardiovasculares nesses pacientes é PA < 140 x 90 mmHg. Nos casos de pacientes diabéticos, portadores de doença renal crônica ou em indivíduos com DAC e história prévia de infarto do miocárdio, AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT), essa meta abaixa para PA < 130 x 80 mmHg.^{4,21}

A primeira diretriz da *American Heart Association* em 2007 recomendava PA < 130 x 80 mmHg para a prevenção e manejo de pacientes com hipertensão associada a DAC estabelecida ou com risco Framingham > 10%.¹ Atualmente, poucos ensaios clínicos randomizados sustentam a orientação de reduzir drasticamente os níveis de PA em pacientes de alto risco cardiovascular.^{22,23} Essa condição pode reduzir perfusão coronariana, aumentando assim a incidência de eventos coronários, principalmente em condições de alto consumo de oxigênio pelo miocárdio — como em exercício.²⁴ Em resumo, ainda não há estudos experimentais ou evidência comprovada por grandes ensaios clínicos que sustentem o benefício da redução pressórica para valores inferiores a 140 mmHg de PAS e 90 mmHg para PAD em pacientes hipertensos com DAC, e ainda não há consenso sobre o valor mínimo de PAD seguro para esses pacientes (Figura 1).

PACIENTES DIABÉTICOS E PREVENÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O estudo ACCORD avaliou os efeitos do intensivo controle glicêmico, lipídico e anti-hipertensivo em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, e demonstrou que aqueles pacientes submetidos à redução de PA para níveis inferiores a 120 x 80 mmHg apresentaram as mesmas taxas de desfechos primários (infarto do miocárdio e AVC não fatais ou morte por causa cardiovascular) que os pacientes que atingiram PA < 140 x 90 mmHg. Os investigadores, portanto, concluíram não ser benéfica a meta de PA < 120 x 80 mmHg, apesar de ter reduzido as taxas de AVC nesse grupo de pacientes.²⁵ Segundo a Associação Americana de Diabetes, em 2013, a meta pressórica mais aceita para esses pacientes é de PA < 140 x 90 mmHg, sendo a < 130 x 80 mmHg aceita para pacientes diabéticos jovens.²¹ No estudo ONTARGET,¹³ os benefícios da redução da PA para a meta de < 130 x 80 mmHg foram verificados, mostrando redução de AVC, mas não havendo mudança nas taxas de infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular nos pacientes randomizados.

PACIENTES IDOSOS

Segundo a *American College of Cardiology Foundation* (ACC) e a *American Heart Association* (AHA), em 2011, a meta pressórica recomendada para indivíduos idosos de 65 a 79 anos hipertensos não complicados é ficar abaixo de 140 x 90 mmHg, apesar de essa orientação basear-se em opiniões de especialistas, sem embasamento em estudos clínicos randomizados.²⁶

PACIENTES HIPERTENSOS COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E ANGINA ESTÁVEL

O objetivo do manejo da HA em pacientes com DAC e AE, além de melhorar os sintomas, é reduzir a frequência e a duração

da isquemia miocárdica, prevenir AVC, infarto do miocárdio e morte por causa cardiovascular. Novamente, a meta pressórica estabelecida nesses pacientes com DAC é $< 140 \times 90$ mmHg, sendo a PA $< 130 \times 80$ mmHg orientada em indivíduos com DAC e quadro prévio de infarto do miocárdio ou AVC/AIT, ou, ainda, naqueles indivíduos com aterosclerose em outros grandes vasos como carótidas ou aneurisma de artéria abdominal.²⁶⁻²⁸

Em relação à escolha mais adequada de drogas anti-hipertensivas, sabe-se que o padrão ouro para o tratamento da angina pectoris e terapia considerada inicial nos pacientes hipertensos com DAC e AE é o betabloqueador, que deve ser iniciado e “mantido por, pelo menos, três anos em todos os pacientes com função ventricular esquerda normal, após o infarto do miocárdio ou SCA”.²⁹

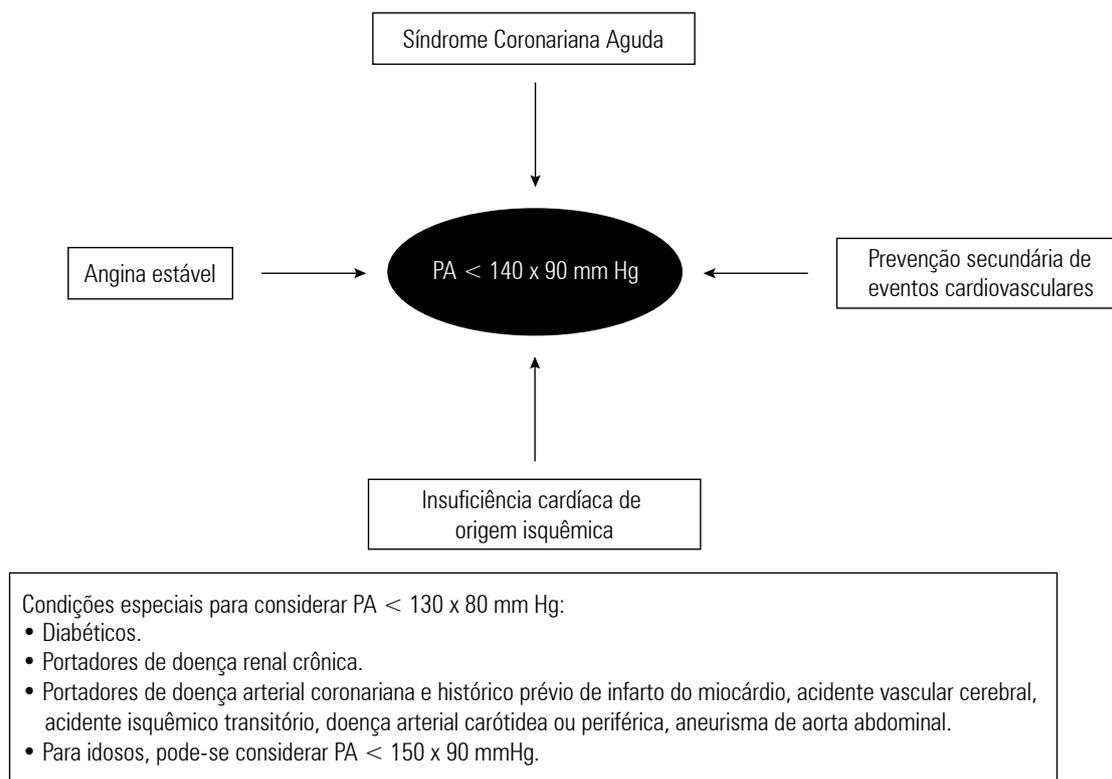
Os antagonistas dos canais de cálcio também podem ser combinados ou substitutos dos betabloqueadores quando a angina persiste e os níveis pressóricos continuam elevados. No entanto, não há consenso quanto ao seu papel na proteção de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC (os antagonistas dos canais de cálcio também podem ser combinados com os betabloqueadores ou substitutos dos betabloqueadores).³⁰

Os IECA, assim como os betabloqueadores, devem ser prescritos para todos os pacientes hipertensos com DAC e AE, e também podem ser prescritos em diabéticos ou portadores de doença renal crônica ou com disfunção ventricular esquerda (Fração de ejeção $< 40\%$).²⁹ Os principais estudos que apontam os benefícios dos IECA nesse grupo de pacientes com evidência de redução nas taxas dos desfechos compostos primários são os estudos HOPE¹⁷ e SAVE.³¹ O uso de BRA pode ser considerado em casos de intolerância aos IECA,²⁹ mas a combinação terapêutica IECA + BRA, testada no estudo ONTARGET,¹³ não é recomendada devido ao aumento de efeitos adversos sem mostrar benefícios significativos.

Diuréticos tiazídicos também podem ser recomendados e têm sua eficácia comprovada na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares pelos estudo ALLHAT.¹⁹ Nitratos também são utilizados quando do insucesso do uso de betabloqueadores na terapia inicial.²⁹

PACIENTES HIPERTENSOS COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

A importância do tratamento da HA em pacientes com SCA pode ser sustentada por dados da *National Cardiovascular Data Registry — Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION)*, que revela que pelo menos



PA: pressão arterial.

Figura 1. Metas pressóricas recomendadas de acordo com as condições clínicas individuais.

65% dos pacientes com SCA com supradesnivelamento do segmento ST são hipertensos, enquanto a prevalência da hipertensão entre aqueles com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST está atualmente em torno de 79%.³² A prevalência da hipertensão dobra em pacientes com SCA com mais de 75 anos em relação aos pacientes com menos de 45 anos.³²

A terapêutica inicial para pacientes hipertensos em vigência de SCA deve ser focada na estabilização clínica e controle da dor antes de se objetivar a meta pressórica. Para o manejo da prevenção secundária desses doentes, a meta de PA < 140 x 90 mmHg também deve ser considerada, assim como PA < 130 x 80 mmHg em indivíduos diabéticos e com doença renal crônica.³³ Uma vez alcançada a estabilização clínica, os níveis de PA devem ser reduzidos paulatinamente de modo que não haja redução de PAD para níveis inferiores a 60 mmHg — o que leva à piora na perfusão coronariana e consequente isquemia. A hipotensão deve ser evitada, pois pode estar relacionada ao aumento de sangramento — como foi demonstrado em dados do Registro CRUSADE³⁴ que revelou que o sangramento seguia um formato de curva em U, em relação aos níveis de PA. As taxas de sangramento eram progressivamente maiores em pacientes com angina instável com PAS inferior 120 mmHg ou superior a 180 mmHg em relação aos pacientes que apresentavam PAS entre esses valores.³⁴ Chang et al.³⁵ também revelaram que níveis de PAS inferiores a 90 mmHg estão fortemente associados a aumento da mortalidade em pacientes com SCA nas primeiras 48 horas ou 30 dias do evento isquêmico agudo.

Os betabloqueadores são a base da terapêutica medicamentosa inicial e sugere-se que sejam prescritos nas primeiras 24 horas da SCA, se paciente estiver estável e não tiver contraindicações,³⁶ e mantidos por pelo menos 3 anos após o evento isquêmico.³⁷ As drogas mais recomendadas são aquelas sem atividade simpatomimética, tais como metoprolol ou bisoprolol.³⁸ O uso endovenoso de esmolol deve ser considerado para pacientes com hipotensão ou na vigência de isquemia contínua.

Os IECAs — ou BRAs em caso de intolerância aos IECAs — também devem ser administrados, e são a melhor opção terapêutica para o manejo da HA em pacientes com SCA com e sem supradesnivelamento do segmento ST, pois previnem o remodelamento ventricular esquerdo e reduzem extensão de infarto. Essas drogas podem ser consideradas na terapêutica inicial em indivíduos com SCA de baixo risco, função ventricular esquerda preservada e sem *diabetes mellitus*.³⁹

Segundo o estudo RALES,²⁰ pacientes com disfunção ventricular (fração de ejeção < 40%) e que sejam diabéticos ou apresentem sinais de insuficiência cardíaca de classificação

New York Heart Association (NYHA) III ou IV se beneficiam do uso de antagonistas da aldosterona. Esse tratamento gera diminuição nas taxas de mortalidade, e, assim, esses agentes podem ser prescritos em uso concomitante com betabloqueadores e IECAs.

A um grupo seletivo de pacientes, os diuréticos tiazídicos podem ser uma opção para o manejo da HA, caso essa persista mesmo com o uso de betabloqueadores, IECAs e antagonistas da aldosterona.⁷ Por outro lado, BCCs não são recomendados rotineiramente para pacientes hipertensos com SCA por aumentarem as taxas de mortalidade.⁴⁰

PACIENTES HIPERTENSOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE ORIGEM ISQUÊMICA

Segundo dados do *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE), 75% dos pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca têm HA e sua maioria apresenta PAS acima de 140 mmHg.⁴¹ Níveis elevados de PAS e PAD são os principais fatores relacionados ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca,⁴² seja ela com fração de ejeção reduzida ou preservada. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no seu desenvolvimento são a hipertrofia ventricular esquerda, redução da contratilidade miocárdica e, em casos mais avançados, o remodelamento da cavidade ventricular e sua disfunção.⁴³ A importância do tratamento da HA está na possibilidade de redução em até 35% da incidência de hipertrofia ventricular esquerda e em 52% do desenvolvimento de insuficiência cardíaca.⁴⁴

A escolha terapêutica mais apropriada deve envolver tentativa de minimizar a progressão do remodelamento, aliviar sintomas e aumentar a sobrevida.³ As terapias não farmacológicas adjuvantes são importantes para o manejo da HA e da disfunção ventricular, tais como a restrição de sódio, estímulo à atividade física,⁴⁵ assim como o controle e tratamento da dislipidemia, obesidade, diabetes e cessação do tabagismo.³

Em relação à terapia farmacológica, sabe-se que os diuréticos tiazídicos são efetivos na prevenção da insuficiência cardíaca em pacientes hipertensos.⁴⁴ Isso é observado principalmente naqueles com disfunção ventricular moderada (em que o controle da HA é mais importante do que a correção de volume), mas também em casos de disfunção severa (quando o controle dos sintomas relacionados à sobrecarga de volume deve ser considerado).⁴⁶ Devido à perda de água e sódio e, consequentemente, à redução da pressão de enchimento do ventrículo direito e ativação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e nervoso simpático, deve ser considerado o uso concomitante de IECAs ou BRAs e betabloqueadores e/ou antagonistas da aldosterona — drogas também comprovadamente eficazes na prevenção da insuficiência cardíaca.⁴⁷

Estudos apontam que os IECAs são comprovadamente eficazes na redução de:

1. vasoconstrição resultante da ação da angiotensina II;
2. remodelamento após infarto do miocárdio;⁴⁸ e
3. coagulabilidade sanguínea pela liberação do fator de plasminogênio tecidual no endotélio.⁴⁹

Além disso, contribuem com a melhora do pré-condicionamento isquêmico,⁵⁰ tornando-se, assim, benéficos em pacientes com disfunção ventricular esquerda de etiologia isquêmica.³ Alguns estudos que avaliaram a importância do uso de IECAs na prevenção da disfunção ventricular secundária à isquemia em pacientes hipertensos também demonstraram redução significativa das taxas de mortalidade, como no caso dos estudos TRACE⁵¹ e ATLAS.⁵² Os BRAs também são tão eficazes quanto os IECAs na redução da PA e apresentam benefício equivalente na redução da disfunção ventricular esquerda. Por exemplo, o estudo Val-HeFT⁵³ mostrou a eficácia de altas doses de valsartan na redução de morbimortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca; e o estudo CHARM⁵⁴ demonstrou, nesse mesmo tipo de paciente, efeitos benéficos do candesartan na redução de mortalidade por causa cardiovascular e das taxas de readmissão hospitalar.

A importância do uso de betabloqueadores também já foi justificada. Os estudos COPERNICUS⁵⁵ e CIBIS-II²⁹ demonstraram significativa redução da mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca severa e disfunção ventricular pelo uso de carvedilol e bisoprolol, respectivamente. O estudo COMET⁵⁶ revelou nesses pacientes uma redução de mortalidade superior a 17% com o uso de carvedilol comparado ao uso do metoprolol. Assim, independentemente da escolha do betabloqueador, é uma droga que deve ser recomendada no manejo de pacientes hipertensos com disfunção ventricular sistólica — em doses otimizadas.

O esquema hidralazina associado a dinitrato de isossorbida deve ser adicionado ao esquema terapêutico em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional NYHA III ou IV e com fração de ejeção reduzida.⁵⁷ Também os antagonistas dos receptores de aldosterona se mostraram eficazes na redução de mortalidade em pacientes com essas condições,²⁰ embora devam ser evitados em situações de níveis séricos de creatinina > 2,5 mg/dL em homens ou > 2,0 em mulheres ou nível sérico de potássio > 5,0 mEq/L.⁵⁸

O início da terapia medicamentosa, principalmente em pacientes em vigência de evento isquêmico agudo, deve ser prorrogado até que a estabilização clínica seja alcançada. A meta pressórica para esses pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca também deve ser < 140 x 90 mmHg e reduzida a 130 x 80 mmHg assim que possível. Devido à hipotensão ortostática, pressões abaixo de 130 x 65 mmHg devem ser evitadas em octagenários.³

Graças a propriedades inotrópicas negativas e tendência à piora de sintomas da insuficiência cardíaca, drogas como BCCs não diidropiridínicos (verapamil, diltiazem),⁵⁹ ou mesmo clonidina ou moxonidina,⁵³ devem ser evitadas e prescritas somente se o esquema terapêutico indicado, em doses otimizadas e toleráveis, não for suficiente para o controle dos níveis pressóricos.

O sumário do tratamento farmacológico recomendado para pacientes hipertensos com doença coronariana encontra-se na Tabela 1.

CONCLUSÃO

A HA é o maior fator de risco independente para o desenvolvimento de DAC e eventos cardiovasculares, como o AVC. A disponibilidade e o desenvolvimento de uma série de drogas anti-hipertensivas nas últimas décadas proporcionaram reduções maiores na morbidade e mortalidade por doença cardiovascular. Além disso, a escolha mais adequada do anti-hipertensivo em situações como DAC e

Tabela 1. Sumário do tratamento farmacológico recomendado para pacientes hipertensos com doença coronariana.

Eventos	Drogas recomendadas	Drogas de escolha alternativa
Prevenção secundária de eventos cardiovasculares	IECA ou BRA, diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas de aldosterona	BCC (prevenção de AVC)
Angina estável	IECA ou BRA*, diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, nitratos	BCC preferencialmente diidropiridínicos‡, antagonistas da aldosterona
SCA	IECA ou BRA*, diuréticos tiazídicos, betabloqueadores†	BCC preferencialmente diidropiridínicos, nitratos, antagonistas da aldosterona
IC de origem isquêmica	IECA ou BRA, diuréticos de alça preferencialmente, betabloqueadores€, antagonistas da aldosterona	Nitratos, Hidralazina + Dinitrato de Isossorbida

*Especialmente em casos de infarto do miocárdio prévio, disfunção ventricular esquerda sistólica, *diabetes mellitus*, doença renal crônica; † Esmolol (endovenoso) ou Metoprolol ou Bisoprolol (oral); ‡ Carvedilol, Succinato de Metoprolol ou Bisoprolol; ‣ serão recomendados os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos em casos de betabloqueadores serem contraindicados e na ausência de disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca; IECA: enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; SCA: síndrome coronariana aguda; IC: insuficiência cardíaca; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; AVC: acidente vascular cerebral.

angina estável, síndrome coronariana aguda ou em pacientes com insuficiência cardíaca de origem isquêmica deve ser individualizada e objetivar não apenas a meta pressórica recomendada mas também o alívio de sintomas e a prevenção do risco cardiovascular nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115(21):2761-88.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103(9):1245-9.
- Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Circulation*. 2015;131(19):e435-70.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
- World Health Organization. A global brief on Hypertension. Geneva: World Health Organization; 2013.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
- Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(1):315-53.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet*. 2000;356(9246):1955-64.
- Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol*. 1976;37(2):269-82.
- Acelajado MC, Calhoun DA, Oparil S. Pathogenesis of hypertension. In: Black HR, Elliott WJ (Ed). *Hypertension: A companion to Braunwald's heart disease* Elsevier Sanders; 2012. p. 12-26.
- Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res*. 2007;101(1):27-39.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
- [No authors listed]. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2058-68.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-31.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288(23):2998-3007.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes care*. 2013;36(suppl 1):S11-S66.
- Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD004349.
- Elliott WJ. What should be the blood pressure target for diabetic patients? *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(4):308-13.
- Hoffman JL. Heterogeneity of myocardial blood flow. *Basic Res Cardiol*. 1995;90(2):103-11.
- Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1628-30.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(4):259-352.
- Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA*. 2011;306(19):2137-44.
- 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 of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014;130(19):1749-67.
- Qaseem A, Fihn SD, Dallas P, et al. Management of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann Intern Med*. 2012;157(10):735-43.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.
- Frazier CG, Shah SH, Armstrong PW, et al. Prevalence and management of hypertension in acute coronary syndrome patients varies by sex: observations from the Sibrafin versus aspirin to Yield Maximum Protection from ischemic Heart events postacute cOronary sYndromes (SYMPHONY) randomized clinical trials. *Am Heart J*. 2005;150(6):1260-7.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(23):e663-828.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
- Chang WC, Boersma E, Granger CB, et al. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb and PURSUIT. *Am Heart J*. 2004;148(1):62-71.
- 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. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425. Erratum in: *Circulation*. 2013;128(25):E481.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Can J Cardiol*. 2004;20(10):977-1025.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003566.
- Braunwald E, Pfeffer MA. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Am J Cardiol*. 1991;68(14):1D-6D.
- Goldstein RE, Bocuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*. 1991;83(1):52-60.

41. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16.
42. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
43. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285(26):1441-6.
44. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1214-8.
45. Specchia G, De Servi S, Scirè A, et al. Interaction between exercise training and ejection fraction in predicting prognosis after a first myocardial infarction. *Circulation*. 1996;94(5):978-82.
46. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9290):1305-15.
47. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2002;144(1):31-8.
48. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation*. 1995;91(10):2573-81.
49. Minai K, Matsumoto T, Horie H, et al. Bradykinin stimulates the release of tissue plasminogen activator in human coronary circulation: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1565-70.
50. Longobardi G, Ferrara N, Furgi G, Abete P, Rengo F. Improvement of myocardial blood flow to ischemic regions by angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1437-8.
51. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Køber L, Hildebrandt P. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition after acute myocardial infarction in patients with arterial hypertension. TRACE Study Group, Trandolapril Cardiac Event. *J Hypertens*. 1997;15(7):793-8.
52. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100(23):2312-8.
53. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-75.
54. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-6.
55. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-9.
56. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9377):7-13.
57. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
58. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3266-81.
59. Moss AJ, Oakes D, Benhorin J, Carleen E. The interaction between diltiazem and left ventricular function after myocardial infarction. Multicenter Diltiazem Post-Infarction Research Group. *Circulation*. 1989;80(6 Suppl):IV102-6.

Tratamento da hipertensão arterial em idosos: as metas pressóricas são diferentes?

Hypertension treatment in the elderly: are blood pressure targets different?

Roberto Dischinger Miranda¹, Audes Magalhães Feitosa²

RESUMO

A prevalência de hipertensão arterial aumenta progressivamente com a idade, que se constitui no principal fator de risco para morbimortalidade cardiovascular em idosos. Dentre as alterações vasculares que ocorrem com o envelhecimento, destacam-se o enrijecimento arterial e o aumento da velocidade da onda de pulso. Ao longo das últimas décadas houve grande variação nos níveis considerados adequados, assim como nas metas de controle pressórico para os indivíduos idosos. A maioria das diretrizes atuais considera como meta de pressão arterial valores inferiores a 140 x 90 mmHg para os idosos hígidos em geral; e menores que 150 x 90 mmHg para aqueles com mais de 80 anos de idade. Novas evidências sugerem que metas mais rígidas podem ser utilizadas, desde que bem toleradas. Por outro lado, o envelhecimento é heterogêneo e, muitas vezes, apenas com a realização da avaliação geriátrica ampla é possível estabelecer as prioridades e necessidades de cada caso, estabelecendo-se as metas de forma individualizada.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; terapêutica; idoso.

ABSTRACT

The prevalence of hypertension increases progressively with age, which is the main risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in the elderly. Among the vascular changes that occur with aging, stand out arterial stiffening and increasing the pulse wave velocity. Over the past decades there has been great variation in the levels considered appropriate, as well as in blood pressure control goals for the elderly. Most current guidelines consider as blood pressure goal less than 140 x 90 mmHg for healthy elderly in general; and less than 150 x 90 mmHg for those over 80 years of age. If well tolerated, new evidence suggests that lower levels may be used. On the other side, ageing is very heterogeneous and often only with the realization of comprehensive geriatric assessment is possible to establish the priorities and needs of each case, setting up the goals individually.

KEYWORDS

Hypertension, therapeutics, aged

INTRODUÇÃO

São considerados idosos, sob o ponto de vista cronológico, indivíduos com 65 anos ou mais de idade vivendo em países desenvolvidos, ou com 60 anos ou mais em países em desenvolvimento.¹ Dentro desse grupo etário, são chamados muito idosos aqueles que já alcançaram os 80 anos de vida.²

A pressão arterial (PA) aumenta com a idade, mas de uma maneira não linear, durante as décadas de vida: o componente diastólico aumenta até a quinta ou sexta década de vida e, a partir daí, começa a diminuir, enquanto o componente sistólico se eleva continuamente com o aumento da idade.³ Dessa forma,

a prevalência da hipertensão arterial (HA) aumenta progressivamente com o envelhecimento, e é considerada o principal fator de risco modificável para doenças cardiovasculares na população geriátrica. Aproximadamente, dois terços da população de indivíduos idosos têm diagnóstico de HA, predominantemente do tipo hipertensão sistólica isolada (HSI). Mesmo aqueles que atingiram os 60 anos com PA normal têm alto risco futuro de apresentar hipertensão. Com o envelhecimento da população mundial nos últimos anos, os cuidados com a HA nessa população têm sido motivo de maior preocupação. Assim, a HA é a doença crônica não transmissível mais importante entre os idosos.³⁻⁶

Recebido: 27/03/2016. Aceito: 29/03/2016.

¹Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

²Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) – Recife (PE), Brasil.

Correspondência para: Roberto Dischinger Miranda – Rua Estela, 515, E-181 – Vila Mariana – CEP: 04011-002 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: roberto.miranda@institutolongevita.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

No início do século XX, acreditava-se que a PA sistólica elevada significava um coração mais vigoroso e era necessária para aumentar o fluxo por vasos estreitados.⁷ Assim, durante muitos anos, o risco associado à HA baseou-se somente nos níveis de PA diastólica,⁸ e as primeiras diretrizes americanas para o tratamento da HA não incluíam a PA sistólica para o diagnóstico.⁹ Somente a partir da década de 1990 é que ocorreram algumas modificações de forma mais consistente, sendo uma delas a inclusão da PA sistólica na definição de hipertensão arterial pela 5ª diretriz americana sobre o tema (JNC V).¹⁰ Alguns anos depois, o JNC VII¹¹ reconheceu que a PA sistólica é um fator de risco cardiovascular mais importante que a PA diastólica em pessoas com mais de 50 anos de idade. Também nas mais recentes Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹² ressaltou-se a importância da HA sistólica como fator de risco cardiovascular maior, sobretudo em indivíduos idosos.

As peculiaridades fisiopatológicas da HA entre os pacientes acima de 60 anos de idade, sobretudo na elevação da PA sistólica, torna-se fundamental para o manuseio adequado desses pacientes (Tabela 1).

A diferença no padrão hemodinâmico de acordo com o envelhecimento é mostrada na Tabela 2. Os indivíduos idosos apresentam predomínio de aumento da rigidez arterial como principal alteração hemodinâmica para o aumento da PA.¹⁴ Os mecanismos envolvidos nesse padrão hemodinâmico predominante nos indivíduos idosos também estão presentes na fisiopatologia da hipertensão em indivíduos mais jovens, mas são acentuados com o envelhecimento.

O envelhecimento vascular é o principal aspecto relacionado à elevação da PA nos idosos, e é caracterizado por alterações na microarquitetura da parede dos vasos, com consequente enrijecimento arterial. Grandes vasos, como a aorta, perdem sua distensibilidade e, apesar de os mecanismos precisos não estarem claros, envolvem primariamente mudanças estruturais na camada média dos vasos, como a fratura por fadiga da elastina, depósito de colágeno e calcificação, resultando no aumento do diâmetro dos vasos e da espessura médio-intimal. Em consequência, ocorre aumento da velocidade de onda de pulso (VOP) e elevação da pressão de pulso (PP), que é a diferença entre a PAS e PAD.¹⁵ Clinicamente, a rigidez da parede das artérias se expressa como hipertensão sistólica isolada (HSI), condição com alta prevalência na população geriátrica.¹⁶ Essa condição é um fator de risco independente e muito importante, estando relacionada ao aumento na morbidade e mortalidade cardiovascular.¹⁷⁻¹⁹

A relação entre HA e eventos cardiovasculares na população geriátrica é direta e bem estabelecida. Mais de 2/3 dos pacientes idosos com quadro de infarto agudo do miocárdio (IAM), de acidente vascular cerebral (AVC) ou de insuficiência cardíaca (IC) têm diagnóstico prévio de HA. Apesar de os indivíduos nessa faixa etária serem mais conscientes de sua condição e estarem mais frequentemente sob tratamento do que os hipertensos de

meia-idade, os idosos têm menores taxas de controle da PA, especialmente após os 80 anos.^{16,19}

O tratamento da HAS nesse grupo de pacientes traz benefícios inequívocos na redução de eventos cardiovasculares maiores (IAM, AVC e IC). Além disso, existem evidências sobre a possibilidade de prevenção de síndrome demencial, sendo esse um benefício adicional que deve ser considerado na decisão terapêutica.²⁰⁻²²

Para que a decisão terapêutica seja adequada, o diagnóstico necessita ser preciso, assim como o monitoramento da sua eficácia. Para isso, é fundamental se atentar a algumas peculiaridades na medida da PA nessa população (Tabela 3), tais como a HA mascarada ou a síndrome do avental branco, pseudo-hipertensão, hipotensão postural, entre outros.²³⁻²⁵

Para o controle da PA, o tratamento não farmacológico deve ser estimulado em todos os estágios da HA e fundamenta-se na prática de um estilo de vida saudável. Apesar de aparentemente simples e de fácil adoção, é de difícil realização, pois implica em mudanças de hábitos antigos. As principais orientações de mudanças de estilo de vida que comprovadamente reduzem a PA e diminuem o risco cardiovascular são: atividade física, abandono ao tabagismo, diminuição do peso (quando recomendado) e dieta saudável (hipossódica, pobre em gorduras saturadas, rica em frutas e vegetais, aves e peixes).^{12,27}

O estudo TONE²⁸ fornece fortes evidências sobre os efeitos da redução do sódio da dieta dos pacientes idosos, com diminuição de 4,3 mmHg na PA sistólica e 2 mmHg na PA diastólica em indivíduos entre 60 e 80 anos com PA < 145 x 85 mmHg e consumo de 80 mmol por dia de sódio. Os benefícios da atividade física regular

Tabela 1. Peculiaridades da hipertensão arterial associadas ao envelhecimento.

1. Maior sensibilidade ao sódio e maior resposta hipotensora aos diuréticos.
2. Aumento da rigidez arterial é um dos principais mecanismos do aumento da pressão sistólica e diminuição da diastólica.
3. Maior incidência de disfunção endotelial.
4. O efeito do avental branco mais frequentemente associado à atividade simpática aumentada.

Adaptado de: Stiefel et al.¹³

Tabela 2. Padrões hemodinâmicos das alterações na pressão arterial relacionadas à idade.

Idade (anos)	PA sistólica	PA diastólica	PA média	Pressão de pulso	Hemodinâmica
30 – 49	↑	↑	↑	→ ou ↑	RVP > RA
50 – 59	↑	→	→	↑↑	RVP = RA
≥ 60	↑	↓	→ ou ↑	↑↑↑↑	RA > RVP

RVP: resistência vascular periférica; RA: rigidez arterial; PA: pressão arterial.

Adaptado de Franklin.¹⁴

nos idosos extrapolam em muito os benefícios na PA, pois propiciam melhor controle de outras comorbidades, reduzindo o risco cardiovascular global. Além disso, ela é capaz de diminuir o risco de quedas e de depressão, e promove a sensação de bem-estar geral, melhorando a autoconfiança e a qualidade de vida.²⁹ Recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados por equipe multidisciplinar, o que aumenta as taxas de adesão ao tratamento. Mais do que isso, é de grande importância que a família seja envolvida em todo o processo, não só para ampliar as chances de sucesso mas pelo potencial preventivo que representa para aquele núcleo familiar.¹²

A população com mais de 80 anos cresce rapidamente e possui alta prevalência de HA. Essa população muito idosa foi o objeto do estudo HYVET,³⁰ que demonstrou que o tratamento ativo reduziu significativamente as taxas de insuficiência cardíaca e mortalidade global nesse grupo. Esse estudo comparou o tratamento ativo (diurético indapamida, acrescido se necessário do inibidor da enzima conversora de angiotensina perindopril) com placebo em octogenários com PA sistólica inicial > 160 mmHg. A meta da PA sistólica foi < 150 mmHg, atingindo uma média de PA de 144 mmHg no grupo de tratamento ativo. Uma limitação desse importante estudo é que os idosos incluídos eram, de forma geral, mais saudáveis que os da população geral, conforme

destacaram os próprios autores. Essa, na verdade, é uma limitação de todos os estudos randomizados.

Nos estudos randomizados de tratamento anti-hipertensivo nos idosos, que demonstraram a redução de eventos cardiovasculares pela redução da PA, os valores médios de PA sistólica atingidos nunca foram inferiores a 140 mmHg.³¹ De forma similar, dois estudos japoneses comparando tratamentos mais intensivos a menos intensivos não foram capazes de demonstrar benefícios em reduzir valores médios de PAS entre 136 e 137 comparados a 145 e 142 respectivamente.^{32,33} Por outro lado, uma análise do subgrupo de idosos do estudo FEVER³⁴ demonstrou redução de eventos CV com a redução da PA sistólica < 140 mmHg quando comparado a < 145 mmHg.

Com a análise de todos esses estudos, diversos *guidelines* revisaram suas metas para os pacientes idosos (Tabela 4), diferindo nesse controle se o indivíduo é idoso ou muito idoso.

Existem evidências robustas do benefício em reduzir a PA com tratamento anti-hipertensivo nos idosos. Porém, essa vantagem estava limitada a indivíduos com PA sistólica > 160 mmHg, nos quais a PAS foi reduzida a valores < 150 mmHg mas não < 140 mmHg. Sendo assim, a recomendação de reduzir a PA sistólica abaixo de 150 mmHg nos indivíduos

Tabela 3. Peculiaridades na medida da pressão arterial e diagnóstico da hipertensão no idoso.

Peculiaridade	Característica	Como evitar erro
Pseudo-hipertensão	Medida falsamente elevada devido à rigidez arterial	Manobra de Osler Medida intra-arterial da PA
Hipertensão do avental branco	Medida elevada em serviços de saúde, mas normal fora dele	Medidas repetidas no consultório Medida domiciliar, MAPA, MRPA
Hipertensão mascarada	Medida normal no serviço de saúde, porém elevada no restante do tempo	Medida domiciliar, MAPA, MRPA
Diferença entre braços	Diferença > 10 mm Hg entre os braços	Medir PA ambos os braços na 1ª consulta.
Hiato auscultatório	Período silencioso entre a primeira e a terceira fases de Korotkoff	Inflar manguito 20 – 30 mmHg acima da PAS, palpando pulso radial para garantir que está ouvindo o primeiro som de Korotkoff
Hipotensão Ortostática (HO)	Redução ≥ 20 mmHg na PAS e/ou 10 mmHg da PAD	1ª medida da PA na posição supina, 2ª medida na posição ortostática, após 1 a 3' da transição.
Variabilidade da PA	Idosos apresentam maior variação da PA	Medir a PA ao menos 2 vezes e considerar a média

PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; Manobra de Osler: é positiva se a artéria radial permanece palpável mesmo após não estar mais pulsátil, porque o manguito está insuflado com pressão superior a pressão arterial.
Adaptado de: Miranda et al.²⁶

Tabela 4. Comparação dos *guidelines* com relação às metas propostas.

	ESH/ESC 2013 ³⁵	ASH/ISH 2014 ³⁶	JNC 8 2014 ³⁷	CHEP 2013 ³⁸	ACCF/AHA 2011 ¹⁶	NICE 2011 ³⁹
Idoso	< 150/90 < 140/90 (hígidos)	< 140/90	< 150/90	< 140	< 140/90	< 140/90
≥ 80 anos	< 150/90	< 150/90 < 140/90 (DM ou DRC)		< 150		< 150/90

DM: diabetes mellitus; DRC: Doença Renal Crônica; ESH/ESC: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology; ASH/ISH: American Society of Hypertension/International Society of Hypertension; JNC 8: Eighth Joint National Committee; CHEP: Canadian Hypertension Education Program; ACCF/AHA: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.

idosos com PAS > 160 mmHg está fortemente baseada em evidências científicas. Entretanto, em indivíduos idosos com menos de 80 anos, o tratamento anti-hipertensivo pode ser considerado com valores de PAS > 140 mmHg com uma meta de PAS < 140 mmHg, desde que os indivíduos apresentem uma boa condição clínica e o tratamento seja bem tolerado (Tabela 5).³⁵

Mais recentemente, a publicação dos resultados do estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) pode alterar de forma significativa essas metas de tratamento em idosos. Esse grande ensaio clínico foi especificamente desenhado para avaliar duas metas de controle pressórico: PAS < 140 mmHg

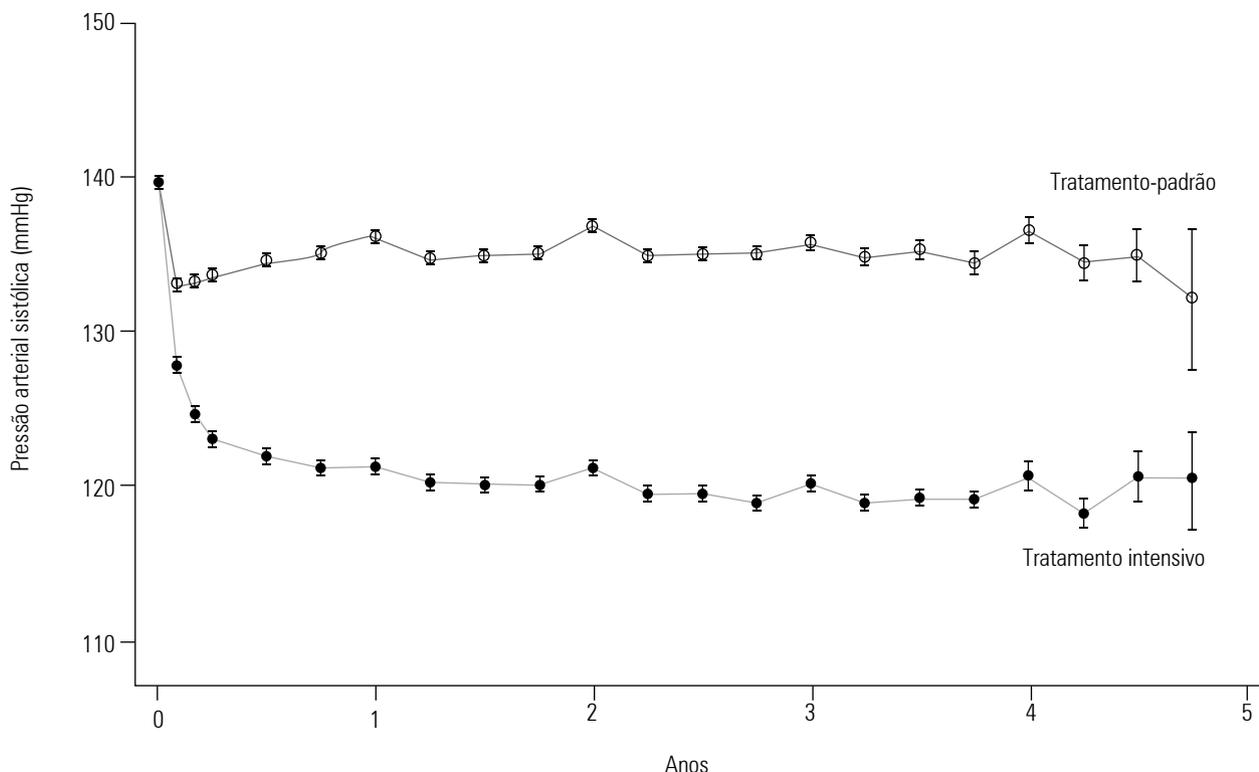
(padrão) versus 120 mmHg (intensivo), em indivíduos não diabéticos com PAS > 130 mmHg e risco CV aumentado. Foram randomizados mais de nove mil pacientes, e os pesquisadores tinham liberdade de escolher a dosagem e a classe dos anti-hipertensivos dentro de uma lista sugerida.⁴⁰

Ao longo do estudo, o grupo intensivo apresentou PAS média de 121,5 mmHg e o padrão 134,6 mmHg, e o número médio de anti-hipertensivos foi de 2,8 e 1,8 medicamentos, respectivamente. Nas Figuras 1 e 2, são representados a PAS ao longo do estudo e a incidência de desfechos CV maiores.

Tabela 5. Estratégias para o tratamento anti-hipertensivo em idosos.

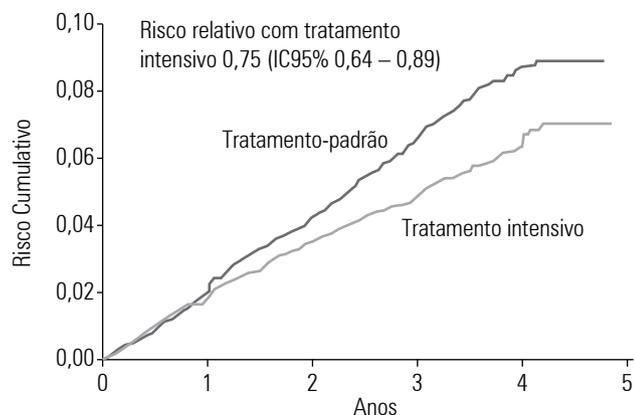
Recomendações	Classe	Nível
Em hipertensos com PAS > 160 mmHg há evidência sólida para recomendar a redução da PAS para entre 150 e 140 mmHg	I	A
Em pacientes idosos, bem fisicamente, de idade < 80 anos, o tratamento anti-hipertensivo pode ser considerado para valores de PAS ≥ 140 mmHg com uma PAS alvo < 140 mmHg se o tratamento for bem tolerado.	IIb	C
Em indivíduos com mais de 80 anos com uma PAS inicial ≥ 160 mmHg é recomendado reduzir a PAS para entre 150 e 140 mmHg, desde que esteja em boas condições físicas e mentais.	I	B
Em pacientes idosos frágeis, recomenda-se deixar as decisões sobre a terapêutica anti-hipertensiva para o médico assistente, com base na monitorização dos efeitos clínicos do tratamento.	I	C
Deve ser considerada a continuação do tratamento anti-hipertensivo bem tolerado quando um indivíduo tratado se tornar octagenário.	IIa	C
Todos os agentes anti-hipertensivos são recomendados e podem ser usados nos idosos, embora diuréticos e antagonistas de cálcio possam ser preferidos no tratamento da hipertensão sistólica isolada.	I	A

Adaptado de: Diretrizes ESC/ESH 2013.³⁵



Adaptado de: Sprint Research Group, NEJM 2015.⁴⁰

Figura 1. Pressão arterial sistólica nos dois grupos de tratamento ao longo do estudo SPRINT.



Desfecho Primário Composto: Infarto do miocárdio, síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou morte por causa cardiovascular.

Adaptado de: Sprint Research Group, NEJM. 2015.⁴⁰

Figura 2. Risco cumulativo do desfecho primário composto em cada um dos grupos de tratamento no Estudo SPRINT.

O estudo foi interrompido precocemente devido ao grande benefício do tratamento intensivo no desfecho primário composto (RR = 0,75; $p < 0,001$) e na mortalidade global (RR = 0,73; $p = 0,003$). Por outro lado — como poderia se esperar —, esses pacientes tiveram também maior chance de síncope, hipotensão, alterações eletrolíticas e disfunção renal aguda.⁴⁰

Esse estudo merece destaque adicional visto que havia alguns subgrupos pré-especificados, sendo um deles o de idosos com 75 anos ou mais. Foram incluídos mais de 1.300 pacientes dessa faixa etária em cada grupo de tratamento. A análise desses subgrupos mostrou que não houve interação da idade com os resultados obtidos, o que significa dizer que os benefícios obtidos com o tratamento intensivo se mantiveram nos idosos com mais de 75 anos. Na verdade, o benefício foi até maior nessa população, mas apenas numericamente, sem significância estatística. Esses benefícios se mantiveram até mesmo nos idosos mais frágeis. Outras análises, ainda em andamento, são muito aguardadas, como, por exemplo, a evolução cognitiva.^{40,41}

O envelhecimento é um processo heterogêneo e a condição funcional do idoso é de grande importância na decisão clínica. O foco desta revisão foi indivíduos com boa funcionalidade tanto cognitiva quanto motora, ou seja, idosos independentes para executar as atividades diárias. Aqueles com comprometimento funcional grave ou limitação de sobrevida por alguma comorbidade não foram incluídos nos grandes ensaios clínicos e deve-se ter como objetivo o controle de sintomas, sem um objetivo pressórico exato, mas evitando-se ao máximo os eventos adversos.

A grande dificuldade para decisão das metas reside naqueles em condições funcionais intermediárias. A aplicação da Avaliação Geriátrica Ampla (AGA) auxilia muito na definição das prioridades individuais e na tomada de decisão, sendo necessário porém, algum método validado e de rápida aplicação para

rotina prática. A velocidade de marcha é relativamente simples de ser mensurada, mostrou relação prognóstica com a sobrevida e tem sido proposta por alguns autores como critério para nortear a decisão terapêutica em HA.^{27,42,43}

CONCLUSÃO

Em indivíduos com boa condição funcional, recomendamos a meta de PA < 150 x 90 mmHg para aqueles com mais de 80 anos de idade, e < 140 x 90 mmHg naqueles abaixo dessa idade. Devem-se considerar metas mais rígidas naqueles idosos com boa adesão, mas mantendo especial atenção a possíveis sintomas de hipotensão, que podem ser atípicos. Idosos com comprometimento funcional significativo ou limitação de sobrevida devem ter suas metas individualizadas; quanto mais avançado o quadro, maior será a prioridade e o foco do tratamento no controle de sintomas e conforto do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. The uses of epidemiology in the study of the elderly. Geneva: WHO; 1984. 84 p.
2. Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Siasos G, et al. Sociodemographic and Lifestyle Statistics of oldest old people (>80 Years) Living in Ikaria Island: The Ikaria Study. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:679187.
3. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension.* 1995;25(3):305-13.
4. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med.* 2006;144(12):884-93.
5. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA.* 2002;287:1003-10.
6. Wolz M, Cutler J, Roccella EJ, Rohde F, Thom T, Burt V. Statement from the National High Blood Pressure Education Program: prevalence of hypertension. *Am J Hypertens.* 2000;13(1 Pt 1):103-4.
7. Mackenzie J. Principles of Diagnosis and Treatment of Heart Affections. 3rd ed. London, UK: Oxford University Press; 1926.
8. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1971;27(4):35-46.
9. [No authors listed]. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Int Med.* 1980;140(10):1280-5.
10. [No authors listed]. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993;153(2):154-83.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.
12. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2010;17(1): 4-60.
13. Stiefel P, García-Morillo SJ, Villar J. Características clínicas, bases celulares y moleculares de la hipertensión arterial del anciano. *Med Clin (Barc).* 2008;131(11):387-95.
14. Franklin SS. Hypertension in older people: part 1. *J Clin Hypertens.* 2006;8(6):444-9.
15. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure - a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(4):975-84.
16. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2011;123(21):2434-506.
17. [No authors listed]. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.
18. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA.* 1999;281(7):634-9.

19. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
20. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2046-52.
21. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069-75.
22. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*. 2005;18(8):1052-9.
23. Messerli FH, Ventura HO, Amodio C, Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med*. 1985;312:1548-51.
24. Hajjar L. Postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in the elderly patient (impact of antihypertensive medications). *Drugs Aging*. 2005;22(1):55-68.
25. Cacciolati C, Hanon O, Alperovitch A, Dufouil C, Tzourio C. Masked hypertension in the elderly: cross-sectional analysis of a population-based sample. *Am J Hypertens*. 2011;24(6):674-80.
26. Miranda RD, Perrotti TC, Bellinazzi VR, Nóbrega TM, Cendoroglo MS, Toniolo-Neto J. Hipertensão arterial no idoso: peculiaridades na fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Hipertens*. 2002;9(3): 293-300.
27. Gravina CF, Rosa RF, Franken RA, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes Brasileiras em Cardiogeriatría. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(3 supl 2):e16-76.
28. Whelton PK, Apple LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non pharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA*. 1998;279(11):839-46.
29. Nelson EM, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1094-105.
30. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
31. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923-34.
32. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31:2115-27.
33. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension*. 2010;56:196-202.
34. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A; FEVER Study Group. Is a systolic blood pressure target < 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J*. 2011;32:1500-8.
35. 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 of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
36. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(1):14-26.
37. 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.
38. Houle SK, Padwal R, Tsuyuki RT. The 2012–2013 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) guidelines for pharmacists: An update. *Can Pharm J (Ott)*. 2013;146(3):146-50.
39. Jaques H; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE guideline on hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(6):406-8.
40. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
41. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, et al; SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016. doi: 10.1001/jama.2016.7050.
42. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-8.
43. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1162-8.

Pressão arterial e fatores associados em adolescentes na região Sul do Brasil

Blood pressure and associated factors in adolescents from southern Brazil

Carmem Cristina Beck¹, Adair da Silva Lopes¹, José Cazuzza de Farias Júnior², Adriano Ferreti Borgatto¹

RESUMO

Fundamento: A pressão arterial elevada é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e está relacionada a fatores de risco modificáveis. Objetivo: Analisar a associação de fatores comportamentais e biológicos com a pressão arterial em adolescentes na região Sul do Brasil. Métodos: Estudo transversal de base escolar com amostra probabilística composta por 660 adolescentes de 14 a 19 anos de idade do município de Três de Maio, Rio Grande do Sul, Brasil. Foram analisadas variáveis comportamentais (atividade física moderada a vigorosa, comportamentos sedentários, tabagismo, consumo abusivo álcool, ingestão de lipídios, ácidos graxos saturados totais, colesterol, sódio, cálcio, potássio e fibras) e biológicas (índice de massa corporal, colesterol total, lipoproteína de alta densidade e glicemia). A associação entre as variáveis e a pressão arterial foi testada por meio da análise de regressão linear. Resultados: Os fatores positivamente associados à pressão arterial foram o índice de massa corporal (sistólica: $\beta=0,97$; $p<0,001$; diastólica: $\beta=0,55$; $p<0,001$), glicemia (sistólica: $\beta=0,16$; $p<0,001$; diastólica: $\beta=0,13$; $p<0,001$), colesterol total (sistólica: $\beta=0,04$; $p=0,001$), consumo de sódio (sistólica: $\beta=0,001$; $p=0,002$) e de ácidos graxos saturados (diastólica: $\beta=0,06$; $p=0,01$), enquanto que a prática de atividade física moderada a vigorosa se associou de forma inversa (diastólica: $\beta=-0,93$; $p=0,05$). Conclusões: Fatores modificáveis (comportamentais e biológicos) relacionados direta e indiretamente ao estilo de vida dos adolescentes estão associados à sua pressão arterial. Isso reforça a necessidade de desenvolver ações que promovam a adoção de hábitos saudáveis nesse grupo populacional.

PALAVRAS-CHAVE

Adolescente; pressão arterial; hipertensão; fatores de risco.

ABSTRACT

Background: High blood pressure is one of the main risk factors for cardiovascular diseases and is related to modifiable risk factors. Objective: The aim of this study was to analyze the association between behavioral and biological factors and blood pressure in adolescents from Southern Brazil. Methods: School-based cross-sectional study, with a probabilistic sample composed of 660 adolescents between the ages of 14 and 19 years from the municipality of Três de Maio, Rio Grande do Sul state, Brazil. The following variables were analyzed: behavioral (moderate to vigorous physical activity, sedentary behavior, smoking, abusive alcohol consumption, lipid, saturated fatty acid, cholesterol, sodium, calcium, potassium and fiber intake) and biological (body mass index, total cholesterol, high-density lipoprotein and glycemia). The association between the variables and blood pressure was tested by linear regression analysis. Results: Factors positively associated to blood pressure were body mass index (systolic: $\beta=0.97$; $p<0.001$; diastolic: $\beta=0.55$; $p<0.001$), glycemia (systolic: $\beta=0.16$; $p<0.001$; diastolic: $\beta=0.13$; $p<0.001$), total cholesterol (systolic: $\beta=0.04$; $p=0.001$), sodium (systolic: $\beta=0.001$; $p=0.002$) and saturated fatty acid intake (diastolic: $\beta=0.06$; $p=0.01$), whereas moderate to vigorous physical activity was inversely associated (diastolic: $\beta=-0.93$; $p=0.05$). Conclusions: Modifiable factors (behavioral and biological) directly and indirectly related to the lifestyle of adolescents, are associated with their blood pressure. This reinforces the need to develop measures that promote the adoption of healthy habits in this population group.

KEYWORDS

Adolescent; arterial pressure; hypertension; risk factors.

Recebido em 27/03/2016. Aprovado em 03/04/2016.

¹Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC) – Florianópolis (SC), Brasil.

²Universidade Federal da Paraíba (UFPB) – João Pessoa (PB), Brasil.

Correspondência para: Carmem Cristina Beck – Rua Sebastião Laurentino da Silva, 126/813 – Córrego Grande – CEP: 88037-400 – Florianópolis (SC), Brasil –

Email: carmemcristinabeck@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A pressão arterial elevada é o principal fator de risco para a mortalidade em todo mundo, sendo responsável por 51% das mortes por acidente vascular cerebral e 45% das mortes por doenças isquêmicas do coração.¹ No Brasil, as mortes decorrentes de doença cardíaca hipertensiva cresceram 11% entre 1996 e 2007, sendo responsáveis por 13% do total de mortes atribuíveis a doenças cardiovasculares.²

A elevação crônica da pressão arterial em idades precoces está associada ao aumento do espessamento médio-intimal da artéria carótida e da aorta,³ à presença de estrias fibrosas e disfunção endotelial.⁴ Além disso, adolescentes com pressão arterial elevada apresentam maiores chances de se tornarem adultos hipertensos.⁵ A prevalência de pressão arterial acima dos valores recomendados em adolescentes tem variado de 3,3⁶ a 18,6%⁷ no Brasil e de 3,7⁸ a 20,6%⁹ em outros países, com tendência de crescimento.⁸

Estudos com adolescentes têm demonstrado que fatores de risco modificáveis como excesso de gordura corporal,¹⁰ resistência à insulina,¹¹ dislipidemias,¹¹ hábitos alimentares inadequados,^{10,12} inatividade física,^{10,12,13} e consumo de fumo¹⁴ têm se mostrado associados à pressão arterial elevada.

A identificação de fatores de risco modificáveis associados à pressão arterial em adolescentes representa informação importante do ponto de vista de saúde pública, dada a possibilidade de se intervir precocemente sobre eles. Nesse sentido, este estudo analisou a associação de fatores comportamentais e biológicos com a pressão arterial em adolescentes na região Sul do Brasil.

MÉTODOS

POPULAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo transversal vinculado a um levantamento epidemiológico de base escolar realizado no ano de 2006, com adolescentes do município de Três de Maio, estado do Rio Grande do Sul, região Sul do Brasil, intitulado "Fatores de risco para aterosclerose em adolescentes". Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC — 41/2006).

Três de Maio é uma cidade de pequeno porte, localizada no noroeste do estado do Rio Grande do Sul. A população residente no ano de 2006 era de 24.245 habitantes (sendo 4.445 na faixa etária de 10 a 19 anos¹⁵), predominantemente, de origem étnica germânica, italiana e polonesa. O município possui economia basicamente primária, Índice de Gini de 0,40,¹⁶ taxa de mortalidade infantil de 7,58 por mil nascidos vivos¹⁷ e um índice de desenvolvimento humano igual a 0,83.¹⁷

A população alvo do estudo foi constituída de adolescentes de 14 a 19 anos de idade, regularmente matriculados no sistema

de ensino no ano de 2006 (n=1.642). Na determinação do tamanho da amostra foram considerados os seguintes parâmetros: prevalência de níveis insuficientes de atividade física de 40%; intervalo de confiança de 95% (IC95%); erro amostral de 3,5 pontos percentuais e acréscimo de 40% para possíveis perdas e recusas. Isso resultou numa amostra de 723 adolescentes.

Todas as escolas que ofereciam ensino fundamental (8ª série), médio (1ª a 3ª séries) e cursos técnicos foram incluídas no estudo (cinco públicas e duas privadas). A amostra foi probabilística, estratificada por tipo de escola (pública e privada) e proporcional por sexo.

Na sequência, em cada escola, todos os alunos de 14 a 19 anos foram listados e ordenados alfabeticamente, separadamente por sexo. A seleção dos escolares para participar do estudo foi feita por procedimento sistemático. O intervalo foi definido pela divisão do total de adolescentes de cada lista pelo número de alunos que deveriam ser sorteados em cada escola. A coleta de dados foi realizada entre os meses de junho e julho de 2006, por equipe multiprofissional experiente e previamente treinada.

MEDIDAS

Foram coletadas as seguintes informações sociodemográficas: sexo; idade; cor da pele (autorreferida); classe econômica [Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa — ABEP: classes econômicas A/B (alta), C (média), D/E (baixa)].¹⁸ Os adolescentes também foram questionados sobre a história de hipertensão arterial, sendo operacionalizada pela questão "Alguma pessoa de sua família tem hipertensão arterial?" (não; não sei; mãe; pai; irmãos). A resposta "não sei" foi enquadrada como *missing*. O peso do adolescente ao nascer foi informado pelo pai e/ou mãe.

O nível de atividade física foi mensurado por questionário validado¹⁹ que vem sendo utilizado em estudos com adolescentes brasileiros.²⁰ Os adolescentes informaram a frequência (dias/semana) e duração (minutos/dia) das atividades físicas moderadas a vigorosas (AFMV) praticadas nos últimos sete dias. Foi utilizada uma lista com 18 atividades físicas, com espaço reservado para adição de outras atividades por parte dos adolescentes. Determinou-se o nível de atividade física com base no somatório do produto da frequência e duração das atividades praticadas, resultando em um escore em minutos por semana (min/sem/AFVM).

O comportamento sedentário foi operacionalizado por meio da medida do tempo total de tela (tempo de televisão + videogame + computador) despendido pelos adolescentes em dias do meio de semana (de segunda a sexta-feira) e do final de semana (sábado e domingo). Com base nessas informações, determinou-se o tempo de comportamento sedentário (horas/dia) pela média ponderada.

A dieta foi avaliada por meio de recordatório alimentar, considerando o consumo de alimentos em um dia habitual (últimos 15 dias). Para minimizar as fontes de erro (viés de memória, tamanho de medidas caseiras) foram utilizadas fotografias, réplicas de alimentos e *kit* com medidas caseiras. Os adolescentes foram estimulados a informar o tipo e a quantidade, em medidas caseiras, de cada alimento consumido em cada uma das refeições (café da manhã, lanches, almoço, jantar e extras). O consumo energético total e de nutrientes [lipídios (g), ácidos graxos saturados totais (g), colesterol (mg), sódio (mg), potássio (mg), cálcio (mg) e fibras (g)] foram analisados pelo programa de nutrição DietPro 4.0.²¹

O tabagismo e o consumo abusivo de bebidas alcoólicas foram operacionalizados pelas questões do *Global School-Based Student Health Survey*.²² Foi considerado tabagista quem referiu fumar em um ou mais dias (últimos 30 dias), independentemente da quantidade (sim = 1 e não = 0). O consumo abusivo de álcool foi caracterizado pela ingestão de cinco ou mais doses em uma mesma ocasião, durante os últimos 30 dias (sim = 1 e não = 0).

A pressão arterial foi mensurada pelo método auscultatório com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio da marca Sankey, devidamente calibrado, manguito adequado ao tamanho do braço do adolescente e estetoscópio pediátrico. A medida foi efetuada no braço direito, com o adolescente sentado, após cinco minutos de repouso, por um único profissional experiente. Foram efetuadas até três medidas em dias diferentes:²³

- Primeira medida – todos os adolescentes participantes do estudo (n=660);
- Segunda medida – aqueles que apresentaram pré-hipertensão ou hipertensão na primeira medida (pressão arterial \geq p90)²³ (n=69);
- Terceira medida – realizada com aqueles que permaneceram com a pressão arterial \geq p90 na segunda aferição (n=33).⁶

Para fins de análise, neste estudo, utilizou-se a última medida realizada.

O índice de massa corporal [IMC = massa corporal (kg)/estatura (m²)] foi calculado usando as medidas de massa corporal e estatura, mensuradas em duplicata, por um único avaliador, segundo a padronização adotada.²⁴ Foi utilizada uma balança mecânica da marca Filizola, com estadiômetro acoplado, devidamente calibrados. O valor médio das duas aferições foi utilizado para efeito de resultado final.

Para averiguar os níveis de colesterol total (mg/dL), lipoproteínas de alta densidade (HDL-C — mg/dL) e glicemia (mg/dL) foram coletadas amostras de 5 ml de sangue venoso na região da prega do cotovelo, após jejum de 10 a 12 horas. A coleta foi realizada por bioquímico nas escolas. As dosagens foram

realizadas empregando-se equipamento automatizado da marca *BioSystems*, modelo BTS 370 Plus.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Medidas descritivas (médias e desvios-padrões) foram calculadas para as variáveis numéricas e distribuição em frequências para as variáveis categóricas. O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para comparar os valores médios e o teste do χ^2 para comparar as proporções entre os sexos.

A análise de regressão foi utilizada para avaliar a relação entre a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) (variáveis dependentes) com os fatores comportamentais (atividade física moderada a vigorosa, comportamentos sedentários, tabagismo, consumo abusivo de álcool, ingestão de lipídios, ácidos graxos saturados totais, colesterol, sódio, cálcio, potássio e fibras) e biológicos (IMC, colesterol total, HDL-C e glicemia).

A medida de consumo dos nutrientes foi ajustada pela quantidade de calorias totais, a partir dos resíduos de modelos de regressão linear, onde a ingestão do nutriente foi considerada como variável dependente e o total de calorias ingeridas pelo indivíduo como independente. Essa técnica tem sido utilizada com frequência em pesquisas que envolvem avaliação nutricional, e permite avaliar a influência do consumo de um determinado nutriente sobre a ocorrência de uma doença, anulando-se a possível influência exercida pelo total de calorias consumidas sobre o desfecho que está sendo investigado.²⁵

A variável atividade física (min/semana) foi transformada em logaritmo na base 10, pois, apresentou distribuição assimétrica positiva. O escore de atividade física foi adicionado de “um” para permitir a transformação logarítmica, considerando que alguns adolescentes referiram não ter praticado atividades físicas (escore igual a zero). Foram considerados os seguintes fatores de confusão: sexo (feminino = 0 e masculino = 1), idade decimal (anos), cor da pele (branca = 0 e não branca = 1), condição econômica (A/B = 0; C = 1; D/E = 2), história familiar de hipertensão arterial (sim = 1 e não = 0) e baixo peso ao nascer (<2.500 g = 1; >2.500 g = 0).

As variáveis independentes foram incluídas no modelo de regressão linear múltipla, utilizando o método *backward*, independentemente do valor p apresentado na análise bruta, permanecendo no modelo final aquelas que tiveram significância estatística inferior a 0,10. As variáveis com $p \leq 0,05$ foram consideradas associadas à pressão arterial. Os dados foram analisados no programa SPSS 15.0.

A presença de multicolinearidade foi analisada por verificação dos valores do fator de inflação da variância (VIF) e dos coeficientes de correlação entre as variáveis independentes. Os valores do VIF variaram de 1,03 a 1,93, e dos coeficientes de correlação ficaram abaixo 0,56, indicando a ausência de multicolinearidade. A adequação dos modelos finais foi testada pela análise dos resíduos, o coeficiente

de determinação ajustado, soma dos quadrados dos resíduos da regressão, teste de normalidade dos resíduos da regressão e análise da presença de pontos aberrantes.

RESULTADOS

Foram selecionados 723 indivíduos e, considerando perdas (2,8%) e recusas (6%), a amostra final foi de 660 adolescentes (317 rapazes; 343 moças). Cálculo do poder estatístico da amostra realizado a *posteriori* demonstrou que essa amostra ($n=660$) permitiu estimar coeficientes de determinação de qualquer magnitude com até 15 variáveis independentes no modelo, nível de confiança de 95%, $\alpha=5\%$ e $1-\beta=80\%$.

Dos 660 adolescentes, 52% eram do sexo feminino, 51% tinham entre 16 e 17 anos de idade, 73,8% referiram cor da pele branca, 36,4 e 47,3%, respectivamente, pertenciam à classe econômica A/B (elevada) e C (média) (Tabela 1). A prevalência de baixo peso ao nascer (<2.500 g) foi de 8,9% ($n=59$) e de história familiar positiva para pressão arterial elevada de 70,5% ($n=465$).

Os adolescentes do sexo masculino apresentaram valores médios mais elevados de pressão arterial em comparação ao feminino ($p<0,001$). Com relação às variáveis independentes do estudo, os rapazes apresentaram valores médios mais elevados de glicemia, de lipídios, ácidos graxos saturados totais, colesterol, sódio, cálcio, potássio e fibras, e maior consumo de bebidas alcoólicas de forma abusiva. No sexo feminino, foram observados níveis médios mais elevados de colesterol total e de HDL-C, além de menor nível de atividade física (Tabela 2).

Na Tabela 3 estão descritos os resultados da análise de regressão linear para associação entre fatores biológicos e comportamentais e pressão arterial dos adolescentes. Após

Tabela 1. Características sociodemográficas dos adolescentes escolares, Três de Maio, RS, Brasil, 2006.

	n	%
Sexo		
Masculino	317	48,0
Feminino	343	52,0
Idade		
14 – 15 anos	238	36,1
16 – 17 anos	337	51,0
18 – 19 anos	85	12,9
Cor da pele		
Branca	487	73,8
Não branca	173	26,2
Classe econômica*		
A, B	240	36,4
C	312	47,3
D, E	108	16,3

*A, B: alta; C: média; D, E: baixa.

ajuste para possíveis fatores de confusão e demais variável do modelo, verificou-se que o índice de massa corporal (sistólica: $\beta=0,97$; $p<0,001$; diastólica: $\beta=0,55$; $p<0,001$), a glicemia (sistólica: $\beta=0,16$; $p<0,001$; diastólica: $\beta=0,13$; $p<0,001$), o colesterol total (sistólica: $\beta=0,04$; $p=0,001$), o consumo de sódio (sistólica: $\beta=0,001$; $p=0,002$) e de ácidos graxos saturados (diastólica: $\beta=0,06$; $p=0,01$) foram associados positivamente à pressão arterial dos adolescentes, enquanto que a prática de atividade física moderada a vigorosa (diastólica: $\beta=-0,93$;

Tabela 2. Média, desvio padrão e distribuição de frequência das variáveis analisadas. Três de Maio, RS, Brasil, 2006.

	Todos (n = 660)	Masculino (n = 317)	Feminino (n = 343)	Valor p
Pressão arterial				
PAS (mm/Hg)	110,6 (9,8)	113,9 (9,5)	107,6 (9,0)	< 0,001 ^a
PAD (mm/Hg)	68,7 (6,6)	69,7 (7,0)	67,7 (6,1)	< 0,001 ^a
Biológicas				
IMC (kg/m ²)	21,3 (3,5)	21,3 (3,1)	21,3 (3,8)	0,828 ^a
Glicemia (mg/dL)	82,9 (7,7)	85,0 (7,2)	81,0 (7,6)	< 0,001 ^a
CT (mg/dL)	151,1 (27,1)	145,0 (25,8)	156,6 (27,1)	< 0,001 ^a
HDL-C (mg/dL)	53,0 (11,8)	49,4 (10,8)	56,4 (11,7)	< 0,001 ^a
Comportamentais				
AFMV (min/semana)	319,3 (310,8)	401,8 (378,0)	243,1 (204,9)	< 0,001 ^a
Comportamento sedentário (h/dia)	4,4 (2,4)	4,2 (2,5)	4,5 (2,2)	0,230 ^a
Lipídios (g)	103,9 (60,1)	118,1 (67,0)	90,7 (49,6)	< 0,001 ^a
AGST (g)	23,5 (16,8)	29,5 (18,2)	17,9 (13,1)	< 0,001 ^a
Colesterol (mg)	237,9 (167,3)	300,1 (187,5)	180,4 (120,6)	< 0,001 ^a
Sódio (mg)	2.967,9 (1.640,4)	3.696,3 (1.733,9)	2.294,7 (1.208,7)	< 0,001 ^a
Cálcio (mg)	825,2 (756,2)	924,3 (501,2)	757,4 (928,3)	0,005 ^a
Potássio (mg)	2.843,8 (2.034,8)	3.318,1 (1.556,5)	2.405,5 (2.310,5)	< 0,001 ^a
Fibras (g)	26,9 (19,6)	33,08 (21,2)	21,2 (16,1)	< 0,001 ^a
Fumo (≥ 1 dia/30 dias)	6,8 (45)	8,5 (27)	5,3 (18)	0,096 ^b
Álcool (≥ 5 doses/ocasião)	40,0 (264)	50,8 (161)	30,0 (103)	< 0,001 ^b

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; CT: colesterol total; HDL-C: *High-density lipoproteins cholesterol*; APMV: atividade física de intensidade moderada a vigorosa; AGST: ácidos graxos saturados totais; ^ateste t de Student para amostras independentes; ^bteste do χ^2 para heterogeneidade.

Tabela 3. Análise de regressão linear simples e múltipla para a associação entre pressão arterial e fatores de natureza biológica e comportamentais em escolares adolescentes. Três de Maio, RS, Brasil, 2006.

	Pressão arterial sistólica (mmHg)*						Pressão arterial diastólica (mmHg)**					
	Análise bruta			Análise ajustada			Análise bruta			Análise ajustada		
	β	EPE	p	β^{\dagger}	EPE	p	β	EPE	p	β^{\dagger}	EPE	p
IMC (kg/m ²)	1,070	0,101	< 0,001	0,972	0,091	< 0,001	0,625	0,070	< 0,001	0,555	0,066	< ,001
Glicemia (mg/dL)	0,218	0,049	< 0,001	0,160	0,042	< 0,001	0,127	0,033	< 0,001	0,129	0,030	< 0,001
CT (mg/dL)	0,031	0,014	0,029	0,038	0,012	0,001	0,014	0,009	0,152	0,012	0,009	0,206
HDL-C (mg/dL)	-0,068	0,032	0,035	0,030	0,030	0,317	-0,050	0,022	0,022	-0,013	0,022	0,540
AFMV	1,527	0,776	0,050	-0,328	0,677	0,629	-0,267	0,525	0,612	-0,927	0,476	0,052
Comportamentos sedentários (h/dia)	-0,073	0,159	0,646	0,215	0,139	0,123	0,024	0,107	0,823	0,108	0,102	0,292
Fumo (≥ 1 dia/30 dias)	1,598	1,507	0,289	0,042	1,313	0,974	0,627	1,018	0,538	-0,569	0,964	0,555
Álcool (≥ 5 doses/ocasião)	2,045	0,772	0,008	-0,376	0,699	0,591	1,342	0,521	0,100	0,242	0,513	0,637
Lipídios	-0,180	0,011	0,102	-0,011	0,012	0,375	-0,003	0,007	0,640	-0,017	0,009	0,053
AGST	0,053	0,028	0,060	0,048	0,034	0,154	0,041	0,019	0,032	0,062	0,024	0,009
Colesterol	0,001	0,002	0,577	-0,008	0,002	0,001	0,000	0,003	0,910	-0,004	0,002	0,036
Sódio	0,001	0,000	0,000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000	0,036	0,000	0,000	0,178
Cálcio	0,000	0,001	0,565	0,000	0,000	0,340	0,000	0,000	0,613	0,000	0,000	0,732
Potássio	0,000	0,000	0,533	0,000	0,000	0,507	0,000	0,000	0,812	0,000	0,000	0,841
Fibras	0,072	0,023	0,002	0,017	0,027	0,536	-0,003	0,016	0,865	-0,028	0,016	0,076

EPE: erro padrão de estimativa; IMC: índice de massa corporal; CT: colesterol total; HDL-C: *High-density lipoproteins cholesterol*; AGST: ácidos graxos saturados totais; AFMV: atividade física de intensidade moderada a vigorosa; EPE: erro padrão de medida; *Cor da pele (p = 0,859), Baixo peso ao nascer (p = 0,401), Classe econômica (p = 0,339), história de hipertensão arterial (p = 0,231) foram excluídas do modelo por não apresentarem valor p < 0,10. †Modelo final ajustado por sexo (p < 0,001), Idade (p < 0,001) e estatura (p < 0,001)

**Sexo (p = 0,867), Cor da pele (p = 0,709), Classe econômica (p = 0,709), Baixo peso ao nascer (p = 0,409), história de hipertensão arterial (p = 0,605); foram excluídas do modelo por não apresentarem valor p < 0,10. ‡ Modelo final ajustado por idade (p < 0,001) e estatura (p < 0,001).

p=0,05), ingestão de lipídios (diastólica: β = -0,02; p=0,05) e de colesterol na dieta (sistólica: β = -0,01; p=0,001 e diastólica: β = -0,004; p=0,04) se associaram de forma negativa.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo evidenciaram que adolescentes com valores mais elevados de IMC, de glicemia e de colesterol total, bem como maior ingestão de sódio e de ácidos graxos saturados totais na sua alimentação habitual foram mais propensos a apresentar valores mais elevados de pressão arterial. Por outro lado, jovens fisicamente mais ativos tenderam a apresentar valores mais baixos de pressão arterial.

Podem ser considerados pontos fortes deste estudo a realização da medida de pressão arterial em mais de uma visita, minimizando os possíveis efeitos da "síndrome do jaleco branco" e a análise simultânea de diferentes fatores relacionados à pressão arterial em amostra representativa (controlando-se para fatores de confusão importantes como história familiar de hipertensão, baixo peso ao nascer, cor da pele, idade, sexo, estatura e condição socioeconômica).

Da mesma forma que no presente estudo, outras investigações evidenciaram relação positiva e significativa entre a pressão arterial e o IMC em adolescentes, mesmo depois de ajuste para possíveis fatores de confusão.^{10,12} Estudos prospectivos

demonstraram que adolescentes com excesso de peso tinham maiores chances de serem adultos com pressão arterial elevada, comparados aos seus pares com peso normal, independentemente de outros fatores de risco presentes na fase adulta da vida como, por exemplo, IMC elevado, nível de atividade física e fumo.^{26,27}

O excesso de peso contribui significativamente para a elevação da pressão arterial, além de estar relacionado às dislipidemias,²⁸ ao aumento da resistência à insulina,²⁹ à elevação da glicemia,²⁸ e à síndrome metabólica.²⁹ Destarte, cada uma dessas variáveis contribui para a disfunção endotelial dos vasos sanguíneos,³⁰ elevando a pressão arterial.⁴

Assim como descrito em estudos prévios,^{11,31} neste estudo, os níveis de glicemia sanguínea se associaram positiva e significativamente à pressão arterial, indicando que valores médios mais elevados de pressão arterial sistólica e diastólica são mais prováveis de serem observados com o aumento nos níveis de glicose dos adolescentes.

O papel da insulina na regulação da pressão arterial ainda é pouco conhecido.²⁹ Entretanto, acredita-se que o aumento da resistência à insulina e da glicemia pode contribuir de diferentes formas para a elevação da pressão arterial, por favorecer o desenvolvimento de disfunção endotelial, aumentar a reabsorção renal de sódio e/ou estimular a hipertrofia do músculo liso vascular, favorecendo o desenvolvimento e acelerando o processo aterosclerótico.^{29,30}

Um achado importante deste estudo foi a associação positiva entre o colesterol total e a pressão arterial sistólica. Essa relação tem sido pouco investigada e os resultados dos estudos são controversos. Enquanto Liao et al.³² demonstraram que adolescentes com níveis de colesterol acima dos padrões recomendados tiveram 6,15 (IC95% 4,12–9,18) mais chances de ter hipertensão comparados àqueles com valores dentro dos padrões adequados, Cândido et al.³³ não observaram associação.

O tempo despendido semanalmente em atividades físicas de moderadas a vigorosa apresentou associação inversa e significativa com a pressão arterial diastólica. Resultados similares foram encontrados em investigações que utilizaram medidas subjetivas^{10,34} e objetivas de atividade física.^{13,35} No entanto, estes achados são conflitantes aos de outros estudos,^{12,36} que não identificaram relações significativas. Parte dessas divergências pode ser explicada pelo instrumento de medida utilizado¹³ e/ou pelas diferenças nos efeitos do volume e da intensidade da atividade física sobre a pressão arterial.

Embora o consumo abusivo de bebidas alcoólicas e o tabagismo sejam fatores de risco para a pressão arterial elevada, os resultados do presente estudo não confirmaram essa relação. Resultados similares foram relatados em outros estudos com adolescentes.^{26,34} No entanto, Guedes et al.¹⁴ verificaram associação da pressão arterial com o uso de tabaco. No presente estudo, a ausência de associação entre pressão arterial, álcool e fumo pode ser explicada pelo fato de essas variáveis terem sido operacionalizadas considerando apenas a frequência de consumo. Há indicações de que maiores influências dessas variáveis sobre a pressão arterial são exercidas mais pela quantidade consumida.³⁸ Além disso, a medida de consumo de bebidas alcoólicas e de fumo por questionário está sempre suscetível a viés de informação. Mesmo o questionário sendo anônimo é possível que alguns adolescentes tenham omitido ou subestimado estes hábitos, sobretudo o consumo de fumo.

Outro achado importante sob o ponto de vista da saúde pública foi a associação positiva do consumo de sódio e de ácidos graxos saturados com a pressão arterial dos adolescentes. Resultados de estudos prévios^{10,38} também detectaram a influência do sódio sobre a pressão arterial. No entanto, o efeito do consumo de ácidos graxos saturados sobre a pressão arterial foi encontrado no estudo de Guedes et al.,¹⁴ mas não no de Sugiyama et al.¹² As evidências sugerem que a quantidade de sal e de gordura saturada consumida na dieta pode desempenhar um importante papel na regulação e controle da pressão arterial em adolescentes.³⁹ A crescente oferta de alimentos industrializados (ricos em gorduras e sódio), especialmente do tipo *fast food*, tem facilitado o acesso a dietas caloricamente densas, baratas e sem valor nutritivo — o que pode estar contribuindo para o aumento da pressão arterial elevada entre os adolescentes. Isso é preocupante, e requer

ações urgentes por parte dos gestores em saúde, especialmente porque intervenções que restringiram o consumo a ingestão de sódio e de gorduras saturadas em populações jovens já demonstraram resultados positivos.³⁹

Um resultado inesperado neste estudo foi a associação inversa e significativa entre a quantidade de lipídios e de colesterol consumidos na dieta com a pressão arterial. Uma provável explicação para esses resultados é que a estimativa de consumo desses nutrientes é resultado da composição da dieta alimentar. Assim, lipídios e colesterol não são ingeridos isoladamente, mas em combinação com outros nutrientes, o que pode ter resultado nessa relação inversa. Os lipídios, por sua vez, são o somatório de todas as gorduras — inclusive das insaturadas, que podem influenciar positivamente na manutenção da pressão arterial em níveis adequados. Com relação ao colesterol, Guedes et al.¹⁴ também verificaram que os adolescentes que consumiam colesterol acima das recomendações diárias apresentavam menores chances de ter pressão arterial elevada.

Este estudo apresenta algumas limitações que precisam ser consideradas. Uma delas foi a realização da medida de hábitos alimentares considerando o recordatório de apenas um dia habitual. É possível que essa medida não seja representativa dos hábitos alimentares, pois não levou em consideração as variações ocorridas na alimentação, principalmente entre os dias de semana e o final de semana. Esse tipo de instrumento, apesar de ser individualizado e sensível às diferenças culturais, pode levar a super ou sub-relato de alimentos consumidos.²⁵

Também deve-se levar em conta a limitação de analisar fatores associados à pressão arterial por meio de uma abordagem transversal. Além de não permitir estabelecer uma relação de causa-efeito, não se pode descartar a possibilidade da presença de causalidade reversa, muito embora, as associações observadas neste estudo tenham sido, na sua maioria, no sentido esperado.

CONCLUSÕES

Neste estudo, fatores modificáveis e que estão estreitamente relacionados de forma direta ou indireta ao estilo de vida dos adolescentes se mostraram associados à pressão arterial. Os adolescentes com valores elevados de IMC, glicemia e colesterol total, bem como alto consumo de sódio e de ácidos graxos saturados na alimentação demonstraram ser mais propensos a apresentar valores médios mais elevados de pressão arterial, enquanto aqueles que praticavam atividade física apresentaram valores mais baixos de pressão arterial.

A adoção de um estilo de vida saudável na adolescência pode contribuir para a prevenção e o controle da pressão arterial elevada ou hipertensão, além de exercer influência positiva sobre os indicadores de gordura corporal e os níveis de colesterol. Diminuir o consumo de gorduras saturadas (presentes em carnes

gordurosas, pele de frango, queijos, leite integral, manteiga), reduzir o sódio adicionado aos alimentos (especialmente, evitando o saleiro à mesa), além de restringir o consumo de alimentos industrializados e estimular a prática de atividades físicas de moderadas a vigorosas são ações que devem fazer parte da prevenção primária da pressão arterial elevada entre adolescentes.

Isso reforça a necessidade e a importância do desenvolvimento de programas de promoção da saúde de caráter multidisciplinar e intersetorial com objetivo de estimular e dar suporte à adoção de hábitos de vida saudáveis por parte dos adolescentes, especialmente no âmbito escolar.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009.
- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
- Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2273-9.
- Juonala M, Viikari JSA, Rönnemaa T, Helenius H, Taittonen L, Raitakari OT. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Hypertension*. 2006;48(3):424-30.
- Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117(25):3171-80.
- Beck CC, Lopes AS, Giuliano ICB, Borgatto AF. Fatores de risco cardiovascular em adolescentes de município do sul do Brasil: prevalência e associações com variáveis sociodemográficas. *Rev Bras Epidemiol*. 2011;14(1):36-49.
- Romanzini M, Reichert F, Lopes A, Petroski E, Farias Júnior J. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em adolescentes. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(11):2573-81.
- Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo M-V, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 2007;116(13):1488-96.
- Juárez-Rojas JG, Cardoso-Saldaña CG, Posadas-Sánchez R, Medina-Urrutia AX, Yamamoto-Kimura L, Posadas-Romero C. Blood pressure and associated cardiovascular risk factors in adolescents of Mexico City. *Arch Cardiol Mex*. 2008;78(4):384-91.
- Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, et al. Blood pressure and its influencing factors in a national representative sample of Iranian children and adolescents: the CASPIAN Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(6):956-63.
- Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Hong C-P, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension*. 2006;48(4):730-6.
- Sugiyama T, Xie D, Graham-Maier RC, Inoue K, Kobayashi Y, Stettler N. Dietary and lifestyle factors associated with blood pressure among U.S. adolescents. *J Adolesc Health*. 2007;40(2):166-72.
- Hallal PC, Dumith SC, Reichert FF, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between physical activity and blood pressure in adolescence: birth cohort study. *J Phys Act Health*. 2011;8(4):468-74.
- Guedes DP, Guedes JERP, Barbosa DS, Oliveira JA, Stanganelli LCR. Fatores de risco cardiovasculares em adolescentes: indicadores biológicos e comportamentais. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(6):439-50.
- Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS. DATASUS. População e população por faixa etária: ano 2006. [cited 2006 Mai. 23]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poprs.def>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mapa de Pobreza e Desigualdade - Municípios Brasileiros 2003, Três de Maio, RS. [cited 2006 Out. 08]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/link.php?codmun=432180>.
- Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. 2000. [cited 2006 Out. 21]. Available from: <http://www.pnud.org.br/atlas/>.
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil (CCB). 2003. [cited 2006 Mar. 19]. Available from: <http://www.abep.org/criterio-brasil>.
- Telford A, Salmon J, Jolley D, Crawford D. Reliability and validity of physical activity questionnaires for children: the children's leisure activities study survey (CLASS). *Pediatr Exerc Sci*. 2004;16(1):64-78.
- Farias Júnior JC, Nahas MV, Barros MVG, et al. Comportamentos de risco à saúde em adolescentes no Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(4):344-52.
- Bressan J, Esteves E. Sistema de suporte de avaliação nutricional e avaliação de dietas. DietPro [programa de computador]. Versão 4.0. Minas Gerais: Agromídia software; 2001.
- Global School-Based Student Health Survey. Chile GSHS Questionnaire. [cited 2006 Fev. 20]. Available from: www.who.int/entity/chp/gshs/Chile_questionnaire_english_2004.pdf.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2S):555-76.
- Alvarez BR, Pavan AL. Alturas e Comprimentos. In: Petroski EL (Ed). Antropometria: Técnicas e Padronizações. 2nd edition. Porto Alegre: Pallotti; 2003; p. 31-45.
- Willet W. Nutritional Epidemiology. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1998.
- Ford CA, Nonemaker JM, Wirth KE. The influence of adolescent body mass index, physical activity, and tobacco use on blood pressure and cholesterol in young adulthood. *J Adolesc Health*. 2008;43(6):576-83.
- Israeli E, Korzets Z, Tekes-Manova D, et al. Blood-pressure categories in adolescence predict development of hypertension in accordance with the European guidelines. *Am J Hypertens*. 2007;20(6):705-9.
- Denney-Wilson E, Hardy LL, Dobbins T, Okely AD, Baur LA. Body mass index, waist circumference, and chronic disease risk factors in Australian adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):566-73.
- Alvarez MM, Vieira ACR, Moura AS, Veiga GV. Insulin resistance in Brazilian adolescent girls: association with overweight and metabolic disorders. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74(2):183-8.
- Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):304-12.
- Lambert M, O'Loughlin J, Delvin EE, Levy E, Chiolerio A, Paradis G. Association between insulin, leptin, adiponectin and blood pressure in youth. *J Hypertens*. 2009;27(5):1025-32.
- Liao CC, Su TC, Chien KL, et al. Elevated blood pressure, obesity, and hyperlipidemia. *J Pediatr* 2009;155(1):79-83.
- Cândido AP, Benedetto R, Castro AP, et al. Cardiovascular risk factors in children and adolescents living in an urban area of Southeast of Brazil: Ouro Preto Study. *Eur J Pediatr*. 2009;168(11):1373-82.
- Gomes BMR, Alves JGB. Prevalência de hipertensão arterial e fatores associados em estudantes de Ensino Médio de escolas públicas da Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2006. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(2):375-81.
- Leary SD, Ness AR, Smith GD, et al. Physical activity and blood pressure in childhood: findings from a population-based study. *Hypertension*. 2008;51(1):92-8.
- Silva KS, Farias Júnior JC. Fatores de risco associados à pressão arterial elevada em adolescentes. *Rev Bras Med Esport*. 2007;13(4):237-40.
- Wakabayashi I. Relationships among alcohol drinking, blood pressure and serum cholesterol in healthy young women. *Clin Chim Acta*. 2008;388(1-2):192-5.
- He FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension*. 2008;51(3):629-34.
- Niinikoski H, Jula A, Viikari J, et al. Blood pressure is lower in children and adolescents with a low-saturated-fat diet since infancy: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. *Hypertension*. 2009;53:918-924.

Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 *diabetes mellitus* – secondary analysis of a randomized clinical trial

Darren K. McGuire, MD, MHSc; Frans Van de Werf, MD, PhD; Paul W. Armstrong, MD; Eberhard Standl, MD, PhD; Joerg Koglin, MD; Jennifer B. Green, MD; M. Angelyn Bethel, MD; Jan H. Cornel, MD; Renato D. Lopes, MD, MHS, PhD; Sigrun Halvorsen, MD; Giuseppe Ambrosio, MD; John B. Buse, MD; Robert G. Josse, MBBS; John M. Lachin, ScD; Michael J. Pencina, PhD; Jyotsna Garg, MS; Yuliya Lokhnygina, PhD; Rury R. Holman, MBChB; Eric D. Peterson, MD, MPH; for the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) Study Group

Comentário: Elizabeth do Espírito Santo Cestário¹

INTRODUÇÃO

Sabemos que o *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) tem risco duplicado de complicações cardiovasculares em pacientes com ou sem doença cardiovascular, sendo que a maior parte deles falece em consequência da doença cardiovascular. Estabelecer o esquema terapêutico que seja eficaz e seguro para evitar essas complicações é o grande desafio.

Dois grandes estudos testaram a segurança cardiovascular de novos fármacos utilizados no tratamento do diabetes. O estudo SAVOR-TIMI 53 usou saxagliptina em 16.492 pacientes com DM2 com doença cardiovascular estabelecida ou que estavam em risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares. O desfecho primário foi composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico¹. Nesse estudo, os pacientes que receberam saxagliptina ou placebo foram avaliados por cerca de dois anos e os resultados mostraram uma maior taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca no grupo que recebeu a saxagliptina — 613 pacientes desse grupo contra 609 do grupo placebo apresentaram um evento do desfecho primário.

O estudo EXAMINE, com um total de 5.380 pacientes submetidos à randomização e acompanhados por até 40 meses (mediana 18 meses), avaliou os efeitos da alogliptina em pacientes com síndrome coronariana aguda recente. Ele apresentou resultados similares entre o grupo alogliptina e o grupo placebo em relação aos desfechos primários, porém mostrou um aumento não significativo de internações associadas à insuficiência cardíaca².

ASPECTOS DO ESTUDO

O estudo TECOS³ é o terceiro estudo em larga escala com os inibidores da DPP-4. Foi um estudo randomizado, duplo-cego e teve como objetivo avaliar a segurança cardiovascular da sitagliptina em comparação ao placebo. Foram avaliados 14.671 pacientes, 7.332 para sitagliptina e 7.339 para placebo. O estudo em questão é uma subanálise pré-especificada do estudo TECOS principal com ênfase para a hospitalização por insuficiência cardíaca. Nesse estudo, a sitagliptina foi não inferior ao placebo em relação aos desfechos cardiovasculares primários e compostos, sendo a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca semelhante nos dois grupos (3,1%) (*Hazardratio* 1,0; intervalo de confiança de 95%, 0,83 – 1,19).

COMENTÁRIOS

Esse estudo apresenta dados favoráveis para a segurança cardiovascular da sitagliptina, inclusive no que se refere à piora ou ao aparecimento da insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização.

Entretanto, a segurança cardiovascular dos inibidores da DPP-4 permanece controversa. Uma possibilidade para a discrepância entre os estudos é que diferentes inibidores de DPP-4 têm diferentes propriedades farmacológicas, com seletividade diferencial entre esses inibidores — para o peptídeo glucagon-like não GLP1 —, que podem influenciar o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca⁴.

Uma publicação de um grande estudo de coorte de base populacional analisou dados de um programa do FDA (*Food and Drug Administration*) e revelou que nem saxagliptina — contrapondo-se

ao estudo SAVOR TIMI 53 — nem sitagliptina — confirmando o estudo TECOS —, aumentaram o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca⁵.

Os resultados do TECOS têm algumas limitações: o estudo incluiu pacientes com níveis de glicose altamente controlados e excluiu pacientes com disfunção renal grave; por isso, os resultados podem não se aplicar em pacientes com glicemias não controladas ou com esse critério de exclusão.

Além disso, todos os resultados sobre hospitalização por insuficiência cardíaca derivam de análises exploratórias *post hoc*. Logo, os resultados devem ser interpretados com cautela porque essas análises não foram ajustadas para avaliação múltipla.

REFERÊNCIAS

1. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial [published correction appears in *Circulation*. 2015;132(15):e198]. *Circulation*. 2014;130(18):1579-88.
2. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-76.
3. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
4. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3853-60.
5. Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):705-14.

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (Rev Bras Hipertens) 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.

