

Revista Brasileira de

Hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

Volume 27 - Número 1 - 2020

- RIGIDEZ ARTERIAL: APLICAÇÕES CLÍNICAS DOS CONCEITOS E MÉTODOS DE AVALIAÇÃO
- RIGIDEZ ARTERIAL - UM NOVO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR
- HIPERTENSÃO ARTERIAL: ADESÃO AO TRATAMENTO
- PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA NOTURNA E DOENÇA CEREBROVASCULAR SUBCLÍNICA: ESTUDO SOBRE ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES E LESÕES CEREBRAIS
- HIPERTENSÃO RENOVASCULAR
- ESPIRONOLACTONA OU CLONIDINA COMO QUARTO FÁRMACO NA HIPERTENSÃO RESISTENTE?

Editora-chefe

Dilma do Socorro Moraes de Souza (PA)

CoeditoresRui Manoel dos Santos Póvoa (SP)
Antônio Carlos de Souza Spinelli (RN)**Conselho Editorial**

Alexandre Alessi (PR)	Emilton Lima Júnior (PR)	José Fernando Vilela Martin (SP)	Paula Freitas Martins Burgos (SP)
Andrea Araújo Brandão (RJ)	Erika Maria Gonçalves Campana (RJ)	Juan Yugar Toledo (SP)	Paulo Sérgio Veiga Jardim (GO)
Armando da Rocha Nogueira (RJ)	Fátima Azevedo (RN)	Lucélia Magalhães (BA)	Roberto Dischinger Miranda (SP)
Audes Diógenes de Magalhães Feitosa (PE)	Fernando Nobre (SP)	Luciano Drager (SP)	Sergio Kaiser (RJ)
Celso Amodeo (SP)	Flávio Borelli (SP)	Marco Antônio Mota Gomes (AL)	Sonia Conde Cristino (PA)
Cibele Rodrigues (SP)	Gilson Soares Feitosa (BA)	Marcos Vinicius Bolivar Malachias (MG)	Thiago Veiga Jardim (GO)
Claudia Forjaz (SP)	Heitor Moreno (SP)	Maria Eliane Campos Magalhães (RJ)	Weimar Sebba Barroso (GO)
David de Pádua Brasil (MG)	Henrique Tria Bianco (SP)	Maria Tereza Nogueira Bonbig (SP)	Wilson Nadruz (SP)
Décio Mion Junior (SP)	João Roberto Gemelli (RO)	Mário F. Neves (RJ)	Wille Oigman (RJ)
Eduardo Costa Barbosa (RS)	José Antônio Franchini Ramirez (SP)	Michel Batlouni (SP)	
Elizabeth Navegantes Caetano (PA)	José Eduardo Kríger (SP)	Osni Moreira Filho (PR)	
	José Márcio Ribeiro (MG)	Oswaldo Passarelli Jr (SP)	

Sociedade Brasileira de Cardiologia**Diretoria (Biênio 2020/2021)**


Presidente	Marcelo Queiroga
Vice-Presidente	Celso Amodeo
Diretor Financeiro	Ricardo Mourilhe Rocha
Diretor Científico	Fernando Bacal
Diretora Administrativa	Olga Ferreira de Souza
Diretor de Qualidade Assistencial	Silvio Henrique Barberato
Diretor de Comunicação	Harry Corrêa Filho
Diretor de Tecnologia da Informação	Leandro Ioschpe Zimmerman
Diretor de Relações Governamentais	Nasser Sarkis Simão
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	João David de Souza Neto
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular - SBC/Funcor	José Francisco Kerr Saraiva

**Diretoria (Biênio 2020/2021)**

Presidente	Audes Diógenes de Magalhães Feitosa
Vice-presidente	Thiago de Souza Veiga Jardim
Diretor Administrativo	Erika Maria Gonçalves Campana
Diretora Financeira	Osni Moreira Filho
Diretor Científico	Roberto Dischinger Miranda
Diretor Relações	João Roberto Gemelli

Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA

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

Gestão Editorial Atha Comunicação e Editora

Rua Machado Bittencourt, 190 - 4º andar - conj. 410 - CEP: 04044-903 - São Paulo - SP

Tel/Fax: (11) 5087-9502/5579-5308 - 1atha@uol.com.br

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (Rev Bras Hipertens) é uma publicação de periodicidade 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 à hipertensão, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como Contribuições Originais, desde que analisados pelo seu Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores que 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. O texto deve ser inédito, ter sido objeto de análise de todos os autores e passa a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzido sem o consentimento desta, por escrito. Os artigos solicitados pelos editores ou espontaneamente encaminhados como Contribuições Originais devem ser encaminhados para: luizab@cardiol.br

Só serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas e que coadunam com a 5ª 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 condição obrigatória para o que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

1. Digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
2. Redação em português, de acordo com a ortografia vigente. Somente os artigos destinados à Seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
3. Os artigos devem ter obrigatoriamente:
 - a) nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência;
 - b) declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos co-autores.

Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive tabelas e, se possível, também as figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados. O obrigatório o envio de CD devidamente identificado, contendo o texto completo e as respectivas ilustrações.

4. A Revista Brasileira de Hipertensão publica artigos originais espontaneamente enviados, 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 atendidas as disposições expressas nos itens 5.1 a 5.6.2.

4.1 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 de serem apontadas no corpo do texto.

5. Artigos de Revisão devem ser enviados somente quando solicitados pelo Editor Convitado, versando sobre tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

5.1 Página de rosto, contendo:

5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos;

5.1.2 Nomes completos dos autores;

5.1.3 Pelo menos três palavras-chave (key words) utilizando, se possível, termos constantes do Medical Subject Heading listados no Index Medicus, assim como sua versão para o português;

5.1.4 Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

5.2 Resumo, com limite de 250 palavras, obedecendo explicitamente o conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive de palavras abreviadas.

5.3 Abstract, versão em inglês do item 5.2, em página separada.

5.4 Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo Uniform Requirements. Todos os autores devem ser citados em números de até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al, se sete ou mais.

5.4.1 Artigo de Revistas - Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al) - Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume:1º, Última página, como no exemplo abaixo:

Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, et al. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. Circulation 1995;92:1101-9.

Para citação de outras fontes de referências, consultar Uniform Requirements. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e ser apenas aludida no texto, entre parênteses.

5.5 Legendas das Figuras - Devem ter títulos breves e claros, com descrição sucinta dos aspectos principais para uma boa compreensão da figura pelo leitor.

5.6 Ilustrações - Devem ser citadas no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-las ao indispensável para a melhor comunicação.

5.6.1 As figuras devem ser enviadas sob forma de desenho ou de fotografia (base = 9 x 12 cm) que permitam reprodução gráfica de boa qualidade. Desenhos e fotos devem ser colocados dentro de envelopes encorpados e identificados pelo título do trabalho, se enviadas na forma impressa. Quando enviadas por meio eletrônico, devem trazer a identificação do programa utilizado para sua produção. Por exemplo: Power Point, Photoshop etc. Não devem ser enviados diapositivos ou exames no original. A publicação de figuras a cores é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo as custas de produção de responsabilidade do autor.

5.6.2 Tabelas e quadros devem ser elaborados de forma auto-explicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos. A legenda deve constar na parte inferior.

6. Os originais e CDs somente serão devolvidos por solicitação antecipada do autor principal.

7. O texto poderá sofrer nova revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo.

8. Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão encaminhadas ao Conselho Editorial para opinião e posterior decisão.



Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa
Presidente do Departamento
de Hipertensão
Gestão 2020-2021

O mundo vive aquela que, para muitos especialistas, é a maior catástrofe da nossa história recente. Um vírus ainda pouco conhecido sob todos os aspectos, cujos efeitos ainda são desconhecidos, que impactou em todos e tira a vida de pessoas em todos os continentes.

O impacto sobre vidas humanas, por si só, já é algo devastador e que sentimos pelas famílias que viveram a partida de seus entes. Mas os efeitos, ainda que menos devastadores em primeira análise, vão além do campo direto da saúde humana e impactam na sociedade como um todo. Questões econômicas estão envolvidas, aspectos sociais e geopolíticos estão nessa mesma pauta e nós, cidadãos, vivenciamos um mundo de incertezas.

Estudos filosóficos tratam do tema “princípio da incerteza” de forma bastante estruturada, como a própria teoria de Heisenberg, mas a questão que nos direciona além do solipsismo, nos direciona para uma discussão assertiva acerca do novo período que viveremos pós-pandemia. Essa nova era, de forma bastante simplista, mas com a profundidade inerente à própria matéria, está intimamente ligada a adaptação.

O futuro, ainda que incerto, já é um presente. Aliás, com maior ou menor escala adaptativa individual, o ser humano tem um poder incrível de adaptar-se ao meio e essa capacidade deve estar relacionada a evolução da espécie.

Diante desse cenário, frente às necessidades que se desenharam no início da gestão do biênio 2020/2021 do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia, estamos nos adaptando de forma propositiva, assertiva e arraigada de positividade e estamos trazendo para os nossos Associados as primeiras entregas dessa nova era, proporcionando-lhes novas experiências sob a ótica da sua reciclagem profissional.

Com o genuíno intuito de manter nossa instituição alinhada e fiel aos seus princípios, honrando o nosso compromisso com os nossos Associados, buscamos parcerias estratégicas, estudamos cenários, elaboramos um planejamento consistente e desenvolvemos soluções para oferecer as melhores práticas de educação continuada, no menor espaço de tempo possível, atendendo diferentes anseios. Eis, então, o surgimento da nova jornada DHA de transformação digital.

No princípio dessa jornada criamos um canal de vídeos e *lives* exclusivo para médicos, o DHA TV. Nele, com toda segurança que nossa entidade sempre busca proporcionar ao seu Associado, oferecemos uma gama de vídeos com diferentes temas e convidados de todo o Brasil, dentro do DHA HiperCanal. Estamos solidificando nossa presença na plataforma escolhida para hospedar nossos vídeos e somos uma das referências em termos de engajamento de público e qualidade oferecida. Conheça o www.dha.tv.br!

Em paralelo, o I DHA Digital Summit, um projeto inovador, disruptivo e que proporcionará troca de conhecimentos valiosos acerca dessa nova jornada de confiança a ser estabelecida entre nós, médicos, e nossos pacientes. Serão quatro noites de conteúdos relacionados a telemedicina, inovação, tecnologia e atualizações em hipertensão, num formato inédito dentre os eventos do Departamento.

Sabemos que as pessoas têm a capacidade de aprender de formas diferentes e em graus de dificuldades distintas. Essa premissa, levada em consideração no planejamento estratégico desenvolvido para essa jornada, fez com que agíssemos de forma ampliada, ou *mutichannel* como atualmente se define. Por isso, também criamos o nosso primeiro canal de *podcasts*, a Rádio DHA. Nela, já estamos em fase de criação do TechNews for Doctors, um programa de 16 episódios com temas que permearão os campos de telemedicina, wearables, aplicativos, inovações, sempre com o objetivo de ajudar nossos colegas nessa desafiadora, mas promissora, jornada.

Sem renunciar às nossas origens, o DHA Cultural ganhou destaque, tal como a Esquina Científica, cuja proposta é divulgar a produção científica (artigos, teses e livros) de autoria dos nossos Associados. Ainda, com um agradável “sabor” regional e um certo “tempero” bairsta desse Presidente, oferecemos o primeiro e-cordel da Hipertensão no Brasil.

Para que esses e outros projetos que ainda acontecerão em 2020, como *lives* e fóruns especiais, pudessem ser idealizados num cenário de restrições financeiras, ajustes orçamentários por parte dos patrocinadores e possíveis perdas de receitas do Departamento, como se desenhava no início da quarentena, captamos importantes recursos e geramos saldo positivo para o ano vindouro.

É com esse espírito idealizador, olhar positivo acerca das adversidades e com a clara visão da importância do trabalho em equipe, que a Diretoria do DHA agradece pela confiança e apoio dos seus Associados, mantendo firme e inabalável o compromisso por ela firmada, respeitando o Capítulo 1, do Parágrafo 1.3.II do nosso estatuto: “estimular educação continuada e pesquisas científicas e tecnológicas sobre hipertensão arterial”.



Dilma do Socorro Moraes
de Souza

Editora-chefe da Revista Brasileira
de Hipertensão Arterial
Gestão 2020-2021

Prezado leitor,

Neste primeiro volume da Revista Brasileira de Hipertensão do ano de 2020, abordamos uma ampla revisão do envelhecimento vascular e sua implicação no risco cardiovascular, assim como a transposição dos métodos de detecção da rigidez arterial para a aplicabilidade na prática médica. Este assunto foi muito bem explorado pelos Drs. Antônio Carlos Spinelli e Weimar Sebba Barroso. É interessante contextualizar a adesão a terapia farmacológica visto que é a principal lacuna existente na literatura no que tange aos aspectos de controle da hipertensão arterial e suas repercussões cardiovasculares, e foi bem explorado pelo Dr. Antônio Carlos Spinelli. A associação da hipertensão sistólica noturna com a doença cerebrovascular subclínica ainda não muito bem esclarecida é comentada pelo Dr. José Fernando Vilela-Martin. A hipertensão renovascular é apresentada na forma de um caso clínico pelo Dr. Celso Amodeo, que enfatiza a atenção para o manejo quando da associação com diabetes *mellitus* e doença coronária. Finalizamos com a sessão Ponto de Vista sobre um tema ainda não consensual onde o Dr. Wilson Nadruz apresenta a sua opinião sobre espironolactona ou clonidina como quarto fármaco na hipertensão resistente. Estes tópicos, bastante polêmicos, trazem novos conceitos científicos que contribuirão em muito para um esclarecimento mais profundo de processos relacionados a hipertensão arterial.

Desejo uma boa leitura a todos.

ARTIGO REVISÃO/ARTICLE REVIEW

- RIGIDEZ ARTERIAL: APLICAÇÕES CLÍNICAS DOS CONCEITOS E MÉTODOS DE AVALIAÇÃO.....7
ARTERIAL RIGIDITY: CLINICAL APPLICATIONS OF ASSESSMENT CONCEPTS AND METHODS
Antônio Carlos de Souza Spinelli, Vanildo Guimarães
- RIGIDEZ ARTERIAL - UM NOVO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR..... 13
ARTERIAL STIFFNESS – A NOVEL CARDIOVASCULAR RISK FACTOR
Adriana Camargo Oliveira, Weimar Kunz Sebba Barroso
- HIPERTENSÃO ARTERIAL: ADESÃO AO TRATAMENTO..... 18
ARTERIAL HYPERTENSION: TREATMENT ADHERENCE
Antônio Carlos de Souza Spinelli

LITERATURA COMENTADA/COMMENTED LITERATURE

- PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA NOTURNA E DOENÇA CEREBROVASCULAR SUBCLÍNICA:
ESTUDO SOBRE ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES E LESÕES CEREBRAIS..... 23
*NIGHT-TIME SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND SUBCLINICAL CEREBROVASCULAR DISEASE:
THE CARDIOVASCULAR ABNORMALITIES AND BRAIN LESIONS (CABL) STUDY*
Nakanishi K, Jin Z, Homma S, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019 Jul 1;20(7):765-771.
Comentador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

- HIPERTENSÃO RENOVASCULAR..... 25
RENOVASCULAR HYPERTENSION
Celso Amodeo, Flávio Antonio de Oliveira Borelli, Oswaldo Passarelli Jr, Rui Manuel dos Santos Póvoa

PONTO DE VISTA/POINT OF VIEW

- ESPIRONOLACTONA OU CLONIDINA COMO QUARTO FÁRMACO NA HIPERTENSÃO RESISTENTE? 30
SPIRONOLACTONE OR CLONIDINE AS THE FOURTH DRUG TO TREAT RESISTANT HYPERTENSION?
Daniel S.S. Mello, Julia S. Gomes, Audes D. M. Feitosa, José R. Matos-Souza, Wilson Nadruz

RIGIDEZ ARTERIAL: APLICAÇÕES CLÍNICAS DOS CONCEITOS E MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

ARTERIAL RIGIDITY: CLINICAL APPLICATIONS OF ASSESSMENT CONCEPTS AND METHODS

Antônio Carlos de Souza Spinelli¹, Vanildo Guimarães²

RESUMO

A caracterização de rigidez arterial é realizada a partir da análise de alterações nas propriedades físicas da parede arterial, entre elas, distensibilidade, complacência e elasticidade. O aumento da rigidez arterial leva a arteriosclerose que está associada ao envelhecimento e a presença dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais determinando alterações no padrão de fluxo nas artérias elevando o risco de progressão da aterosclerose. A aterosclerose promove uma solução de continuidade no endotélio que ao final leva a degeneração elástica na parede arterial e o enrijecimento da parede vascular. Essa é a condição determinante para a perda do mecanismo de adaptação ao volume ejetado na sístole ventricular e à onda de retorno na fase de diástole, fato observado principalmente nas grandes artérias elásticas como a aorta e as carótidas. Os principais fatores envolvidos neste processo são a hiperatividade simpática, o estado inflamatório crônico do vaso e a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico. Vários métodos estão disponíveis para avaliar a pressão central e parâmetros de rigidez arterial. O método direto seria o de maior precisão, no entanto, é um método invasivo, e claramente inadequado para uso na avaliação clínica de rotina. Atualmente dispomos de métodos indiretos com adequada aplicação na determinação de índices de enrijecimento das grandes artérias. Um desses métodos permite a avaliação da pressão arterial central (PAC), velocidade da onda de pulso (VOP), e medidas do índice de aumento (Alx) que são marcadores bem estabelecidos da hemodinâmica central e da rigidez arterial, e nos oferece uma visão importante da vitalidade arterial. Entre esses índices, a VOP se apresenta como um marcador de dano vascular, com elevada importância na determinação do risco cardiovascular global dos pacientes, assim como o Alx, outro parâmetro de envelhecimento vascular, ambos preditores de mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares. As diferentes classes de anti-hipertensivos têm efeitos diversos sobre a hemodinâmica central e a correta interpretação dos achados obtidos nos exames de avaliação dos parâmetros centrais pode nortear mais adequadamente a estratégia do tratamento da hipertensão arterial.

Descritores: Rigidez Arterial; Arteriosclerose; Velocidade da Onda de Pulso; Anti-Hipertensivos.

ABSTRACT

The characterization of arterial stiffness is performed by analyzing changes in the physical properties of the arterial wall, including distensibility, complacency and elasticity. The increase in arterial stiffness leads to arteriosclerosis that is associated with aging and the presence of traditional cardiovascular risk factors and causes changes in the flow pattern in the arteries, increasing the risk of atherosclerosis progression. Atherosclerosis causes an endothelium injury that ultimately leads to elastic degeneration in the arterial wall and the stiffening of the vascular wall, a determining condition for the loss of the ability to adapt to the volume ejected in the ventricular systole and the return wave in the diastole phase, a fact observed mainly in large elastic arteries such as the aorta and carotids. The main factors involved in this process are sympathetic hyperactivity, the chronic inflammatory state of the vessel and the reduction of nitric oxide bioavailability. Several methods are available to assess central pressure and arterial stiffness parameters. The direct method is the most accurate. However, it is an invasive method, and clearly unsuitable for use in routine clinical evaluation. Currently we have indirect methods which are perfectly applicable for the determination of stiffening indexes of the great arteries. One of these methods allows the assessment of central arterial pressure (PAC), pulse wave velocity (PWV), and measures of the augmentation index (Alx), which are well-established markers of central hemodynamics and arterial stiffness, and provides an important assessment of arterial vitality. Among these indices, PWV consists of a marker of vascular damage, highly important in determining the overall cardiovascular risk of patients, as well as Alx, another parameter for assessing vascular aging, both of them functioning as predictors of risk of mortality from all causes and from cardiovascular causes. The

1. Universidade Federal do Rio Grande do Norte- Natal (RN), Brasil Cardiocentro- Natal (RN), Brasil.

2. Hospital Getúlio Vargas – Recife (PE), Brasil. Diagnóstico Cardíaco – Recife (PE), Brasil.

Correspondência: Antônio Carlos de Souza Spinelli. Rua Campos Sales, 742 Tirol. CEP 59020-300. Natal, RN, Brasil. spinelli@cardiol.br
Vanildo Guimarães. Rua do Futuro, 141, Graças, CEP: 52050-010, Recife, PE, Brasil. vanildo@cardiol.br

different classes of antihypertensive drugs have different effects on central hemodynamics and the correct interpretation of the findings obtained in the assessment tests of the Central Parameters can more adequately guide the strategy for the treatment of arterial hypertension.

Keywords: Arterial Stiffness; Arteriosclerosis; Pulse Wave Analysis; Antihypertensive Agents.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A análise das alterações observadas nas propriedades físicas da parede arterial, como a distensibilidade, complacência e elasticidade, nos permite caracterizar a rigidez arterial. Essas alterações resultam em modificações na fisiologia arterial, uma vez que afetam a forma como as artérias se adaptam à pressão e ao fluxo sanguíneo a cada batimento cardíaco.¹

O aumento da rigidez arterial leva a arteriosclerose, uma doença da túnica média arterial que está associada ao envelhecimento² e que apresenta uma velocidade de instalação acelerada na presença dos fatores de risco cardiovascular tradicionais como, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade e dislipidemia.³

As alterações no padrão de fluxo nas artérias elásticas causadas pela rigidez arterial, principalmente, o aumento do pico de pressão sistólica e a redução do fluxo diastólico que são responsáveis pelo estresse hemodinâmico, eleva o risco da progressão da aterosclerose e desenvolvimento de obstruções arteriais.¹

A avaliação da pressão arterial central (PAC), velocidade da onda de pulso (VOP), e medidas do índice de aumentação (AIx) (Figura 1) são marcadores bem estabelecidos da hemodinâmica central e da rigidez arterial e nos oferece uma visão importante da vitalidade arterial.⁴⁻⁷ Esses parâmetros podem adicionar valor preditivo à estimativa de risco cardiovascular já demonstrada pelas clássicas medições periféricas da pressão arterial.⁸⁻¹⁰

Neste artigo de atualização revisamos as recentes publicações sobre rigidez arterial, avaliação dos parâmetros centrais e a aplicação destes conceitos na prática clínica corrente, buscando demonstrar a contribuição dos métodos na propriedade cardiovascular.

FISIOPATOLOGIA DA RIGIDEZ ARTERIAL

A arteriosclerose leva ao endurecimento das artérias por um processo degenerativo da túnica média das artérias elásticas que se desenvolve com o envelhecimento e, como já citado, é potencializado por fatores de risco cardiovascular.³ O principal fator para todo esse acontecimento é um estado

inflamatório crônico do vaso, em resposta ao estresse oxidativo mitocondrial da célula muscular.¹¹ A arteriosclerose impulsiona o espessamento da parede das artérias, redução da complacência e aumento da rigidez, resultando na instalação do quadro de aterosclerose, desordem que leva a formação de placas na camada íntima vascular. As placas são depósitos de lipídeos, células inflamatórias, tecido conjuntivo fibroso, células musculares lisas e cálcio, que progressivamente atuam na redução do lúmen arterial.²

A aterosclerose, ao produzir uma solução de continuidade no endotélio facilitando o depósito de lipídeos e expressão de citocinas inflamatórias, vai incrementar uma degeneração elástica na parede arterial, uma vez que potencializa o desarranjo estrutural da parede do vaso. Neste cenário fisiopatológico ocorrem o enrijecimento da parede vascular e perda do mecanismo passivo, provocando uma maior dificuldade de adaptação hemodinâmica ao volume ejetado na sístole ventricular e à onda de retorno na fase de diástole, fato observado principalmente nas grandes artérias elásticas como a aorta e as carótidas.¹²

A redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, observada no envelhecimento e na aterosclerose, também se apresenta como outro fator importante que provoca o aumento do tônus vascular e redução do lúmen arterial.¹³ A ação vasodilatadora do óxido nítrico endotelial é um dos principais elementos que influenciam ativamente a vasodilatação arterial. A inibição de sua produção ou aceleração da sua inativação, que observamos em situações como o avanço da idade e a hipertensão arterial, levam ao remodelamento arterial e como resultado desses processos ocorre a uma redução na contratilidade vascular decorrente da degradação da elastina e deposição de colágeno.^{14,15}

A aterosclerose representa o principal mecanismo na gênese da maioria das patologias isquêmicas, como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico isquêmico.³

MANEIRAS DE MEDIR A PRESSÃO CENTRAL E OS PARÂMETROS DE RIGIDEZ ARTERIAL

Vários métodos estão disponíveis para avaliar a pressão central e parâmetros de rigidez arterial. O método mais direto e preciso para medida da pressão central envolve o registro da pressão arterial na aorta ascendente através da colocação de um cateter intra-arterial que mensura a pressão nessa região. No entanto, é um método invasivo, tecnicamente exigente e claramente inadequado para uso na avaliação de rotina de grandes populações. Vários métodos não invasivos foram desenvolvidos, nos quais as formas de onda de pressão são registradas em locais distais à aorta, como as artérias carótida, braquial ou radial. Cada uma dessas abordagens tem seus próprios pontos fortes e limitações.

A pressão da artéria carótida é frequentemente usada

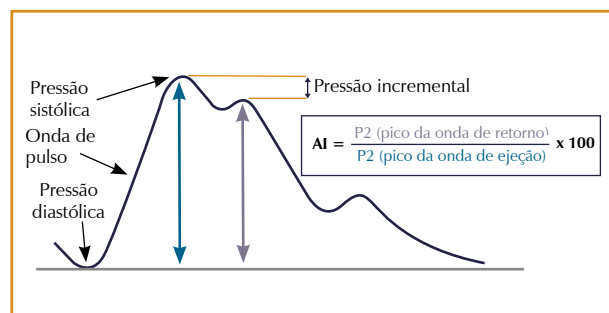


Figura 1. VOP e AIx.

como substituto da pressão aórtica, devido à proximidade desses locais arteriais. As formas de onda da pressão carotídea são registradas por tonometria de aplanção e, em seguida, dimensionadas para às pressões braquial média e diastólica, sob o princípio de que, diferentemente da pressão sistólica, pressão arterial média e pressão diastólica, não variam acentuadamente em toda a árvore arterial¹⁶ e, portanto, são adequadas para calibrar formas de onda de pressão registradas de outros sítios arteriais. A tonometria é considerada padrão ouro entre os métodos não invasivos, contudo é onerosa e bastante dependente do operador, tornando-a inviável para a triagem rotineira da pressão central em um ambiente não especializado.¹⁷⁻¹⁹

A análise de ondas de pulso é um método alternativo, em que as formas de ondas de pressão são registradas a partir de artérias periféricas e a pressão aórtica central correspondente derivada é obtida através de algoritmos específicos e métodos matemáticos de calibração ou estimativa. Esses dispositivos oferecem vantagens potenciais por não serem tão dependentes do operador e são mais adequados para uso no ambiente de cuidados primários.²⁰⁻²² Estudos recentes têm demonstrado que estes dispositivos automatizados com manguito servo-controlados, calibrados de forma não invasiva pelos valores da pressão arterial braquial média e diastólica, parecem oferecer uma abordagem mais promissora e podem fornecer uma estimativa não-invasiva precisa dos parâmetros centrais, podendo ser considerado um instrumento promissor na prática clínica.^{23,24}

RIGIDEZ ARTERIAL E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Inúmeras evidências têm demonstrado o efeito benéfico da diminuição da pressão arterial (PA) em reduzir o risco de doenças cardiovasculares (DCV) em hipertensos, no entanto, boa parte da redução do risco não pode ser explicada apenas pela redução da PA periférica, medida na maioria dos estudos na artéria braquial, onde não é representativo de toda a complexidade do processo hipertensivo. A partir daí surge o questionamento do efeito do tratamento anti-hipertensivo, além da redução da PA *per se*, atribuindo-se eventuais efeitos da medicação sobre propriedades vasculares independentes do efeito pressórico. As alterações da mecânica vascular de micro e macrocirculação não podem ser totalmente observadas pelas medidas de PA periférica. Assim, a avaliação da PA em outros segmentos da árvore arterial proporcionaria melhor visualização do benefício do tratamento sobre as alterações vasculares.²⁵

Diversos métodos vêm sendo utilizados para determinação de índices de enrijecimento das grandes artérias. Um desses métodos tem trazido à luz conhecimentos clínicos de implicações diagnóstica, terapêutica e prognóstica na hipertensão arterial: a medida da velocidade de onda de pulso (VOP) e do índice de aumentação (Alx), que expressam a relação entre enrijecimento, elasticidade e complacência.

Na hipertensão arterial (HA), as artérias representam um dos órgãos alvo que podem ser lesados pela pressão arterial elevada;²⁶ no entanto, o enrijecimento arterial também é considerado um fator causal que leva à hipertensão, pois precede e prediz a incidência desta última.²⁷ O marcador mais robusto e bem estudado da rigidez aórtica, a VOP carotídeo-femoral, demonstrou um valor preditivo incremental para eventos

cardiovasculares futuros e mortalidade por todas as causas além dos escores clássicos de risco e da PA, que é o principal determinante modificável da rigidez aórtica.^{28,29} Além disso, existem algumas evidências sugerindo que uma VOP elevada está associada à uma resposta pobre dos medicamentos anti-hipertensivos sobre a PA³⁰ e que a regressão da VOP está associada a uma melhor sobrevida.^{31,32}

Estudos têm sugerido que a avaliação da pressão central pode trazer novas perspectivas e dados adicionais para a estratificação cardiovascular no manejo de pacientes com HA e DCV. Em um desses estudos, o Reason, os autores mostraram que a redução seletiva da PAC por tratamento anti-hipertensivo de longo prazo determina alterações estruturais da microcirculação que resulta alterações das ondas de reflexão e está associada a interações complexas entre pequenas e grandes artérias que, predominantemente, afetam os parâmetros hemodinâmicos centrais.^{33,34} O desempenho hemodinâmico de grandes artérias deteriora-se com o envelhecimento como consequência de modificações estruturais na parede dos vasos e deterioração da função endotelial.³⁵⁻⁴² Essas duas mudanças estruturais e funcionais são aceleradas em pacientes com HA⁴² e podem ser passíveis de modificação favorável por terapia medicamentosa.⁴³

No estudo CAFE, que é um subestudo do ensaio clínico ASCOT, evidenciou que reduzir a PAC traz maior diminuição de risco cardiovascular, em comparação com a redução da PA periférica medida na artéria braquial.⁴⁴ Dessa forma, a análise da PAC poderia proporcionar a avaliação de efeito diferencial dos medicamentos anti-hipertensivos sobre a árvore arterial, uma vez que a ação deles é diferente nas propriedades estruturais e funcionais vasculares, e na hemodinâmica central.^{43,44}

A medida da VOP é aceita como padrão-ouro para avaliar a rigidez arterial. A PAC e o Alx sofrem maior influência de condições fisiopatológicas, medicamentos, frequência cardíaca e idade, o que torna a VOP mais fidedigna, podendo prognosticar mais eficientemente o aparecimento de complicações da hipertensão arterial, como o acidente vascular cerebral (AVC), o infarto do miocárdio (IM) e a doença renal crônica (DRC), uma vez que identifica mais precocemente alterações hemodinâmicas relacionadas a tais complicações.^{45,46}

Estudo comparativo analisando diversos procedimentos de determinação da VOP na avaliação da rigidez arterial de indivíduos com diabetes *mellitus* (DM2) concluiu pela necessidade de maiores investigações para esclarecer sua utilidade nesse perfil de pacientes, contudo, reforçou a VOP como padrão-ouro também nessa população.⁴⁷ Uma revisão sistemática que avaliou a relação da VOP com os diversos fatores de risco cardiovascular (RCV) mostrou que 52% dos estudos encontraram uma associação positiva entre VOP aumentada e DM2.⁴⁸

Além do efeito dominante do envelhecimento, outras condições fisiológicas e fisiopatológicas estão associadas com o aumento da rigidez arterial e mudança no padrão de comportamento da onda de pulso refletida. Entre elas, condições fisiológicas (baixo peso ao nascer, ciclo menstrual, menopausa), características genéticas (história familiar de HA, DM ou IM, e polimorfismos genéticos), fatores de risco cardiovascular (sedentarismo, obesidade, tabagismo, HA, dislipidemia, intolerância a glicose, síndrome metabólica, DM tipos 1 e 2), DCV e também doenças não cardiovasculares

(DRC nos seus diversos estágios, artrite reumatoide, vasculite sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico).⁴⁹⁻⁵¹

Os critérios de rigidez arterial fornecem evidências diretas de danos em órgãos-alvo, sendo a VOP considerada um biomarcador de dano vascular,⁵² o que se reveste de importância na determinação do risco global cardiovascular do paciente, tendo em vista que os escores de risco clássicos, especialmente no extrato de risco intermediário, têm um desempenho ruim para prever desfechos cardiovasculares.^{51,53,54} Uma metanálise de 17 estudos longitudinais que avaliaram a VOP e acompanharam 15.877 indivíduos por uma média de 7,7 anos, mostrou que rigidez arterial expressa pela medida da VOP é um forte preditor de eventos CV futuros e mortalidade por todas as causas. A capacidade preditiva da VOP na rigidez arterial é maior em indivíduos com maior risco basal de doença CV.

Aumento da VOP foi associada com maior volume de hiperintensidade da substância branca à RNM e à presença de infartos lacunares – AVC,⁵⁵ a aumento de mortalidade na DRC⁵⁶ e aumento de mortalidade cardiovascular e por todas as causas,²⁸ além de ter relação com o risco de pré-eclâmpsia e eclâmpsia na gestante.⁵⁷

Diante do exposto, a medida da VOP está estabelecida como um adequado marcador de comprometimento vascular e como método preditor e prognóstico, permitindo, atualmente, a identificação precoce do comprometimento dos órgãos-alvo na HA. Estabelece-se, desse modo, a importância de se identificar indivíduos com risco elevado para tais alterações e, dessa forma, indicar uma intervenção terapêutica adequada. Uma VOP acima de 12m/s foi considerada lesão em órgão alvo pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial,⁵⁸ entretanto outras diretrizes admitem uma VOP maior que 10m/s como indicativo de lesão de órgão alvo, entre elas a Diretriz Europeia de 2013.²⁵

Da mesma forma que a VOP, um Alx elevado, que é mais um parâmetro para avaliação de envelhecimento vascular, é preditor de risco de mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares. Estudo identificou que um incremento de 10% no Alx aumenta o risco de mortalidade cardiovascular em 48% e mortalidade por todas as causas em 52%.⁵⁹

PARÂMETROS CENTRAIS NA ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Apesar da adequada redução da PA periférica com tratamento anti-hipertensivo, os resultados sobre desfechos

clínicos mostraram diferença significativa atribuída a efeitos pleiotrópicos dos anti-hipertensivos sobre as propriedades elásticas das grandes artérias, sobre a pressão aórtica central e a VOP.⁶⁰ A Tabela 1 mostra os efeitos de diferentes classes de anti-hipertensivos sobre a hemodinâmica central.⁶¹

AS DIFERENTES CLASSES DE DROGAS E SEUS EFEITOS NOS PARÂMETROS CENTRAIS

O estudo CAFE demonstrou o efeito da associação atenolol/hidroclorotiazida sobre a pressão central. Para o mesmo valor de PA periférica, os valores médios da PAc eram maiores quando comparados ao grupo anlodipina/perindopril.⁴⁴ Diferentemente dos betabloqueadores de primeira e segunda geração, o nebivolol com efeito vasodilatador mediado pelo aumento do óxido nítrico, e o carvedilol com efeito alfa e beta bloqueador, promoveram uma maior redução da PAc e da VOP em comparação com o atenolol.⁶²

Em modelos experimentais, os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) reduzem o estresse oxidativo e diminuem a PAc.⁶³ O estudo AORTA comparou a adição de azelnidipina ou anlodipina em hipertensos em uso de olmesartana e demonstrou que o grupo que recebeu azelnidipina obteve uma maior redução da PAc e do Aix.^{64,65}

A redução da PAc demonstrada em estudos comparativos com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) pode ser atribuída a possíveis mecanismos envolvendo redução da complacência, diminuição do estresse oxidativo, recomposição estrutural da parede vascular, relação colágeno/elastina, efeito anti-inflamatório e consequente relaxamento da musculatura lisa vascular.^{61,66,67} A valsartana e o captopril reduzem de forma semelhante a PAc e a VOP.⁶⁸ O estudo EXPLOR comparou valsartana/anlodipina versus anlodipina/atenolol e para a mesma redução da PA periférica, a PAc e a VOP apresentaram maior redução no grupo da valsartana/anlodipina.^{61,69} Estudos com outros bloqueadores dos receptores AT1 mostraram resultados semelhantes.^{61,70,71}

Diuréticos parecem não ter efeito benéfico sobre a hemodinâmica central.^{72,73}

O efeito dos nitratos sobre a redução da PAc é atribuído ao relaxamento da musculatura lisa das artérias de médio calibre. O mononitrato de isossorbida também foi avaliado em hipertensos e demonstrou maior redução da PAc do que da PA periférica, e maior redução do Alx sem modificação significativa da frequência cardíaca.⁶¹ Por outro lado, os nitratos não influenciam a VOP, dessa forma, o efeito sobre a rigidez arterial é discreto.⁷⁴

Revisão sistemática de 9 estudos elegíveis sobre efeito das

Tabela 1. Efeitos das diferentes classes de anti-hipertensivos na hemodinâmica central.

Classes de anti-hipertensivos	PCaS	PCaD	Amplificação	Reflexão	VOPcf	PAP
Betabloqueadores	↑↑	↔	↓	↑	↔	↓
Bloqueadores dos canais de cálcio	↓	↓/↔	↑	↓	↓	↓
Inibidores da enzima conversora da angiotensina	↓↓	↓	↑	↓	↓	↓
Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II	↓	↓/↔	↑/↔	↓	↓	↓
Diuréticos	↔	↔	↔/↓	↔	↔	↓
Nitratos	↓	↓	↓	↓	↔	↔/↓

PCaS: pressão central aórtica sistólica; PCaD: pressão central aórtica diastólica; VOPcf: velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral; PAP: pressão arterial periférica.

estatinas na rigidez arterial, cuja indicação mais frequente para a terapia com estatina foi hiperlipidemia com ou sem outros fatores de risco cardiovasculares, mostrou que houve redução consistente da VOP na maioria dos estudos.⁷⁵

Artigo de revisão cita algumas drogas que definitivamente melhoram a rigidez arterial: IEAC, BRA, BCC, antagonista da aldosterona, espironolactona, glitazonas (pioglitazona) e aminoguanidina (inibidor de AGE's). Apontam outros fármacos que melhoram rigidez arterial na maioria dos estudos: betabloqueadores de terceira geração, estatinas, metformina, cloreto de alagebrium (inibidor de AGE's), sitaxsentan (antagonista do receptor da endotelina A) e corticosteroides. Relatam drogas com efeitos conflitantes: nitratos, eplerenona, rosiglitazona, anti-TNF α e AAS e drogas com efeito neutro: diuréticos e omaprilato.⁷⁶ Estudos recentes mostram que os inibidores de SGLT2, empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina, são capazes de reduzir a PA periférica, mas sobretudo melhoram a função endotelial e rigidez arterial cujos efeitos são independentes da redução da PA, sugerindo um benefício direto na vasculatura, possivelmente mediado pela redução do estresse oxidativo.⁷⁷⁻⁸⁰

REFERÊNCIAS

1. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015; 66(3):698-722.
2. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27(21):2588-605.
3. Fan X, Zhu M, Chi C, et al. Association of arteriosclerosis and/or atherosclerosis with hypertensive target organ damage in the community-dwelling elderly Chinese: the Northern Shanghai Study. *Clin Interv Aging*. 2017; 12:929-36.
4. Palatini P, Casiglia E, Gąsowski J, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7:725-39.
5. Protogerou AD, Safar ME, Papaioannou TG, et al. The combined effect of aortic stiffness and pressure wave reflections on mortality in the very old with cardiovascular disease: the PROTEGER Study. *Hypertens Res*. 2011;34:803-8.
6. Sougawa Y, Miyai N, Utsumi M, Miyashita K, Takeda S, Arita M. Brachial-ankle pulse wave velocity in healthy Japanese adolescents: reference values for the assessment of arterial stiffness and cardiovascular risk profiles. *Hypertens Res*. 2020;43:331-41.
7. Sun P, Yang Y, Cheng G, et al. Noninvasive central systolic blood pressure, not peripheral systolic blood pressure, independently predicts the progression of carotid intima-media thickness in a Chinese community-based population. *Hypertens Res*. 2019;42:392-9.
8. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:1865-71.
9. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014;35:1719-25.
10. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:636-46.
11. Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol*. 2017; 8:1058.
12. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41.
13. Maksuti E, Westerhof N, Westerhof BE, Broome M, Stergiopoulos N. Contribution of the Arterial System and the Heart to Blood Pressure During Normal Aging - A Simulation Study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157493.
14. Avolio A. Arterial Stiffness. *Pulse*. 2013; 1(1):14-28. <http://dx.doi>.
15. Brozovich FV, Nicholson CJ, Degen CV, Gao YZ, Aggarwal M, Morgan KG. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. *Pharmacol Rev*. 2016; 68(2):476-532.
16. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res*. 1955; 3:623-632.
17. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretic, Experimental and Clinical Principles. 5th ed., London: Edward Arnold, 2005.
18. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-cardiff collaborative trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1753-60.
19. Van Bortel LM, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek JJ, et al. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens*. 2001;19:1037-44.
20. Mekhail AM, Day LM, Goodhart AK, Wilkinson IB, McEniery CM. Non-invasive estimates of central systolic blood pressure: Comparison of the Colson cBP301 and SphygmoCor devices. *Artery Res*. 2012;6:109-13.
21. Climie RE, Schultz MG, Nikolic SB, Ahuja KD, Fell JW, Sharman JE. Validity and reliability of central blood pressure estimated by upper arm oscillometric cuff pressure. *Am J Hypertens*. 2012; 25:414-20.
22. Rezaei MR, Coudot G, Winters C, Finn JD, Wu FC, Cruickshank JK. Calibration mode influences central blood pressure differences between SphygmoCor and two newer devices, the Arteriograph and Omron HEM-9000. *Hypertens Res*. 2011;34:1046-51.
23. Guilhaer A, Brett S, Munir S, Clapp B, Chowieniczky PJ. Estimating central SBP from the peripheral pulse: influence of waveform analysis and calibration error. *J Hypertens*. 2011;29:1357-66.
24. Papaioannou TG, Karageorgopoulou TD, Sergentanis TN, et al. Accuracy of Commercial Devices and Methods for Noninvasive Estimation of Aortic Systolic Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Invasive Validation Studies. *J Hypertens*. 2016;34(7):1237-48.
25. 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). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.
26. Mitchell GF. Aortic stiffness, pressure and flow pulsatility, and target organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2018; 125(6):1871-80.
27. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012; 308(9):875-81.
28. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13):1318-27.
29. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulsewave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46.
30. Protogerou A, Blacher J, Stergiou GS, Achimastos A, Safar ME. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in

- a Controlled Double-Blind) study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5):445-51.
31. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103(7):987-92.
 32. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, et al. Association of Estimated PulseWave Velocity With Survival. A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Network Open*. 2019;2(10):e1912831.
 33. de Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens*. 2004;17:660-7.
 34. Bortolotto LA. Pressão central: como interpretar na prática clínica. *Rev Bras Hipertens*. 2009;16(1):46-7.
 35. Pauca AL, Wallenhaupt ST, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure. *Chest*. 1992;102:168-75.
 36. O'Rourke MF. The arterial pulse in health and disease. *Am Heart J*. 1991;82:687-702.
 37. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalised transfer function. *Circulation* 1997; 95:1827-36.
 38. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens*. 1996;14(Suppl 5):S147-S157.
 39. Nichols WW, Avolio AP, Kelly RP, O'Rourke MF. Effects of age and of hypertension on wave travel and reflections. In: O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V (eds). *Arterial Vasodilation: Mechanisms and Therapy*. Arnold: London, 1993.
 40. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflection in the systemic circulation and its implication in ventricular function in man. *J Hypertens*. 1993;11:327-37.
 41. Drzewiecki GM, Melbin J, Noordergraaf A. Arterial tonometry: review and analysis. *J Biomech*. 1983;16:141-53.
 42. Kemp CRW, Seibenhofer A, Williams B. Occult myocardial ischaemia in young hypertensive subjects without clinical evidence of ischaemic heart disease. *J Hum Hypertens*. 1999;13:5-6.
 43. Kelly RP. Pharmacological potential for reversing the ill effects of ageing and of arterial hypertension on central aortic systolic pressure. *J Hypertens*. 1992;10(Suppl 6):97-100.
 44. Williams B, O'Rourke M. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
 45. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.
 46. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(17):1739-47.
 47. Lacy PS, O'Brien DG, Stanley AG, Dewar MM, Swales PP, Williams B. Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes. *J Hypertens*. 2004;22(10):1937-44.
 48. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Ambulatory arterial stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index--interchangeable or mutually exclusive measures? *J Hypertens*. 2008;26(3):529-34.
 49. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.
 50. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864-9.
 51. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO, Euzébio MB, Sousa WM, Barroso WKS. Envelhecimento vascular e rigidez arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):253-8.
 52. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
 53. 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.
 54. Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3 supl 3):1-83.
 55. Henskens LHC, Kroon AA, Oostenbrugge Van, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension*. 2008; 52:1120-6.
 56. Guerin AP, Blacher, B Pannier, SJ Marchais, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness Attenuation on Survival of Patients in End-Stage Renal Failure; *Circulation*. 2001:103;987-92.
 57. Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, et al. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens*. 2012;30(1):17-33.
 58. Malachias, MVB, Franco, RJS, Forjaz, CLM, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):1-83.
 59. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38:434-8.
 60. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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.
 61. Brandão AA, Amodeo C, Alcântara C, et al. I Posicionamento Luso-Brasileiro de Pressão Arterial Central. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(2):100-8.
 62. Vaz-de-Melo RO, Giollo-Junior LT, Martinelli DD, et al. Nebivolol reduces central blood pressure in stage I hypertensive patients: experimental single cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2014;132(5):290-6.
 63. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25.
 64. Takami T, Saito Y. Effects of Azelnidipine plus Olmesartan versus amlodipine plus olmesartan on central blood pressure and left ventricular mass index: the AORTA study. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:383-90.
 65. Takami T, Saito Y. Azelnidipine plus olmesartan versus amlodipine plus olmesartan on arterial stiffness and cardiac function in hypertensive patients: a randomized trial. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 7:175-83.
 66. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C, Blacher J, Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des*. 2009;15(3):272-89.
 67. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(1):79-92.
 68. London GM, Pannier B, Vicaud E, et al. Antihypertensive effects and arterial haemodynamic alterations during angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens*. 1996;14(9):1139-46.
 69. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR Study. *Hypertension*. 2010; 55(6):1314-22.
 70. Agnoletti D, Zhang Y, Borghi C, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *Am J Hypertens*. 2013; 26(8):1045-52.
 71. Asmar R. Effect of telmisartan on arterial distensibility and central blood pressure in patients with mild to moderate hypertension and Type 2 diabetes mellitus. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2001; 2 Suppl 2:S8-11.
 72. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):118-23.
 73. Mackenzie IS, McEnery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):409-13.
 74. Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL. Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2003; 41(2):297-301.
 75. Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010; 8(5):638-44.
 76. Janić M, Lunder M, Šabović M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:621437.
 77. Malaha G, Townsend RR. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(1):48-53.
 78. Cabrera-Sole R, Lucas CT, Rivera LU, Ruiz SG, Aguilera M. Hypertensive, Type II Diabetic and Obese Patients, Are Better Controlled and Reduce the Number of Drugs When Empagliflozin is Added to Standard Treatment Improving Also Arterial Stiffness and Central Blood Pressures. *Hypertension*. 2017;70:AP457.
 79. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*, 2017; 16:138.
 80. Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA. blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens*. 2019;37(3):636-642.

RIGIDEZ ARTERIAL - UM NOVO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR

ARTERIAL STIFFNESS – A NOVEL CARDIOVASCULAR RISK FACTOR

Adriana Camargo Oliveira^{1,2}, Weimar Kunz Sebba Barroso^{1,2}

RESUMO

A avaliação precisa do risco cardiovascular é essencial para a tomada de decisão clínica. O objetivo do tratamento da hipertensão arterial é reduzir a morbimortalidade, prevenindo danos aos órgãos-alvo. As lesões subclínicas consistem em uma apresentação precoce da doença cardiovascular sem manifestações clínicas aparentes. Os eventos cardiovasculares futuros têm sido tradicionalmente previstos utilizando escores que combinam fatores de risco para aterosclerose convencionais. O aumento da velocidade da onda de pulso (VOP) é um biomarcador padrão-ouro do enrijecimento arterial, e pode avaliar o risco cardiovascular prospectivo e de mortalidade, além de identificar danos aos órgãos e orientar início de tratamento precoce. Efetivamente, os valores da VOP podem reclassificar o risco cardiovascular para um valor mais alto, especialmente em indivíduos mais jovens com risco intermediário. A idade vascular pode ser maior que a idade cronológica, devido aos fatores de risco. O envelhecimento arterial pode resultar em três padrões atualmente estudados: EVA (early vascular aging) - indivíduos com envelhecimento arterial precoce; HVA (healthy vascular aging) - indivíduos com envelhecimento arterial saudável e SUPERNOVA - indivíduos com envelhecimento arterial extremamente baixo para a sua idade. Assim, a avaliação do envelhecimento vascular fundamentado somente nos fatores de risco cardiovasculares pode falhar, enquanto a VOP representa o dano cumulativo de todos esses fatores na parede arterial. No entanto, existe uma lacuna entre o potencial benefício clínico da avaliação da rigidez arterial e a prática de subutilização no mundo real. Ferramentas clínicas vem sendo desenvolvidas para prever níveis elevados de VOP e identificar pacientes que devem ter a rigidez arterial avaliada.

Descritores: Rigidez Vascular; Análise de Onda de Pulso; Hipertensão; Fatores de Risco; Remodelação Vascular.

ABSTRACT

Accurate cardiovascular risk assessment is essential for clinical decision-making. The purpose of treating hypertension is to reduce morbidity and mortality, preventing damage to target organs. Subclinical lesions consist of an early presentation of cardiovascular disease with no apparent clinical manifestations. Future cardiovascular events have traditionally been predicted using scores that combine conventional risk factors for atherosclerosis. Increased pulse wave velocity (PWV) is a gold standard biomarker of arterial stiffness, and can assess prospective cardiovascular risk and mortality, identify organ damage and guide early treatment. In fact, PWV can reclassify cardiovascular risk to a higher value, especially in younger individuals with intermediate risk. Vascular age may be greater than chronological age due to risk factors. Arterial aging can result in three patterns currently under study: EVA (early vascular aging) — individuals with early arterial aging; HVA (healthy vascular aging) — individuals with healthy arterial aging and SUPERNOVA — individuals with extremely low arterial aging for their age. Thus, the evaluation of vascular aging solely based on cardiovascular risk factors may fail, while PWV represents the cumulative damage of all these factors on the arterial wall. However, there is a gap between the potential clinical benefit of assessing arterial stiffness and underutilization in the real world. Clinical tools have been developed to predict high levels of PWV and to identify patients who should have their arterial stiffness assessed.

Keywords: Vascular Stiffness; Pulse Wave Analysis; Hypertension; Risk Factors; Vascular Remodeling.

A avaliação precisa do risco cardiovascular (CV) é essencial para a tomada de decisão clínica. O objetivo principal do tratamento da hipertensão arterial (HAS) é prevenir danos em órgãos alvo e reduzir a morbimortalidade cardiovascular. As lesões subclínicas

consistem em uma apresentação precoce da doença cardiovascular (DCV) sem manifestações clínicas aparentes. Muitas pontuações / escores foram desenvolvidos ao longo de anos para classificar os pacientes em grupos de risco CV baixo, moderado ou alto.¹

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Universidade Federal de Goiás.

2. Liga de Hipertensão Arterial – Universidade Federal de Goiás.

Na Europa, o *HeartScore* e sua versão *online*, *Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE)*, foram desenvolvidos para a previsão do risco cardiovascular total fatal em 10 anos.^{1,2} Nos EUA, foram validados vários escores de risco diferentes. O mais utilizado é originado do grupo *Framingham Heart Study*.^{1,3} No entanto, o escore recentemente proposto pela *American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA)* tem sido alvo de controvérsias.^{1,4} No Brasil, o escore de risco mais aplicado é o Escore de Risco Global (ERG), que estima o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE), ou insuficiência cardíaca, fatais ou não fatais, ou insuficiência vascular periférica em 10 anos.⁵

Ferramentas adicionais para estratificar com maior acurácia e de forma precoce o risco dos pacientes são biomarcadores. De acordo com a definição do *National Institutes of Health*, um biomarcador é “uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador da normalidade do processo biológico, patogênico ou resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica”.^{1,6} Em essência, e no cenário de prevenção, os biomarcadores CV refletem precocemente funções morfológicas ou mudanças, muito antes da manifestação da doença. Podem ser particularmente úteis nos pacientes classificados como risco CV intermediário, em quem há um dilema terapêutico, ou seja, reclassificando-os em um valor de risco mais alto.¹

O aumento da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf) é a marca registrada do enrijecimento arterial e sugere-se que seja um dos melhores biomarcadores disponíveis para calcular o risco cardiovascular prospectivo e o risco de mortalidade de um indivíduo.⁷⁻¹² Essa identificação da doença subclínica pode abrir uma janela de oportunidade para prevenir a ocorrência de doença CV clínica com a adoção de tratamento precoce e oportuno.¹

A RIGIDEZ ARTERIAL NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR

Nas duas últimas décadas, evidências demonstraram que a rigidez arterial é um forte preditor independente de doenças cardiovasculares (DCV) e de mortalidade cardiovascular total, e que é representativa do envelhecimento vascular.⁷⁻¹³

A rigidez arterial é um fator preditor da incidência de hipertensão arterial, que por sua vez aumenta a rigidez arterial, em um ciclo vicioso. Isso foi demonstrado pela primeira vez em adultos de meia idade (60 anos) que participaram do *Framingham Heart Study*,^{7,14} e, mais recentemente, em adultos finlandeses normotensos mais jovens (30 a 45 anos).^{7,15} Em ambos os casos, a VOPcf melhorou a previsão da incidência de hipertensão arterial, muito além fatores de riscos cardiovasculares tradicionais.^{7,14,15} O estudo Baltimore também demonstrou uma associação entre o aumento da VOPcf e uma maior incidência de hipertensão arterial.^{16,17}

Além disso, em revisão sistemática que incluiu 16 estudos com 17.635 participantes, a utilização da VOPcf reclassificou aproximadamente 13% dos indivíduos para risco intermediário e foi capaz de melhorar a avaliação do prognóstico de risco cardiovascular em 10 anos.^{12,16}

Em outro estudo, OPTIMO que incluiu 1416 participantes de 14 países da América Latina, a incidência de

envelhecimento arterial precoce foi de 6%, com taxas mais altas em adultos jovens (18,7% naqueles com 30 anos ou menos). Esses resultados apoiariam a busca de fatores de risco cardiovasculares e envelhecimento arterial precoce no início da fase adulta.¹⁸

Estudos têm demonstrado que a adição de VOPcf aos fatores de risco tradicionais envolvidos na pontuação de escores, como Framingham e SCORE, aumenta significativamente o valor preditivo para eventos cardiovasculares.^{9,16,19,20}

Um aumento na VOP aórtica em 1 m/s correspondeu a um aumento de 14%, 15% e 15% no total de eventos CV, mortalidade CV e mortalidade por todas as causas, respectivamente, segundo revisão sistemática que incluiu 15.877 participantes.¹¹

A RIGIDEZ ARTERIAL DAS GRANDES ARTÉRIAS E AS LESÕES DE ÓRGÃOS-ALVO

As alterações vasculares estruturais observadas em pacientes com hipertensão arterial essencial estão comumente relacionadas ao remodelamento eutrófico, em que ocorre um aumento da relação da média/lúmen, sem variação significativa na área transversal da camada média.^{7,21-26}

De fato, a remodelação eutrófica pode representar um mecanismo de proteção contra um aumento da pressão arterial no nível da microcirculação. Por outro lado, após vários anos de doença hipertensiva, a estimulação crônica da angiotensina II e endotelina-1 (ET-1) podem resultar no crescimento de células musculares lisas vasculares, levando a um remodelamento hipertrófico.²¹⁻²⁶

O fenômeno de envelhecimento arterial compreende as alterações relacionadas com uma diminuição da elasticidade arterial e consequente aumento dos níveis de rigidez arterial e a pressão sanguínea sistólica (PAS). Do ponto de vista fisiopatológico, antes do dano endotelial, ocorre a diminuição da quantidade de elastina e aumento da quantidade de colágeno na parede médio-intimal das artérias.²¹⁻²⁶

O remodelamento das artérias leva ao aumento da resistência periférica, perda de elasticidade, enrijecimento vascular e alterações estruturais nas grandes artérias.²¹⁻²⁶

As artérias sistêmicas normalmente exercem uma poderosa função de amortecimento, e fornecem o fluxo constante para a microvasculatura apesar da ejeção intermitente do ventrículo esquerdo (VE). Essa função de amortecimento fica prejudicada com o enrijecimento das grandes artérias, levando a múltiplas consequências que têm um grande impacto na saúde cardiovascular.²⁵

Primeiro, o enrijecimento das grandes artérias (EGA) causa hipertensão sistólica isolada caracterizada por pressão arterial sistólica aumentada com pressão arterial diastólica normal ou baixa (isto é, pressão de pulso aumentada).²⁵

Segundo, o EGA reduz a pressão de perfusão coronariana e aumenta a pós-carga do VE, promovendo remodelamento, disfunção e falha do VE, mesmo na ausência de doença arterial coronariana.²⁵

Terceiro, devido ao seu impacto na pulsatilidade da pressão e do fluxo, o EGA promove maior penetração da energia pulsátil na microvasculatura dos órgãos-alvo, particularmente naqueles que requerem alto fluxo sanguíneo e, portanto, devem operar com baixa resistência arteriolar.²⁵

Embora o enrijecimento da parede arterial anteceda a hipertensão sistólica isolada e contribua causalmente para o dano ao órgão alvo, a própria parede arterial é um órgão alvo, profundamente afetado pelo envelhecimento e por vários estados patológicos, incluindo diabetes, obesidade, tabagismo, hipercolesterolemia e doença renal crônica (DRC). Portanto, o enrijecimento das grandes artérias desempenha um papel central em um ciclo vicioso de disfunção hemodinâmica, caracterizado por excesso de pulsatilidade, o que acaba contribuindo para insuficiência cardíaca (IC), perfusão coronariana prejudicada, DRC, doença cerebrovascular e outras condições crônicas.²¹⁻²⁶

CONCEITOS DE EXTREMOS NO ENVELHECIMENTO ARTERIAL

O envelhecimento arterial pode resultar em três padrões atualmente estudados: EVA (*early vascular aging*) – indivíduos com envelhecimento arterial precoce; HVA (*healthy vascular aging*) – indivíduos com envelhecimento arterial saudável e SUPERNOVA – indivíduos com envelhecimento arterial extremamente baixo para a sua idade.⁷

O envelhecimento resulta no enrijecimento da parede arterial, que ocorre em paralelo à incidência de hipertensão arterial, seguido de danos subclínicos nos órgãos-alvos e de complicações cardiovasculares de maneira mais acentuada para alguns indivíduos (EVA) do que em outros (SUPERNOVA).⁷

Os indivíduos EVA alcançam cada uma dessas etapas mais cedo que a população média. Por exemplo, a obesidade é um fator que contribui para a mudança ascendente de um padrão de envelhecimento vascular para outro, ou seja, são fatores de risco que favorecem o EVA.^{7,27}

Por outro lado, os indivíduos SUPERNOVA permanecem protegidos por um longo período. O EVA pode ser diagnosticado em pacientes que apresentam rigidez arterial anormalmente alta para idade e sexo. Assim, o EVA representa uma capacidade alterada para reparar danos arteriais em resposta a agressores como estresse mecânico e estresse metabólico / químico / oxidativo. Em outras palavras, o enrijecimento arterial detectado através do aumento da VOPcf é um integrador de todos os danos causados à parede arterial. Além disso, a rigidez aórtica, como marcador de dano da parede arterial ou arteriosclerose, integra tanto o efeito quanto a suscetibilidade a esses fatores de risco.^{7,27}

A VOPcf não mede apenas o dano arterial atual (um produto da idade, fatores de risco e suscetibilidade intrínseca a eles), mas também sua regressão (quando uma ação terapêutica é iniciada) ou progressão (quando a exposição continua ou as ações terapêuticas falham).^{7,23,27}

Estudos transversais e longitudinais recentes ampliaram a lista dos determinantes epidemiológicos da rigidez arterial. A maioria desses determinantes pertence aos fatores de risco clássicos, não modificáveis, como: etnia, sexo, idade cronológica, histórico familiar e histórico pessoal ou modificáveis, como pressão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia e tabagismo.^{7,28,29} Como a rigidez arterial e pressão arterial elevada estão interconectadas, é difícil separar essas entidades como causa ou consequência do EVA.^{7,26}

O estabelecimento de um fenótipo vascular extremo

(EVA ou SUPERNOVA) é, portanto, o produto da interação entre (1) as mudanças estruturais na parede arterial que geralmente estão associadas à idade e (2) os mecanismos que aceleram ou desaceleram esse processo, respectivamente. Apesar desses mecanismos, a PA elevada não é uma condição exclusiva para o EVA. Por exemplo, o EVA pode ser causado por inflamação crônica de baixo grau devido à doença inflamatória intestinal, em pacientes que apresentam alta VOP apesar da pressão arterial normal.⁷

Estudos adicionais revelaram o papel da hiperglicemia, síndrome metabólica, resistência insulínica, obesidade, gordura abdominal, doença renal crônica, alta ingestão de sal, inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo, dieta inadequada, consumo de álcool, privação social, estresse emocional, sedentarismo e numerosos fatores genéticos como determinantes dos padrões de envelhecimento arterial precoce.^{7,26,27,30}

Assim, a idade vascular pode ser maior que a idade cronológica, devido aos fatores de risco cardiovasculares.^{7,24,26,27,30}

Em 2010, em revisão sistemática que incluiu 11.902 participantes, foram publicados os valores de referência para avaliação de rigidez arterial em população europeia, de acordo com a idade e a classificação de pressão arterial. Porém, devido a limitações do estudo, os valores de referência para rigidez arterial ainda não forneceram todas as respostas, mas poderiam ser utilizados como uma base sólida para futuras pesquisas e foram um passo importante na direção da padronização da VOPcf.²⁹

A relação entre a VOPcf e a idade não é linear, mas sim quadrática (ou seja, ocorre aumento acelerado), enquanto sua relação com a pressão arterial (PA) é linear. Assim, é difícil propor uma definição única de EVA. Tentativas que não levaram a idade ou PA em consideração foram simplistas. Ter um valor de VOPcf <10 m / s pode corresponder a EVA em indivíduos jovens, enquanto em pessoas mais velhas pode corresponder a SUPERNOVA.^{7,26-28,30}

A expressão “envelhecimento vascular médio” pode ser usada para qualificar o campo mediano entre os 2 extremos da distribuição da VOPcf, mas ainda não foram definidos limites superior e inferior desse campo mediano, acima dos quais alguns indivíduos têm EVA e abaixo do qual outros têm HVA, respectivamente. Atualmente, é preferível considerar as zonas cinzentas para os limites entre EVA e HVA ao longo da distribuição da VOPcf em populações para uma determinada idade.⁷ (Figuras 1 e 2)

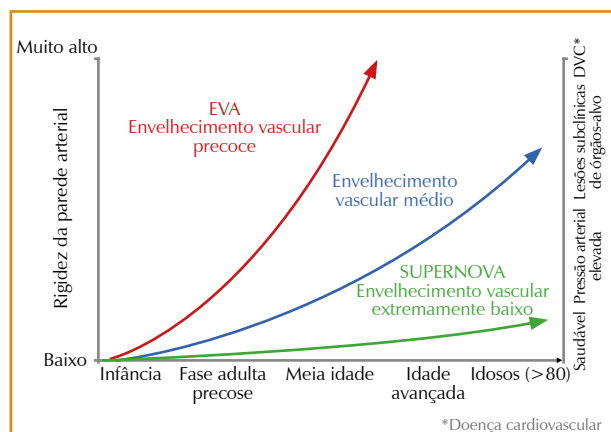


Figura 1. Conceitos envelhecimento vascular.⁷

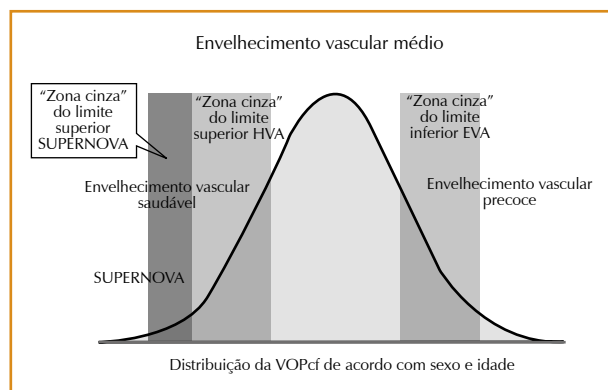


Figura 2. Distribuição da VOPcf.⁷

MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ ARTERIAL

Antigamente, a avaliação da hemodinâmica central exigia métodos invasivos e procedimentos com um grau alto de complicação, utilizando cateteres intra-arteriais de pressão e dificultando bastante a realização na rotina.^{16,31}

Os dispositivos para avaliar a pressão central de forma não invasiva tornaram-se disponíveis no final do século XIX. Os avanços científicos e tecnológicos foram cruciais para permitir que tais dispositivos se tornassem possíveis na prática clínica.^{16,31,32}

A rigidez arterial pode ser determinada por três metodologias principais: (1) medindo o atraso de tempo entre dois locais arteriais e estimando a velocidade da onda de pulso a partir da distância entre os locais dividida pelo atraso de tempo; (2) medindo a distensão da artéria e relacioná-la com a pressão pulsátil local; e (3) estimando a rigidez arterial a partir das medidas de pressão do manguito através de modelos de circulação.^{7,16,31,32}

Atualmente, cinco métodos de avaliação da pressão central são os mais utilizados: dispositivos de tonometria - Sphygmocor®, HEM-9000AI®, Bpro® e APULSE CASP® e os dispositivos oscilométricos com softwares exclusivos - Mobil-O-Graph®.^{16,31,32}

CENÁRIO ATUAL DA RIGIDEZ ARTERIAL NA PRÁTICA CLÍNICA

O uso da VOP como biomarcador pode medir o risco geral dos pacientes, identificar danos aos órgãos e facilitar a tomada de decisões clínicas.¹ No entanto, e apesar da disseminação da medição da VOP por dispositivos não invasivos, sua implementação na prática clínica é sub ótima e restrita a centros terciários. Existe uma lacuna entre o potencial benefício clínico da avaliação da rigidez arterial e a prática de subutilização no mundo real. Isso pode ser atribuído à falta de regulamentação e reembolso das autoridades de saúde e ao custo dos dispositivos utilizados.³³

REFERÊNCIAS

- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.

A fim de reduzir esta lacuna de subutilização da medida da VOP, em 2019, Vlachopoulos e colaboradores validaram o escore de SAGE, em uma população de hipertensos.³³ O escore de SAGE é um escore clínico simples que prediz altos valores de VOP com base em variáveis clínicas amplamente disponíveis pode identificar pacientes que devem ter a VOP preferencialmente medida e, portanto, encaminhada para centros terciários ou equipados especificamente, facilitando a disseminação mais ampla do conceito de rigidez aórtica entre os médicos.³³

Embora haja casos em que alguém possa assumir corretamente que a VOP é alta ou baixa com base no acúmulo de fatores de risco, isso nem sempre pode ser o caso. Além disso, a medição da VOP poderia reclassificar pacientes em outra categoria de risco. O escore SAGE pode ser usado para prever com precisão os níveis elevados de VOP e priorizar sua medição em pacientes hipertensos específicos.³³

No contexto nacional, está sendo concluído estudo que avaliará a aplicabilidade do escore de SAGE na população brasileira. Seu uso resultará em maior reconhecimento do papel da rigidez aórtica e auxiliará os médicos na sua implementação na prática clínica.

CONCLUSÃO

A população está envelhecendo rapidamente em todo o mundo, o que levará a uma sobrecarga social e econômica de doenças crônicas associadas à idade, incluindo doenças cardiovasculares.^{1,2} O rastreamento e a gestão de grupos de risco moderado e elevado para eventos cardiovasculares são importantes para reduzir a mortalidade, a morbidade, e o fardo socioeconômico associada com doenças cardiovasculares (DCV).^{8,9,11}

Eventos cardiovasculares futuros têm sido tradicionalmente previsto usando escores que combina fatores de risco para aterosclerose convencionais.^{1,5} De fato, os valores da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf), como marcador padrão-ouro da rigidez arterial, podem modificar a previsão de risco cardiovascular, especialmente em indivíduos mais jovens com risco intermediário.¹⁻¹²

Assim, a análise do dano vascular baseada apenas nos fatores de risco cardiovasculares clássicos pode falhar na identificação de pessoas excessivamente sensíveis (EVA) ou protegidas contra fatores de risco (HVA), enquanto a VOP representa o dano cumulativo de todos os fatores de risco cardiovascular na parede arterial e portanto, maior especificidade.⁷

CONFLITO DE INTERESSES

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

- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-2959.
- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
- Biomarkers definitions working group et al. Biomarkers and surrogate

- endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
6. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension.* 2019 Aug;74(2):218-228.
 7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236-41.
 8. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002;39(1):10-5.
 9. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121(4):505-11.
 10. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27.
 11. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 25;63(7):636-646.
 12. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res.* 2015;116(6):1007-21.
 13. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchell GF. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA.* 2012;308(9):875-81.
 14. Koivisto T, Lyytikäinen LP, Aatola H, et al. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults. *Hypertension.* 2018;71(3):451-6.
 15. Brandao AA, Amodeo C, Alcantara C, et al. I. *Luso-Brazilian Positioning on Central Arterial Pressure.* *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(2): 100-8.
 16. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(14):1377-83.
 17. BottoFernando F, Obregon S, Rubinstein F, et al. Frequency of early vascular aging and associated risk factors among an adult population in latin america: the OPTIMO Study. *J Hum Hypertens.* 2018;32(3):219-27.
 18. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J.* 2010;31(7):883-91.
 19. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006;113(5):657-63.
 20. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Sep;109(3):253-258.
 21. Brunner-La Rocca HP. Towards applicability of measures of arterial stiffness in clinical routine. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2320-2.
 22. Nowak KL, Rossmann MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension.* 2018;71(3):389-402.
 23. Thijssen DH, Carter SE, Green DJ. Arterial structure and function in vascular ageing: are you as old as your arteries? *J Physiol.* 2016 Apr 15;594(8):2275-84.
 24. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1237-63.
 25. Safar ME, Asmar R, Benetos A, et al.; French Study Group on Arterial Stiffness. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension.* 2018;72(4):796-805.
 26. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev.* 2017;13(1):8-15.
 27. Harper S. Economic and social implications of aging societies. *Science.* 2014;346(6209):587-591.
 28. Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clin Chem.* 2019;65(1):108-18.
 29. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2338-50.
 30. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens.* 2008;26(6):1049-57.
 31. McEnery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 2014;35(26):1719-25.
 32. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.
 33. Xaplanteris P, Vlachopoulos C, Protogerou AD, et al. A clinical score for prediction of elevated aortic stiffness: derivation and validation in 3943 hypertensive patients. *Journal of Hypertension.* 2019;37(2):339-46.

HIPERTENSÃO ARTERIAL: ADESÃO AO TRATAMENTO

ARTERIAL HYPERTENSION: TREATMENT ADHERENCE

Antônio Carlos de Souza Spinelli^{1,2}

RESUMO

A hipertensão arterial, patologia que atinge 32,5% dos brasileiros adultos e mais que 60% da população de idosos, tem contribuição direta ou indiretamente em 50% das mortes por doenças cardiovasculares. Na atualidade existe a disponibilidade de vários medicamentos anti-hipertensivos que são bem tolerados, apresentando comprovado nível de potência e motivo de estudos e meta-análises que mostram importante ação na redução do risco de eventos cardiovasculares. Não obstante esses conhecimentos apenas 59% recebem tratamento regular e só aproximadamente 31% a 34% desses se encontram com a pressão arterial nas metas de controle recomendadas nas diretrizes. A falta de controle pressórico na maioria dos casos está correlacionada a uma reduzida adesão ao tratamento farmacológico e menor ainda ao não farmacológico. A adesão ao tratamento definida como o grau de cumprimento das medidas terapêuticas indicadas para manter o controle da pressão arterial, deve sempre contemplar a vontade participativa do cada indivíduo. Os fatores implicados na adesão ao tratamento apresentam inúmeras variáveis associadas à característica da doença, relação médico-paciente, esquemas terapêuticos complexos, efeitos indesejáveis dos medicamentos e aspectos socioeconômicos, assim, diversas estratégias podem resultar em aumento da adesão ao tratamento. Além das medidas tradicionais, podem elevar a adesão uma postura mais humana e atenciosa por parte do médico, a identificação das características da população assistida, a individualização das recomendações a cada paciente e, se possível, adotar um acompanhamento com uma equipe multidisciplinar.

Descritores: Hipertensão Arterial; Adesão ao tratamento; Estratégias para a Adesão.

ABSTRACT

Arterial hypertension, a condition that affects 32.5% of adult Brazilians and more than 60% of the elderly population, directly or indirectly contributing to 50% of deaths from cardiovascular diseases. Currently, there are several anti-hypertensive drugs available that are well tolerated, with a proven level of potency and reason for studies and meta-analyzes that show an important action in reducing the risk of cardiovascular events. Despite this knowledge, only 59% receive regular treatment and only approximately 31% to 34% of them have blood pressure in the control goals recommended in the guidelines. The lack of pressure control in most cases is correlated with reduced adherence to pharmacological treatment and even less to non-pharmacological treatment. Adherence to treatment, defined as the degree of compliance with the therapeutic measures indicated to maintain blood pressure control, must always contemplate the participatory will of each individual. The factors involved in adherence to treatment have numerous variables associated with the characteristic of the disease, doctor-patient relationship, complex therapeutic regimens, undesirable effects of medications and socioeconomic aspects, thus, several strategies can result to increase adherence to treatment. In addition to traditional measures, a more humane and caring attitude from the doctor can increase adherence, identification of the characteristics of the assisted population, individualization of recommendations to each patient and, if possible, adopting a follow-up with a multidisciplinary team can increase compliance.

Keywords: Hypertension; Treatment Adherence; Strategies.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A hipertensão arterial (HAS) é uma patologia que atinge 32,5% dos brasileiros adultos, com uma prevalência maior que 60% da população de idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doenças cardiovasculares.¹ Representa uma patologia que afeta cerca de 1,2 bilhão de

pessoas no mundo.² e aproximadamente 40 milhões no Brasil.¹

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão é reduzir a incidência de eventos cardiovasculares; para esse fim dispomos na atualidade fármacos anti-hipertensivos que além de bem tolerados, apresentam potencia comprovada isoladamente ou em combinações. Estudos e meta-análises

1. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

2. Cardiocentro, Natal, RN, Brasil.

apontam que o uso desses fármacos leva a uma redução do risco de eventos cardiovasculares resultando em atenuação na morbidade e mortalidade cardiovascular,³ não obstante o que se observa na população de pacientes hipertensos é que apenas 59% recebe tratamento regular e só aproximadamente 31% a 34% desses, apresentam pressão arterial nas metas de controle recomendadas nas diretrizes.^{4,5}

A falta de controle pressórico na maioria dos casos está correlacionada a uma reduzida adesão ao tratamento, e ações mais efetivas sobre os fatores causais da não adesão são fundamentais para prevenir a mortalidade cardiovascular e uma série de eventos adversos, como hospitalizações, procedimentos de revascularização,⁶ hemodiálise, e o alto custo associado.⁷

Quando nos debruçamos sobre o tratamento não farmacológico encontramos taxas de adesão ainda mais decepcionantes, descortinando uma área importante com possibilidade de ganhos na prevenção das doenças cardiovasculares. Para isso medidas vigorosas precisam ser adotadas pelos profissionais no atendimento aos pacientes, visando elevar a adesão.

CONCEITO DE ADESÃO

Publicações especializadas no estudo dos fatores determinantes da adesão estabeleceram um conceito de adesão ao tratamento como o grau de cumprimento das medidas terapêuticas indicadas, sejam elas medicamentosas ou não, com o objetivo de manter a pressão arterial nas metas de controle estabelecidas pelas diretrizes, ressaltando-se que devem sempre reconhecer e contemplar a vontade do indivíduo em participar e colaborar com seu tratamento.⁸ É uma situação onde o comportamento do paciente coincide com a recomendação médica ou aconselhamento de um profissional da saúde, seguindo a prescrição medicamentosa, orientações sobre dieta, mudanças de hábitos de vida e comparecimento às consultas agendadas.

FATORES IMPLICADOS NA ADESÃO AO TRATAMENTO

Não existe um teste padrão para aferir a adesão ao tratamento, na prática realizamos a observação do comportamento dos pacientes objetivando estimar nível de colaboração participativa. São aceitos como indicadores de adesão:

1. Condição clínica do avaliado: Níveis tensionais controlados, redução na frequência de internações ou dos atendimentos em pronto-socorro.
2. Diretos: Análise de exames complementares, entre eles os que proporcionam medidas da pressão arterial fora do ambiente de consultório (MAPA e MRPA) e exames que identificam dano a órgãos alvo (determinação da albuminúria, ecocardiograma e a avaliação dos parâmetros centrais).
3. Indiretos: Contagem de comprimidos, número de receitas dispensadas.
4. Subjetivos: Relatos do paciente, familiares ou cuidadores.
5. Utilização dos serviços de saúde: Comparecimentos às consultas e avaliações apazadas.

Os estudos dos fatores implicados na adesão ao tratamento da hipertensão arterial apontam a influência de inúmeras variáveis que estão ligadas a: característica da evolução da doença, relação médico-paciente, esquemas terapêuticos complexos, efeitos indesejáveis dos medicamentos e aspectos

socioeconômicos.⁹ Um estudo realizado no Brasil demonstrou que pacientes que permaneciam comparecendo às avaliações de controle, após um período de 12 meses de evolução, tinham uma taxa de abandono da terapêutica decrescente e quanto maior o tempo de seguimento dos pacientes, o incremento na taxa de abandono do tratamento era cada vez menor.¹⁰ A manutenção de um seguimento de longo prazo, com uma rotina periódica de consultas e revisões clínicas, se apresenta como um fator positivo para a adesão às recomendações médicas.

A observação de forma recorrente dos fatores acima relacionados culminou numa publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS), caracterizando a adesão como um fenômeno multidimensional onde encontramos a interação de cinco fatores, que foram denominados de “dimensões”, ficando evidente que os fatores relacionados ao paciente representam apenas um destes determinantes (Figura 1); assim cai por terra o equivocado conceito que os pacientes são os únicos responsáveis pelo seu tratamento.¹¹

FATORES DE ADESÃO RELACIONADOS À DOENÇA

Um percentual significativo dos pacientes hipertensos, assim como ocorre em todos portadores de doenças de evolução crônica, não apresenta uma adequada percepção de doença em relação ao seu estado de saúde.¹² A hipertensão arterial é uma patologia que predominantemente cursa assintomática e muitas vezes o aparecimento de sintomas ocorre após o início de utilização da medicação anti-hipertensiva.¹³ Os pacientes que conseguem perceber na elevação da pressão arterial um fator determinante para o aumento do risco de desenvolver doenças cardiovasculares, adotam um perfil mais aderente ao tratamento. A má adesão ocorre entre aqueles que não alcançam essa compreensão.

FATORES DE ADESÃO RELACIONADOS AO MÉDICO

Questionários aplicados para aferir a adesão ao tratamento medicamentoso da hipertensão arterial revelaram que um número elevado de respondedores costuma ter uma menor

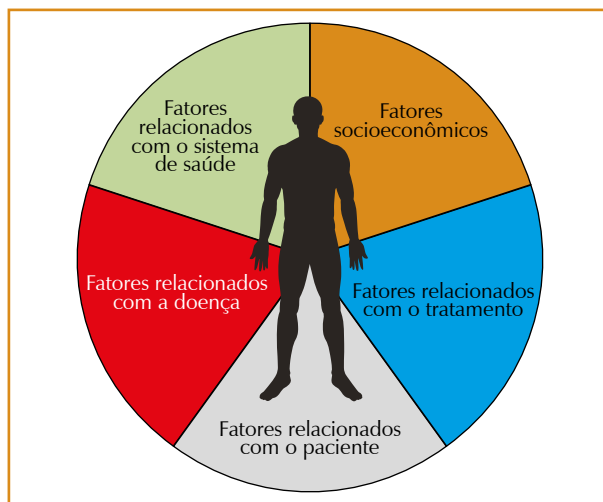


Figura 1. As cinco dimensões da adesão (OMS).

atenção às recomendações proferidas por médicos jovens, generalistas e do sexo masculino. A análise destes questionários também permitiu identificar os principais fatores que frequentemente levam a uma inadequada sintonia médico/paciente resultando num obstáculo à adesão.¹⁴ São situações muito corriqueiras na prática clínica, e as citações mais frequentes foram:

- Elevado tempo de espera para o atendimento.
- Relação médico-paciente precária nas consultas.
- Linguagem inadequada para o entendimento da doença e orientações.
- Excesso de informações em um tempo curto de consulta.
- Utilização de orientação verbal e muito rápida.

Imprescindível se faz para uma melhor adesão às recomendações médicas a existência de uma relação saudável e com evidente empatia durante as consultas; não basta ao profissional ser tecnicamente competente, ele precisa ter um pouco de humanidade para oferecer apoio e dedicação aos seus pacientes.

FATORES DE ADESÃO RELACIONADOS AO PACIENTE

As observações do acompanhamento de pacientes hipertensos ao longo do tempo permitiram traçar um perfil para aqueles que mostravam maior aderência às recomendações.¹⁵ Os itens mais frequentes que compõe o perfil do paciente aderente são:

1. Idade mais avançada.
2. Etnia branca.
3. Maior escolaridade.
4. Acesso a meios de comunicação.
5. Não tabagistas.
6. HAS em estágios avançados.
7. Em uso de medicamentos na primeira consulta.
8. Não obesos.
9. Referenciados por clínicos ou outros profissionais.

FATORES DE ADESÃO RELACIONADOS AO MEDICAMENTO

Muitas ações foram adotadas ao logo do tempo para elevar a taxa de adesão ao tratamento medicamentoso, entre elas, esforços para minimizar os efeitos adversos das drogas, propostas para simplificação dos regimes terapêuticos, adoção de intervenções para melhorar a motivação dos pacientes e abordagens com foco na educação do paciente. Todos esses itens foram demonstrados na revisão do Cochrane Collaboration, chegando à conclusão de que as intervenções mais eficazes são combinações de estratégias individuais.¹⁶

Muitos estudos clínicos demonstraram que a média da aderência aos medicamentos anti-hipertensivos era significativamente maior nos pacientes que os tomavam em dose única diária, em comparação com os que tomavam mais do que uma dose por dia.¹⁷ Este é o aspecto de maior relevância na adesão do paciente ao tratamento medicamentoso, de forma que a adesão reduz drasticamente quando a administração é realizada em duas, três ou mais doses ao dia (Figura 2). Relatos de estudos observacionais revelam que para regimes terapêuticos com uma única tomada diária a taxa de adesão

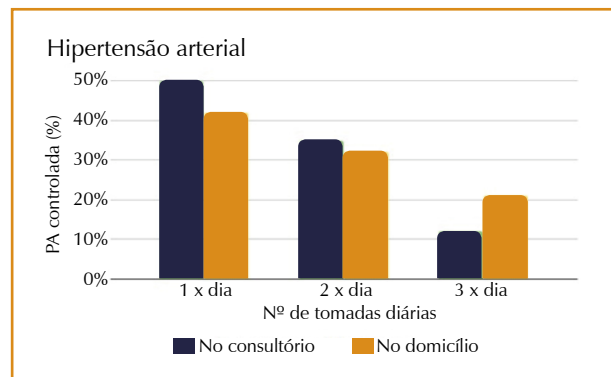


Figura 2. Redução no controle da pressão arterial (PA) com aumento no número de tomadas (Estudo SHEP).

fica em torno de 79% e que ocorre uma redução progressiva para 69%, 65% e 51% nos regimes com duas, três ou até quatro doses diárias respectivamente.¹⁸

ESTRATÉGIAS PARA ELEVAR A ADESÃO

Adesão ao tratamento farmacológico

Muitas das estratégias testadas em pacientes hipertensos foram compiladas numa meta-análise que resultou numa publicação com 38 estudos que avaliaram 58 intervenções diferentes em mais de 15.000 pacientes.¹⁸ As evidências apresentadas nesta publicação indicaram as principais medidas que impactam no aumento da adesão ao tratamento medicamentoso, tendo como destaques:

Simplificar o tratamento, evitando a utilização de fármacos que necessitam de várias tomadas ao dia.

Utilizar medidas educativas, informando o caráter incurável da hipertensão primária e os resultados esperados com o tratamento.

Observar as circunstâncias sociais, acesso ao sistema de saúde e condição para aquisição dos medicamentos.

Optar por prescrição de fármacos com menor probabilidade de efeitos indesejáveis

Adesão ao tratamento não farmacológico

A adesão às medidas do tratamento não farmacológico depende em grande parte da disposição do indivíduo em concordar com mudança em hábitos e condições pessoais que carregam consigo há muitos anos e por isso mesmo são parâmetros onde existe uma grande resistência às interferências. Obter adesão neste campo trata-se de uma missão que requer uma dedicação persistente do médico, sendo recomendável que as metas planejadas sejam negociadas com cada paciente, pois modificações pessoais indicadas de forma consensual possibilitam uma maior chance de resultado positivo na adesão.

Mesmo sendo uma atuação que demanda tempo e energia, o médico não pode se omitir desta atividade pelo importante ganho que existe na redução tensional e na morbimortalidade cardiovascular. O médico tem a obrigatoriedade de abordar durante as consultas aspectos relacionados à adequação do estilo de vida, hábitos e alimentação inadequados, pois existem publicações que revelam que muitas vezes esses assuntos não são ventilados nos atendimentos médicos (Figura 3).²⁰

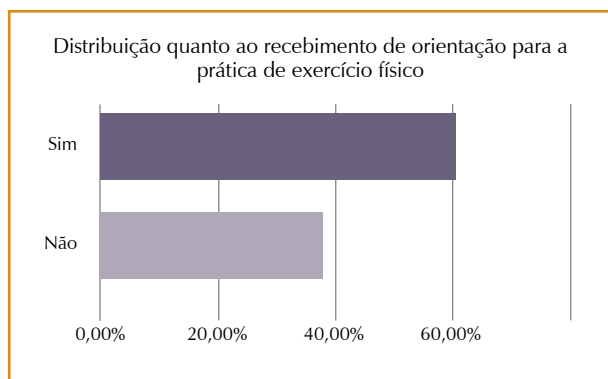


Figura 3. Percentual de pacientes que receberam orientação para atividades físicas (EFDeportes).

Se o tempo reservado para cada consulta médica é muito curto ou as estratégias aplicadas isoladamente não alcançam o resultado esperado para a adesão às medidas não farmacológicas, existe a alternativa de lançar mão das atividades de uma equipe multidisciplinar, contemplando se possível, a participação de enfermeira, psicóloga, nutricionista, assistente social e farmacêutico. Uma equipe assim garantirá um maior sucesso das estratégias adotadas, pois permite ações de intervenção na pós-consulta, avaliação de barreiras socioeconômicas, orientação do uso correto dos medicamentos, adequado condicionamento dos fármacos e informações sobre higiene alimentar, medidas que no conjunto podem elevar em até 18,5% a adesão ao tratamento.²¹

Outras estratégias para elevar a adesão

O rápido desenvolvimento das tecnologias da informação e comunicação fez crescer nesses últimos tempos seu emprego nos serviços de saúde com o objetivo de melhorar os resultados clínicos. A utilização dessas estratégias, indiscutivelmente, permite o aumento na taxa de adesão ao tratamento da HAS com inúmeros potenciais. Dentre as possibilidades, a mensuração eletrônica de doses é um importante recurso desta tecnologia.²² A adoção desta técnica permite uma monitorização da adesão que pode levar a uma redução ou mesmo a normalização dos níveis de PA em pacientes hipertensos resistentes ao tratamento,²³ como comprovam resultados de

estudos e ensaios clínicos recentes.²⁴ Alguns estudos clínicos lançam mão de embalagens inteligentes, empregadas no controle da adesão para medicamentos especiais. A tecnologia utilizada é um sistema conectado ao frasco de medicamentos onde um sensor detecta quando o frasco foi aberto, inferindo-se que a medicação foi tomada e os dados sobre frequência de uso são compartilhados com o médico assistente.²⁵

Outro aspecto favorável é a utilização das tecnologias para facilitar a comunicação entre os profissionais e os pacientes, com serviços de endereço eletrônico, reposição da medicação, apoio farmacêutico clínico e ainda cursos interativos.²⁶ Os programas com adoção de controle utilizando o emprego de mensagens por telefone, e-mail ou outras vias da internet mostram viabilidade e eficácia, notadamente aqueles instituídos para o controle remoto de pessoas com sobrepeso e obesidade. Muitos resultados positivos foram demonstrados numa série de ensaios randomizados, havendo manutenção por longo prazo da perda de peso e da motivação dos participantes desses programas. Essas intervenções auxiliaram uma perda de peso de 4-7 kg em seis meses a um ano, para o grupo que recebia suporte via e-mail, mensagens automatizadas ou salas de bate-papo em comparação com o grupo onde o controle era realizado apenas nas consultas de revisão.²⁷

CONCLUSÃO

A má adesão à terapêutica anti-hipertensiva constitui um importante obstáculo para obter o controle tensional e alcançar as metas pressóricas estabelecidas nas diretrizes, acarretando insucesso na redução da morbimortalidade cardiovascular. Necessário se faz o emprego constante de estratégias para elevar a taxa de adesão ao tratamento, desde o primeiro contato com o paciente, e manter ao longo do acompanhamento um nível de atenção para a motivação destes, principalmente naqueles com perfil característico para baixa adesão. É mandatório a todos profissionais de saúde procurar identificar as características da sua população assistida, observando todas as variáveis que resultam em não adesão às orientações terapêuticas, procurando reconhecer a real condição socioeconômica das pessoas, buscando individualizar as recomendações de acordo com a perspectiva de cada indivíduo, não perdendo de vista a possibilidade de adotar um acompanhamento realizado por equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

- Scala LCN, Magalhães LBNC, Machado CA. Epidemiologia e prevenção primária da hipertensão arterial. In: Paola AAV, Barbosa MB, Guimarães JL. *Cardiologia*. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Barueri: Manole; 2012. p. 235-8.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
- Turnbull F. Effects of different bloodpressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527-35.
- 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.
- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*. 2003;290(2):199-206.
- Turnbull F. Effects of different bloodpressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527-35.
- Mohan S, Campbell NR. Hypertension management in Canada: good news, but important challenges remain. *CMAJ*. 2008;178(11):1458-60.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521-30.
- Car MR, Pierin AMG, Aquino VLA. Estudos sobre a influência do processo educativo no controle da hipertensão arterial. *Rev Esc Enf USP*. 1991;25:259-69.
- Haynes RB. A critical review of the "determinants" of patient compliance with therapeutic regimens. In: Sackett DL, Haynes RB (eds). *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1976, pp 27-39.
- Giorgi DMA. Estudo sobre algumas variáveis que influenciam a aderência ao tratamento em hipertensão arterial. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1989.

12. Patel RP, Taylor SD. Factors affecting medication adherence in hypertensive patients. *Ann Pharmacother.* 2002;36:40-5
13. Heurtin-Roberts S, Reisin E. The relation of culturaçy influenced lay models of hypertension to adherence with treatment. *Am J Hypertens.* 1992;5:787-92.
14. Haynes RB. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press, 1979.
15. Cramer J. Identifying and improving compliance patterns. In: Cramer JA, Spilker B. Patient compliance in medical practice and clinical trials. New York: Raven Press. 1991:387-392.
16. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD000011
17. Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, . et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a metaanalysis. *Clin Ther.* 2002;24(2):302-16.
18. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23(8):1296– 1310.
19. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? *Arch Intern Med.* 2004;164:722-32.
20. Coelho JESF, Faria FR, Pacheco LF Conhecimento do exercício físico como recurso terapêutico por indivíduos diabéticos tipo 2. *EFDportes.com, Revista Digital.* Buenos Aires: 2010:15- 150.
21. Logan AC, Achber C, Milne B, Campbell WP, Haynes RB. Work-site treatment of hypertension by specially trained nurses. *Lancet.* 1979;2:1175-8.
22. Wetzels GE, Nelemans PJ, Schouten JS, et al. Electronic monitoring of adherence as a tool to improve blood pressure control. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens.* 2007;20(2):119-25
23. Green BB, Ralston JD, Fishman PA, et al. Electronic communications and home blood pressure monitoring (e-BP) study: design, delivery, and evaluation framework. *Contemp Clin Trials.* 2008;29(3):376-95.
24. Adamson SC, Bachman JW. Pilot study of providing online care in a primary care setting. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(8):704-10.
25. Paes AHP, Baker A, Soe-Agnie CJ. Measurement of patient compliance. *Pharm World Sci.* 1988;20(2):73-7.
26. Blanchet KD. Innovative programs in telemedicine: Great Plains Telehealth Resource and Assistance Center. *Telemed J E Health.* 2008;14(9):870-4.
27. Tate DF. A series of studies examining Internet treatment of obesity to inform Internet interventions for substance use and misuse. *Subst Use Misuse.* 2011;46(1):57-65. .

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA NOTURNA E DOENÇA CEREBROVASCULAR SUBCLÍNICA: ESTUDO SOBRE ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES E LESÕES CEREBRAIS

NIGHT-TIME SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND SUBCLINICAL CEREBROVASCULAR DISEASE: THE CARDIOVASCULAR ABNORMALITIES AND BRAIN LESIONS (CABL) STUDY

Nakanishi K, Jin Z, Homma S, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019 Jul 1;20(7):765-771.

Comentador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin¹

RESUMO

Introdução: Embora a pressão arterial (PA) ambulatorial seja um melhor preditor de desfechos cardiovasculares do que a pressão arterial de consultório, sua associação com a doença cerebrovascular subclínica não está esclarecida. Assim, esse estudo investigou a associação dos valores da PA de consultório e ambulatorial com a doença cerebrovascular subclínica em uma coorte populacional predominantemente idosa, sem histórico de acidente vascular cerebral prévio. **Material e Métodos:** 828 participantes foram submetidos à monitorização ambulatorial da PA por 24 horas (MAPA), ecocardiograma, ressonância magnética cerebral no estudo *Cardiac Abnormalities and Brain Lesion* (CABL). PA de vigília, PA durante o sono e de 24 horas, padrão de descenso noturno, elevação matutina (EM) e variabilidade da PA de 24 horas foram avaliados. A doença cerebrovascular subclínica foi definida como infarto cerebral silencioso (ICS) e volume de hiperintensidade da substância branca (VHSB). A associação das medidas da PA com a presença de ICS e o quartil superior do log-VHSB (log-VHSB 4) também foi analisada. **Resultados:** ICSs foram detectados em 111 pacientes (13,4%). Na análise multivariável, apenas a PA sistólica (PAS) noturna esteve significativamente associada ao ICS [odds ratio (OR): 1,15 para cada 10mmHg, $P = 0,042$], independente de fatores de risco cardiovascular e parâmetros ecocardiográficos avaliados. Embora PA na vigília, durante o sono, PA de 24 horas e o padrão não *dipper* tenham sido significativamente associados ao log-VHSB 4, a PAS noturna apresentou a associação mais forte (OR: 1,21 para cada 10 mmHg, $P = 0,003$) e foi o único preditor independente comparado aos outros parâmetros da PA. Medidas da PA de consultório, EM e variabilidade da PA não foram associadas à doença cerebrovascular subclínica nas análises ajustadas. **Conclusões:** A PAS elevada durante o sono apresenta forte associação com a doença cerebrovascular subclínica. O estudo conclui que a PAS noturna avaliada pela MAPA permite identificar indivíduos com maior risco de lesão cerebral hipertensiva.

ANÁLISE CRÍTICA

Esse estudo demonstrou que a PAS noturna foi um preditor mais forte da presença de doença cerebrovascular subclínica em uma amostra predominantemente idosa sem história de acidente vascular cerebral (AVC). A associação entre PAS durante o sono e doença cerebral subclínica ocorreu independente de outros fatores de risco cardiovascular tradicionais e de alterações ecocardiográficas relacionadas à hipertensão.¹

Já se conhece que a PA obtida pela MAPA é melhor preditor de doenças cardiovasculares e de mortalidade do que a PA de consultório.^{2,3} O primeiro relato desse achado

data de 1988, quando O'Brien e colaboradores mostraram que pacientes hipertensos com menor queda noturna da PA cursavam com maior prevalência de AVC e os denominou de "não *dippers*".⁴ Desde então, vários estudos investigaram a associação entre a falta do descenso noturno (DN) e doenças cerebrovasculares. No entanto, os estudos sobre a presença de não *dipper* e risco de AVC tem apresentado resultados conflitantes.⁵⁻⁷

Em um estudo, a razão PAS sono/vigília não foi associada ao AVC em 7.458 indivíduos durante o acompanhamento médio de 9,6 anos.⁵ Outro estudo mostrou que a razão PAS sono/

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), Livre-Docente em Cardiologia pela Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

vigília foi preditor da ocorrência de AVC em uma metanálise de 17.312 hipertensos.⁶ Nosso grupo avaliou a prevalência de DN em 163 indivíduos hipertensos e mostrou que a ausência de DN associou-se de maneira independente às lesões em órgãos-alvo analisadas – AVC e infarto do miocárdio. Embora a PAS no sono tenha sido maior no grupo não *dipper*, ela não se associou aos eventos avaliados.⁷

Entretanto, há evidências crescentes de que o nível médio da PA durante o sono, em vez do padrão noturno de não *dipper*, pode ser o maior preditor do risco de AVC em indivíduos com ou sem hipertensão. Fagard e colaboradores demonstraram que uma diferença de 17,6 mmHg na PAS noturna foi associada a um aumento do risco de AVC em 3.468 hipertensos, enquanto a razão PAS sono/vigília não foi associada a AVC após o ajuste para PAS de 24 horas.⁸

No presente estudo, os infartos cerebrais silenciosos (ICs) e os volumes de hiperintensidade da substância branca (VHSBs), definidos por ressonância magnética cerebral, estão comumente presentes em adultos idosos e são importantes marcadores da doença cerebral de pequenos vasos. Embora os ICs e VHSBs não estejam tipicamente ligados a sintomas evidentes de AVC clínico, eles não são totalmente silenciosos ou benignos, pois geralmente estão associados a sintomas neurológicos sutis e maior risco de AVC, comprometimento cognitivo, demência e morte.⁹⁻¹¹

Vários mecanismos podem explicar a razão da PA noturna elevada se associar à doença cerebrovascular subclínica. Hiperatividade simpática persistente pode refletir melhor o estresse mecânico sobre a parede arterial do que a PA de vigília.¹² Outros fatores podem estar presentes, entre eles, função endotelial prejudicada, ativação plaquetária e resposta

inflamatória aumentada, e maior sensibilidade ao sal.¹³⁻¹⁵ Além disso, distúrbio do sono também pode estar envolvido na associação observada.¹⁶

Os autores também discutem sobre a elevação matutina (EM) da PA, mostrando que apesar de ser considerada um fenômeno fisiológico após o despertar, uma elevação acentuada e rápida pode se associar ao aumento do risco de doença cerebrovascular. Trabalhos têm demonstrado que EM elevada é preditor da incidência de AVC em pacientes hipertensos tratados¹⁷ e nos indivíduos com EM ≥ 55 mmHg comparados àqueles sem EM, houve maior incidência de múltiplos ICs.¹⁸ No presente estudo, a EM não foi significativamente associada à doença cerebral subclínica. Os autores justificam essa discrepância pelas diferentes populações e comorbidades avaliadas, uma vez que os asiáticos parecem ter maior PA matinal comparado com ocidentais.

A variabilidade ambulatorial da PA também foi avaliada no presente estudo e não demonstrou associação independente com doença cerebrovascular subclínica, sugerindo que valores médios elevados da PA, principalmente à noite, podem ser determinantes mais importantes da doença cerebral silenciosa do que flutuações da PA nas 24 h.

Os autores também discutem a importância de acompanhamento mais próximo de indivíduos com PAS noturna elevada, uma vez que ICs e VHSBs carregam um risco aumentado de AVC. Assim, terapia anti-hipertensiva com foco no período noturno para melhor controle da PA durante o sono, controle mais intensivo dos fatores de risco e tratamento para apneia do sono podem ser condutas úteis para reduzir a PAS noturna. A adoção dessas medidas pode exercer efeitos benéficos sobre a doença cerebrovascular subclínica ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

- Nakanishi K, Jin Z, Homma S, et al. Night-time systolic blood pressure and subclinical cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(7):765-71.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731-68.
- Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, Townsend RR, Muntner P. Role of ambulatory and home blood pressure monitoring in clinical practice: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2015;163:691-700.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet*. 1988;2:397.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370:1219-29.
- Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67:693-700.
- Vaz-de-Melo RO, Toledo JC, Loureiro AA, Cipullo JP, Moreno Júnior H, Martin JF. Absence of Nocturnal Dipping is Associated with Stroke and Myocardium Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94:79-85.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55-61.
- Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34:1126-9.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215-22.
- Wright CB, Dong C, Perez EJ, et al. Subclinical cerebrovascular disease increases the risk of incident stroke and mortality: the Northern Manhattan study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004069.
- Dotz C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension*. 1997;30:71-6.
- Maio R, Perticone M, Sciacqua A, et al. Oxidative stress impairs endothelial function in nondipper hypertensive patients. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:85-92.
- Kaya MG, Yarlioglu M, Gunbakmaz O, et al. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. *Atherosclerosis*. 2010;209:278-82.
- Sachdeva A, Weder AB. Nocturnal sodium excretion, blood pressure dipping, and sodium sensitivity. *Hypertension*. 2006;48:527-33.
- Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:1227-33.
- Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F. Morning blood pressure surge, dipping, and risk of ischemic stroke in elderly patients treated for hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27:564-70.
- Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401-6.

HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

RENOVASCULAR HYPERTENSION

Celso Amodeo¹, Flávio Antonio de Oliveira Borelli², Oswaldo Passarelli Jr², Rui Manuel dos Santos Póvoa³

RESUMO

Estenoses da artéria renal (EAS) é um estreitamento ou bloqueio de uma artéria para os rins. Pode causar insuficiência renal e pressão alta. Fumantes e ex-fumantes têm maior risco de contrair RAS. Os homens são afetados com essa condição duas vezes mais que as mulheres. É mais comum nas idades de 50 e 70. Colesterol alto, diabetes, excesso de peso e histórico familiar de doenças cardíacas também são fatores de risco para RAS. A pressão alta é uma causa e resultado do RAS. A causa mais comum de bloqueio da artéria renal é a arteriosclerose (espessamento e endurecimento das paredes da artéria) com acúmulo de colesterol e placa. Isso é semelhante ao que é visto nas artérias coronárias do coração, nas artérias carótidas, no cérebro e nos vasos das pernas. Apresentamos um caso de doença vascular renal em um homem diabético e ex-fumante e é apresentada uma atualização sobre a doença.

Descritores: Hipertensão; Estenoses da artéria renal; Hipertensão Renovascular; Arteriosclerose; Angioplastia; Stents.

ABSTRACT

Renal artery stenoses (RAS) is a narrowing or blockage of an artery to the kidneys. It may cause kidney failure and high blood pressure. Smokers and ex-smokers have a greater risk of getting RAS. Men are affected with this condition twice as often as women. Its most common in the ages of 50 and 70. High cholesterol, diabetes, being overweight, and having a family history of heart disease are also risk factors for RAS. High blood pressure is both a cause and a result of RAS. The most common cause of renal artery blockages is arteriosclerosis (the thickening and hardening of artery walls) with cholesterol and plaque build-up. This is similar to what is seen in the coronary arteries of the heart, the carotid arteries to the brain and the leg vessels. We present a case of renal vascular disease in a diabetic and ex-smoker man and an up to date about the disease is presented.

Keywords: Hypertension; Renal Artery Stenoses; Hypertension, Renovascular; Arterioscleroses; Angioplasty; Stents.

IDENTIFICAÇÃO

R.C.M., 59 anos, sexo masculino, natural de Votantim-SP, procedente de São Paulo-SP, casado, católico, engenheiro aposentado.

QUEIXA PRINCIPAL E DURAÇÃO

Assintomático

HISTÓRIA PREGRESSA DA MOLÉSTIA ATUAL

Paciente previamente assintomático quando há 5 anos apresentou episódio de mal estar, indisposição e fraqueza. Foi diagnosticada hipertensão arterial em unidade básica de saúde e iniciado terapêutica anti-hipertensiva.

Em Julho de 2014 deu entrada em Pronto Atendimento com quadro de dispneia de início súbito associado a sudorese. Diagnosticado edema agudo de pulmão e tratado com sucesso à terapia instituída.

Foi então encaminhado a hospital de referência em cardiologia para elucidação diagnóstica e acompanhamento especializado.

Estava em uso de diurético tiazídico, bloqueador do receptor da angiotensina II e beta bloqueador.

ANTECEDENTES PESSOAIS

Hipertensão arterial, e dislipidemia. Hemorragia digestiva alta por UGD, ex-tabagista; parou de fumar há 9 anos (40 maços/ano), appendicectomia aos 8 anos de idade. Nega álcool, etilismo e doenças cardiovasculares prévias. Em exame admissional foi informado que tinha níveis de glicose no sangue no limite superior da normalidade. Obesidade grau I (IMC – 31,22 kg/m²), CA - 99 cm.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Desconhece hipertensão arterial na família, doença arterial coronária, doença renal e cerebrovascular.

1. Setor de Cardiopatia Hipertensiva – Disciplina de Cardiologia – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

2. Seção de Hipertensão Arterial do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

3. Setor de Cardiopatia Hipertensiva – Disciplina de Cardiopatia Hipertensiva – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

EXAME FÍSICO

- Pressão arterial: 180x120 mmHg (membro superior direito sentado)
- Pressão arterial: 179x115 mmHg (membro superior esquerdo sentado)
- Pressão arterial: 193x123 mmHg (membro superior direito posição supina)
- Pressão arterial: 180x123 mmHg (membro superior direito em posição ortostática)
- Pulso radial: 76 bpm, regular e simétrico
- Frequência respiratória: 14 ipm
- Bom estado geral e nutricional, vigil, orientado no tempo e no espaço, anictérico, acianótico, afebril, descorado +/-IV.
- Pele e fâneros: sem alterações
- Mucosas: hidratadas, descoradas +/-IV
- Gânglios: sem alterações
- Pescoço: estase jugular ausente, tireoide de dimensões e textura preservados, ausência de sopros cervicais.

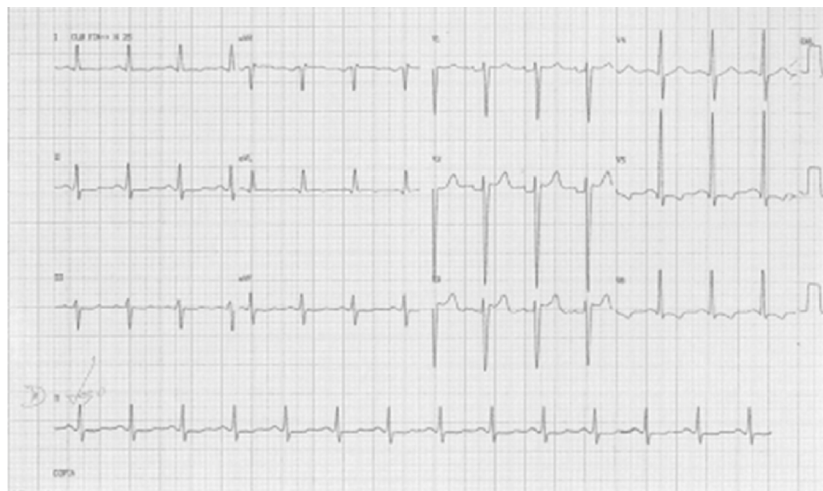
EXAME FÍSICO

Aparelho respiratório: elasticidade e expansibilidade torácicas preservadas, som claro pulmonar a percussão, frêmito tóraco-vocal simétrico e preservado, murmúrio vesicular simétrico sem ruídos adventícios.

Aparelho cardiovascular: pulsos poplíteos e tibiais posteriores amplos, cheios e simétricos, pulso pedioso à esquerda discretamente diminuído, extremidades aquecidas e com perfusão normal. Precordio com *Ictus Cordis* não visível e palpável no quinto espaço intercostal esquerdo na linha axilar anterior, impulsivo +/-IV, abrangendo duas polpas digitais com bulhas rítmicas, normofonéticas em 2 tempos sem sopros.

Abdome: plano, timpânico com espaço de Traube livre, flácido à palpação, sem visceromegalias, ruídos hidroaéreos presentes.

Extremidades: sem edemas ou empastamentos.



ECG: Ritmo sinusal, com eixo cardíaco desviado para esquerda e sinais de SVE pelo índice de Sokolow-Lyon.



CONDUTA

Foi confirmado diabete tipo 2 (HbA1C de 8,3%) e mantido com terapêutica específica para DM e com a associação de metformina e glicazida.

Estava em uso de três classes de anti-hipertensivos – diurético tiazídico, bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II e um bloqueador do canal de cálcio (usava BB). Foi acrescentado espironolactona 25mg/dia.

EVOLUÇÃO

Retorna ao ambulatório para consulta após 60 dias.

Mantinha-se assintomático com exame clínico inalterado e pressão arterial em MSD de 160 x 110 mmHg.

Na avaliação renal observou-se aumento da creatinina

sérica e presença de + de proteína no exame de urina tipo 1.

Pela história clínica, piora da função renal e hipertensão arterial resistente o paciente foi investigado para hipertensão renovascular, cujos exames demonstraram estenose >60% na artéria renal direita. Foi submetido a angioplastia com colocação de *stent* em artéria renal direita. Após o procedimento que foi realizado com sucesso o paciente recebeu alta hospitalar no quarto dia após intervenção em uso das 4 classes de anti-hipertensivos (tiazídico, BRA II, ACC, espironolactona) além de sinvastatina, metformina, glicazida, AAS e clopidogrel).

Na alta hospitalar mantinha níveis de pressão arterial de 140 x 90 mmHg K – 3,9 mEq/dl, C – 1,5 mg/dl.

Após 20 dias retorna ao ambulatório com pressão arterial de 142 x 90 mmHg recebendo mesma carga de anti-hipertensivos.


	Glicose mg/dl	Hbglíc %	Creatinina mg/dl	Hemoglobina g/dl	Urina I	K meq/dl	Ac úrico	Tg mg/dl	Hdl mg/dl	Ldl mg/dl	Meta nefrina Urinária mcg/24h	Catecol Plasm pg/ml	Aldostero sérica ng/dl	Renina sérica pg/ml
2014	108	8,3	1,4	13,9	NL	4,4	5,8	268	36	128				
2014	86	7,0	1,4	12,5	NL	4,1	6,7	156	40	96				
2014	90	6,5	2,4	11,5	Proteinúria +	4,0	6,5	150	41	90				
2014	90	6,5	2,6	11,8	Proteinúria +	4,2	6,4	148	44	89	56	A-28.49/ N-97.21/ D-52.57	18	21

Angiotomografia (CTA)

- Aquilion® Toshiba Medical Systems.
- 64 fileiras de detectores.
- Tempo de rotação de 500 ms.
- Injetado contraste iodado não iônico de baixa osmolaridade 1,0 a 1.2 ML/KG, a 5 ML/S.
- Cortes com 1,0mm de espessura, sem interposição.
- Reconstruções MIP, curvas e 3D com renderização de volume em estações de trabalho.

Avaliação do grau de estenose:

- > 60% e < 60%



Angiografia Digital das Artérias Renais

- Axiom Artis Siemens

Metologia:

- paciente em decubito dorsal.
- punção da artéria femoral.
- introdutor 5F seguido de fio guia para passagem de cateter pigtail.
- injeção em aorta abdominal seguida por identificação e cateterização seletiva das artérias renais e polares.
- as imagens são adquiridas e armazenadas para posterior análise.

Avaliação do grau de estenose:

- > 60% e < 60%



Análise Vascular Quantitativa das Artérias Renais (QVA)


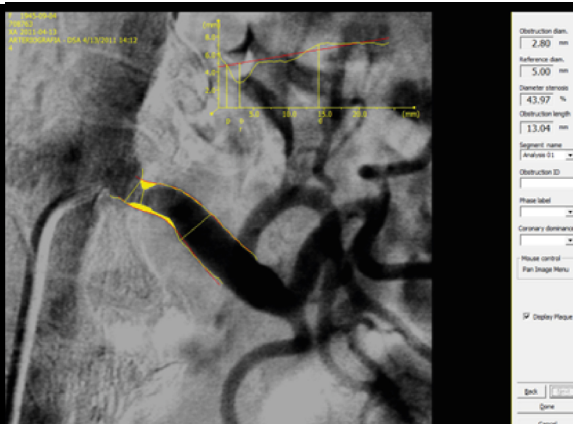
- Axiom Artis Siemens

Metologia:

- Transferência das imagens para uma estação de trabalho.
- Calibração do sistema tendo como referência o diâmetro do cateter.
- Medida dos diâmetros arteriais isentos de aterosclerose (proximal e distal à placa - diâmetro de referência).
- Menor diâmetro existente (diâmetro mínimo da luz).
- Relação entre diâmetro de referência e diâmetro mínimo da luz igual ao grau de estenose.

Avaliação do grau de estenose:

- > 60% e < 60%

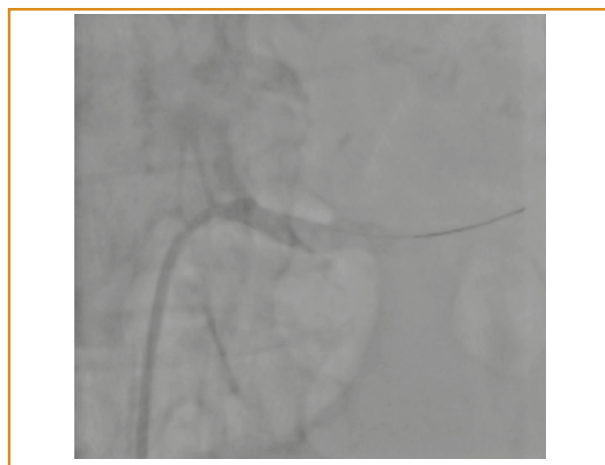
Avaliação de estenose artéria renal pela análise do QVA

Arquivos: Instituto Dante Pazzanes de Cardiologia



Fonte: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Figura 1. Lesão suboclusiva no terço próxima da artéria renal esquerda.



Fonte: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Figura 3. Restituição da luz do vaso.



Fonte: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Figura 2. Balão insuflado para implante do *Stent* cobrindo a lesão existente.



Fonte: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Figura 4. Observa-se a totalidade do vaso bem preenchida com o meio de contraste e as porções finais bem definidas.

DISCUSSÃO

A doença renovascular é uma das causas mais comuns de hipertensão secundária mas, é responsável por < 2% de todos os casos de hipertensão. Estenose ou oclusão de uma artéria renal principal, artéria renal acessória ou qualquer um dos seus ramos pode causar hipertensão pela estimulação da liberação de renina das células justaglomerulares do rim comprometido. Em geral, a magnitude da estenose arterial renal deve ser $\geq 70\%$ e um gradiente pós-estenótico significativo deve estar presente antes que provavelmente a estenose contribua para uma elevação da PA.

De maneira geral, cerca de 80% dos casos são provocados por aterosclerose e 20% por displasia fibromuscular. A aterosclerose é mais comum em homens com > 50 anos de idade, comprometendo principalmente o terço proximal da artéria renal. A displasia fibromuscular é mais comum em pacientes mais jovens (em geral, mulheres) e, normalmente, compromete os dois terços distais da artéria renal principal e os ramos das artérias renais.

Este caso clínico apresentado ilustra uma situação de

estenose de artéria renal contribuindo para o não controle da pressão arterial e produção de quadro clínico de edema agudo de pulmão. Paciente de 59 anos com história de hipertensão arterial há mais de 5 anos que no início controlava com duas classes de medicamentos anti-hipertensivos e que, três anos após o diagnóstico necessitava de mais classes de fármacos sem controle adequado da pressão arterial. Foi então classificado como hipertenso resistente, visto que o mesmo estava sob uso de quatro classes de fármacos em doses adequadas sem controle da pressão arterial. A presença de alteração na creatinina sérica, diabetes e edema agudo de pulmão levantaram a hipótese de hipertensão arterial renovascular.

A Tabela 1 abaixo apresenta as situações onde se deve suspeitar de hipertensão renovascular.

Mesmo após a correção do estreitamento da artéria renal o paciente persistiu com hipertensão arterial necessitando também 4 classes de fármacos. Entretanto os níveis pressóricos, embora ainda elevados estavam mais baixos que antes da dilatação da artéria renal. Isso chama a atenção de tratar-se de um hipertenso primário já com lesão de órgão

Tabela 2. indicadores clínicos de probabilidade de hipertensão renovascular e proposta de investigação.

Probabilidade	Características clínicas
Baixa (0,2%)	Hipertensão limítrofe
	Hipertensão leve/moderada não complicada
	Hipertensão grave ou refratária
	Hipertensão recente abaixo dos 30 ou acima dos 50 anos
Média (5-15%)	Presença de sopros abdominais ou lombares
	Assimetria de pulsos radiais ou carotídeos
	Hipertensos moderados tabagistas ou com aterosclerose em outro local (coronariana ou carotídea)
	Déficit de função renal não definido
	Resposta pressórica exagerada aos iECA
Alta (25%)	Hipertensão grave ou refratária com insuficiência renal progressiva
	Hipertensão acelerada ou maligna
	Aumento da creatinina induzida por iECA
	Assimetria de tamanho ou função renal

alvo (disfunção renal e hipertrofia ventricular esquerda) que apresentava um componente secundário sobre a sua hipertensão arterial primária não se caracterizam como hipertensão renovascular.

Vale ressaltar que a maioria dos casos de hipertensão

arterial com estenose de artéria renal não apresentam hipertensão arterial renovascular. Quando identificamos uma estenose de artéria renal devemos analisar os valores de pressão arterial e a quantidade de medicamentos que o paciente esta tomando. Também se deve monitorizar a função renal e o tamanho ou volume renal direito e esquerdo. Se a pressão arterial fica controlada com as medicações em uso, a função renal esta estável e o volume renal se mantém a decisão terapêutica deve ser o seguimento clínico com avaliações periódicas desses parâmetros clínico-laboratoriais. Entretanto, se a pressão arterial se torna de difícil controle, ou a função renal piora ou o volume renal diminui, deve-se suspeitar de um componente renovascular na etiologia da hipertensão do paciente.

No caso deste paciente a dificuldade em se controlar a pressão arterial (hipertensão resistente) e a presença de edema agudo de pulmão sem causa aparente nos levaram à conduta de encaminhamento para estudo das artérias renais. Uma vez diagnosticado o estreitamento importante da artéria renal na vigência dessa clínica apresentada o paciente foi submetido à dilatação da artéria renal.

Mesmo após a dilatação o paciente evoluiu com valores de pressão arterial elevadas em menor nível, caracterizando a hipertensão arterial primária como uma possibilidade e o mesmo foi mantido em esquema terapêutico das diversas comorbidades apresentadas como descrito na apresentação deste caso clínico.

LEITURA RECOMENDADA

- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on Experimental Hypertension: I. The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia. *J Exp Med.* 1934; 59(3):347-79.
- Pickering TG. Diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. Indications for therapy. *Circulation.* 1991;83(2 Suppl):1147-54.
- Textor SC. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int.* 1998; 53(3):799-811.
- Lim ST, Rosenfield K. Renal Artery Stent Placement: Indications and Results. *Curr Interv Cardiol Rep.* 2000;2(2):130-9.
- Gross CM, Kramer J, Weingartner O, et al. Determination of renal arterial stenosis severity: comparison of pressure gradient and vessel diameter. *Radiology.* 2001;220(3):751-6.
- Zierler RE. Screening for renal artery stenosis: is it justified? *Mayo Clin Proc.* 2002; 77:307-8.
- Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2003;114:44-50.
- Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al; ASTRAL Investigators. Revascularization vs. medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953-62.
- Borelli FAO, Pinto IMF, Amodeo C, et al. Avaliação da Sensibilidade e Especificidade dos Exames Não Invasivos no Diagnóstico da Estenose de Artéria Renal. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(5):423-33.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370:13-22.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370(1):13-22.
- 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(3Supl.3):1-83.
- de Leeuw PW, Postma CT, Spiering W, Kroon AA. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: Should we Intervene Earlier? *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(4):35. Matayoshi T, Kamide K, Tanaka R, et al. Factors Associated with Outcomes of Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty in Patients with Renal Artery Stenosis: A Retrospective Analysis of 50 Consecutive Cases. *Int J Hypertens.* 2018 Jan 4;2018:1952685. doi: 10.1155/2018/1952685.
- Sardar P, Giri J, Jaff MR, et al. Strength of Evidence Underlying the American Heart Association/American College of Cardiology Guidelines on Endovascular and Surgical Treatment of Peripheral Vascular Disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019 Jan;12(1):e007244. .
- Courand et al. Renal Artery Stenosis in Resistant Hypertension. <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13393>.

ESPIRONOLACTONA OU CLONIDINA COMO QUARTO FÁRMACO NA HIPERTENSÃO RESISTENTE?

SPIRONOLACTONE OR CLONIDINE AS THE FOURTH DRUG TO TREAT RESISTANT HYPERTENSION?

Daniel S.S. Mello¹, Julia S. Gomes¹, Audes D. M. Feitosa^{2,3}, José R. Matos-Souza¹, Wilson Nadruz¹

RESUMO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida como a ausência de controle pressórico nas medidas de pressão arterial (PA) de consultório a despeito do uso de três ou mais anti-hipertensivos em doses adequadas, incluindo-se preferencialmente um diurético, ou o controle pressórico atingido às custas do uso de quatro ou mais medicamentos. O uso de espironolactona, um antagonista dos receptores de aldosterona, como quarto fármaco no tratamento da HAR é indicado pelas principais diretrizes sobre o assunto, e tem a sua eficácia comprovada em ensaios clínicos e meta-análises. Um estudo comparou o uso de clonidina, um agonista adrenérgico alfa-2, como quarto fármaco para tratamento da HAR em comparação com a espironolactona. Embora o desfecho primário (taxa de controle da PA no consultório ou na medida ambulatorial da PA) tenha sido similar com as duas medicações, a espironolactona mostrou maior redução na PA de 24h quando comparada à clonidina. Neste contexto, a clonidina pode ser uma alternativa à espironolactona, particularmente em grupos específicos de pacientes que tenham contraindicação ao uso de espironolactona, como os que apresentam hipercalemia ou doença renal crônica pré dialítica.

Descritores: Hipertensão Resistente; Espironolactona; Clonidina.

ABSTRACT

Resistant Hypertension (RH) is defined as the absence of blood pressure (BP) control despite the use of three antihypertensive drugs in adequate doses, or the achievement of BP control with the use of four or more medications. The use of spironolactone, an antagonist of aldosterone receptors, as the fourth medication in the treatment of RH is recommended by current Management of Hypertension Guidelines, and its efficacy has been proved in clinical trials and meta-analysis. One clinical trial compared the use of clonidine, an adrenergic alpha-2 agonist, versus spironolactone as an option as the fourth drug in the treatment of RH. The results showed similar rates of the primary outcome (BP control at the office and at ambulatory monitoring) with both drugs, although spironolactone promoted greater reduction in 24h BP when compared with clonidine. In this context, clonidine can be used as an alternative to spironolactone, particularly among specific groups of patients that have contraindications to the use of spironolactone, such as patients with hyperkalemia or end stage renal disease.

Keywords: Resistant Hypertension; Spironolactone; Clonidine.

HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida como a ausência de controle pressórico nas medidas de pressão arterial (PA) de consultório a despeito do uso de três ou mais anti-hipertensivos em doses adequadas, incluindo-se preferencialmente um diurético, ou o controle pressórico atingido às custas do uso de quatro ou mais medicamentos.¹⁻³

Estudos populacionais estimam a prevalência de HAR em

12% da população hipertensa.² O diagnóstico é feito após a confirmação da adesão medicamentosa correta e a inclusão de um diurético apropriado.¹⁻³ A 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial recomenda a medida ambulatorial da PA (MAPA) ou a medida residencial da PA (MRPA) e a verificação sistemática de adesão para a realização do diagnóstico.⁴

Os fatores causais relacionados à presença de HAR incluem maior sensibilidade ao sódio, aumento de volemia,

1. Departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil.

2. Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), Recife, PE, Brasil.

3. MCor, Memorial São José Hospital – Rede D'Or São Luiz, Recife, PE, Brasil.

Correspondência: Wilson Nadruz Junior, MD, Ph.D. Departamento de Clínica Médica Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas Cidade Universitária "Zeferino Vaz", 13081-970 Campinas, SP, Brasil. wilnj@fcm.unicamp.br

uso de substâncias exógenas levando a aumento da PA e causas secundárias (hiperaldoosteronismo primário, síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS), estenose de artéria renal e doença renal crônica).^{1,3,5}

Os pacientes que apresentam HAR mais frequentemente são afrodescendentes, idosos, sedentários, agregam diagnósticos concomitantes de diabetes *mellitus*, síndrome metabólica, nefropatia crônica e apresentam hipertrofia ventricular esquerda e albuminúria.^{1,3} A MAPA frequentemente mostra o efeito do jaleco branco (30%) e ausência do descenso noturno.⁶

Fisiopatologicamente relaciona-se à HAR a hiperativação simpática e do sistema renina angiotensina aldosterona, proliferação da musculatura lisa vascular, retenção de sódio e maior ativação de fatores pró-inflamatórios.^{1,7}

A HAR está relacionada à maior mortalidade e morbidade. Em um estudo retrospectivo com mais de 200.000 pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS), aqueles com HAR tinham 47% mais chance de desfecho combinado de morte, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou doença renal crônica ao longo de um seguimento de 3,8 anos.⁸ Outro estudo comparou mais de 400.000 com e sem HAR, e mostrou aumento do risco em 32% para doença renal crônica, 24% para infarto do miocárdio, 46% para insuficiência cardíaca e 6% para morte associados à HAR.⁹

BASE DO TRATAMENTO – OS TRÊS PRIMEIROS FÁRMACOS

O tratamento inicial da HAR segue a mesma linha do tratamento inicial da HAS no momento do diagnóstico. As classes preconizadas para uso inicial são os diuréticos tiazídicos ou tipo-tiazídicos (TIAZ), os bloqueadores de canal de cálcio (BCC) e o bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona através dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA).

A escolha de uma dessas três classes para o tratamento inicial foi comprovadamente eficaz no estudo ALLHAT, que randomizou mais de 41.000 pacientes hipertensos com pelo menos um fator de risco adicional de doença cardiovascular para quatro braços: clortalidona (doses de 12,5 a 25mg), lisinopril (doses de 10, 20 e 40 mg), anlodipino (doses de 2,5, 5 ou 10mg) ou doxazosina. O estudo no grupo com doxazosina foi interrompido precocemente devido a um aumento da incidência de insuficiência cardíaca. Os três braços restantes apresentaram resultados equivalentes na redução da PA e do desfecho primário de morte por doença cardiovascular ou infarto agudo do miocárdio não fatal. O grupo que recebeu clortalidona apresentou uma redução de 12,3mmHg na PA sistólica (PAS) e de 8,6mmHg na PA diastólica (PAD). O grupo que recebeu anlodipino apresentou uma redução de 12,5mmHg na PAS e de 9,3mmHg na PAD. Por fim, o grupo que recebeu lisinopril apresentou uma redução de 10,5mmHg na PAS e de 8,7mmHg na PAD. O desfecho primário combinado de morte cardiovascular e infarto agudo do miocárdio não fatal foi semelhante entre os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas na comparação entre anlodipino e clortalidona [Risco Relativo (RR) 0,98; Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,90-1,07; $p = 0,65$] e entre lisinopril e clortalidona (RR 0,99; IC 95% 0,91-1,08; $p = 0,8$).¹⁰

A combinação de drogas entre essas três classes é indicada em pacientes com HAS estágio 2 ou em caso de ausência de controle após o tratamento inicial em monoterapia.⁴ O uso de duas drogas em doses menores também diminui os efeitos colaterais.¹¹ Diversas combinações foram testadas e se mostraram igualmente eficazes. O uso de um BCC dihidropiridínico de longa ação e um IECA, como no estudo ACCOMPLISH (anlodipino e benazepril) é sugerido como estratégia inicial, particularmente em pacientes com alto risco cardiovascular.¹²

A partir do uso de dois medicamentos iniciais, e em vigência de descontrole pressórico, a adição do terceiro leva a melhores controles de PA em 12-24 semanas.¹³ Vários estudos comprovaram a eficácia da combinação de um TIAZ, um BCC e um IECA/BRA.¹³⁻¹⁶ Entre as possibilidades de uso de TIAZ, a clortalidona e a indapamida apresentam superioridade em relação à hidroclorotiazida, uma vez que atingem melhor controle pressórico, possivelmente devido à sua meia-vida mais longa.¹⁷⁻¹⁹

QUARTO FÁRMACO – ESPIRONOLACTONA

A espironolactona é um antagonista dos receptores mineralocorticoides, com efeito diurético e anti-hipertensivo. Seu mecanismo de ação ocorre pela competição com aldosterona pelos sítios de receptores nos túbulos distais, aumentando a excreção de sódio e água e a retenção de potássio e hidrogênio. Seu pico de ação ocorre em 2,6 a 4,3 horas, com meia vida de 13,8 horas e excreção predominantemente renal. A dose usualmente utilizada para efeito anti-hipertensivo é de 12,5 a 50mg.

O uso de espironolactona como quarto fármaco no tratamento da HAR é recomendado pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial,⁴ pelas Diretrizes atuais de HAS das Sociedades Europeias de Hipertensão e Cardiologia²⁰ e da American Heart Association/American College of Cardiology.²¹

A eficácia da espironolactona em reduzir os níveis pressóricos quando utilizada como quarto fármaco (sendo os três primeiros um BCC, um BRA/IECA e um diurético) foi comprovada em diversos estudos, seja contra o placebo²² ou contra outros fármacos.

Entre eles, o estudo PATHWAY-2, um estudo randomizado, duplo cego e com *crossover*, avaliou 285 pacientes com diagnóstico de HAR randomizados para receber espironolactona (25-50mg), bisoprolol (5-10mg), doxazosina (4-8mg) e placebo durante 12 semanas. Conforme o desenho do estudo, os pacientes eram incluídos num esquema de rodízio das medicações, de forma que todos receberam cada uma das drogas por 12 semanas. Ao término do estudo, o desfecho primário de medidas de PA domiciliar foi favorável, com significância estatística, para a espironolactona, com média de diferença de redução de 8,7mmHg em relação ao placebo, 4,48mmHg em relação ao bisoprolol, 4,03mmHg em relação à doxazosina e 4,26mmHg em relação à média de redução com estes dois últimos fármacos. Os resultados foram consistentes ao longo dos grupos com diferentes níveis de renina plasmática, mas com maior margem de superioridade no grupo com maiores níveis de renina. Em 6 dos 285 pacientes que receberam espironolactona, o nível sérico de potássio ultrapassou 6,0 mmol/L pelo menos uma vez. A taxa de efeitos colaterais (ginecomastia, insuficiência renal, hipercalemia) levando a suspensão do tratamento não foi

maior no grupo da espironolactona em comparação às outras drogas e ao placebo.²³

Uma meta análise publicada em 2016 incluiu 5 estudos randomizados e não randomizados (total de 502 pacientes) que comparavam o uso de espironolactona a outros fármacos (doxazosina, bisoprolol, furosemida e outra forma de bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona) como quarta droga no tratamento da HAR. O desfecho primário avaliado foi mudança na PAS medida no consultório ou em monitorização ambulatorial. O desfecho secundário foi mudança em níveis séricos de potássio e ocorrência de hipercalemia. O resultado encontrado foi que a espironolactona apresenta maior redução nos níveis de PAS quando comparado a outros fármacos, com média de 7,4 mmHg (IC 95% 3,2-11,6). Quando a análise foi realizada apenas nos 3 estudos não randomizados, a média da redução foi ainda maior, de 11,9 mmHg (IC 95% 9,3-14,4). A ocorrência de hipercalemia foi maior no grupo tratado com espironolactona (12 casos em 424 pacientes versus nenhum caso em 471 pacientes tratados com outras medicações).²⁴

Esse efeito pode refletir, ao menos parcialmente, o fato de que pacientes com HAR apresentem níveis plasmáticos elevados de aldosterona em comparação a pacientes com PA normal ou hipertensos em uso de uma ou duas medicações.²⁵ No entanto, a espironolactona é eficaz em reduzir a PA também em indivíduos com HAR que apresentem níveis plasmáticos e urinários normais de aldosterona.²⁶

Os principais efeitos colaterais da espironolactona são hipercalemia, insuficiência renal aguda e ginecomastia. Em uma análise de um grupo do estudo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), 1411 pacientes com des controle pressórico a despeito do uso de três medicações anti-hipertensivas foram avaliados após a adição de espironolactona 25mg/dia. Houve redução média de 22/10mmHg na PA após a adição do fármaco, com hipercalemia (potássio > 5,5mEq/L) ocorrendo em 4% dos pacientes e levando a 1% de taxa de suspensão da medicação. Ginecomastia foi registrada em 6% do total dos participantes, levando à descontinuidade do tratamento em 3% (todos homens).²⁷

QUARTO FÁRMACO – CLONIDINA

A clonidina é um fármaco agonista dos receptores adrenérgicos alfa-2, que age através da redução do estímulo simpático do sistema nervoso central, levando à diminuição de resistência vascular periférica, resistência vascular renal, frequência cardíaca e pressão arterial. Como efeito anti-hipertensivo, tem pico de ação de 0,5 a 1,0 hora, meia vida de eliminação de

12-16 horas, metabolização hepática e excreção renal e dose usual de utilização de 0,2 a 0,6 mg/dia.

A clonidina foi introduzida em 1966 como uma alternativa de tratamento para a HAS.²⁸ Sua eficácia no tratamento da HAS foi demonstrada em um estudo publicado no American Journal of Cardiology em 1971, no qual, comparado com o placebo, em doses de 0,3 a 0,6mg ao dia, levou à diminuição de cerca de 15mmHg na PAS e 10mmHg na PAD.²⁹

Outro estudo, publicado em 2017, comparou o uso de clonidina com o uso de captopril para a situação específica de HAS pós-parto, sendo 90 pacientes randomizadas para cada grupo. Houve menos episódios de PA elevada durante a internação (2,1 versus 3,5%), maior porcentagem de redução de PA (14,0% versus 10,8%) e menos pacientes que necessitaram do uso de nitroprussiato de sódio (2,3% versus 13,3%) no grupo que usou clonidina em relação ao grupo que utilizou captopril, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa.³⁰

Usualmente, no entanto, é uma droga reservada para tratamento de HAS refratária, ou associada ao tratamento da HAS quando seus efeitos colaterais (sonolência, sedação, boca seca) são favoráveis no auxílio do tratamento de outra patologia que o paciente apresente, como no caso de síndrome das pernas inquietas, retirada de opioides, *flushes* de menopausa e diarreia associada à neuropatia diabética.³¹⁻³⁴

No entanto, até 2018, não haviam informações suficientes para sua comparação à espironolactona como quarto fármaco no tratamento da HAR.

No estudo Resistant Hypertension Optimal Treatment (ReHOT), publicado em 2018, 187 pacientes com HAR foram randomizados para a adição de espironolactona 12,5-50mg/dia ou clonidina 0,1-0,3mg 12/12h. O desfecho primário foi o controle na PA de consultório (< 140/90mmHg) ou na MAPA (< 130/80mmHg). O desfecho primário foi atingido em 20,5% dos pacientes com espironolactona e 20,8% dos pacientes com clonidina, sendo similar estatisticamente. No entanto, o grupo que recebeu espironolactona atingiu maior queda dos níveis de PAS e PAD em 24h em relação ao grupo que recebeu clonidina – redução em relação aos níveis basais de 11,8 mmHg (IC 95% 8,6 – 15,0) com espironolactona versus 7,3 mmHg (IC 95% 4,1 – 10,6) com clonidina para PAS e 6,3 mmHg (IC 95% 4,5 – 8,2) com espironolactona versus 3,9 mmHg (IC 95% 2,0 – 5,8) com clonidina para PAD (Tabela 1). A incidência de efeitos colaterais foi semelhante nos dois grupos, com a diferença de maior nível de creatinina plasmática no grupo espironolactona (1,12 versus 0,98 mg/dL) e maior relato de sonolência no grupo de clonidina. A aderência não foi diferente entre os grupos.³⁵

Tabela 1. Características farmacológicas da espironolactona e da clonidina e impacto destes fármacos sobre a medida da pressão arterial de 24 horas em pacientes com HAR com base no estudo ReHOT.

Fármaco	Mecanismo de ação	Dose usual (mg)	Pico de ação (horas)	Meia vida (horas)	Metabolização	Excreção	Diminuição da PA sistólica (ReHOT)	Diminuição da PA diastólica (ReHOT)
Espironolactona	Antagonista do receptor mineralocorticoide	12,5-50	2,6-4,3	13,8	Hepática	Renal	11,8 mmHg (IC 95% 8,6 – 15,0)	6,3 mmHg (IC 95% 4,5 – 8,2)
Clonidina	Agonista do receptor adrenérgico alfa-2	0,2-0,6	0,5-1,0	12-16	Hepática	Renal	7,3 mmHg (IC 95% 4,1 – 10,6)	3,9 mmHg (IC 95% 2,0 – 5,8)

CONCLUSÃO

O uso da espironolactona como quarto fármaco no tratamento da HAR é recomendado pelas principais diretrizes de tratamento de HAS, e tem a sua eficácia comprovada em estudos randomizados e meta-análises. A alternativa do uso de clonidina como quarta droga, conforme testado no estudo

ReHOT, apresenta reduções inferiores nos níveis de PA de 24h, mas pode ser uma escolha razoável em pacientes que não toleram antagonistas de receptores de mineralocorticoides, como os que apresentam hipercalemia ou doença renal crônica pré-dialítica antes do início do tratamento.

REFERÊNCIAS

- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
- Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(8):463-8.
- Alessi A, Brandao AA, Coca A et al. First Brazilian Position on Resistant Hypertension; *Arq. Bras Cardiol*. 2012;99(1):576-85.
- Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F et al. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016. 107(3 Suppl 3): 7-13.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive Sleep Apnea The Most Common Secondary Cause of Hypertension Associated With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-7.
- De La Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902.
- de Faria AP, Modolo R, Fontana V, Moreno H. Adipokines: Novel Players in Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2014;16(10):754-9.
- Daugherty SL, David Powers J, Magid DJ, et al. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and non-resistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88(3): 622-32.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-2997.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2007;120(8):713-9.
- 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.
- Chrysant SG, Littlejohn T 3rd, Izzo JL Jr, et al. Triple-Combination therapy with olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in black and non-black study participants with hypertension: the TRINITY randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012 ;12(4):233-43.
- Calhoun DA, Lacourcie Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide. *Hypertension*. 2009;54(1):32-9.
- Düsing R, Waeber B, Destro M, Santos Maia C, Brunel P. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: A review of the evidence. *J Hum Hypertens*. 2017;31(8):501-10.
- Webster R, Salam A, Silva HA De, et al. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(6):566-79.
- Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, Bakris GL. Are Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide Equivalent Blood-Pressure-Lowering Medications? *J Clin Hypertens*. 2005;7(6):354-6.
- Sica DA. Chlorthalidone: Has it always been the best thiazide-type diuretic? *Hypertension*. 2006;47(3):321-2.
- Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH. Meta-Analysis of Dose-Response Characteristics of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone: Effects on Systolic Blood Pressure and Potassium. *Am J Hypertens*. 2010;23:440-6.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:2284-309.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. Clinical Practice Guideline 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-248.
- Vaclavik J, Sedlak R, Jarjovsky J, Kociánová E, Táborský M. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(27):e162.
- Williams B, Macdonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
- Sinnott SJ, Tomlinson LA, Root AA, et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3):228-38.
- Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: Association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159-64.
- Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of Low-Dose Spironolactone in Subjects With Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:925-30.
- Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;49(4):839-45.
- Stähle H. A historical perspective: Development of clonidine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2000;14(2):237-246.
- Hoobler SW, Sagastume E. Clonidine hydrochloride in the treatment of hypertension. *Am J Cardiol*. 1971;28(1):67-73.
- Noronha Neto C C, Maia SSB, Katz L, Coutinho IC, Souza AR, Amorim MM. Clonidine versus Captopril for Severe Postpartum Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168124.
- Wagner ML, Walters S, Coleman RG, Hening A, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. 1996;19(1):52-8.
- Bond WS. Psychiatric indications for clonidine: the neuropharmacologic and clinical basis. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6(2):81-7.
- Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):788-93.
- Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of Diabetic Diarrhea with Clonidine. *Ann Intern Med*. 1985;102(2):197-9.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Resistant Hypertension Optimal Treatment Trial (ReHOT) Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2018; 71(4) :681-90.