

Revista Brasileira de

Hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

Volume 27 - Número 2 - 2020

- POSICIONAMENTO BRASILEIRO SOBRE HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE – 2020
- CONTROLE PRESSÓRICO E INÉRCIA TERAPÊUTICA NO AMBULATÓRIO ESCOLA DA UNIVERSIDADE IGUAÇU
- DISLIPIDEMIA E HIPERTENSÃO ARTERIAL. UMA RELAÇÃO NEFASTA
- HIPERTENSÃO DO AVENTAL BRANCO, EXISTE RISCO CARDIOVASCULAR?
- HIPERTENSÃO MASCARADA: QUAL O VERDADEIRO RISCO CARDIOVASCULAR?
- PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA NOTURNA E DOENÇA CEREBROVASCULAR SUBCLÍNICA: O ESTUDO DE ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES E LESÕES CEREBRAIS

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

Tempo Rei

Falar com alguma assertividade sobre tempo, espaço e perspectivas tem sido o maior desafio nesses últimos meses. Mas, antagonicamente, esse é o assunto que permeia nossas conversas quase que diariamente.

Lives, webinars, calls, reuniões à distância e até naqueles raros momentos de pequenos encontros presenciais, discutimos as mudanças que estão por vir, nossas angústias, nossos aprendizados, nossos desejos em tão curto espaço de tempo vivido, até então, nessa fase pandêmica.

Quando assumimos a Diretoria do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), tínhamos um plano amplamente discutido e com claros objetivos acerca daquilo que buscávamos para os nossos Associados.

Infelizmente, a tal pandemia que assolou o Brasil e o mundo nos fez parar, pensar, refletir, replanejar e agir.

Ao longo desses meses, inúmeros foram os desafios, mas o fato de termos sido desafiados, fez com que nossas entregas fossem ainda mais interessantes, disruptivas, conectando-nos com os quatro cantos do país e, em breve, com o mundo.

Recentemente, como muitos dos nossos Associados puderam acompanhar, unimos mais de vinte experientes e capacitados profissionais de todo o Brasil para discutir a “Transformação Digital e seu Impacto na Jornada de Médicos e Pacientes”. No I DHA *Digital Summit*, foram quatro noites de discussões profundas acerca do que está acontecendo e, em que tempo e forma tudo acontecerá.

Todos os projetos criados, em tão curto espaço de tempo, foram concebidos e lançados com o objetivo maior da atualização científica. Diferentes formatos, diferentes modelos, em diferentes momentos, fizeram com que o DHA desse um grande passo rumo a essa nova era.

Como entidade associativa, estamos cumprindo o nosso papel e sabemos que os desafios são grandes para os próximos meses. Temos ainda uma longa jornada à frente do Departamento e novos projetos, alinhados à missão da SBC, estão sendo definidos para o segundo e desafiador ano da nossa gestão.

Projetos com atenção à hipertensão nas mulheres, projetos que unirão pesquisadores de outros países, projetos científicos que registrarão o perfil da hipertensão no nosso país e eventos presenciais, estão na nossa pauta.

O tempo já está transformando “as velhas formas do viver” e sejamos resilientes, pioneiros e tenhamos todos a humildade de reconhecer que estamos aprendendo, mas esse aprendizado nos levará para lugares incríveis, conectando, “transcorrendo” e “transformando”, como o compositor Gilberto Gil já canta há alguns anos.

Agradeço ao Presidente da SBC pelo apoio, a todos os Diretores do DHA pela profícua parceria estabelecida, aos colegas funcionários da SBC pelo constante suporte às iniciativas do Departamento e, principalmente, aos Associados por manterem o engajamento e renovarem as expectativas de um segundo ano de gestão ainda mais consistente.

Grato a todos.



Dilma do Socorro Moraes
de Souza

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

Prezado leitor,

Nesta segunda edição da Revista Brasileira de Hipertensão do ano de 2020, iniciamos com o Posicionamento Brasileiro de Hipertensão Resistente-2020. Este documento tem a colaboração de grandes expertises no assunto, os quais orientam desde a prevenção até ao tratamento da hipertensão resistente, sempre embasados nas melhores evidências. A seguir um artigo original tipo observacional da Dra. Erika Campana cujo objetivo foi avaliar o controle pressórico ambulatorial e a inércia terapêutica. Em continuidade há a abordagem de uma ampla revisão da relação da hipertensão e da dislipidemia, dois importantes fatores de risco cardiovascular que, quando associados, podem apresentar desfechos nefastos a saúde cardiovascular culminando com sequelas desde o acidente vascular cerebral até o infarto do miocárdio. O Dr. Antônio Carlos Spinelli, faz uma revisão detalhada, na procura de repostas para a possível existência de uma correlação da hipertensão do avental branco com o risco cardiovascular. Seguindo este mesmo raciocínio finalizamos com o último artigo de revisão onde Dr. Sergio Kaiser explora o risco cardiovascular da hipertensão mascarada.

Boa leitura a todos.

ARTIGO ESPECIAL

POSICIONAMENTO BRASILEIRO SOBRE HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE – 2020	41
<i>BRAZILIAN POSITION STATEMENT ON RESISTANT HYPERTENSION – 2020</i>	
JUAN CARLOS YUGAR-TOLEDO, HEITOR MORENO JÚNIOR, MIGUEL GUS, GUIDO BERNARDO ARANHA ROSITO, LUIZ CÉSAR NAZÁRIO SCALA, ELIZABETH SILAID MUXFELDT, ALEXANDRE ALESSI, ANDREA ARAÚJO BRANDÃO, OSNI MOREIRA FILHO, AUDES DIÓGENES DE MAGALHÃES FEITOSA, OSWALDO PASSARELLI JÚNIOR, DILMA DO SOCORRO MORAES DE SOUZA, CELSO AMODEO, WEIMAR KUNZ SEBBA BARROSO, MARCO ANTÔNIO MOTA GOMES, ANNELISE MACHADO GOMES DE PAIVA, EDUARDO COSTA DUARTE BARBOSA, ROBERTO DISCHINGER MIRANDA, JOSÉ FERNANDO VILELA-MARTIN, WILSON NADRUZ JÚNIOR, CIBELE ISAAC SAAD RODRIGUES, LUCIANO FERREIRA DRAGER, LUIZ APARECIDO BORTOLOTTI, FERNANDA MARCIANO CONSOLIM-COLOMBO, MÁRCIO GONÇALVES DE SOUSA, FLÁVIO ANTONIO DE OLIVEIRA BORELLI, SÉRGIO EMANUEL KAISER, GIL FERNANDO SALLES, MARIA DE FÁTIMA DE AZEVEDO, LUCÉLIA BATISTA NEVES CUNHA MAGALHÃES, RUI MANOEL DOS SANTOS PÓVOA, MARCUS VINÍCIUS BOLÍVAR MALACHIAS, ARMANDO DA ROCHA NOGUEIRA, PAULO CÉSAR BRANDÃO VEIGA JARDIM, THIAGO DE SOUZA VEIGA JARDIM	
1. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	44
2. ASPECTOS PROGNÓSTICOS	45
3. FLUXOGRAMA DE AVALIAÇÃO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE.....	45
4. MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL	46
5. LESÕES DE ÓRGÃOS-ALVO	47
6. FENÓTIPO DO PACIENTE COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE	48
7. CAUSAS SECUNDÁRIAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE	49
8. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO	51
9. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE	53
10. NOVOS TRATAMENTOS DA HIPERTENSÃO	53

ARTIGO ORIGINAL

CONTROLE PRESSÓRICO E INÉRCIA TERAPÊUTICA NO AMBULATÓRIO ESCOLA DA UNIVERSIDADE IGUAÇU	59
<i>PRESSURE CONTROL AND THERAPEUTIC INERTIA IN THE OUTPATIENT SCHOOL OF THE IGUAÇU UNIVERSITY</i>	
ANA CLÁUDIA MORAES SILVA, SHANNA SILVA MELLO, PEDRO COSTA VITAL, ISABELA ARAUJO ANUDA, RODRIGO NAKAMURA SOARES, SEVERINO VERAS DE OLIVEIRA JÚNIOR, CAROLINE TORRES RODRIGUES, ROBERTA RODRIGUES TEIXEIRA DE CASTRO, RAFAEL COSTA, JORGE FERREIRA ERIKA MARIA GONÇALVES CAMPANA	

ARTIGO REVISÃO

DISLIPIDEMIA E HIPERTENSÃO ARTERIAL. UMA RELAÇÃO NEFASTA	64
<i>DYSLIPIDEMIA AND ARTERIAL HYPERTENSION. A HARMFUL RELATION</i>	
CLAUDINE MARIA ALVES FEIO, DILMA DO SOCORRO MORAES DE SOUZA, ADAM SÁVIO FERREIRA DOS SANTOS, CAIO FERNANDO LIMA RIBEIRO, LUCAS ALBERTO ANTUNES SANCHES, JOÃO VICTOR PACHECO	
HIPERTENSÃO DO AVENTAL BRANCO, EXISTE RISCO CARDIOVASCULAR?	68
<i>WHITE COAT HYPERTENSION, IS THERE ANY CARDIOVASCULAR RISK?</i>	
ANTÔNIO CARLOS DE SOUZA SPINELLI	
HIPERTENSÃO MASCARADA: QUAL O VERDADEIRO RISCO CARDIOVASCULAR?	71
<i>MASKED HYPERTENSION: WHAT IS THE REAL CARDIOVASCULAR RISK?</i>	
SERGIO EMANUEL KAISER, RONALDO GISMONDI	

ARTIGO COMENTADO

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA NOTURNA E DOENÇA CEREBROVASCULAR SUBCLÍNICA: O ESTUDO DE ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES E LESÕES CEREBRAIS.....	76
<i>NIGHT-TIME SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND SUBCLINICAL CEREBROVASCULAR DISEASE: THE CARDIOVASCULAR ABNORMALITIES AND BRAIN LESIONS (CABL) STUDY</i>	
JOSÉ FERNANDO VILELA MARTIN	

POSICIONAMENTO BRASILEIRO SOBRE HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE – 2020

BRAZILIAN POSITION STATEMENT ON RESISTANT HYPERTENSION – 2020

Realização: Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa,

Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Juan Carlos Yugar-Toledo,¹ Heitor Moreno Júnior,² Miguel Gus,³ Guido Bernardo Aranha Rosito,⁴ Luiz César Nazário Scala,⁵ Elizabeth Silaid Muxfeldt,⁶ Alexandre Alessi,⁷ Andrea Araújo Brandão,⁸ Osni Moreira Filho,⁹ Audes Diógenes de Magalhães Feitosa,¹⁰ Oswaldo Passarelli Júnior,¹¹ Dilma do Socorro Moraes de Souza,¹² Celso Amodeo,¹³ Weimar Kunz Sebba Barroso,¹⁴ Marco Antônio Mota Gomes,¹⁵ Annelise Machado Gomes de Paiva,¹⁶ Eduardo Costa Duarte Barbosa,¹⁷ Roberto Dischinger Miranda,¹⁸ José Fernando Vilela-Martin,¹⁹ Wilson Nadruz Júnior,²⁰ Cibele Isaac Saad Rodrigues,²¹ Luciano Ferreira Drager,²² Luiz Aparecido Bortolotto,²³ Fernanda Marciano Consolim-Colombo,²⁴ Márcio Gonçalves de Sousa,¹ Flávio Antonio de Oliveira Borelli,¹¹ Sérgio Emanuel Kaiser,⁸ Gil Fernando Salles,⁶ Maria de Fátima de Azevedo,¹⁹ Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães,²⁰ Rui Manoel dos Santos Póvoa,¹⁶ Marcus Vinícius Bolívar Malachias,²¹ Armando da Rocha Nogueira,²² Paulo César Brandão Veiga Jardim,^{23,24} Thiago de Souza Veiga Jardim²³

1. Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP – Brasil
2. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP – Brasil
3. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS – Brasil
4. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil
5. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT – Brasil
6. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
7. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR – Brasil
8. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
9. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR – Brasil
10. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE – Brasil
11. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil
12. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Belém, PA – Brasil
13. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO – Brasil
14. Centro Universitário CESMAC, Maceió, AL – Brasil
15. Liga de Combate à Hipertensão de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil
16. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil
17. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil
18. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade Medicina Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil
19. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN – Brasil
20. Faculdade de Tecnologia e Ciências da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA – Brasil
21. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil
22. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
23. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO – Brasil
24. Hospital do Coração de Goiás, Goiânia, GO – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado da sua publicação original:

Yugar-Toledo JC, Moreno Júnior H, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES, et al. Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):576-596

Nota: estes posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.
diretrizes@cardiol.br

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial
Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador do Posicionamento:

Nomes Integrantes do Posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Alexandre Alessi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Andrea Araújo Brandão	Não	Abbott, EMS, Merck	Não	Não	Servier, Medley	Servier, Abbott	Não
Annelise Machado Gomes de Paiva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Armando da Rocha Nogueira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Audes Diógenes de Magalhães Feitosa	Não	Omron	Omron	Não	Não	Não	Não
Celso Amodeo	Medtronic	Não	Não	Não	Novo Nordisk	Não	Não
Cibele Isaac Saad Rodrigues	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Dilma do Socorro Moraes de Souza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Costa Duarte Barbosa	Não	Não	Não	Não	EMS, Servier	EMS, Novartis, Medley	Não
Elizabeth Silaid Muxfeldt	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fernanda Marciano Consolim-Colombo	Não	Servier, Merck	Não	Não	Servier, Merck, Daiichi Sankyo	Servier, Merck	Não
Flavio Antonio de Oliveira Borelli	Não	Não	Não	Não	Não	Libbs	Não
Gil Fernando Salles	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Guido Bernardo Aranha Rosito	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Heitor Moreno Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Fernando Vilela-Martin	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Juan Carlos Yugar-Toledo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luciano Ferreira Drager	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Aparecido Bortolotto	Não	Não	Não	Não	Não	Servier, Merck	Não
Luiz César Nazário Scala	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Márcio Gonçalves de Sousa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Marco Antônio Mota Gomes	Não	Não	Servier, Torrent, Abbott, Omron, Novartis, Astrazeneca	Não	Servier, Torrent, Abbott, Omron, Novartis, Astrazeneca	Servier, Torrent, Abbott, Omron, Novartis, Astrazeneca	Não
Marcus Vinícius Bolívar Malachias	Não	Abbott, Biolab, Libbs, Novo Nordisk, Takeda	Não	Não	Não	Abbott, Biolab, Farmoquímica, Libbs, Novo Nordisk	Não
Maria de Fátima de Azevedo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Miguel Gus	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Osni Moreira Filho	Não	Servier, Merck	Não	Não	Não	Não	Não
Oswaldo Passarelli Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paulo César Brandão Veiga Jardim	Não	Não	Não	Não	Não	Biolab, Aché, Libbs	Não
Roberto Dischinger Miranda	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rui Manoel dos Santos Póvoa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sérgio Emanuel Kaiser	Não	Não	Não	Não	Não	Novartis	Não
Thiago de Souza Veiga Jardim	Não	Torrent	Não	Não	Libbs, Torrent, Novartis	Torrent	Não
Weimar Kunz Sebba Barroso	Amgen, AstraZeneca, Torrent, EMS, Novartis	Não	Não	Não	EMS, Sandoz, Servier, Novartis	Medley, Sandoz, EMS	Não
Wilson Nadriz Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

1. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Coordenador: Heitor Moreno Júnior.

Autores: Juan Carlos Yugar-Toledo, Heitor Moreno Júnior, Miguel Gus, Guido Bernardo Aranha Rosito e Luiz César Nazário Scala.

1.1. Definição/Novos Conceitos

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida quando a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três anti-hipertensivos de diferentes classes, incluindo um bloqueador do sistema renina-angiotensina (inibidor da enzima conversora da angiotensina [IECA] ou bloqueador do receptor de angiotensina [BRA]), um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) de ação prolongada e um diurético tiazídico (DT) de longa ação em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão.

Outros fármacos podem ser associados aos primeiros em caso de falha deles (antagonistas da aldosterona, betabloqueadores e α -metildopa); entretanto, especialistas conflitam sobre o assunto em alguns pontos referentes à dose/potência, embora a maior discussão seja quanto ao uso da clortalidona ou da hidroclorotiazida como principais DT.¹

Nesta definição está incluído o subgrupo de pacientes hipertensos resistentes, cuja PA é controlada com quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos, chamada de HAR controlada (HAR-C).^{2,3} A classificação da doença em HAR-C e HAR não controlada (HAR-NC),⁴ incluindo a HAR refratária (HAR-Ref), um fenótipo extremo de HAR-NC em uso de cinco ou mais anti-hipertensivos,⁵ é uma proposta que ganha espaço na literatura.^{6,7}

Assim, HAR-NC é definida como uma PA que permanece acima do nível desejado (140/90 mmHg), apesar do uso concomitante de quatro ou mais agentes anti-hipertensivos de diferentes classes e um quarto fármaco, que geralmente é um antagonista do receptor mineralocorticoide ou um bloqueador simpático central (Quadro 1).

1.2. Controle da Hipertensão Arterial no Brasil e no Mundo

A análise de 135 estudos populacionais com 1 milhão de indivíduos indica que 31,1% da população adulta é hipertensa (IC 95%; 30 a 32%), com valor estimado em 28,5 e 31,5% nos países de maior e menor condição socioeconômica,

respectivamente. O controle pressórico varia dependendo das condições socioeconômicas, chegando a 28,4% nos países mais desenvolvidos e apenas 7,7% naqueles com menor grau de desenvolvimento.⁸ No Brasil, a taxa de controle varia de 10,4 a 35,2% nas populações estudadas em três regiões do país.⁹

Um estudo envolvendo 291 centros das cinco regiões brasileiras e 2.810 pacientes avaliou a taxa de controle conforme perfil de risco e metas pressóricas. Para pacientes de menor risco e meta < 140/90 mmHg, o controle foi de 61,7%, enquanto para hipertensos de alto risco com meta < 130/80 mmHg o valor correspondente foi de 41,8%.¹⁰

1.3. Incidência e Prevalência de Hipertensão Arterial Resistente

A prevalência de HAR no mundo é estimada entre 10 e 20% dos hipertensos, o que significa aproximadamente 200 milhões de hipertensos resistentes.¹¹ A variabilidade deve-se, principalmente, à diferença de critérios para HAR e às características das populações estudadas.

O National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) demonstrou uma prevalência de cerca de 9% dos hipertensos tendo HAR, correspondendo a 12,8% daqueles que utilizam anti-hipertensivos nos EUA.¹²

No entanto, a real prevalência de HAR não é conhecida. Uma metanálise de Achelrod et al.¹¹ avaliando populações de hipertensos tratados encontrou uma prevalência de 13,72% (IC 95%; 11,19 a 16,24%), de acordo com 20 estudos observacionais, e 16,32% (IC 95%; 10,68 a 21,95%) para quatro ensaios clínicos randomizados.¹¹ No Brasil, um estudo multicêntrico e utilizando o monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (ReHOT study) mostrou uma prevalência de HAR de 11,7%.¹³

Daugherty et al.¹⁴ analisaram a incidência de HAR em 205.750 hipertensos que iniciaram tratamento anti-hipertensivo entre 2002 e 2006. A taxa foi de 1,9% com um ano e meio de acompanhamento (0,7 por 100 pacientes ao ano), acarretando um risco cardiovascular (CV) 1,47 maior em 3,8 anos.¹⁴

1.4. Fatores Relacionados à Hipertensão Arterial Resistente

A HAR é mais prevalente em idosos, obesos e afrodescendentes, bem como em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, diabetes melito, nefropatia crônica, síndrome metabólica, elevada ingestão de álcool e/ou sal e sedentarismo.^{1,15-17} Os fatores relacionados à HAR abrangem inúmeros aspectos, como: 1) diagnósticos: técnica inadequada de aferição da PA, efeito do avental branco;^{1,15} 2) causais: maior sensibilidade ao sal, expansão volêmica por ingestão excessiva de sal ou doença renal crônica (DRC), uso de anti-inflamatórios não hormonais, esteroides anabólicos, contraceptivos orais, simpaticomiméticos (descongestionantes nasais, inibidores do apetite, cocaína), quimioterápicos, antidepressivos, eritropoietina, imunodepressores, álcool;^{1,15} 3) causas secundárias de hipertensão, destacando-se: hiperaldosteronismo primário, apneia obstrutiva do sono (AOS), DRC, estenose de artéria renal, doenças tireóideas;¹⁵ 4) terapêuticos: fármacos inadequados ou em doses insuficientes, inércia médica, baixa aderência.^{16,17} Tanto a hipertensão sistólica quanto a diastólica podem ser resistentes, sendo a primeira mais prevalente.¹

Quadro 1. Classificação da hipertensão arterial resistente.

Hipertensão resistente controlada	Número de anti-hipertensivos	
	N	
Hipertensão resistente controlada	6	Hipertensão resistente não controlada
	5	
	4	
	3	
	2	Hipertensão resistente
	1	
< 140/90	Pressão arterial (mmHg)	≥ 140/90
Normotensão		Hipertensão

2. ASPECTOS PROGNÓSTICOS

Coordenadora: Elizabeth Silaid Muxfeldt.

Autores: Alexandre Alessi, Andrea Araújo Brandão, Osni Moreira Filho e Elizabeth Silaid Muxfeldt.

2.1. Introdução

A HAR está relacionada a uma alta morbimortalidade CV, apresentando um risco 47% maior de desenvolver eventos CV quando comparados aos hipertensos em geral.¹⁴

2.2. Pressão Arterial de Consultório e Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial

A HAR verdadeira, diagnosticada pelo MAPA, tem o dobro do risco CV em comparação à HAR relacionada a efeito do avental branco.¹⁸ De modo geral, as médias de PA obtidas nos três períodos do MAPA são fortes preditoras de risco CV, enquanto a PA de consultório não demonstrou nenhum valor prognóstico.^{18,19} Estudos longitudinais destacaram a PA no sono elevada e a ausência de descenso noturno como importantes preditores de risco CV.¹⁸⁻²⁰ A importância prognóstica do comportamento noturno da PA também já foi demonstrada em metanálises.²¹

2.3. Lesões de Órgãos-Alvo

2.3.1. Pressão Arterial Central e Rigidez Arterial

A velocidade de onda de pulso (VOP) tem valor preditivo independente em vários subgrupos de pacientes hipertensos.²² Nos resistentes, foi observado maior rigidez arterial que nos controlados, sendo um marcador de prognóstico e de resposta terapêutica anti-hipertensiva.²³ Em hipertensos existe um valor aditivo quando a VOP é agregada a escores de risco CV.²⁴

2.3.2. Hipertrofia Ventricular Esquerda

O diagnóstico eletrocardiográfico de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) foi preditor de risco para doença coronariana (índice de Cornell) e cerebrovascular (índice de Sokolow-Lyon), e a regressão desses dois índices reduziu o risco de eventos CV em 35 e 40%, respectivamente.²⁵

2.3.3. Albuminúria

Na HAR há implicações prognósticas tanto da albuminúria inicial como do seu padrão evolutivo. Em uma grande coorte prospectiva com 531 hipertensos resistentes, a albuminúria moderadamente elevada (AME) inicial foi um preditor independente de eventos compostos e mortalidade total.²⁶ Uma nova análise do mesmo grupo, porém envolvendo 1.048 pacientes, identificou que a AME aumenta em 40% o risco de eventos CV fatais e não fatais e de mortalidade total.²⁷

Evolutivamente, a persistência da AME em 2 anos foi um fator de risco para eventos CV, enquanto a normoalbuminúria persistente foi fator de proteção.²⁶ Outra coorte envolvendo 143 pacientes com HAR, analisados no momento basal e após 6 anos de seguimento, mostrou que o desenvolvimento de AME ou a sua persistência estavam relacionados a maior risco de eventos CV. Em contrapartida, a persistência de normoalbuminúria, ou a regressão da AME, se associou a menor risco de eventos maiores.²⁸

2.3.4. Biomarcadores Inflamatórios

A proteína C reativa elevada foi preditora independente

de doença coronariana e cerebrovascular, sendo um marcador mais importante para hipertensos resistentes mais jovens, obesos, com MAPA não controlado e padrão não *dipper* (descenso noturno ausente ou atenuado).²⁹

3. FLUXOGRAMA DE AVALIAÇÃO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

Coordenador: Audes Diógenes de Magalhães Feitosa.

Autores: Oswaldo Passarelli Júnior, Dilma do Socorro Moraes de Souza e Audes Diógenes de Magalhães Feitosa.

3.1. Fluxograma na Abordagem Diagnóstica da Hipertensão Arterial Resistente

Diante da suspeita clínica de HAR, é necessário verificar a confirmação diagnóstica, e a primeira etapa na investigação é a exclusão das causas de pseudorresistência, tais como falta de adesão ao tratamento (farmacológico e não farmacológico), posologia inadequada, técnica imprópria de aferição da PA e efeito do avental branco¹ (Figura 1). O MAPA e o monitoramento residencial da pressão arterial (MRPA) são os exames para confirmação do controle inadequado da PA.³⁰⁻³²

Uma vez afastada a pseudorresistência, confirma-se a existência da HAR e inicia-se uma investigação diagnóstica com exames específicos, conforme a orientação das Diretrizes de Hipertensão em relação ao comprometimento de lesões em órgãos-alvo e hipertensão secundária.^{33,34} A ocorrência de comorbidades associadas deve ser detectada com exames especializados de acordo com a suspeita clínica.

A medida da PA fora do consultório é fundamental, pois ela costuma ser mais elevada em relação à medida domiciliar; desse modo, o efeito do avental branco é frequente nessa população. A adesão ao tratamento é sempre um grande desafio, especialmente nos serviços públicos.

Alguns problemas relacionados aos pacientes podem ocorrer, como: rejeição a número excessivo de fármacos em posologias complexas (muitas tomadas e comprimidos), efeitos colaterais dos medicamentos, problemas socioculturais e desconhecimento da história natural da doença, além de outros referentes ao médico, como: relação médico-paciente ruim, posologias não sinérgicas ou doses equivocadas e omissão ou desconhecimento na investigação das causas secundárias tratáveis. Um problema relacionado aos serviços de saúde pode ser a dificuldade de acesso aos médicos, medicamentos e exames complementares.

Todos esses fatores dificultam a adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico; por isso, devem ser verificados e contornados.

A ingestão de sal precisa sempre ser conferida, se possível com a verificação do sódio em urina de 24 horas, pois frequentemente a ingestão é excessiva em função do consumo de alimentos industrializados e do desconhecimento dos pacientes em relação ao consumo excessivo de sal.

A otimização terapêutica deve ser realizada preferencialmente com o mesmo médico, por um período mínimo de 6 meses, para o fortalecimento da relação médico-paciente. Somam-se a isso orientação constante em relação ao estilo de vida saudável e a verificação contínua da adesão ao tratamento, com esquemas posológicos sinérgicos e ajustes

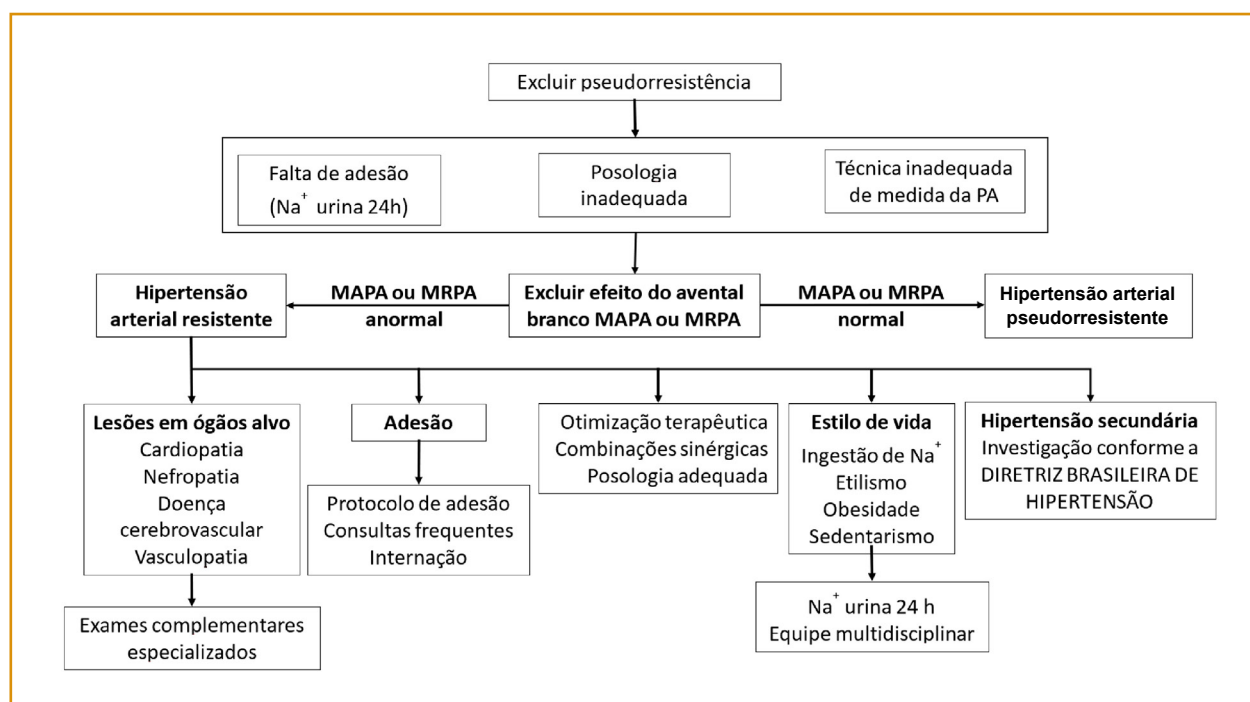


Figura 1. Fluxograma de avaliação da hipertensão arterial resistente. MAPA: monitoramento ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitoramento residencial da pressão arterial; Na⁺: sódio; PA: pressão arterial.

medicamentosos adequados, respeitando a existência de comorbidades que indiquem ou contraindiquem determinada classe de fármaco anti-hipertensivo.

4. MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

Coordenador: Celso Amodeo.

Autores: Weimar Kunz Sebba Barroso, Marco Antônio Mota Gomes, Annelise Machado Gomes de Paiva e Eduardo Costa Duarte Barbosa.

4.1. Pressão Arterial de Consultório na Hipertensão Arterial Resistente

A verificação da PA de consultório, apesar de não ser diagnóstica para HAR, deve ser realizada, e o procedimento de aferição precisa seguir as orientações da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão.³³ A verificação da PA pode ser feita com esfigmomanômetros manuais, semiautomáticos ou automáticos. A recomendação é realizá-la várias vezes com o paciente sentado em ambiente calmo e confortável, para melhorar a reprodutibilidade e aproximar os valores obtidos no consultório àqueles fornecidos pelo MAPA na vigília.

Deve ser observada a possibilidade de ocorrer efeito do avental branco, fenômeno que envolve duas situações. A primeira é a hipertensão do avental branco, quando a PA está elevada em medidas isoladas no consultório e normais no MAPA ou no MRPA. A segunda situação é o efeito do avental branco, caracterizado por PA de consultório elevada em relação à média de pressão de vigília no MAPA ou à média semanal do MRPA, sem haver alteração do diagnóstico, seja de hipertensão ou normotensão.³⁵

Essas duas situações podem levar ao falso diagnóstico de

HAR, acarretando a realização de exames e o uso de medicação de modo desnecessário. É possível referir-se à hipertensão do avental branco como uma causa de hipertensão arterial pseudorresistente.³⁶

4.2. Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial em Hipertensão Arterial Resistente

Esse exame é necessário para afastar a hipótese de hipertensão do avental branco, que falsamente sugere HAR.³⁷ O diagnóstico se confirma quando as médias pressóricas nos períodos de vigília e de 24 h estão abaixo de 135/85 mmHg e de 130/80 mmHg, respectivamente. Quando comparados com as medidas casuais da PA, os valores obtidos são mais fortemente relacionados com os riscos decorrentes da hipertensão arterial, principalmente nos exames de MAPA nos quais se identifica uma ausência ou atenuação do descenso da pressão com o sono, como também um aumento no diferencial de pressão sistólica-diafólica.³⁷ O Quadro 2 apresenta as principais aplicabilidades do MAPA em hipertensão arterial, exame fundamental na avaliação, no diagnóstico e na evolução da HAR.

4.3. Monitoramento Residencial da Pressão Arterial e Automedida da Pressão Arterial

As medidas domiciliares da PA são mais precisas do que a medida casual e apresentam melhor predição de risco para os desfechos CV, contribuindo para maior adesão ao tratamento medicamentoso.^{35,38,39} Nesse contexto, a MRPA e a automedida da PA (AMPA) se apresentam como alternativas viáveis e eficazes tanto para o diagnóstico adequado quanto para a melhora na adesão.^{40,41}

4.4. Medida da Pressão Arterial Central

A rigidez arterial é reconhecida como um importante índice prognóstico e potencial alvo terapêutico em pacientes hipertensos. Em função disso, a pressão sistólica central (PSc) e a VOP foram investigadas recentemente em uma população de pacientes com HAR.⁴² A idade média dessa população era de $58,7 \pm 15,3$ anos, e 65% (n = 53) eram do sexo feminino. A pressão braquial e central estavam aumentadas em todos os pacientes, e o valor de VOP foi superior ao valor de referência para a idade, sendo essa diferença estatisticamente maior para VOP no sexo feminino.

Outro estudo²³ tratou de observar se existia uma associação entre HAR e rigidez arterial e mostrou que os pacientes com HAR apresentaram maior rigidez vascular do que o grupo com hipertensão bem controlada. A VOP aumentou com a rigidez arterial e foi correlacionada aos níveis de PA, justificando a necessidade de um controle adequado dela.

5. LESÕES DE ÓRGÃOS-ALVO

Coordenador: Roberto Dischinger Miranda.

Autores: José Fernando Vilela-Martin, Juan Carlos Yugar-Toledo, Wilson Nadruz Júnior e Cibele Isaac Saad Rodrigues.

5.1. Introdução

A HAR, controlada ou não, está associada a maior prevalência de lesão de órgãos-alvo (LOA) e a maior risco CV e de mortalidade, quando comparada à hipertensão arterial controlada.⁴³⁻⁴⁵ Por isso, a investigação de LOA na HAR é fundamental para complementar a estratificação de risco e estabelecer o prognóstico.⁴⁴

5.2. Alterações Vasculares

Hipertensos resistentes apresentam alterações vasculares funcionais e estruturais decorrentes não só da hipertensão arterial não controlada, mas também do envelhecimento vascular precoce. Esse é um processo complexo que envolve alterações bioquímicas, enzimáticas e celulares que modificam a função e a estrutura do vaso, culminando com a degeneração precoce e progressiva da saúde arterial.⁴³⁻⁴⁷

Os mecanismos fisiopatológicos incluem aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial, remodelamento vascular, hipertrofia de células musculares lisas, aumento da rigidez arterial por alterações na distribuição de colágeno/elastina, inflamação vascular e maior expressão de mediadores inflamatórios e metaloproteinases de reparação de matriz, além de aumento dos produtos finais da glicação avançada e calcificação parietal.^{48,49}

Entre os mecanismos moleculares do envelhecimento vascular, citam-se as alterações genéticas de segmentos envolvidos na proteção e reparação do DNA⁵⁰ e na atividade metabólica mitocondrial.⁵¹

Na microcirculação, a disfunção endotelial promove vasoconstrição, remodelamento eutrófico (aumento da relação média/lúmen [M/L] sem modificação externa), diminuição da reserva vasodilatadora e rarefação vascular, esta última avaliada por capilaroscopia *in vivo*,⁵² biópsia de glúteo ou, ainda, por mensuração da relação M/L com Dopplerfluxometria a laser de artérias retinianas⁵³ e videomicroscopia óptica. Nas

grandes artérias, o remodelamento parietal leva ao aumento da rigidez arterial.^{49,54-56}

A rigidez arterial é estimada pela VOP carótida-femoral (VOP c-f), e o cálculo do índice de incremento (*augmentation index* (AIx), por tonometria de aplanção.^{57,58} Essas alterações de parâmetros hemodinâmicos e biomarcadores celulares da rigidez arterial estão associadas ao aumento da morbimortalidade.^{59,60}

O comprometimento macrovascular é caracterizado ainda pelas doenças aterosclerótica carotídea, cerebral, coronariana e periférica.^{61,62}

5.3. Alterações Cerebrais

O comprometimento cerebrovascular na HAR ocorre de maneira sutil e insidiosa. Lesões microscópicas da substância branca têm início precoce e podem evoluir de modo irreversível, promovendo déficit cognitivo e progressão para demência vascular.^{63,64}

Pacientes com HAR têm maior risco de infarto cerebral e isquemia cerebral transitória, fato apontado pelos estudos KAI-SER Permanente¹⁶ e REGARDS,⁶⁵ que mostram um aumento de risco de 17 e 14%, respectivamente. Aterosclerose carotídea e dos pequenos vasos cerebrais são responsáveis por fenômenos isquêmicos e tromboembólicos. A oclusão de artéria retiniana é um marcador de lesão de pequenos vasos e tem sido associada a maior risco de evento cerebral.⁶⁶

Hipertensão não controlada é a principal causa de acidente vascular hemorrágico. Pacientes com HAR apresentam microangiopatia (aneurismas de Charcot-Bouchard), que afetam as artérias penetrantes do cérebro e causam hemorragia intraparenquimatosa.⁶⁷

Alterações na rigidez de grandes artérias também estão associadas a maior ocorrência de alterações microvasculares e maior predisposição para eventos cerebrovasculares.⁶⁸

5.4. Alterações Cardíacas

Diversas alterações cardíacas, tais como HVE, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) e isquemia miocárdica, podem ser observadas em pacientes com HAR.⁶⁹ A HVE é um preditor independente de insuficiência cardíaca, doença arterial coronária (DAC), arritmias e acidente vascular encefálico.⁷⁰

No Brasil, a prevalência de HVE em pacientes com HAR, avaliada por ecocardiografia, varia de 68 a 87%,^{71,72} sendo a HVE concêntrica ao padrão geométrico mais encontrado nesses indivíduos.^{72,73}

A DDVE predispõe a eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca, independentemente da massa cardíaca e dos níveis de PA.⁷⁴ A prevalência exata de DDVE em pacientes com HAR é incerta, mas a forte associação entre essa condição e a HVE⁷⁴ sugere que a DDVE é bastante frequente nessa população. Cerca de um terço dos pacientes com HAR têm diagnóstico de DAC.⁷¹ Contudo, mesmo na ausência de DAC manifesta, até 28% dos pacientes com HAR apresentam isquemia miocárdica,⁷² a qual pode resultar de diminuições na reserva coronária, de aumentos no consumo de oxigênio miocárdico, especialmente nos portadores de HVE, e de aumentos na rigidez arterial.^{70,74}

5.5. Alterações Renais

A associação entre HAR e DRC está bem estabelecida, podendo ser causa ou consequência. O substrato anatomo-patológico é a nefrosclerose hipertensiva, decorrente de alterações hemodinâmicas (hiperfiltração e hipertrofia glomerular) que culminam em glomerulosclerose. A nefrosclerose, denominada erroneamente como “benigna”, caracteriza-se por arteriosclerose e arteriolosclerose, hialinose, lesões tubulointersticiais e glomerulosclerose segmentar focal e global.

São fatores de risco conhecidos para progressão da DRC: idade > 50 anos, sexo masculino, predisposição genética, história familiar, afrodescendência, duração e estágio da hipertensão arterial, baixo nível socioeconômico, intensidade da albuminúria, grau de disfunção renal, dislipidemia, obesidade, diabetes, estilo de vida (dieta hipersódica, hiperproteica e fumo), uso de substâncias nefrotóxicas, entre outros.⁷⁵ Albuminúria e redução do ritmo de filtração glomerular estimado (RFG-e) identificam pacientes de alto risco CV e renal, e a diminuição da albuminúria pode ser objetivo terapêutico na HAR.²⁶⁻²⁸

Na avaliação e no acompanhamento da lesão renal, são recomendados: exame de urina, creatinina sérica para estimar o RFG pelas fórmulas MDRD ou CKD-EPI, disponíveis no site <http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/>, ultrassonografia renal e de vias urinárias e cálculo da razão albuminúria ou proteinúria/creatininúria visando à classificação do estágio de DRC⁷⁵ (Figura 2).

6. FENÓTIPO DO PACIENTE COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

Coordenador: Luciano Ferreira Drager

Autores: Heitor Moreno Júnior, Juan Carlos Yugar-Toledo e Luiz Aparecido Bortolotto

6.1. Introdução

Nesta seção, serão descritas inicialmente as características que distinguem um hipertenso resistente de um não resistente.

Posteriormente, serão discutidas as diferenças entre os hipertensos resistentes controlados e os não controlados, finalizando com a abordagem do fenótipo extremo dos pacientes com hipertensão resistente, que é o hipertenso refratário.

6.2. Fenótipo do paciente com Hipertensão Arterial Resistente

O paciente com HAR apresenta comumente algumas características que o distinguem daqueles com a não resistente, tais como: idade mais avançada; obesidade; perfil de alta ingestão de sal; DRC; diabetes; presença de LOA, como a hipertrofia ventricular esquerda; sexo feminino e raça negra.¹ O estudo multicêntrico brasileiro ReHOT mostrou que diabetes, história prévia de acidente vascular encefálico e PA na entrada do estudo $\geq 180/110$ mmHg (estágio 3 da hipertensão arterial) foram preditores independentes da verdadeira resistência.¹³ Enquanto algumas dessas características são intuitivas, outras como ser do sexo feminino, ainda não têm explicações bem definidas para a predição na HAR.

6.3. Fenótipo da Hipertensão Arterial Resistente Controlada e da Não Controlada

6.3.1. Aspectos Fisiopatológicos

A HAR-C evidencia maior dependência do *status* volêmico que a HAR-NC, devido a importante persistência de retenção hídrica, sensibilidade aumentada ao sódio, hiperaldosteronismo e disfunção renal. Além disso, maior expansão de conteúdo plasmático avaliado por bioimpedância torácica,⁷⁷ maior concentração de aldosterona plasmática e urinária, supressão da atividade de renina,⁷⁸ elevada relação aldosterona/renina plasmática, assim como altos níveis de peptídeo natriurético atrial (ANP) e cerebral (BNP) são observados nesses indivíduos.⁷⁹⁻⁸³ Essa relação entre volume e pressão elevados é a base fisiopatológica demonstrada em vários estudos^{81,84,85} e justifica o uso de diuréticos em pacientes com HAR-C.^{86,87}

Em contraste, portadores de HAR-NC frequentemente

Prognóstico de DRC de acordo com a categoria do RFG e a albuminúria: KDIGO 2012				Categorias de albuminúria persistente Descrição e intervalos		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentada < 30 mg/g < 3 mg/mmol	Moderadamente aumentada 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Gravemente aumentada > 300 mg/g > 30 mg/mmol
Categorias de RFG (ml/min/1,73m ²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto	≥ 90			
	G2	Levemente diminuído	60-89			
	G3a	Leve a moderadamente diminuído	45-59			
	G3b	Moderado a extremamente diminuído	30-44			
	G4	Extremamente diminuído	15-29			
	G5	Doença renal terminal	≤ 15			

Figura 2. Prognóstico da doença renal crônica de acordo com os graus de albuminúria e de declínio do RFG-e.⁷⁶ Verde: baixo risco; amarelo: risco moderado; laranja: alto risco; vermelho: risco muito alto.

têm hiperatividade do sistema simpático, evidenciada por elevação de metanefrinas urinárias (24 h) e da frequência cardíaca de repouso e redução da sua variabilidade em 24 h (análise espectral), além de maior rigidez vascular (aumento da VOP).^{88,89} Esses marcadores de atividade simpática aumentada, em conjunto com outros fatores ligados ao hiperaldosteronismo,^{78,90-92} estão vinculados a mecanismos que mantêm a PA alta mesmo com o uso de quatro ou mais agentes anti-hipertensivos, caracterizando a HAR-NC. Valores mais elevados de VOP denotam rigidez arterial exacerbada,⁴ e níveis elevados de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α),^{48,56,93} provavelmente assinalam o dano vascular em pacientes com HAR.⁴⁹

Outros fatores e mecanismos, como idade, obesidade, AOS,^{4,94,95} afrodescendência, adipocitocinas alteradas,⁹⁶ disfunção endotelial, maior atividade das metaloproteinases-2 e 9 e das moléculas de adesão⁹⁷⁻⁹⁹ também estão envolvidos nesse processo.

Polimorfismos genéticos, especialmente do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS) vêm sendo correlacionados à HAR^{100,101} (Figura 3); todavia, grandes estudos convenientemente caracterizados em indivíduos com a doença são necessários para definir a importância da genética nesse grupo de pacientes.

6.3.2. Diferenças Clínicas

Em 2011, Martins et al. publicaram um estudo comparativo entre pacientes com HAR-C e HAR-NC,⁴ mais exatamente sobre fatores biológicos que contribuiriam para a resistência aos anti-hipertensivos. Os índices de massa corporal, rigidez arterial (VOP), índice de massa ventricular esquerda (IMVE) e concentração de aldosterona plasmática (AP) foram maiores no grupo da HAR-NC, quando comparados com o grupo da HAR-C. Além disso, por análise multivariada, os autores demonstraram que a VOP era dependente da idade nos grupos, embora sua influência fosse mais importante nos pacientes com HAR-NC.

Eles também demonstraram que o grupo da HAR-NC apresentava maiores valores de espessura íntima média de carótidas (EIMC) e VOP.¹⁰² Finalmente, o descenso do sono (*sleeping pattern*) foi menos pronunciado no grupo da HAR-NC.¹⁰³

6.3.3. Prognóstico

Pierdomenico et al.¹⁰⁴ avaliaram desfechos CV em indivíduos com HAR-C e HAR-NC. A ocorrência de eventos CV fatais e não fatais foi investigada em 340 pacientes com HAR-C (PA < 140/90 mmHg ou PA diurna < 135/85 mmHg) e 130 com HAR-NC (PA $\geq$ 140 ou 90 mmHg e PA diurna > 135 ou 85 mmHg). Durante o seguimento (4,98 $\pm$ 2,9 anos), as taxas de eventos por 100 pacientes/ano foram de 0,87 e 4,1, respectivamente. Esses dados mostraram também que pacientes com HAR-NC têm maior risco de DAC, acidente vascular encefálico, arteriopatia, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença renal e mortes de todas as causas quando comparados a pacientes com HAR-C.

6.4. Fenótipo do Paciente com Hipertensão Arterial Refratária

A hipertensão arterial refratária parece ser um fenótipo extremo do hipertenso resistente. Recentemente, a caracterização fenotípica mostrou que esses pacientes são mais jovens do que os resistentes em geral, mais comumente mulheres, com maior frequência de insuficiência cardíaca e, de maneira destacada, têm maior atividade simpática do que os pacientes resistentes.⁵ Esses achados são importantes pilares para a fisiopatologia da refratariedade, constituindo potencialmente um alvo terapêutico para procedimentos como a deservação renal. Estudos nesta área estão atualmente em desenvolvimento.

7. CAUSAS SECUNDÁRIAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

Coordenadora: Fernanda Marciano Consolim-Colombo

Autores: Márcio Gonçalves de Sousa, Flávio Antonio de Oliveira Borelli, Cibele Isaac Saad Rodrigues e Fernanda Marciano Consolim-Colombo

7.1. Introdução

A hipertensão arterial secundária (HASec) é definida como um aumento da PA devido a uma causa identificável.^{33,105} Frente a um paciente com HAR, torna-se imperativa a investigação das causas mais prevalentes de HASec “não endócrina”

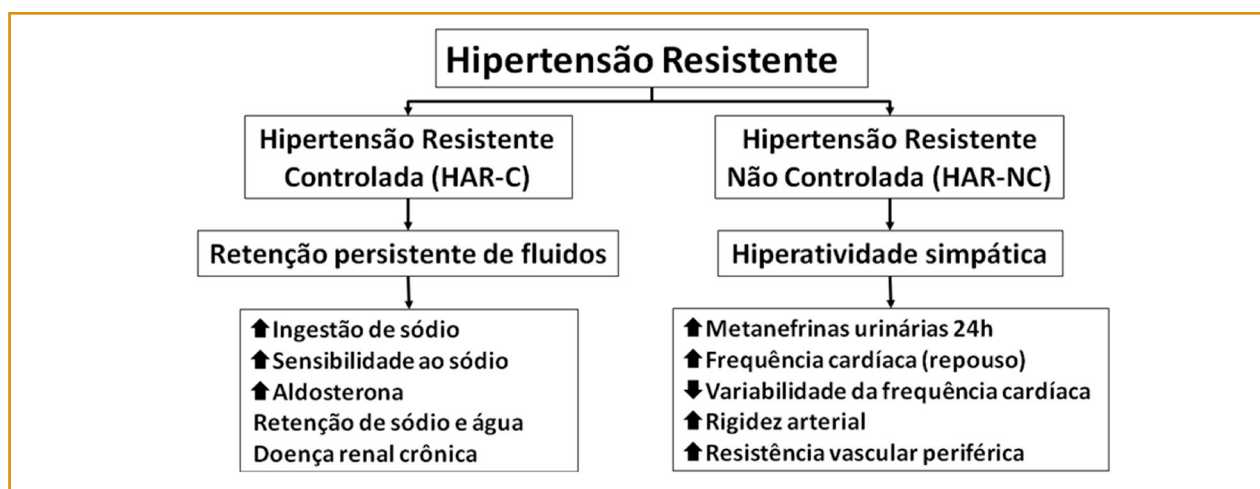


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos predominantes na hipertensão resistente controlada (HAR-C) e não controlada (HAR-NC). Hipertensão arterial refratária (não controlada com cinco fármacos ou mais) é incluída no grupo da HAR-NC.

e “endócrina” após exclusão de uso de fármacos que podem interferir com os valores pressóricos: anti-inflamatórios, glicocorticoides, descongestionantes nasais, inibidores de apetite, antidepressivos, imunossupressores, eritropoietina, contraceptivos e drogas ilícitas.^{33,105}

7.2. Hipertensão Arterial Secundária de Causas Não Endócrinas

7.2.1. Apneia Obstrutiva do Sono

Definida como cessação total ou parcial do fluxo respiratório durante o sono, esta síndrome promove dessaturação da oxi-hemoglobina e microdespertares durante o sono. Estima-se que a prevalência de AOS seja de 17% dos adultos americanos¹⁰⁶ e 30% da população de hipertensos, podendo afetar 60 a 80% dos hipertensos resistentes.⁹⁴ Uma recente metanálise¹⁰⁷ concluiu que a presença de AOS está relacionada a maior risco de HAR.¹⁰⁷

A ativação do sistema nervoso simpático e as alterações humorais são responsáveis por modificações na integridade do endotélio vascular, e suas consequências nos pacientes com AOS incluem aumento da PA, desenvolvimento de doença aterosclerótica, arritmias cardíacas, dentre outras.¹⁰⁸ A suspeita clínica pode ser rastreada a partir do questionário de Berlin.¹⁰⁹

O diagnóstico é feito com o exame de polissonografia, que registra os índices de apneia/hipopneia superiores a cinco eventos/hora.

No tratamento, devem ser instituídas orientações sobre higiene do sono e perda de peso, dentre outras; para a desobstrução das vias de respiração, o uso de equipamento que produz pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP, *continuous positive airway pressure*) é o mais difundido. No entanto, o impacto desse tratamento na redução dos valores de PA ainda é matéria de debate.^{110,111}

7.2.2. Doença do Parênquima Renal

A doença do parênquima renal (DPR) é uma das causas mais prevalentes de HASec. Seu diagnóstico é relativamente simples, pois a investigação da função dos rins faz parte da abordagem de rotina do hipertenso. A hipertensão arterial tem alta prevalência nos pacientes em diálise e nos transplantados renais, e os eventos CV são os responsáveis pela alta morbimortalidade dessa população.¹¹²

A progressão da disfunção renal nos portadores de DPR é diretamente relacionada aos valores pressóricos, e as metas pressóricas devem ser alcançadas para reduzir a morbimortalidade CV. Nos portadores de DPR e nos transplantados renais, os IECA e os antagonistas dos receptores da angiotensina II demonstraram proteção adicional aos rins, além da obtida pela redução do nível pressórico, sendo, por isso, os fármacos preferenciais.^{33,105,113}

7.2.3. Estenose da Artéria Renal

A doença renovascular é o termo usado para definir o acometimento das artérias renais por diferentes patologias, como doença aterosclerótica, displasia fibromuscular e vasculites, que podem levar à obstrução dos vasos. Quando há discreta obstrução arterial, comumente não há sintomas associados; porém, quando há obstruções superiores a 70% da artéria, pode ocorrer hipertensão arterial grave e até mesmo nefropatia isquêmica.

Aestenose da artéria renal (EAR) de origem aterosclerótica está presente em 12,5% dos pacientes hipertensos resistentes com idade acima de 50 anos.¹¹⁴ O diagnóstico deve sempre ser feito, mas o manuseio dessa condição ainda é muito discutido na literatura.^{115,116} O controle pressórico adequado e o bloqueio na progressiva deterioração da função renal são os objetivos principais do tratamento desses pacientes. Para isso, duas são as possibilidades terapêuticas nesta população: clínica ou intervencionista (cirúrgica ou percutânea, com ou sem implante de próteses vasculares [stents]).

As intervenções são recomendadas para os pacientes com HAR ou hipertensão arterial acelerada com perda progressiva da função renal, com estenose bilateral ou com estenose em rim “único”, ou com graves complicações (ICC e edema agudo de pulmão de repetição).^{33,115,116}

Outras potenciais indicações cirúrgicas são: obstrução total da artéria renal, grandes fístulas arteriovenosas, lesão de aorta englobando as artérias renais e insucesso no tratamento clínico ou endovascular.¹¹⁷

7.3. Hipertensão Arterial Secundária de Causas Endócrinas

7.3.1. Hiperaldosteronismo Primário

Considerado no passado como um tipo raro de HASec (prevalência na ordem de 1%), atualmente, julga-se que o hiperaldosteronismo pode chegar até 22% em populações com HAR.^{118,119} O adenoma da suprarrenal é a causa mais frequente, sendo a hiperplasia uni ou bilateral menos detectadas. Carcinomas, apesar de infrequentes, ou formas genéticas, também podem ser responsáveis pela instalação da doença.

A aldosterona, por meio da ativação dos receptores mineralocorticoides, está relacionada à resistência insulínica e à disfunção endotelial; consequentemente, ela participa do desenvolvimento da síndrome metabólica e das lesões CV e renais associadas ao quadro de HAR. Assim, o bloqueio desses receptores mineralocorticoides promove melhora da disfunção endotelial e contribui para melhor resposta ao tratamento da HAR e das LOA.^{118,119}

Na realização do diagnóstico, todos os portadores de HAR (não apenas aqueles que apresentem hipocalemia) devem ser avaliados quanto à ocorrência de hiperaldosteronismo.³³ A triagem inclui avaliação da razão aldosterona plasmática (expressa em ng/dL) pela atividade de renina plasmática (expressa ng/mL/h) (AP/ARP). Esse método tem grande sensibilidade, mas pode apresentar resultados falso-positivos. Desse modo, recomenda-se utilizar como valores mínimos de AP e de ARP, respectivamente, 15 ng/dL e 0,5 ng/mL/h. Se a razão AP/ARP for ≥ 100 , o diagnóstico será de hiperaldosteronismo; valores < 20 a 30 indicam baixa probabilidade; e valores entre esses extremos detectam “potenciais portadores” dessa condição.¹²⁰ Nesse último caso, testes para avaliação do eixo renina-aldosterona (prova de infusão de volume, caminhada, uso de diuréticos) podem ser realizados.

Para identificação de adenomas ou hiperplasia na suprarrenal por imagem, usa-se a tomografia ou a ressonância magnética. A ausência de um tumor visível à tomografia não exclui um microadenoma, daí a importância da procura de um excesso na produção de aldosterona. Imagens funcionais, obtidas pela cintilografia de adrenal, podem ser úteis na detecção dos adenomas,

podendo diferenciá-los das hiperplasias nodulares em até 90% dos casos. A coleta de amostra de sangue na veia suprarrenal pode ser utilizada para confirmar a lateralização na secreção de aldosterona e a presença de adenoma unilateral.^{120,121}

Quanto ao tratamento, na presença de adenoma unilateral, a ressecção unilateral geralmente corrige a produção excessiva de aldosterona e a perda de potássio. A resposta da PA ao tratamento cirúrgico é variável. As hiperplasias são beneficiadas com o bloqueio dos receptores de aldosterona.¹²¹

7.3.2. Feocromocitoma

O feocromocitoma é um tumor neuroendócrino raro, originário de células cromafins (produtoras de catecolaminas), cuja manifestação clínica mais comum é a elevação da PA, podendo ser originário da medula adrenal ou de paragânglios extra-adrenais (paragangliomas). Seu pico de exacerbação clínica está entre a terceira e quarta décadas de vida, mas 10% dos casos surgem na infância.

O tumor pode apresentar-se de modo esporádico ou associado a síndromes genéticas.^{122,123} Geralmente é unilateral; porém, nas síndromes familiares, pode ser bilateral, múltiplo e extra-adrenal, benigno ou maligno (5 a 26% dos casos). Essa etiologia deve ser investigada em todos os pacientes que apresentem HAR e/ou sintomas ou sinais sugestivos de liberação adrenérgica. A hipertensão paroxística ocorre em 30% dos casos, sendo desencadeada por atividades físicas habituais, exercícios mais intensos, procedimentos cirúrgicos e pelo uso de algumas substâncias, como antidepressivos tricíclicos, histamina e opiáceos. Os paroxismos podem ser acompanhados de cefaleia (60 a 90%), sudorese (55 a 75%) e palpitações (50 a 70%). Sintomas de insuficiência cardíaca e alterações no eletrocardiograma podem ser indicativos de miocardiite induzida por excesso de catecolaminas.

No diagnóstico, a dosagem de metanefrinas (metabólitos das catecolaminas), tanto no plasma quanto na urina de 24 h, apresenta maior sensibilidade e especificidade que a dosagem direta de catecolaminas. Quando os exames laboratoriais não forem elucidativos, o teste de supressão com clonidina pode ser realizado (administração de 0,2 mg de clonidina com dosagem de catecolaminas 1 h antes e 2 h após a ingestão do fármaco).

Para o diagnóstico topográfico dos tumores e eventualmente de metástases, os métodos de imagens recomendados são tomografia computadorizada e ressonância magnética, ambas com sensibilidade próxima a 100% para tumores adrenais. O mapeamento de corpo inteiro com metaiodobenzilguanidina (MIBG) 131 ou 121 apresenta sensibilidade de 56 a 85% (tumores malignos) e alta especificidade. O octreoscan, o mapeamento ósseo e o PET scan (com diferentes marcadores) podem ser decisivos quando os exames de localização anteriores são negativos ou na investigação de doença maligna.

O tratamento é cirúrgico. Porém, na terapia medicamentosa pré-operatória ou crônica, são usados inicialmente alfabloqueadores (prazosin, doxazocin e dibenzilina), combinados ou não a outros agentes, como betabloqueadores (após alfabloqueio efetivo), IECA e BCC. Para a intervenção cirúrgica, recomenda-se controle prévio dos níveis de PA e reposição volêmica.¹²⁴ Em crises agudas e durante a cirurgia, nitroprussiato de sódio pode ser utilizado.¹²⁴

7.3.3. Hipotireoidismo e Hipertireoidismo

A hipertensão arterial pode estar presente em 40% dos portadores de distúrbios da tireoide, pois a correção da disfunção glandular geralmente é responsável pelo controle da PA.¹²⁵ Uma vez corrigido o hipo ou o hipertireoidismo, e persistindo níveis elevados de PA, está indicado o uso de fármacos anti-hipertensivos.^{32,126}

As causas de HASec em pacientes com HAR são sumarizadas na Tabela 1.

8. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Coordenador: Sérgio Emanuel Kaiser

Autores: Gil Fernando Salles, Maria de Fátima de Azevedo e Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães.

8.1. Perda Ponderal

Vários mecanismos favorecem a manutenção de uma PA elevada em hipertensos obesos, como AOS, hiperatividade simpática, disfunção endotelial, modificação da microbiota intestinal, todos capazes de promover um fenótipo inflamatório e perpetuar um ciclo vicioso.¹³⁰ Pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² têm 50% mais chances de apresentar PA não controlada do que aqueles com IMC normal (< 25 kg/m²).¹³¹ Um IMC > 40 kg/m² triplica as chances de se requererem múltiplos fármacos para controle da PA.¹³²

Uma perda ponderal de 10 kg associa-se a uma redução média de 6,0 mmHg na PA sistólica e 4,0 mmHg na PA diastólica.¹³³ Surpreendentemente, não há evidências consistentes sobre o efeito da perda de peso induzida por dieta em hipertensos resistentes, mas essa recomendação atende ao bom senso e às evidências disponíveis nos demais subgrupos. Também não existem dados sobre o efeito da cirurgia bariátrica sobre a PA nesse subgrupo. Recente estudo aleatorizado demonstrou redução de ao menos 30% no número de anti-hipertensivos em 84% dos pacientes operados, em comparação a 12,4% do grupo tratado clinicamente.¹³⁴

8.2. Restrição de Sal

O controle no consumo de sal é especialmente eficaz em idosos, afrodescendentes e indivíduos com filtração glomerular diminuída.¹³⁵ Nessas situações, restringe-se a capacidade de excreção de água e sódio pelos rins, tornando a PA mais dependente de variações volêmicas. Não por acaso, a sensibilidade ao sódio e a sobrecarga volêmica respondem pelo principal mecanismo fisiopatológico da maioria dos casos de HAR.¹³⁶ Uma revisão sistemática e metanálise envolvendo 34 estudos com 3.230 participantes, sobre o efeito da redução em longo prazo na ingestão de sódio, revelou queda na PA sistólica de 5,8 mmHg (2,5 a 9,2; $p = 0,001$) associada a redução da excreção urinária de sódio até 100 mmol em 24 h, o que corresponde a uma diminuição da ingestão de sal de aproximadamente 6 g/dia.¹³⁷ Em hipertensos resistentes, uma dieta hipossódica com 2,5 g diários de sal foi capaz de reduzir a PA em até 23,0/9,0 mmHg, em clara demonstração da eficácia dessa medida, não obstante a possibilidade de comprometimento da aderência a longo prazo a tão acentuada restrição no consumo de sal.⁷⁹

Tabela 1. Prevalência, achados clínicos e estudos adicionais das causas mais comuns de hipertensão arterial secundária em pacientes com hipertensão arterial resistente.

Causa secundária	Prevalência geral	Prevalência na HAR	Achados clínicos	Investigação diagnóstica
Apneia obstrutiva do sono ^{94,107,109}	> 5 a 15%	> 30%	Ronco, sonolência diurna, cefaleia matinal, síndrome metabólica	Questionário de Berlim, <i>stop-bang</i> , Escala de sonolência de Epworth Polissonografia (padrão-ouro) ou polissonografia residencial. Diagnóstico. Índice apneia e/ou hipopneia > 5 eventos por hora de sono
Doença do parênquima renal ¹¹³	1,6 a 8%	2 a 10%	Edema, anorexia, nictúria, fadiga, anemia, ureia e creatinina elevadas, alterações do sedimento urinário	Exame de urina (densidade baixa, hematúria glomerular ou albuminúria), cálculo do RFG estimado, US renal, Pesquisa de albuminúria e relação proteinúria/creatininúria em amostra isolada
Estenose da artéria renal ^{115,116}	1 a 8%	2,5 a 20%	Sopro abdominal, edema agudo de pulmão, alteração da função renal por medicamentos que bloqueiam o SRAA, rins assimétricos	Rastreo: US com Doppler de artérias renais (operador dependente) e/ou renograma com ou sem captopril, angiorrressonância, tomografia computadorizada, arteriografia renal convencional (padrão-ouro)
Hiperaldosteronismo primário ¹¹⁹⁻¹²¹	1,4 a 10%	6 a 23%	Maioria assintomática HAR hipopotassemia (não obrigatória e não habitual) Nódulo adrenal incidental	Relação AP/ARP > 30 na ausência de antagonistas de aldosterona. Testes confirmatórios (supressão com fludrocortisona ou infusão salina) Exames de imagem: tomografia computadorizada helicoidal com cortes finos (preferencial) ou ressonância magnética
Doenças da tireoide ³² Hipotiroidismo	1 a 2%	1 a 3%	Fadiga, ganho de peso, perda de cabelo, hipertensão arterial sistólica, fraqueza muscular.	TSH e T4 Livre
Hipertiroidismo			Intolerância ao calor, perda de peso, hipertensão arterial diastólica, palpitações, exoftalmia, tremores, taquicardia	
Síndrome de Cushing ³²	0,5%	< 1%	Ganho de peso, fadiga, hirsutismo, amenorreia, “fácies em lua cheia”, “corcova dorsal”, estrias purpúricas, obesidade central, hipopotassemia	Cortisol salivar Cortisol urinário de 24 horas Cortisol matinal (8 horas) e 8 horas após administração de dexametasona (1 mg) às 24 h. Ressonância magnética
Feocromocitoma ^{127,128}	0,2 a 0,5%	< 1%	Hipertensão arterial episódica, lábil ou resistente, paroxismos de cefaleia, sudorese profusa e palpitações, palidez	Metanefrinas plasmáticas livres e/ou urinárias de 24 h (valores o dobro ou triplo do normal), catecolaminas plasmáticas e/ou urinárias de 24 h e/ou tomografia computadorizada e ressonância magnética
Coarctação de aorta ¹²⁹	< 1%	< 1%	Diferença de PAS/PAD > 20/10 mmHg entre membros superiores e inferiores; sopro ejetivo em região interescapular	Entalhe da borda inferior da costela na radiografia de tórax, rastreo com ecodopplercardiograma, ressonância magnética ou angiografia da aorta torácica

Adaptada de Rimoldi SF et al.¹⁰⁵ AP/ARP: aldosterona plasmática/atividade de renina plasmática; HAR: hipertensão arterial resistente; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; RFG: ritmo de filtração glomerular; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; US: ultrassonografia.

8.3. Ingestão de Alcool

Fruto da relação direta entre a quantidade de álcool consumida e os níveis pressóricos, o consumo excessivo de álcool contribui significativamente para a dificuldade no controle da PA,¹³⁸ afinal, o consumo diário de mais de dois “drinks” (cerca de 24 g/dia) associa-se à elevação dos níveis

pressóricos.¹³⁹ Recente metanálise de 36 estudos com 2.865 participantes revelou que a redução de 50% na ingestão diária de álcool entre os consumidores de seis ou mais “drinks” (72 g) promoveu queda de 5,50 mmHg na PA sistólica (IC 95%; 6,70 a 4,30) e de 3,97 mmHg na PA diastólica (IC 95%; 4,70 a 3,25).¹⁴⁰ Não há estudos publicados em hipertensos resistentes; porém, com base nas informações

disponíveis, recomenda-se a restrição do consumo diário de álcool a menos de dois “drinks-padrão” (cerca de 24 g) ou até sua cessação.

8.4. Atividade Física

Apesar de avaliada apenas em pequenos grupos de hipertensos resistentes, a atividade física é provavelmente tão ou mais benéfica nestes do que em não resistentes.^{40,141} Exercício aeróbico regular diminui a PA de consultório e a ambulatorial em hipertensos resistentes,¹⁴²⁻¹⁴⁵ além de atenuar a característica ativação neuro-humoral.¹⁴⁶ Não obstante a inexistência de estudos sobre exercício resistido nesse subgrupo, supõe-se haver vantagem ao menos semelhante à observada em hipertensos não resistentes.¹⁴⁷ Além disso, a melhor capacidade cardiorrespiratória obtida com atividade física parece reduzir a mortalidade de hipertensos resistentes.¹⁴⁸ Portanto, essa categoria de pacientes deve ser incentivada a realizar atividade física regular de moderada intensidade sob supervisão adequada. Naqueles com PA muito elevada (PA sistólica ≥ 180 mmHg ou PA diastólica ≥ 110 mmHg), a atividade física deve ser adiada até que a otimização do tratamento medicamentoso promova a redução da PA.^{40,141}

9. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

Coordenador: Rui Manoel dos Santos Póvoa

Autores: Marcus Vinícius Bolívar Malachias, Armando da Rocha Nogueira e Paulo César Brandão Veiga Jardim

O objetivo do tratamento medicamentoso na HAR é detectar as causas do não controle e encontrar a melhor combinação de fármacos, visando o alcance das metas pressóricas com menor ocorrência de efeitos adversos e maior adesão.

Em geral, busca-se otimizar o tratamento tríplice com os fármacos preferenciais, que são: IECA ou BRA, BCC di-hidropiridínico e DT.^{33,149}

Os IECA ou BRA, por serem mais bem tolerados, precisam ser elevados às doses máximas na HAR. Deve ser utilizado um DT de longa ação e maior potência, como a clortalidona em lugar da hidroclorotiazida, em doses adequadas ao controle da volemia, de 12,5 a 50 mg, em dose única pela manhã.^{1,33,40,150} A indapamida constitui uma segunda opção de DT na HAR.¹⁵⁰ A furosemida deve ser utilizada em casos de DRC, com RFG igual ou inferior a 30 ml/min.^{1,33} Na HAR, o BCC deve ser preferencialmente, tomado à noite, para que haja alternância de picos de ação dos anti-hipertensivos.⁴⁰

A intolerância aos BCC, devido a efeitos colaterais, muitas vezes é uma das causas de resistência ao tratamento. Nesses casos, pode ser tentada a utilização de BCCs lipofílicos (manidipino, lercanidipino, manidipino) ou o levandipino, em baixas doses, ou, em casos selecionados, um BCC não di-hidropiridínico, como diltiazem e verapamil.³³ Na impossibilidade de uso de um BCC, pode ser considerada a introdução de um betabloqueador, preferencialmente com ação vasodilatadora, como nebivolol ou carvedilol.^{33,151} Betabloqueadores também podem ser considerados em associação a um ou mais anti-hipertensivos preferenciais – IECA ou BRA, DT, BCC – em

condições especiais como insuficiência cardíaca, coronariopatia, frequência cardíaca basal elevada, entre outras.^{33,150,151}

O não alcance da meta pressórica com o esquema tríplice exige a utilização de um 4º fármaco, cuja opção preferencial atual é a espironolactona, de 25 a 50 mg ao dia.^{13,152-154} Em casos de intolerância à espironolactona, cujo efeito adverso principal é a ocorrência de ginecomastia em homens, pode ser tentada a utilização de 12,5 mg ao dia. Como não há disponibilidade de eplerenone em nosso meio, caso persista a intolerância à espironolactona, mesmo em baixas doses, deverá ser avaliada a sua substituição por um simpatorlítico central, preferencialmente a clonidina, de 0,100 a 0,200 mg, duas vezes ao dia,¹⁵² ou um diurético poupador de potássio, preferencialmente a amilorida (só disponível em nosso meio de forma isolada em formulações magistrais), de 10 a 20 mg;¹⁵⁵ ou um betabloqueador, preferencialmente com ação vasodilatadora, se não tiver sido ainda empregado;⁴⁰ ou um alfa bloqueador, preferencialmente a doxazosina, em dosagem de 1 a 16 mg, em uma tomada (noturna) ou duas tomadas diárias.^{33,40,155}

Todos esses anti-hipertensivos podem ser utilizados em associações, quando necessário, para o controle pressórico.³³ Caso não se obtenha o controle com a adição do 4º fármaco ou com combinações das opções subsequentes, deve-se utilizar um vasodilatador direto, preferencialmente a hidralazina, em doses diárias de 50 a 150 mg, fracionadas em 2 a 3 tomadas.⁴⁰ O vasodilatador minoxidil, em face de seus frequentes efeitos adversos, deve ser reservado para situações muito resistentes, quando há falha de todas as alternativas anteriores^{40,150} (Figura 4).

No tratamento da HAR, deve-se estar atento aos possíveis efeitos adversos de cada um dos fármacos empregados, assim como às suas possíveis interações medicamentosas.

10. NOVOS TRATAMENTOS DA HIPERTENSÃO

Arterial Resistente

Coordenador: Luiz Aparecido Bortolotto

Autores: Luiz Aparecido Bortolotto, Luciano Ferreira Drager e Thiago de Souza Veiga Jardim

10.1. Introdução

Nos últimos anos, novas formas de tratamento intervencionista têm sido avaliadas para pacientes com HAR, tais como:

10.2. Estimulação Direta do Seio Carotídeo

O estímulo dos barorreceptores carotídeos leva ao aumento da atividade dos mesmos e, consequente, redução do fluxo simpático, resultando em diminuição da PA.¹⁵⁶ Intervenções que promovem esta estimulação têm sido usadas para o tratamento de pacientes com HAR não responsivos a tratamento clínico.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ A terapia de ativação do barorreflexo (TAB) é um procedimento cirúrgico onde eletrodos são implantados cirurgicamente na porção externa do seio carotídeo bilateral ou unilateral.^{157,159} A TAB mostrou reduções significativas da PA, que persistem por até 3 anos em estudos randomizados e controlado.^{157,159} Entretanto, o procedimento é invasivo, de alto custo e

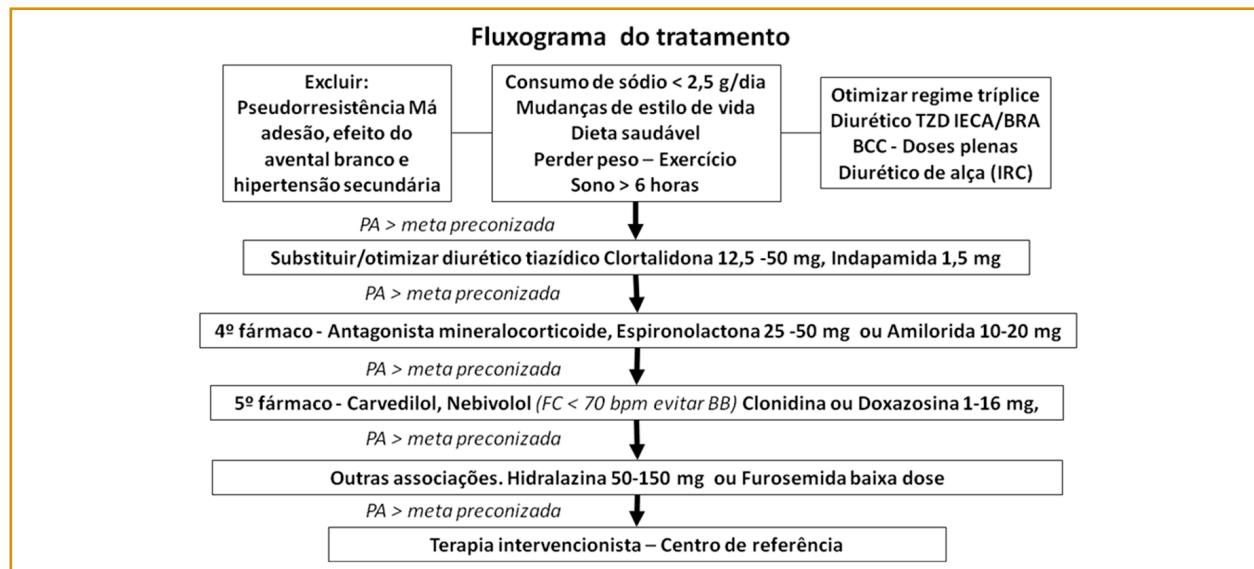


Figura 4. Fluxograma de tratamento de HA. BCC: bloqueador dos canais de cálcio; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; FC: frequência cardíaca; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; IRC: insuficiência renal crônica; PA: pressão arterial.

apresenta efeitos colaterais, que restringem sua indicação na prática clínica.^{156,159} Outra forma de estímulo é a amplificação do barorreflexo endovascular (implante de dispositivo expansível dentro da carótida), que demonstrou resultados promissores no controle da PA na HAR, com maior segurança.¹⁵⁶ Estes procedimentos não estão disponíveis no Brasil.

10.3. Denervação Simpática Renal

A denervação simpática renal (DSR) por cateter de ablação reduz a atividade eferente renal, com consequente aumento do fluxo sanguíneo renal, diminuição da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da retenção de água, e também da atividade aferente renal que, através de sinais cerebrais, diminui ação simpática sobre coração e vasos.¹⁶⁰

Dados obtidos em estudos não controlados mostraram reduções de até 30 mmHg na PA sistólica de consultório em pacientes com HAR, sem complicações do procedimento.¹⁶¹ Entretanto, o estudo SYMPPLICITY HTN-3,¹⁶² randomizado e controlado com procedimento *sham*, não mostrou efeito significativamente superior de redução da PA após 6 meses com a DSR. Uma metanálise com 11 estudos controlados comparando DSR com tratamento medicamentoso otimizado ou procedimento *sham* em pacientes com HAR não demonstrou superioridade da DSR em reduzir a PA, havendo heterogeneidade de respostas nos estudos devido principalmente a falta de controle *sham* na maioria das publicações e heterogeneidade na avaliação da adesão ao tratamento.¹⁶³

O desenvolvimento de novos cateteres circunferenciais com aplicações distais nas artérias renais pode promover DSR mais completa, e efeitos de redução da PA têm sido demonstrados em pacientes hipertensos não tratados.¹⁶⁴

No posicionamento de 2018 da Sociedade Europeia de Hipertensão, DSR não é recomendada em geral para o tratamento de hipertensão arterial, mas há recomendações para a sua realização no contexto de estudos clínicos controlados

com procedimento *sham* e terapia otimizada para avaliação da segurança e da eficácia em população com grande número de indivíduos.¹⁶⁰

Com base nessas evidências, no momento, a DSR seria uma alternativa apenas para pacientes com HAR-NC com tratamento farmacológico otimizado e comprovada adesão terapêutica ou com importantes efeitos adversos das medicações, sempre em centros de referência treinados para o procedimento.¹⁶⁴

10.4. Uso de Pressão Positiva Contínua em Vias Aéreas

A AOS é uma condição clínica presente em mais da metade dos pacientes com HAR⁹⁴ e seu principal tratamento é o CPAP, um compressor de ar que provoca pressão positiva contínua na via aérea do paciente. Até o momento, sete estudos randomizados analisaram o efeito do tratamento da AOS com CPAP em pacientes com HAR.¹⁶⁵⁻¹⁷¹ Com exceção de um deles,¹⁷⁰ os demais encontraram reduções significativas de PA (5 mmHg em média; um dos estudos mostrou reduções ≥ 10 mmHg após uso do CPAP).¹⁶⁹

No entanto, a proporção de pacientes que alcançou a meta de PA ($< 140/90$ mmHg) com o CPAP é baixa, possivelmente explicada pela pouca adesão ao CPAP. Na prática clínica observa-se que a resposta da PA ao CPAP pode ser variável, mesmo em pacientes com boa adesão. Recente estudo mostrou biomarcadores preditores de melhor resposta da PA ao uso do CPAP em pacientes com HAR.¹⁷² A validação e a aplicação em larga escala desses biomarcadores podem ajudar a selecionar melhor os pacientes que terão mais benefícios com a redução da PA.

10.5. Fístula Arteriovenosa

A aplicação de uma fístula arteriovenosa (FAV) pode promover diminuição da PA por mecanismos relacionados a: redução na resistência periférica total e no volume sanguíneo,

inibição de barorreflexo e liberação de peptídeos natriuréticos.¹⁷³ Em estudo prospectivo randomizado e controlado, a criação de FAV ilíaca-central por um dispositivo implantável em 44 pacientes com HAR foi acompanhada de significativa redução da PA sistólica de consultório e ambulatorial de 24 h, quando comparada a tratamento medicamentoso.¹⁷⁴

Entretanto, houve uma taxa elevada de complicações devido a estenose venosa ipsilateral, necessitando de intervenção no grupo com a FAV.

Novos estudos com maior número de pacientes e comparações da FAV com o procedimento *sham* estão sendo realizados para comprovar os benefícios dela na HAR.¹⁷³

REFERÊNCIAS

- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
- Modolo R, de Faria AP, Almeida A, Moreno H. Resistant or refractory hypertension: are they different? *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(10):485.
- Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR, Moreno H. Resistant hypertension revisited: definition and true prevalence. *J Hypertens*. 2014;32(7):1546.
- Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens*. 2011;25(9):532-8.
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2016;67(6):1085-92.
- Moreno H, Jr, Coca A. Resistant and refractory hypertension: reflections on pathophysiology and terminology. *Blood Press*. 2012;21(4):209-10.
- Yugar-Toledo JC, Brunelli V, Vilela-Martin JF, Fattori A, Moreno H. Controlled Versus Uncontrolled Resistant Hypertension: Are They in the Same Bag? *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):1-6.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50.
- Scala LC, Magalhães LB, Machado A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro texto da SBC. 2a ed. São Paulo:Manole;2015. São Paulo; 2015. p. 780-5.
- Nobre F, Ribeiro AB, Mion D Jr. [Control of arterial pressure in patients undergoing anti-hypertensive treatment in Brazil: Controloar Brazil]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):663-70.
- Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):355-61.
- Bangalore S, Davis BR, Cushman WC, Pressel SL, Muntner PM, Calhoun DA, et al. Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT. *Am J Med*. 2017;130(4):439-48 e9.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1749-57.
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1099-107.
- Cai A, Calhoun DA. Resistant Hypertension: An Update of Experimental and Clinical Findings. *Hypertension*. 2017;70(1):5-9.
- Lazaridis AA, Sarafidis PA, Ruilope LM. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis, Prognosis, and Management of Resistant Hypertension: Still a Matter of our Resistance? *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(10):78.
- Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2340-6.
- Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):874-80.
- Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332-40; discussion 40.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
- Chung CM, Cheng HW, Chang JJ, Lin YS, Hsiao JF, Chang ST, et al. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patient. *Clin Interv Aging*. 2014 Sep 5;9:1495-502.
- Brandao AA, Amodeo C, Alcantara C, Barbosa E, Nobre F, Pinto F, et al. I Luso-Brazilian Positioning on Central Arterial Pressure. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(2):100-8.
- Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *Am Heart J*. 2010;159(5):833-40.
- Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):199-204.
- da Costa PM, Cortez AF, de Souza F, Mares GS, Dos Santos BDM, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline urinary albumin excretion rate in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Hum Hypertens*. 2018;32(2):139-49.
- Oliveras A, Armario P, Sierra C, Arroyo JA, Hernandez-del-Rey R, Vazquez S, et al. Urinary albumin excretion at follow-up predicts cardiovascular outcomes in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26(9):1148-54.
- Cortez AF, Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2016;29(8):992-1000.
- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, 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.
- White WB. Ambulatory blood pressure monitoring as an investigative tool for characterizing resistant hypertension and its rational treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(1 Suppl 1):25-30.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
- Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):1-6.
- Mancia G, Fagard R. Guidelines for the management of hypertension and target organ damage: reply. *J Hypertens*. 2013; 31(12):2464-5.
- Nobre FMJ, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2018; 2018;110(5 Supl.1):1-29.
- Silva GV, Mion D. Papel da MAPA e da MRPA na avaliação de pacientes com hipertensão de difícil controle. *Rev Bras Hipertens*. 2008;15(1):17-20.
- Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit*. 2003;8(5):181-5.
- Souza WKS, Jardim PCB, Porto LB, Araújo FA, Sousa ALL, Salgado CM. Comparação e correlação entre automedida, medida casual e monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):148-55.

39. Breau-Shropshire TL, Judd E, Vucovich LA, Shropshire TS, Singh S. Does home blood pressure monitoring improve patient outcomes? A systematic review comparing home and ambulatory blood pressure monitoring on blood pressure control and patient outcomes. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:43-9.
40. Alessi A, Brandao AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diogenes de Magalhaes F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):576-85.
41. Souza WKS, Jardim PCB, Brito LP, Araújo FA, Sousa ALL. Automedida da pressão arterial para o controle das cifras tensionais e para a adesão ao tratamento. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(2):167-74.
42. Vamsi V, Golub A, Mija P, Fekete P, Findri F, Prkacin I. Central blood pressure and pulse wave velocity in patients with resistant hypertension. *Signa Vitae*. 2018;14(Suppl 1):28-30.
43. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(11):2063-70.
44. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*. 2012;30(6):1211-6.
45. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88(3):622-32.
46. Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging Dis*. 2014;5(2):109-13.
47. Papakatsika S, Stabouli S, Antza C, Kotsis V. Early Vascular Aging: A New Target for Hypertension Treatment. *Curr Pharm Des*. 2016;22(1):122-6.
48. Barbaro NR, de Araujo TM, Tanus-Santos JE, Anhe GF, Fontana V, Moreno H. Vascular Damage in Resistant Hypertension: TNF-Alpha Inhibition Effects on Endothelial Cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:631594.
49. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Pressure*. 2015;24(1):7-13.
50. Camici GG, Savarese G, Akhmedov A, Luscher TF. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36(48):3392-403.
51. Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing-Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Jun;83:112-21.
52. Rizzoni D, Agabiti Rosei C, De Ciuceis C, Semeraro F, Rizzoni M, Docchio F. New Methods to Study the Microcirculation. *Am J Hypertens*. 2018;31(3):265-73.
53. Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(12):1267-73.
54. Cecelja M, Chowienczyk P. Molecular Mechanisms of Arterial Stiffening. *Pulse (Basel)*. 2016;4(1):43-8.
55. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim P, Vitorino PVO, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):253-8.
56. Mozos I, Malainer C, Horbanczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:1058.
57. Balduino Mendes AB, Giollo-Junior LT, de Andrade DO, Gregorio ML, Yugar-Toledo JC, Vilela-Martin JF. How to Investigate the Vascular Changes in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(2):139-47.
58. Virdis A. Arterial Stiffness and Vascular Aging: From Pathophysiology to Treatment, with a Look at the Future. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(2):135-6.
59. Joly L. Arterial stiffness and cognitive function. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2017;15(1):83-8.
60. Hughes TM, Wagenknecht LE, Craft S, Mintz A, Heiss G, Palta P, et al. Arterial stiffness and dementia pathology: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-PET Study. *Neurology*. 2018;90(14):e1248-e56.
61. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64(5):1012-21.
62. Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcellos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IM. Resistant Hypertension: Risk Factors, Subclinical Atherosclerosis, and Comorbidities Among Adults—The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Hypertens*. 2015;17(1):74-80.
63. Iadecola C. Hypertension and Dementia. *Hypertension*. 2014;64(1):3-5.
64. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):1007-21.
65. Howard VJ, Tanner RM, Anderson A, Irvin MR, Calhoun DA, Lackland DT, et al. Apparent Treatment-resistant Hypertension Among Individuals with History of Stroke or Transient Ischemic Attack. *Am J Med*. 2015;128(7):707-14.e2.
66. Hong J-H, Sohn S-I, Kwak J, Yoo J, Ahn SJ, Woo SJ, et al. Retinal artery occlusion and associated recurrent vascular risk with underlying etiologies. *PLoS One*. 2017;12(6):e0177663.
67. Hong D, Stradling D, Dastur CK, Akbari Y, Groysman L, Al-Khoury L, et al. Resistant Hypertension after Hypertensive Intracerebral Hemorrhage Is Associated with More Medical Interventions and Longer Hospital Stays without Affecting Outcome. *Front Neurol*. 2017;8:184.
68. Chen Y, Shen F, Liu J, Yang GY. Arterial stiffness and stroke: de-stiffening strategy, a therapeutic target for stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(2):65-72.
69. Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(6):319-24.
70. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015;29(1):1-6.
71. Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens*. 2008;26(5):878-84.
72. Modolo R, de Faria AP, Paganelli MO, Sabbatini AR, Barbaro NR, Nascimento BB, et al. Predictors of silent myocardial ischemia in resistant hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2015;28(2):200-7.
73. Muxfeldt ES, de Souza F, Margallo VS, Salles GF. Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(9):471.
74. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):7-17.
75. Rodrigues CIS CR, Almeida FA. Hipertensão arterial resistente. In: Moura LRR, Alves MAR, Santos DR, Pecoits Filho R. *Tratado de Nefrologia*. São Paulo: Atheneu; 2018.
76. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):5-14.
77. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002;39(5):982-8.
78. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159-64.
79. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
80. Agarwal R. Resistant hypertension and the neglected antihypertensive: sodium restriction. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(11):4041-5.
81. Shimosawa T. Salt, the renin-angiotensin-aldosterone system and resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2013;36(8):657-60.
82. Calhoun DA. Refractory and Resistant Hypertension: Antihypertensive Treatment Failure versus Treatment Resistance. *Korean Circ J*. 2016;46(5):593-600.
83. Eirin A, Textor SC, Lerman LO. Emerging concepts for patients with treatment-resistant hypertension. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(8):700-6.
84. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens*. 2004;22(11):2217-26.
85. Laragh JH, Sealey JE. The Plasma Renin Test Reveals the Contribution of Body Sodium-Volume Content (V) and Renin-Angiotensin (R) Vasoconstriction to Long-Term Blood Pressure. *Am J Hypertens*. 2011;24(11):1164-80.
86. Calhoun DA, Booth JN, 3rd, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451-8.
87. Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG. Pathophysiology and Treatment of Resistant Hypertension: The Role of Aldosterone and Amiloride-Sensitive Sodium Channels. *Semin Nephrol*. 2014;34(5):532-9.
88. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens*. 2011;2011:642416.
89. Dudenbostel T, Acefajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA.

- Refractory Hypertension: Evidence of Heightened Sympathetic Activity as a Cause of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126-33.
90. Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, Feely J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens*. 2005;18(12 Pt 1):1631-5.
 91. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9(5):353-9.
 92. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ*. 2016;25(10):1021-30.
 93. Jain S, Khara R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. "Inflammation and arterial stiffness in humans". *Atherosclerosis*. 2014;237(2):381-90.
 94. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
 95. Florczak E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwinski P, Bielen P, Klisiewicz A, et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens*. 2013;27(11):678-85.
 96. de Faria AP, Modolo R, Fontana V, Moreno H. Adipokines: novel players in resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(10):754-9.
 97. Lacerda L, Faria AP, Fontana V, Moreno H, Sandrim V. Role of MMP-2 and MMP-9 in resistance to drug therapy in patients with resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):168-75.
 98. de Faria AP, Ritter AM, Sabbatini AR, Correa NB, Brunelli V, Modolo R, et al. Deregulation of Soluble Adhesion Molecules in Resistant Hypertension and Its Role in Cardiovascular Remodeling. *Circ J*. 2016;80(5):1196-201.
 99. Sabbatini AR, Barbaro NR, de Faria AP, Ritter AMV, Modolo R, Correa NB, et al. Matrix metalloproteinase-2 -735C/T polymorphism is associated with resistant hypertension in a specialized outpatient clinic in Brazil. *Gene*. 2017;620:23-9.
 100. Lacchini R, Sabha M, Coeli FB, Favero FF, Yugar-Toledo J, Izidoro-Toledo TC, et al. T allele of -344 C/T polymorphism in aldosterone synthase gene is not associated with resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2009;32(2):159-62.
 101. Yugar-Toledo JC, Martin JF, Krieger JE, Pereira AC, Demacq C, Coelho OR, et al. Gene variation in resistant hypertension: multilocus analysis of the angiotensin 1-converting enzyme, angiotensinogen, and endothelial nitric oxide synthase genes. *DNA Cell Biol*. 2011;30(8):555-64.
 102. Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press*. 2012;21(1):31-8.
 103. Quinaglia T, Martins LC, Figueiredo VN, Santos RC, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Non-dipping pattern relates to endothelial dysfunction in patients with uncontrolled resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25(11):656-64.
 104. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18(11):1422-8.
 105. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54.
 106. Braam B, Taler SJ, Rahman M, Fillaus JA, Greco BA, Forman JP, et al. Recognition and Management of Resistant Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(3):524-35.
 107. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010405.
 108. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):613-8.
 109. Senaratna CV, Perret JL, Matheson MC, Lodge CJ, Lowe AJ, Cassim R, et al. Validity of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:116-24.
 110. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145(4):762-71.
 111. Guo J, Sun Y, Xue LJ, Huang ZY, Wang YS, Zhang L, et al. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2016;20(3):965-74.
 112. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2):227-44.
 113. Wolley MJ, Stowasser M. Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Dangerous Liaison. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(5):36.
 114. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(14):1007-14.
 115. Bavishi C, de Leeuw PW, Messerli FH. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Hypertension: Pragmatism, Pitfalls, and Perspectives. *Am J Med*. 2016;129(6):e35-e14.
 116. Van der Niepen P, Rossignol P, Lengele JP, Berra E, Sarafidis P, Persu A. Renal Artery Stenosis in Patients with Resistant Hypertension: Stent It or Not? *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(1):5.
 117. Mulherin JL, Jr., Edwards WH. Alternative methods of renal revascularization. *Ann Surg*. 1987;205(6):740-6.
 118. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension*. 2007;50(3):447-53; discussion -53.
 119. Kline GA, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ*. 2017;189(22):E773-E8.
 120. Young JWF, Calhoun DA, Lenders JWM, Stowasser M, Textor SC. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Rev*. 2017;38(2):103-22.
 121. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.
 122. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-75.
 123. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:190-208.
 124. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative Management of Pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(4):1427-39.
 125. Saito I, Ito K, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension*. 1983;5(1):112-5.
 126. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med*. 1990;88(6):642-6.
 127. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-42.
 128. Pappachan JM, Tun NN, Arunagirinathan G, Sodi R, Hanna FWF. Pheochromocytomas and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(1):3.
 129. Kenny D, Polson JW, Martin RP, Paton JF, Wolf AR. Hypertension and coarctation of the aorta: an inevitable consequence of developmental pathophysiology. *Hypertens Res*. 2011;34(5):543-7.
 130. Cohen JB. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(10):98.
 131. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36(4):594-9.
 132. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):904-10.
 133. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2005;45(6):1035-41.
 134. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137(11):1132-42.
 135. Edwards DG, Farquhar WB. Vascular effects of dietary salt. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):8-13.
 136. White WB, Turner JR, Sica DA, Bisognano JD, Calhoun DA, Townsend RR, et al. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension. In: Congress of American Society of Hypertension Interactive (forum) Bethesda, MD, October 10th 2013. Proceedings. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(10):743-57.
 137. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.

138. Wildman RP, Gu D, Muntner P, Huang C, Chen J, Duan X, et al. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. *J Hypertens*. 2005;23(4):737-43.
139. Sarwar MS, Islam MS, Al Baker SM, Hasnat A. Resistant hypertension: underlying causes and treatment. *Drug Res (Stuttg)*. 2013;63(5):217-23.
140. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Publ Health*. 2017;2(2):e108-e20.
141. Ribeiro F, Costa R, Mesquita-Bastos J. Exercise training in the management of patients with resistant hypertension. *World J Cardiol*. 2015;7(2):47-51.
142. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):653-8.
143. Guimaraes GV, de Barros Cruz LG, Fernandes-Silva MM, Dorea EL, Bocchi EA. Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (HEx trial). *Int J Cardiol*. 2014;172(2):434-41.
144. Santos LP, Moraes RS, Vieira PJ, Ash GI, Wacławowski G, Pescatello LS, et al. Effects of aerobic exercise intensity on ambulatory blood pressure and vascular responses in resistant hypertension: a crossover trial. *J Hypertens*. 2016;34(7):1317-24.
145. Kruk PJ, Nowicki M. Effect of the physical activity program on the treatment of resistant hypertension in primary care. *Prim Health Care Res Dev*. 2018;22:1-9.
146. Cruz LG, Bocchi EA, Grassi G, Guimaraes GV. Neurohumoral and Endothelial Responses to Heated Water-Based Exercise in Resistant Hypertensive Patients. *Circ J*. 2017;81(3):339-45.
147. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2011;58(5):950-8.
148. Narayan P, Doumas M, Kumar A, Faselis CJ, Myers JN, Pittaras A, et al. Impact of Cardiorespiratory Fitness on Mortality in Black Male Veterans With Resistant Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2017;120(9):1568-71.
149. Povoá R, Barroso WS, Brandão AA, Jardim PC, Barroso O, Passarelli O, Jr., et al. I Brazilian position paper on antihypertensive drug combination. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3):203-10.
150. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
151. Salles GF, Cardoso CR, Fonseca LL, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of baseline heart rate and its interaction with beta-blocker use in resistant hypertension: a cohort study. *Am J Hypertens*. 2013;26(2):218-26.
152. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
153. Liu G, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Hui RT, Huang XH. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015;29(3):159-66.
154. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Alqatahni F, Panta R, Ishak N, et al. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *Am J Hypertens*. 2015;28(11):1376-85.
155. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes CT, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):464-75.
156. van Kleef MEAM, Bates MC, Spiering W. Endovascular Baroreflex Amplification for Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Report*. 2018;20(5):46.
157. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765-73.
158. Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S, et al. Acute Response to Unilateral Unipolar Electrical Carotid Sinus Stimulation in Patients with Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2016;67(3):585-91.
159. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Luders S, Bohning E, Müller GA, et al. Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;67(4):701-9.
160. Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, Pathak A, Dimitriadis K, Kroon AA, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation. *J Hypertens*. 2018;391(10137):2335-45.
161. Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):1074-95.
162. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, Brar S, Cohen SA, D'Agostino R, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1314-21.
163. Pappacogli M, Covella M, Berra E, Fulcheri C, Di Monaco S, Perlo E, et al. Effectiveness of Renal Denervation in Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of 11 Controlled Studies. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(2):167-76.
164. Morganti A, Mancina G. Resistant hypertension: Renal denervation or intensified medical treatment? *Eur J Intern Med*. 2018;50:6-11.
165. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010;28(10):2161-8.
166. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest*. 2013;144(5):1487-94.
167. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-15.
168. de Oliveira AC, Martínez D, Massier D, Gus M, Gonçalves SC, Ghizzoni F, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):345-7.
169. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimaraes G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65(4):736-42.
170. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova AV, Galitsin PV, Rogoz AN, et al. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:229-35.
171. Joyeux-Faure M, Baguet JP, Barone-Rochette G, Faure P, Sosner P, Mounier-Vehier C, et al. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Night-Time Blood Pressure and Heart Rate in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The RHOOSAS Randomized Controlled Trial. *Front Neurol*. 2018;9:318.
172. Sanchez-de-la-Torre M, Khalyfa A, Sanchez-de-la-Torre A, Martinez-Alonso M, Martinez-Garcia MA, Barcelo A, et al. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1023-32.
173. Bertog SC, Sobotka NA, Sobotka PA, Lobo MD, Sievert K, Vaskelyte L, et al. Percutaneous Creation of a Central Iliac Arteriovenous Anastomosis for the Treatment of Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):18.
174. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9978):1634-41.

CONTROLE PRESSÓRICO E INÉRCIA TERAPÊUTICA NO AMBULATÓRIO ESCOLA DA UNIVERSIDADE IGUAÇU

PRESSURE CONTROL AND THERAPEUTIC INERTIA IN THE OUTPATIENT SCHOOL OF THE IGUAÇU UNIVERSITY

Ana Cláudia Moraes Silva,^{1*} Shanna Silva Mello,^{1*} Pedro Costa Vital,^{1*} Isabela Araujo Anuda,^{1*} Rodrigo Nakamura Soares,^{1*} Severino Veras de Oliveira Júnior,^{1*} Caroline Torres Rodrigues,^{1,2,3} Roberta Rodrigues Teixeira de Castro,^{1,4} Rafael Costa,⁵ Jorge Ferreira,^{6,7,8} Erika Maria Gonçalves Campana^{1,9,10}

RESUMO

Introdução: Conhecer as taxas de controle da pressão do Ambulatório Escola da Universidade Iguaçu, as estratégias terapêuticas e a taxa de inércia terapêutica frente aos pacientes não controlados, são fundamentais para estabelecer estratégias de alcance de metas pressóricas. **Objetivo:** Determinar a taxa de pacientes na meta e fora da meta de pressão arterial, a estratégia terapêutica em uso e a taxa de inércia terapêutica frente aos pacientes não controlados. **Metodologia:** Estudo observacional, prospectivo e analítico através de análise dos prontuários e entrevista com pacientes consecutivos atendidos no ambulatório escola da Universidade Iguaçu, com >18 anos, no período de agosto a dezembro de 2019. **Análise de dados demográficos, condições clínicas associadas e presença de outros fatores de risco.** **Resultados:** 202 pacientes estudados na pesquisa, faixa etária de 18 a 85 anos, com 91,08% dos pacientes com hipertensão arterial (40 e 79 anos). Analisando as taxas de controle, 61,38 % encontram-se na meta de pressão arterial de acordo com o risco cardiovascular, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, e 38,6%, dos pacientes não se encontram na meta. A adesão terapêutica elevada foi observada em 29,83% dos pacientes na meta vs 26,92% dos pacientes fora da meta. A taxa de inércia terapêutica foi de 41,03% pacientes com conduta mantida. **Conclusão:** Dos pacientes atendidos, 38,61% estão fora da meta de pressão arterial, e a inércia terapêutica é um importante problema. Como a maioria dos pacientes hipertensos sem comorbidades são acompanhados nas unidades básicas de saúde por generalistas, a capacitação desses profissionais é de grande importância para um melhor controle da pressão arterial.

Descritores: Hipertensão arterial; Inércia Terapêutica; Pressão Arterial; Adesão Terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Knowing the pressure control rates of the outpatient school at the Iguaçu University, therapeutic strategies and the rate of therapeutic inertia in the face of uncontrolled patients are essential to establish strategies to achieve pressure goals. **Objective:** Determine the rate of patients on and off the blood pressure target, the therapeutic strategy in use and the rate of therapeutic inertia compared to uncontrolled patients. **Methodology:** Observational, prospective and analytical study through analysis of medical records and interviews with consecutive patients over 18 years old seen at the outpatient school at Universidade Iguaçu, from August to December 2019. **Analysis of demographic data, associated clinical conditions and the presence of others risk factors.** **Results:** 202 patients studied in the research, age range from 18 to 85 years, with 91.08% of patients with arterial hypertension (40 and 79 years). Analyzing the control rates, 61.38% are on the blood pressure target according to cardiovascular risk, according to the Brazilian Society of Cardiology, and 38.6%, of the patients are not on the target. High therapeutic adherence was observed in 29.83% of patients on target vs. 26.92% of patients off target. The

1. Universidade Iguaçu (UNIG), Nova Iguaçu, RJ, Brasil.

2. Hospital Quinta D'Or, São Cristóvão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Ambulatório Hospital Geral de Nova Iguaçu - Hospital da Posse (HGNI), Nova Iguaçu, RJ, Brasil.

4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

5. Pesquisador Independente, Cardiologista e Ergometrista pela SBC/AMB

6. Laboratório de Habilidades e Simulação, Universidade Iguaçu (UNIG), Nova Iguaçu, RJ, Brasil.

7. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Geral de Nova Iguaçu, Nova Iguaçu, RJ, Brasil.

8. Cardiologista da Prefeitura de Nova Iguaçu, Nova Iguaçu, RJ, Brasil.

9. Ambulatório de Hipertensão e Lipídeos, Departamento Cardiopulmonar, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), RJ, Brasil.

10. Núcleo Especializado de Hipertensão, Clínica SEACOR, RJ, Brasil.

*Graduando em medicina.

therapeutic inertia rate was 41.3% of patients in the target. Conclusion: Of the patients seen, 38.61% are outside the blood pressure target, and therapeutic inertia is an important problem. As the majority of hypertensive patients without comorbidities are monitored in basic health units by general practitioners, the training of these professionals is of great importance for a better control of blood pressure.

Keywords: High Blood Pressure; Therapeutic Inertia; Blood Pressure; Treatment Adherence.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma entidade clínica definida como níveis elevados e sustentados da pressão arterial (PA). Leva a disfunções funcionais e estruturais de órgãos alvo (vasos sanguíneos, rins, encéfalo e coração), além de alterações metabólicas, levando a um aumento expressivo do risco cardiovascular global de forma linear, contínua e independente em níveis de PA acima de 115/75mmHg. Possui alta prevalência e baixas taxas de controle, o que implica em grande morbimortalidade cardiovascular e altos custos financeiros.¹

O impacto médico e social da HAS é enorme, ela encontra-se presente em 69% dos pacientes com primeiro episódio de infarto do miocárdio; 77% dos pacientes com acidente vascular cerebral; 75% dos pacientes com insuficiência cardíaca e 60% dos pacientes com DAP. Sendo responsável por 45% das mortes cardíacas e 51% das mortes decorrentes de AVE¹. No Brasil, a HAS contribui direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV), doença esta que representa 339.672 das causas de morte, sendo a principal causa de morte no país. Além disto, as DCV são responsáveis por uma alta frequência de internações, com custos socioeconômicos elevados. Ao longo dos anos de 2002 a 2009, as taxas de mortalidade CV têm apresentado redução, entretanto este padrão não foi observado em relação a doença hipertensiva, cujas taxas, no período, oscilaram de 39/100.000 habitantes (2000) para 42/100.000 habitantes, reforçando a importância do problema.¹

Detectar, tratar e controlar níveis elevados da PA sabidamente reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares. Na população brasileira as taxas de conhecimento, tratamento e controle variaram bastante, dependendo da população estudada. Uma revisão com estudos nacionais, mostrou as taxas de conhecimento (22% a 77%), tratamento (11,4% a 77,5%) e controle (10,1% a 35,5%) amplamente variáveis.¹

Sabidamente a hipertensão arterial é uma doença multifatorial e os pacientes hipertensos habitualmente agregam outros fatores de risco cardiovascular (FR) e condições clínicas associadas que aumentem o risco de morbidade e mortalidade atribuível a doença hipertensiva. Identificar todos os elementos clínicos para definição do risco cardiovascular global do paciente é fundamental para estabelecermos uma estratégia terapêutica capaz de reduzir as complicações da hipertensão arterial.¹ A hipertensão não controlada é extremamente comum em todo o mundo e, com base em dados epidemiológicos, é responsável por um grande número de mortes e invalidez. Efeitos negativos sobre as tendências decorrem, não somente da não-adesão ao tratamento, como do subtratamento, inadequação da droga, dificuldade do acesso ao sistema de saúde, indisponibilidade de medicação na rede básica de saúde, quantidade de drogas e número de doses

diárias da medicação prescrita, efeitos adversos, resistência ao tratamento e presença de comorbidades.^{2,3}

A proposta do presente estudo é de estabelecer a prevalência de HAS, identificar o perfil epidemiológico e de risco cardiovascular dos pacientes portadores de HAS, determinar a taxa de controle da pressão arterial e identificar os fatores que dificultem o alcance das metas terapêuticas, com objetivo de propor estratégias modificadoras de tais fatores, sendo priorizada a prevenção da inércia terapêutica frente aos pacientes não controlados, juntamente com outras medidas importantes para controlar a hipertensão e minimizar suas consequências.

MATERIAL E MÉTODOS

Todos os participantes do estudo foram esclarecidos sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido. O artigo foi submetido ao comitê de ética UNIC com o número de protocolo CAAE:13972719.9.0000.8044.

Estudo de caráter observacional, prospectivo e analítico através de análise dos prontuários e entrevista com os pacientes assistidos pelo ambulatório escola da Universidade de Nova Iguaçu (CMS Vasco Barcelos). Os critérios de inclusão são a idade maior que 18 anos e ser atendido em consulta no ambulatório escola de cardiologia da Universidade Nova Iguaçu. A coleta de dados iniciou em 01/10/2019, incluindo todos os pacientes consecutivos atendidos nos ambulatórios de cardiologia.

Os dados foram coletados por meio de um questionário e os pacientes analisados através de dados demográficos, da condição atual da, das condições clínicas associadas e analisada a presença de outros fatores de risco cardiovascular.

A PA foi medida no membro superior de maior valor de pressão, de acordo com as recomendações das VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹. Sendo realizados dois registros da PA, com intervalos de dois minutos entre cada medida, sendo a média delas utilizada para análise. A classificação da hipertensão, a estratificação de risco cardiovascular e meta de PA foi classificada de acordo com as recomendações das VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (R1).¹

Índice de massa corporal, calculado pela fórmula: $IMC = P/A^2$; circunferência abdominal, medida com trena antropométrica portátil inelástica de polietileno sendo medida no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca.

A avaliação da aderência terapêutica, realizada pelo Teste de Morisky-Green⁴ sendo considerados os seguintes resultados: Baixa adesão (0 a <6 respostas positivas); Moderada Adesão (6 a <8); Alta adesão (8 respostas positivas).

A Pesquisa de suspeita de apnéia obstrutiva do sono foi realizada através dos questionários de Berlim e através da medida do pescoço, realizada com trena antropométrica portátil inelástica de polietileno sendo medida exatamente

no meio da distância da altura, ou tendo como referência a proeminência laríngea e a conduta terapêutica adotada pelo médico assistente foi avaliada por um questionário de respostas possíveis (Figura 1).

RESULTADOS

Dos 223 pacientes convidados para a pesquisa, 202 concordaram em participar. As características demográficas da população estudada estão expostas na tabela 1. Na tabela 2 estão descritos os fatores de risco adicionais nos pacientes hipertensos; quase 1/3 da população estudada apresenta diabetes mellitus e obesidade. O número de diabéticos pode ser ainda maior, muitos pacientes não sabiam informar ou não tinham realizado exames laboratoriais de glicemia de jejum e/ou HbA1C (hemoglobina glicada). Mais da metade confirmaram história familiar prematura de DVC em parentes de 1º grau e sedentarismo. Não foi realizada a pesquisa das lesões subclínicas de órgãos alvo, entretanto na análise de prontuários, encontramos 10 pacientes com HVE, 01 com espessamento médio intimal de carótidas >0,9mm; 01 com VOP >10m/s; 2 pacientes com albuminúria >30mg/24h. A presença de doenças concomitantes relacionadas a morbidade da hipertensão foi obtida por questionário com a informação do paciente não sendo realizado verificação de documentação da ocorrência dos eventos CV. (Tabela 3)

Após o conhecimento dos FR, lesões de órgãos alvo e doenças associadas, pudemos avaliar o estadiamento do risco cardiovascular desses pacientes, encontramos 39,6% dos pacientes com alto RCV; 30,2% com RCV moderado e 30,2% com baixo RCV, ou seja, a maior parte dos pacientes

Paciente encontra-se na Meta? () S () N
Proposta Terapêutica para este atendimento?
() Mantida
() Mantida, paciente na meta
() Mantida com orientações adicionais
() Reforço orientações MEV
() Solicitado MAPA/MRPA por suspeita de avental branco
() Ajuste terapêutico: aumento de dose
() Ajuste terapêutico: Acrescentar uma nova classe
() Ajuste terapêutico: Trocar droga ou associação
() Outro: _____

Figura 1. Avaliação da conduta terapêutica adotada pelo médico assistente em pacientes hipertensos que se encontram na meta ou não.

Tabela 1. Características demográficas da população estudada.

Características	Geral (n = 202)
Idade em anos (média ± desvio padrão)	56,94 ± 9,30
Sexo (M / F) - n (%)	65,4% (132) / 34,6% (70)
Cor (Branco / Preto / Não branco e não preto)	41,6% (84) / 25,7% (52) / 32,6% (66)
Estado civil (com companheiro / sem companheiro) - n (%)	53,5%(108) / 36,5% (94)
Educação (Analfabeto / Alfabetizado / Ensino fundamental / Ensino médio e Ensino superior) - n (%)	11,4% (23) / 16,3% (33) / 41% (83) / 27,8% (56) / 3,5% (7)

Tabela 2. Fatores de risco cardiovascular na avaliação do risco adicional no hipertenso.

Características	Geral (n = 202)
Fumante (sim / não) - n (%)	9,4% (19) / 90,59% (183)
Uso de álcool (sim / não) - n (%)	13,86% (28) / 86,3% (174)
Atividade física (ativa / sedentária) - n (%)	48,51% (98) / 51,48% (104)
Diabetes (sim / não ou não sabem) - n (%)	24,75% (50) / 75,25% (152)
Excesso de Peso (IMC ≥ 30 kg/m² ou CA ≥ 102 cm nos homens ou ≥ 88 cm nas mulheres) (sim / não) - n (%)	24,75% (50) / 75,25% (152)
História familiar prematura de DVC em parentes 1º Grau: (H<55; M<65) (Sim / Não ou não sabem) - N (%)	56,4% (114) / 43,6% (88)
Dislipidemia (Colesterol total > 190 mg/dl e/ou LDL-colesterol > 115 mg/dl e/ou HDL-colesterol < 40 mg/dl nos homens ou < 46 mg/dl nas mulheres e/ou Triglicerídeos > 150 mg/dl) (Sim / Não ou Não sabem)	29,2% (59) / 70,8% (143)
Hiperuricemia: (Sim / Não ou Não sabem)	5,44% (11) / 94,5% (191)

M= masculino; F= feminino; IMC= Índice de massa corporal; CA= Circunferência abdominal; DVC= Doença Cardiovascular.

Tabela 3. Doença CV e renal estabelecida para avaliação do risco adicional no hipertenso.

Características	Geral (n = 202)
Doença Arterial Obstrutiva Periférica Assintomática ou Índice tornozelo-braquial <0,9: (Sim / Não ou Não sabem)	9,4% (19) / 90,59% (183)
Doença Renal Crônica Estágio 3 (TFG CKD-EPI: 30-60 ml/min/1,73m²): (Sim / Não ou Não sabem)	13,86% (28) / 86,3% (174)
Doença cerebrovascular (AVE isquêmico e/ou Hemorragia cerebral e/ou Ataque isquêmico transitório prévios) - (Sim / Não ou Não sabem)	48,51% (98) / 51,48% (104)
Doença da artéria coronária (Angina Estável ou Angina Instável ou IAM ou Angioplastia ou CRVM prévios): (Sim / Não ou Não sabem)	24,75% (50) / 75,25% (152)
Doença Arterial Obstrutiva Periférica Sintomática (Claudicação): (Sim / Não ou Não sabem)	24,75% (50) / 75,25% (152)
Doença renal crônica estágio 4 (TFG CKD-EPI: < 30 ml/min/1,73m² ou albuminúria > 300 mg/24 h): (Sim / Não ou Não sabem)	56,4% (114) / 43,6% (88)
Retinopatia Avançada (hemorragias, exsudatos, papiledema): (Sim / Não ou Não sabem)	29,2% (59) / 70,8% (143)

TFG CKD-EPI = Taxa de filtração glomerular pela equação de CKD-EPI em adultos; AVE= Acidente vascular encefálico; IAM= Infarto agudo do miocárdio ; CRVM= Cirurgia de revascularização do miocárdio; CV= cardiovascular; SBC= Sociedade Brasileira de Cardiologia.

estudados apresentam alto risco cardiovascular, isso se dá pelo acúmulo de múltiplos fatores de riscos.

Analisando as taxas de controle da pressão arterial, 61,38 % encontram-se na meta de pressão arterial de acordo com o risco cardiovascular, segundo a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial¹. Mais de 1/3 dos pacientes estavam fora da meta de pressão arterial. Na tabela 4 e 5 respectivamente avaliamos a estratégias terapêuticas nos pacientes que se encontram na meta ou fora da meta pressórica com relação ao uso de fármacos. A pesquisa mostrou que quanto mais classes de fármacos prescritos e maior o número de comprimidos a serem ingeridos várias vezes ao dia, pior é a aderência terapêutica. Na tabela 6 observamos que o número de pacientes com elevada adesão terapêutica que se encontram na meta pressórica, foi de 29,83% e os pacientes com elevada adesão terapêutica que não se encontram na meta pressórica foi de 26,82%. Com relação a Taxa de Inércia Terapêutica, demobramos que 41% dos pacientes em tratamento para hipertensão arterial estavam fora da meta pressórica, porém não foi realizado ajuste terapêutico por parte dos profissionais médicos. (Tabela 7)

DISCUSSÃO

A taxa de sedentarismo entre os pacientes hipertensos estudados na amostra é de mais 50%, contribuindo também para a taxa de excesso de peso que se mostrou bastante expressiva, agravando a condição de saúde desses pacientes.

Tabela 4. Estratégia terapêutica dos pacientes que se encontram na meta pressórica.

Características	Pacientes na meta n= 124
Mudança estilo de vida isoladamente	12,09% (15)
Monoterapia	20,16% (26)
2 Fármacos	22,58% (28)
3 Fármacos	19,35 (24)
Mais de 3 fármacos	16,93 (21)
Não fazem tratamento	5,44% (11)

Tabela 5. Estratégia terapêutica dos pacientes que não se encontram na meta pressórica.

Características	Pacientes fora da meta n= 78
Mudança estilo de vida isoladamente	6,41% (5)
Monoterapia	16,66% (13)
2 fármacos	29,48% (23)
3 fármacos	15,38% (12)
Mais de 3 fármacos	28,20% (22)
Não fazem tratamento	1,48% (3)

Tabela 6. Adesão terapêutica segundo questionário de Morisk-Green*

Características	
Adesão terapêutica elevada* dos pacientes na meta n= 124	29,83% (37)
Adesão terapêutica elevada* pacientes fora da meta N= 78	26,92% (21)

*Questionário de Morisky-Green é uma ferramenta útil na avaliação da adesão terapêutica do paciente e consta como resultados: Baixa adesão (0 a < 6 respostas positivas); Moderada adesão (6 a < 8 respostas positivas); Adesão elevada (8 respostas positivas).

Tabela 7. Inércia terapêutica.

Características	Pacientes fora da meta n= 78 (38,6%)
Taxa de inércia terapêutica com conduta mantida	25,65% (20)
Taxa de inércia terapêutica com conduta mantida com orientação	15,38% (12)
Modificação da estratégia terapêutica	58,97% (46)

A literatura destaca o sedentarismo como um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares. Concordante com nossos resultados, um estudo realizado com hipertensos no nordeste do Brasil, o estilo de vida sedentário foi identificado em 55,8% dos participantes.⁵

Segundo a VII diretriz de hipertensão arterial,¹ associação de HA e DM dobra o risco CV e aumenta a prevalência de HA.¹ Quase 25% dos hipertensos estudados tem o diagnóstico de DM e os demais assistidos da amostra não são diabéticos ou não sabem. Outros estudos também demonstram valores parecidos ou maiores de hipertensos portadores de diabetes concomitantemente.^{6,7,8}

Hipertensos com história familiar de DCV prematura em parentes de primeiro grau apresentam um risco adicional elevado de sofrerem um evento cardiovascular (Homens < 55 anos ou mulheres < 65 anos).¹ Nosso estudo mostrou que mais da metade dos hipertensos estudados referem história familiar prematura de DCV, mas como nós não tivemos acesso aos prontuários dos familiares, este dado representa uma limitação do estudo, pois não foi confirmado por documentação do evento.

A maioria dos pacientes da amostra apresentaram como estadiamento de risco CV a classificação de alto risco, comparados aos números de pacientes com risco moderado e baixo risco CV. Essa situação se justifica pelo grande número de pacientes hipertensos que acumulam vários fatores de riscos adicionais, como diabetes, sedentarismo, obesidade, tabagismo, lesões de órgãos alvo (hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência renal crônica, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, etc).

Com relação as estratégias terapêuticas nos pacientes que se encontram na meta pressórica, fica claro que quanto menor o número de classes de fármacos e de comprimidos a serem ingeridos ao dia, melhor a adesão terapêutica, contribuindo para uma melhor resposta frente ao tratamento realizado. A adesão pode ser melhorada com a prescrição de farmacoterapia combinada em dose fixa, porém o SUS não disponibiliza para tratamento e controle da hipertensão arterial, farmacoterapia combinada de 2 ou mais tipos de fármacos em apenas um comprimido, o que facilitaria a adesão terapêutica, sinergismo farmacológico e consequentemente um aumento significativo da taxa de controle dos hipertensos. A terapia combinada de dose fixa com duas classes diferentes de agentes anti-hipertensivos alcançará pressões de meta em mais de 70%.⁹

Uma metanálise realizada com artigos que foram recuperados dos bancos de dados MEDLINE e Embase usando uma combinação de termos “combinações de doses fixas” e “adesão ou adesão ou persistência” e “hipertensão ou anti-hipertensivo”

de janeiro de 2000 a junho de 2017 sem nenhuma restrição de idioma, confirma que as terapias de combinações de doses fixas (CDFs), comparadas às combinações de equivalentes livres, estão associadas a uma melhor adesão ou persistência à medicação em pacientes com hipertensão. É razoável que médicos, farmacêuticos e formuladores de políticas facilitem o uso de CDFs para pacientes que precisam tomar dois ou mais medicamentos anti-hipertensivos.⁸

Comparando a alta adesão terapêutica nos grupos de pacientes fora da meta pressórica versus pacientes dentro da meta, observamos um discreto aumento de pacientes na meta com alta aderência terapêutica comparado ao grupo de pacientes fora da meta com alta adesão terapêutica. Essa diferença deveria ser bem maior, uma vez comprovada em estudos que quanto maior a aderência terapêutica, maior a taxa de controle. Esse cenário pode ser compreendido em consequência da alta taxa de inércia terapêutica analisada na pesquisa. Atualmente tem se estudado muito a questão da inércia terapêutica como forma de se comprovar que muitos casos de hipertensão arterial diagnosticada como de difícil controle ou não controlada, pode ser justificada pelo não tratamento adequado realizado pelo profissional médico, frente a conduta terapêutica adequada e a falta de orientação dada ao paciente.

O número de pacientes fora da meta com conduta terapêutica mantida e conduta mantida com orientação foi superior a 40%, ou seja, esses pacientes não tiveram alteração da conduta terapêutica pelos médicos assistentes mesmo estando fora da meta. No Registro Brasileiro de Hipertensão a taxa de controle de pacientes quando se considerava a meta mais agressiva da pressão arterial (<130/80mmHg) foi de 24,3% sinalizando para um elevado número de pacientes com controle pressórico insatisfatório em nosso país.¹⁰ A inércia terapêutica é um grande problema de saúde pública,

visto que os profissionais médicos, principalmente na atenção primária, apresentam grandes dificuldades no tratamento e controle da hipertensão arterial. Essa questão merece atenção especial dos profissionais de saúde, principalmente dos médicos que atuam junto à população hipertensa, já que tais variáveis mostraram associação com inadequado tratamento terapêutico no controle da hipertensão arterial.

A revisão da literatura mundial sugere que programas de educação continuada que utilizam múltiplas ferramentas de ensino e treinamento, adaptadas às condições locais, e que intervêm sobre estudantes, residentes, médicos e outros profissionais da saúde têm possibilidade de sucesso. O acesso facilitado aos médicos especialistas, o atendimento multiprofissional e as intervenções de ordem administrativa também são importantes para melhorar o controle da doença.¹⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é crescente no mundo e é o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares e pelo impacto na qualidade de vida da população e do sistema de saúde. Apesar de existirem tratamentos eficazes, as taxas de descontrole da doença oscilam de 35% a 80%. A baixa adesão ao tratamento está presente em 50% dos casos de pacientes hipertensos descompensados. A inércia terapêutica, também é um impedimento considerável para o controle adequado da hipertensão, o que tem implicações no prognóstico da doença. Mais de 38% dos pacientes atendidos no nosso ambulatório escola estão fora da meta de pressão arterial, e a inércia terapêutica é um importante problema. Como a maioria dos pacientes hipertensos sem comorbidades são acompanhados nas unidades básicas de saúde por generalistas, a capacitação desses profissionais é de grande importância para um melhor controle da pressão arterial.

REFERÊNCIAS

1. Malachias MVB, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S, Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7a Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3):1–83.
2. Lessa I. Impacto social da não-adesão ao tratamento da hipertensão. *Rev Bras Hipertens.* 2006; 13(1): 39-46.
3. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(40):3654-61.
4. Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Rev Saúde Pública.* 2012;46(2):279-89.
5. Martins LCG, Lopes MVO, Guedes NG, Nunes MM, Diniz CM, Carvalho PMO. Sedentary lifestyle in individuals with hypertension. *Rev Bras Enferm.* 2015;68(6):697-704.
6. Guimarães Filho GC, Sousa ALL, Jardim TSV, Souza WSB, Jardim PCVB. Progressão da pressão arterial e resultados cardiovasculares em pacientes hipertensos em um centro de referência. *Arq Bras Cardiol.* 2015 abr; 104 (4): 292-298.
7. Giroto E, Andrade SM, Cabrera MAS, Ridão EG. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em hipertensos registrados na unidade de saúde da família. *Acta Scientiarum. Ciências da Saúde.* 2009; 31(1): 77-82.
8. Novello MF, Rosa MLG, Ferreira RT, Nunes IG, 2 Jorge AJL, 1 Correia DMS, et al. Conformidade da Prescrição Anti-Hipertensiva e Controle da Pressão Arterial na Atenção Básica. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 108(2):135-142.
9. Moser M, Black HR. O papel da terapia combinada no tratamento da hipertensão. *American Journal of Hypertension.* 1998; 5(11):735-78S.
10. Lopes RD, Barroso WKS, Brandao AA, Barbosa ECD, Malachias MVB, Gomes MM, et al; RBH Investigators. The First Brazilian Registry of Hypertension. *Am Heart J.* 2018;205:154-57.

DISLIPIDEMIA E HIPERTENSÃO ARTERIAL. UMA RELAÇÃO NEFASTA

DYSLIPIDEMIA AND ARTERIAL HYPERTENSION. A HARMFUL RELATION

Claudine Maria Alves Feio¹, Dilma Do Socorro Moraes de Souza¹, Adam Sávio Ferreira Dos Santos¹, Caio Fernando Lima Ribeiro¹, Lucas Alberto Antunes Sanches¹, João Victor Pacheco¹

RESUMO

A relação maléfica entre hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia torna-se explícita a partir da análise da progressão dessas comorbidades simultaneamente, agravando diretamente o risco cardiovascular. Se observa o aumento de espécies reativas do oxigênio gerando estresse oxidativo, a diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico promovendo disfunção endotelial, maior concentração de moléculas LDL oxidadas o que resulta na progressão de eventos ateroscleróticos. Somado a isto, se percebe que o tratamento em conjunto das duas doenças é mais eficaz quando comparado ao tratamento de cada uma delas isoladamente, demonstrando o efeito sinérgico do tratamento em conjunto. Concluindo então, que as comorbidades estão intimamente relacionadas e agravam o estado geral do paciente.

Descritores: Hipertensão arterial sistêmica; Doença aterosclerótica; Tratamento simultâneo.

ABSTRACT

The harmful relations systemic arterial hypertension (SAH) and dyslipidemia become explicit from the analysis of the progression of these comorbidities simultaneously, directly aggravating cardiovascular risk. There is an increase in reactive oxygen species generating oxidative stress, a decrease in the nitric oxide bioavailability promoting endothelial dysfunction, a higher concentration of oxidized LDL molecules which results in the progression of atherosclerotic events. In addition, it is clear that the joint treatment of the two diseases is more effective when compared to the treatment of each separately, demonstrating the synergistic effect of the joint treatment. In conclusion, then, that comorbidities are closely related and aggravate the patient's general condition.

Keywords: Systemic arterial hypertension; atherosclerotic disease; Joint treatment.

INTRODUÇÃO

É fato, que tanto a hipertensão arterial sistêmica (HAS) quanto a dislipidemia são fatores de risco para doença cardiovascular.¹ A partir desse entendimento, vários estudos se preocuparam em mensurar o resultado da interação das duas comorbidades, simultaneamente, em um mesmo indivíduo, e observaram que essa relação é mais nociva quando comparada à somatória dos danos da HAS e da dislipidemia de maneira independente². Assim, a compreensão dessa simultaneidade se torna necessária para além de explicitar a fisiopatologia, também facilitar o manejo e tratamento desses pacientes.²

De acordo com Malta et al.³, no Brasil, a HAS é uma doença crônica de alta prevalência, que acomete cerca de 32,3% da população, principalmente pessoas de maior idade, o que está relacionado às alterações que ocorrem no organismo devido o envelhecimento, atingindo mais de 70% os indivíduos acima de 70 anos, a HAS medida é maior entre os indivíduos do sexo masculino, enquanto HAS autorreferida é mais prevalente entre as mulheres, ajudando a aumentar o diagnóstico neste sexo. Em relação a dislipidemia, Faludi et al.⁴ aponta

que 25% dos homens idosos e 42% das mulheres da mesma faixa etária apresentam dislipidemia e de acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), homens apresentam 17,24% e as mulheres 20,65% de hipercolesterolemia. Além disso, o mesmo estudo aponta que a HAS foi o maior fator de risco para pacientes com dislipidemia, em comparação a outras comorbidades, como diabetes e tabagismo.⁵

A HAS se insere na vertente de doenças do aparelho circulatório do grupo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), a qual é responsável por aproximadamente 17 milhões de morte por ano em todo mundo, sendo que metade dessas mortes são devido às complicações causadas pela HAS.⁶ Tal doença é definida como o aumento permanente dos níveis de pressão arterial para valores acima de 140 mmHg (sistólica) ou 90 mmHg (diastólica) e é, intimamente, influenciada por outras condições multifatoriais.⁷ Além disso, se associa ainda como fator de predisposição para eventos isquêmicos, se fazendo presente em, aproximadamente, 70% dos casos de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.⁸

A dislipidemia, por sua vez, consiste em distúrbios no

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil.

metabolismo de lipoproteínas, que está relacionado a concentrações elevadas de colesterol (CT) e triglicerídeos (TG) no organismo.⁹ Esse distúrbio é um importante fator de risco cardiovascular, visto que influencia na formação de placas de gorduras na parede das artérias, processo este chamado de aterogênese. Desse modo, os níveis elevados do colesterol total, principalmente o que é contido nas partículas de lipoproteínas de baixa intensidade (LDL-c), é um fator importante no desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC) em pacientes que não possuem doenças prévias.¹⁰ Quanto a classificação laboratorial, a dislipidemia é estratificada pela concentração lipídica no sangue, que é representada por Hipercolesterolemia isolada: aumento apenas da fração de LDL-c; Hipertrigliceridemia isolada: aumento apenas da fração de TG; Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c e dos TG; HDL-c baixo: redução do HDL-c isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG.

DISCUSSÃO

Analisando situações concomitantes de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, se observa que existe influência entre as comorbidades tanto a nível pressórico quanto inflamatório, pois ambas aumentam a formação de ROS gerando estresse oxidativo.^{11,12} Para confirmar tal relação, é necessário entender que a ativação exacerbada do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) devido à tentativa incessante do corpo de restaurar níveis pressóricos normais, produz quantidades excessivas de ROS.¹¹ A dislipidemia, por sua vez, aumenta a concentração dessas moléculas, principalmente por meio das proteínas de baixo peso molecular oxidadas (OxLDL);¹³ além da maior expressão de receptores AT1 os quais, atuam diretamente na vasoconstrição por meio da ação da angiotensina II.¹⁴

Em relação aos pacientes hipertensos, estudos sugerem que a ativação sustentada do SRAA gera produção exacerbada de ROS por meio da angiotensina II estimulando NAD(P)H o qual produz ânions de radical superóxido.^{13,14} Consequentemente, ocorre inativação de óxido nítrico, impedindo sua ação crucial de vasodilatador sistêmico que é vital para contornar a HAS¹⁵ (Figura 1). Pode ser observado, também, melhora significativa em pacientes hipertensos com aterosclerose

em uso de bloqueadores de receptores de angiotensina e inibidores da enzima de conversão de angiotensina devido aos seus efeitos antioxidantes.¹⁶ Dessa forma, comprovando que a diminuição de radicais livres pelo uso de antioxidante foi benéfica, ou seja, que a diminuição do estresse oxidativo minimizou os efeitos dessa patologia.¹⁷

Em relação aos pacientes dislipidêmicos, é certo que apresentam níveis aumentados de lipoproteínas que desenvolverão resposta inflamatória endotelial.^{13,16} Tal resposta, recruta macrófagos, linfócitos, neutrófilos e células dendríticas para transformá-las em lipoproteínas de baixo peso molecular, as quais serão, posteriormente, oxidadas gerando dano oxidativo e maior disfunção endotelial.¹⁸ Pode-se citar também, que esses pacientes, possuem importante grau de transformação de fosfatidilcolina em lisofosfatidilcolina a qual representa o principal fator de ativação da formação de OxLDL.¹³ Resultando então, em aumento de radicais livres que gerarão proliferação celular desregulada, apoptose, inflamação e remodelamento vascular.¹⁸

Segundo o estudo de Madkhali, que promoveu uma dieta hiperlipídica em ratos, foi observado um aumento significativo dos níveis séricos de colesterol, triglicerídeos, LDL-c e diminuição dos níveis de HDL-c, sugerindo desse modo, que a disfunção endotelial vascular pode ter surgido, tanto pelo aumento dos níveis séricos de lipídios, quanto por outros fatores, como o aumento da pressão arterial e fatores oxidantes.¹⁷

Por conseguinte, a disfunção endotelial associada a hipercolesterolemia, decorre principalmente da diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), assim como também do aumento de vasoconstritores como a endotelina-1 e da desregulação da liberação de mediadores inflamatórios.¹² Desse modo, a vasodilatação do endotélio está relacionada com a integridade da função endotelial (Figura 1), manutenção do vaso em constante estado de vasodilatação e inibição da agregação plaquetária. Além disso, a endotelina-1 age no sentido oposto ao NO, induzindo a vasoconstrição e dificultando a plena funcionalidade dos vasos.¹⁹

Os riscos gerados pela combinação da hipertensão associada a dislipidemia são maiores, do que se considerarmos os riscos das comorbidades atuando isoladamente na doença cardiovascular.²⁰ Se estes dois fatores estão presentes simultaneamente, provavelmente irão acelerar o processo de aterosclerose. A análise de Ariyanti et al., mostrou que a associação da dislipidemia em pessoas com histórico de hipertensão aumenta em 18 vezes o risco de desenvolver doença cardíaca coronariana, enquanto que pessoas com dislipidemia que não são hipertensas apresentam 2,5 vezes chances de desenvolver tal quadro clínico.²¹

A dislipidemia em combinação com a hipertensão arterial se torna um fator de risco para o aparecimento da doença aterosclerótica, que é definida como uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que causa dano à camada íntima de artérias de médio e grande calibre (Figura 1), como foi demonstrado no estudo de Feio et al.²² A disfunção endotelial promovida por esses fatores de risco aumenta a permeabilidade da camada íntima às lipoproteínas plasmáticas, auxiliando na retenção das mesmas no espaço subendotelial. E assim, a partir da oxidação das partículas de LDL-c, retidas no espaço subendotelial, expõe diversos neoepítomos das mesmas, tornando-as imunogênicas.²³

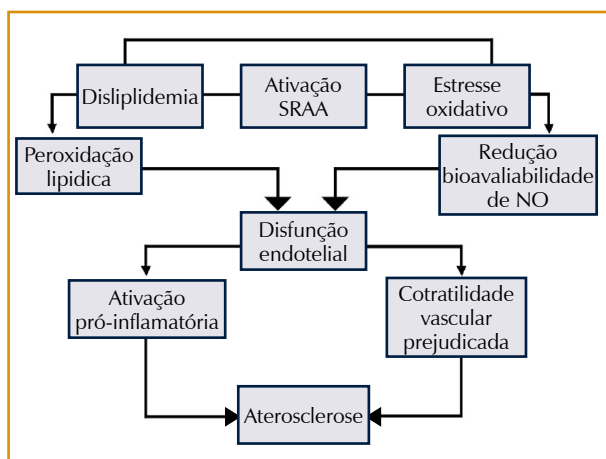


Figura 1. Fisiopatologia da relação entre Hipertensão e Dislipidemia.

A patogênese ocorre a partir da oxidação das moléculas de LDL-c, que passam a ser LDLox e assim, ativando mediadores inflamatórios responsáveis pela estimulação de moléculas de adesão vascular (VCAM-1), moléculas de adesão intercelular (ICAM-1), selectina e plaquetas (P-selectina), selectinas endoteliais (E-selectina) e pela atração de monócitos, linfócitos B e T, mediados por interleucinas I e VI (IL-1 e IL-6), até chegar na camada subendotelial, desse modo, quanto maior a concentração dessas lipoproteínas, mais intenso será o processo aterosclerótico.²⁴

Se observa também, que com o aumento da rigidez da artéria, a pressão arterial tende a aumentar, assim, a pessoa obterá uma maior pressão sistólica, como também uma menor pressão diastólica. Logo, o enrijecimento arterial promove um aumento na pós-carga do ventrículo esquerdo, assim como uma diminuição de perfusão coronariana. Tais mudanças a médio e longo prazo podem ocasionar hipertrofia do ventrículo esquerdo, assim como isquemia coronária e aumento do estresse vascular, facilitando o rompimento das placas ateroscleróticas.²⁵

Dessa forma, nessa relação nefasta entre a hipertensão e a dislipidemia, o tratamento em conjunto, quando bem estabelecido, pode reduzir de maneira significativa os danos ao paciente. Diante disso, uma pesquisa que envolveu pacientes com risco intermediário e níveis médio de lipídios e de HAS, comparou o tratamento combinado de dois anti-hipertensivos (candesartana e hidroclorotiazida) mais uma estatina (rosuvastatina) com placebo. Como resultado, o uso dos medicamentos reduziu cerca 33,7mg por decilitro de LDL-c, em comparação aos pacientes que fizeram uso de placebo. Ademais, a pressão arterial sistólica reduziu em 6,2mmHg no grupo que utilizou a medicação em relação ao placebo. Vale destacar que o uso de rosuvastatina e candesartana-hidroclorotiazida teve uma boa adesão entre os pacientes, o que deve ter contribuído para os resultados.²⁶

É importante salientar que o tratamento combinado da hipertensão e/ou dislipidemia pode ter uma adesão menor se comparado ao tratamento que faz a combinação das substâncias em uma pílula única. Desse modo, a utilização da pílula única melhora a adesão e persistência do tratamento, além dos resultados clínicos, visto que a grande quantidade de fármacos utilizados para estas duas

enfermidades podem ocasionar uma negligência, ou mesmo evasão do tratamento.²⁷

Todavia, um estudo recente mostrou que pessoas que fazem o uso de medicamentos para a hipertensão e a dislipidemia podem reduzir a quantidade de hábitos saudáveis, o que confere a hipótese da substituição. Nesse sentido, um estudo feito com mais de 40.000 cidadãos finlandeses apontou que indivíduos que estão fazendo uso de anti-hipertensivos e estatinas simultaneamente apresentam um aumento de IMC e maior possibilidade de desenvolver obesidade, em relação a indivíduos que não iniciaram tal tratamento. Foi constatado, que essas pessoas estavam praticando menos exercícios, o que ratifica a hipótese da substituição, mesmo que estes pacientes estejam reduzindo o consumo de álcool e o tabagismo, mas deve ser enfatizado com maior ênfase o controle do peso e a atividade física, para evitar esse processo.²⁸

CONCLUSÃO

Com esses achados, podemos concluir que o aumento da pressão arterial e a dislipidemia, simultaneamente, ocasiona um efeito danoso para a circulação a longo prazo. É fato sabido que a hipertensão, por si só, acelera o desenvolvimento da aterosclerose e de alguns dos fatores de risco para a aterosclerose e podemos citar como exemplo, as dislipidemias, que parecem estar associadas ao agravamento da doença renal hipertensiva, à hipertrofia miocárdica e aos eventos cardiovasculares. Por outro lado, o tratamento da hipertensão arterial pode modificar o perfil lipídico e a aterosclerose induzida pela hiperlipidemia. Da mesma forma, o tratamento hipolipemiante pode reduzir a pressão arterial, atenuar a disfunção endotelial da aterosclerose e diminuir o dano renal. A dislipidemia agrava lesões em órgãos já lesados pela hipertensão arterial, promovendo uma maior incidência de casos de doença arterial coronária, insuficiência cardíaca e hipertrofia ventricular. As lesões nesses órgãos-alvo são consequência dos efeitos bioquímicos e histológicos gerados nos vasos sanguíneos por essa combinação nefasta. Deste modo, a melhor forma de frear essa nociva combinação, será tratar as duas comorbidades simultaneamente, com ênfase nas mudanças de estilo de vida e utilizando terapias antilipemiantes, como as estatinas e terapias anti-hipertensivas.

REFERÊNCIAS

- Hurtubise J, McLellan K, Durr K, Onasanya O, Nwabuko D, Ndisang JF. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18:82.
- Ke C, Zhu X, Zhang Y. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. *Metabolomics.* 2018;14:117.
- Malta DC, Gonçalves RPF, Machado IE, Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol.* 2018;21:1-15.
- Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109:1-76.
- Oliveira LB, Carvalho IB, Escórcio-Dourado CSM, Dourado JCL, Nascimento MO. Prevalência de dislipidemias e fatores de risco associados. *J Health BiolSci.* 2017;5:320-5.
- Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias. Brasília (DF); 2013.
- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107:1-104.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2224-60.
- Gambetta JC, Araujo MB, Chiesa P. Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *Rev Urug Cardiol.* 2019;34:208-38.
- Ministério da Saúde (BR). Portaria conjunta nº 8, de 30 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. *Diário Oficial da União.* 07 ago 2019.
- Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative stress – A unifying paradigm in hypertension. *Canadian Journal of Cardiology.* 2020;36(5):659-70.

12. Whaley-Connell A, McCullough PA, Sowers JR. The Role of Oxidative Stress in the Metabolic Syndrome. *Rev Cardiovasc Med.* 2011;12(1):21-9.
13. Ke C, Zhu X, Zhang Y et al. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. *Metabolomics.* 2018;14:117.
14. Minas JN, Thorwald MA, Conte D, Vázquez-Medina JP, Nishiyama A, Ortiz RM. Angiotensin and mineralocorticoid receptor antagonists attenuate cardiac oxidative stress in angiotensin II-infused rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015; 42(11):1178–88.
15. Tran V, De Silva TM, Sobey CG, Lim K, Drummond GR, Vinh A and Jelinic M. The Vascular Consequences of Metabolic Syndrome: Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies. *Front Pharmacol.* 2020; 11:148.
16. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, et al. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler.* 2016;18:82.
17. Madkhali HA. Morin attenuates high-fat diet induced-obesity related vascular endothelial dysfunction in Wistar albino rats. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2020;3:300-7.
18. Silva PM, Cardoso SM, Ferreira AM. Persistent lipid abnormalities in patients with hypertension and dyslipidemia treated with statins: results of the Portuguese hypertensive subpopulation of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Clinical and Experimental Hypertension.* 2015;37(2):116-21.
19. Fabricio V, Oishi JC, Biffe BG, Ruffoni LDG, Silva KA, Nonaka KO, Rodrigues GJ. Resveratrol Treatment Normalizes the Endothelial Function and Blood Pressure in Ovariectomized Rats. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108:116-21.
20. Xiaowei Y, Yong L, Yugang D, et al. Blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol control status in Chinese hypertensive dyslipidemia patients during lipid-lowering therapy. *Lipids in Health and Dis.* 2019;18:32.
21. Ariyanti R, Besral B. Dyslipidemia Associated with Hypertension Increases the Risks for Coronary Heart Disease: A Case-Control Study in Harapan Kita Hospital, National Cardiovascular Center, Jakarta. *J Lipids.* 2019; 2019:2517013.
22. Feio CA, Izar MC, Ihara SS, et al. Euterpe oleracea (açai) modifies sterol metabolism and attenuates experimentally-induced atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(3):237-45.
23. Oliveira AR, Lima SPCJ, Aparecido BL, Geraldo MJ, Costa PA. Rigidez Arterial: Aspectos Fisiopatológicos e Genéticos. *Int. J. Cardiovasc.* 2017;30:433-41.
24. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq. Bras. Cardiol.* 2008;90:301-8.
25. Sousa JR, Ribeiro JKC. A Aterosclerose, suas Causas e a Importância da Adiponectina. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano.* 2019;7:49-55.
26. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2032-43.
27. Weisser B, Predel H, Gillessen A, et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27:157-64.
28. Korhonen MJ, Pentti J, Hartikainen J, et al. Lifestyle Changes in Relation to Initiation of Antihypertensive and Lipid-Lowering Medication: A Cohort Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9:1-10.

HIPERTENSÃO DO AVENTAL BRANCO, EXISTE RISCO CARDIOVASCULAR?

WHITE COAT HYPERTENSION, IS THERE ANY CARDIOVASCULAR RISK?

Antônio Carlos de Souza Spinelli¹

RESUMO

O diagnóstico, tratamento e acompanhamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) tem como parâmetro principal a medida de consultório, mas, para uma melhor avaliação devemos lançar mão de métodos que permitam maior número de medidas, e que contemplem atenuação das interferências do meio, da situação e do observador. Métodos como a MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial) de 24 horas ou as medidas domiciliares da PA, Monitorização Residencial da PA (MRPA) (MAPA 5D) e a Automedida da PA (AMPA), permitem uma caracterização dos fenótipos de pacientes investigados para HAS, permitindo a definição da hipertensão do avental branco (HAB) uma situação com elevação persistente da PA no consultório médico ou clínica, associada a uma pressão nos limites considerados normais em outros ambientes. A HAB foi por muito tempo comparada a um risco cardiovascular semelhante ao da normotensão arterial (NT), entretanto, estudos recentes revelam a existência de um risco cardiovascular (CV) mais acentuado para os pacientes com HAB no acompanhamento a longo prazo. A linha de investigação dos recentes estudos, que na sua quase totalidade são observacionais e metanálises, nos faz aguardar publicações mais robustas, que permitam dirimir dúvidas ainda existentes.

Descritores: Hipertensão Arterial, Sistêmica; Fenótipos, Risco cardiovascular.

ABSTRACT

The diagnosis, treatment and follow-up of Systemic Arterial Hypertension (SAH) has the office measurement as its main parameter, but, for a better assessment, we must use methods that allow a greater number of measures, and with mitigation of the interference of the environment, the situation and the observer. Methods such as 24-hour MAP or household BP measurements, Residential BP Monitoring (MAP 5D) and BP Self-Measurement (AMPA), allow a characterization of the phenotypes of patients investigated for SAH, allowing the definition of white coat hypertension (WCH) a situation with persistent elevation of BP in the doctor's office or clinic, associated with pressure in the limits considered normal in other environments. WCH has long been compared to a cardiovascular risk similar to that of arterial normotension, however, recent studies reveal the existence of a more pronounced CV risk for WCH patients in long-term follow-up. The line of investigation of the recent studies, which are almost entirely observational and meta-analyses, makes us await more robust publications, which allow us to resolve doubts that still exist.

Keywords: Hypertension; Phenotypes, Cardiovascular risk.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico, tratamento e acompanhamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) tem como parâmetro principal a medida de consultório, que se relaciona de forma direta, contínua e independente com o risco de eventos cardiovasculares (CV) fatais e não fatais.¹⁻⁴

O diagnóstico de hipertensão e normotensão arterial pode ser obtido a partir da medida da pressão arterial (PA) de forma repetida no consultório, mas, para uma melhor avaliação do comportamento da PA devemos lançar mão de métodos que a essa análise contemplando um maior número de medidas, e que

permitam a atenuação das interferências do meio, da situação e do observador. Esses métodos são a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas ou as medidas domiciliares da PA (monitorização residencial da PA (MRPA) e a automedida da PA (AMPA). A utilização destes métodos permite que além das situações já conhecidas de hipertensão arterial (HS) e normotensão arterial (NT), uma caracterização dos fenótipos de pacientes investigados para HAS em: Hipertensão do avental branco (HAB), Hipertensão mascarada (HM)¹, HAB não controlada, HM não controlada, HS não controlada e HS controlada e ainda existe a possibilidade caracterizar o efeito do avental branco.^{1,2,5}

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

Correspondência: Antônio Carlos de Souza Spinelli. Rua Campos Sales, 742 Tirol. 59020-300. Natal, RN, Brasil. spinelli@cardiol.br

DEFINIÇÃO

A definição ampla de hipertensão do avental branco ou *white coat hypertension* é uma elevação persistente da PA no consultório médico ou clínica associada a uma pressão nos limites considerados normais em outros momentos. Ela pode ser diagnosticada simplesmente com base nas medidas de consultório e a correlação com níveis tensionais obtidos em ambientes fora do consultório como, por exemplo, no ambiente domiciliar ou de trabalho. Trata-se de uma definição precisa, mas, arbitrária, assim como todas as classificações de hipertensão arterial e não pode ser definida tomando como base uma única visita clínica.⁶

A 7ª Diretriz de Hipertensão Arterial (HA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC define hipertensão do avental branco como uma situação clínica onde os valores da PA de consultório estão $\geq 140 \times 90$ mmHg, porém com valores considerados normais pela MAPA ou MRPA, ou seja um valor $< 135 \times 85$ mmHg na média do período de vigília da MAPA ou pela MRPA ou ainda por uma média $< 130 \times 80$ mmHg nas 24 horas da MAPA 6.

PREVALÊNCIA

Com base em quatro estudos populacionais, foi possível concluir que a prevalência global da HAB é de 13% (intervalo de 9-16%) e que atinge próximo de 32% (intervalo de 25-46%) dos hipertensos, sendo mais comum (55%) nos pacientes em estágio 1 e mais frequente no sexo feminino e na população com idade mais avançada.⁷

PROGNÓSTICO

Em termos de prognóstico, a HAB foi por muito tempo comparada a um risco semelhante à normotensão arterial mas, essa é uma questão que vem suscitando acalorados debates, porque alguns recentes estudos revelam a existência de um risco CV mais acentuado na HAB quando os pacientes com esse fenótipo são acompanhados a longo prazo.⁸

Claro que ao se analisar a associação entre risco cardiovascular e hipertensão do avental branco, nos deparamos com muitos problemas e dilemas que são inerentes a essa análise e devemos considerar qualquer inferência causal sobre o tema. Sabemos que nessa área os estudos observacionais e as meta-análises são os trabalhos predominantes, entretanto, evidências inequívocas se acumulam a cada ano que passa e somos obrigados a deitar um olhar atento ao que elas nos ensinam.⁹

ESTUDOS RECENTES

Muitas evidências da literatura já forneciam pistas que a HAB não poderia ser equiparada em termos de risco cardiovascular a situação de normotensão arterial. Uma meta-análise clássica realizada com 7.030 indivíduos evidenciou a existência de risco cardiovascular crescente a partir da normotensão, seguindo-se de HAB, HM e, por fim, hipertensão arterial.¹⁰ No estudo PAMELA o seguimento por 10 anos de pacientes portadores de síndrome metabólica que apresentavam HAB, foi constatado que 42,6% deles desenvolveram hipertensão arterial sustentada.¹¹

Os estudos atuais vão mais além e não evidenciam uma evolução benigna para os indivíduos com HAB. Entre os muitos

estudos recentes, uma coorte retrospectiva de pacientes do Spanish Ambulatory Blood Pressure Registry, apresentou um registro de pacientes hipertensos oriundos de 223 centros de atenção primária da Espanha que foram submetidos à MAPA. Neste estudo a HAB foi associada de forma significativa ao aumento da mortalidade.¹²

Em uma publicação de Julho de 2019 no Journal of Hypertension foi apresentando um estudo para avaliar a rigidez arterial, utilizando os valores de velocidade da onda de pulso (VOP), entre quatro categorias: Normotensão (NT), Hipertensão Arterial (HS), Hipertensão do avental branco (HAB) e Hipertensão mascarada (HM); foram recrutados aleatoriamente 351 participantes de uma população referida para registrar um monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) por 24 horas e nenhum deles estava tomando medicamentos anti-hipertensivos. Os dados do presente estudo mostraram que a hipertensão do avental branco apresenta rigidez arterial equivalente à hipertensão sustentada, enquanto a hipertensão mascarada demonstrou valores semelhantes de normotensão arterial.¹³

Noutra avaliação recente que teve por objetivo demonstrar que o envelhecimento arterial poderia vincular o risco cardiovascular à hipertensão do avental branco (HAB). A proposta do estudo foi investigar o papel do envelhecimento arterial no efeito do avental branco, definido como a diferença entre a pressão arterial sistólica no consultório e a pressão arterial sistólica ambulatorial de 24 horas e comparar a HAB com a pré-hipertensão (HP) em relação ao dano ao órgão-alvo e mortalidade cardiovascular a longo prazo; 1257 indivíduos voluntários nunca tratados, foram estudados numa pesquisa comunitária. A HAB e a HP foram definidas por medidas de consultório e MAPA de 24 horas. Como conclusão do estudo foi postulado que o efeito do avental branco tem como causa principal o envelhecimento arterial e que a HAB apresenta maior risco de mortalidade cardiovascular que a pré-hipertensão (HP), provavelmente por meio da forma das reflexões de ondas que acompanham o envelhecimento arterial.¹⁴

Outro estudo recente teve como objeto determinar a relação entre HAB e rigidez arterial em uma coorte de pacientes que tiveram um ataque isquêmico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral lacunar (LS). Para isso foram recrutados 96 pacientes, com idade > 40 anos, com diagnóstico confirmado de AIT ou LS nos 14 dias anteriores e foram agrupados por PA. A rigidez arterial foi mensurada usando a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral, (Complior®, ALAM Medical) e índice vascular de carótida-tornozelo, (VaSera VS-1500N®, Fukuda Denshi. Nesta população de pacientes pós-AVC, aqueles com HAB apresentaram maior rigidez arterial e maior prevalência de AVC lacunar, resultados que sugerem que a HAB está associada a risco cardiovascular adverso.¹⁵

CONCLUSÕES

É consenso universal que a HAB apresenta uma prevalência aumentada na população com idade mais avançada e que, por essa razão, frequentemente estão presentes os fatores de risco cardiovascular inerentes a este grupo populacional.⁷ Essa constatação, pode levar a uma conclusão apressada que a HAB por si só não parece agregar risco adicional, mas o conjunto

atual de evidências com as recentes publicações apontam um outro cenário.¹²⁻¹⁵ A observação destes estudos, já não indica com segurança absoluta que todos os pacientes com HAB podem ser considerados como de baixo risco cardiovascular, não apresentando maior risco do que os normotensos. A análise crítica dos estudos atuais nos leva a uma reflexão que

este comportamento se traduz sim por risco aumentado nos pacientes portadores de HAB, quando comparados com os normotensos.¹²⁻¹⁵ A linha de investigação levantada por estes estudos nos faz aguardar por publicações mais robustas, com estudos contemplando populações amplas e variadas levando a dirimir dúvidas e desconfiarças.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 supl 1):1-51.
2. Alessi AI, Brandao AA, Paiva AMG, et al. I Posicionamento Brasileiro sobre Pre-Hipertensão, Hipertensão do Avental Branco e Hipertensão Mascarada: Diagnostico e Conduta. Arq. Bras. Cardiol. 2014; 102(2):110-19.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-52.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K; Task Force Members, 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
5. Banegas JR, Ruijter LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure measurements and mortality. N Engl J Med. 2018; 378:1509-20
6. Pickering TG, James GD, Boddie C, et al. How common is white coat hypertension? JAMA. 1988; 259: 225-8.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA). Arq Bras Cardiol. 2011; 97(3 Supl 3):1-24.
8. Matsuoka S, Kawamura K, Honda M, Awazu M. White coat effect and white coat hypertension in pediatric patients. Pediatr Nephrol. 2002;17(11):950-53.
9. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. Hypertension. 2006;47(5): 846-53.
10. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. J Hypertens. 2007;25(11):2193-8.
11. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. Hypertension. 2009;54(2):226-32.
12. Hernández-del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrino J, et al. Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. J Hypertens. 2007;25(12):2406-12.
13. Sung SH, Cheng HM, Wang KL, et al. White Coat Hypertension Is More Risky Than Prehypertension Important Role of Arterial Wave Reflections. Hypertension. 2013;61(6):1346-53.
14. Saunders A, Nuredini GN, Drazich E, et al. Post-stroke white coat hypertension/effect is associated with greater arterial stiffness journal of hypertension. 2019; 37:147-8.
15. Almeida J, Monteiro J, Silva JA, Bertoquini S, Polónia J. Os valores da pressão arterial aórtica e índice de aumento central em indivíduos com hipertensão da bata branca são mais próximos dos indivíduos normotensos do que dos hipertensos tratados para idênticas idades, género e pressão noturna. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2016;35(11):559-67.

HIPERTENSÃO MASCARADA: QUAL O VERDADEIRO RISCO CARDIOVASCULAR?

MASKED HYPERTENSION: WHAT IS THE REAL CARDIOVASCULAR RISK?

Sergio Emanuel Kaiser¹, Ronaldo Gismondí²

RESUMO

Entende-se como hipertensão mascarada (HM) a existência de níveis pressóricos aumentados fora do consultório em pessoas supostamente normotensas e não tratadas. A hipertensão medicada, aplica-se a denominação de “hipertensão mascarada não controlada” (HMNC). Estas condições expõem expressivo contingente de indivíduos a um risco não identificado para eventos cardiovasculares. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura a fim de identificar os principais estudos de associação entre HM, HMNC e o risco de eventos cardiovasculares. De um total de 566 estudos, 19 foram incluídos na revisão. Dentre estes, apenas 4 não documentaram associação entre HM/HMNC e maior risco cardiovascular. Um estudo observou apenas associação com risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e outro apenas com o risco de acidente cerebrovascular (AVC). Os demais 13 estudos mostraram relação entre presença de HM e/ou HMNC e maior risco de eventos cardiovasculares como AVC, IAM e/ou morte. Em conclusão, existe associação entre a presença de hipertensão mascarada e o aumento no risco de eventos cardiovasculares. Alguns fenótipos especialmente vulneráveis e possíveis estratégias diagnósticas são também objeto de discussão.

Descritores: Hipertensão; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; Hipertensão Mascarada.

ABSTRACT

Masked hypertension (MH) is defined as a normal ambulatory blood pressure, though elevated in the outpatient setting, in supposedly normotensive patients. For hypertensive patients, the term “uncontrolled masked hypertension” (MUCH) applies. Previous data suggest that subjects who present either MH or MUCH may be exposed to higher cardiovascular risk. The authors sought to carry out a systematic review of the literature regarding the association between MH, MUCH and risk of cardiovascular events. Among 566 studies retrieved, 19 were included in the review. Only 4 studies did not document an association between MH/MUCH and risk of cardiovascular events. One study found an association only with the risk of acute myocardial infarction (AMI) and another with the risk of cerebrovascular events. The remaining 13 studies revealed a relationship between the presence of MH/MUCH and a higher risk of cardiovascular events such as stroke, AMI and/or death. In conclusion, there is an association between the presence of MH/MUCH and an increased risk of cardiovascular events. Some especially vulnerable phenotypes as well as possible diagnostic strategies are also discussed.

Keywords: Hypertension; Masked Hypertension; Ambulatory Blood Pressure Monitoring.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial desponta como o principal fator de risco envolvido na mortalidade cardiovascular em nosso país¹ e, não obstante o aumento expressivo na taxa de conhecimento e tratamento desta condição ao longo dos anos, a proporção de indivíduos com a pressão arterial controlada está estacionada na faixa de 10 a 35% dos casos, a depender da região geográfica analisada.² Estes dados, por si só decepcionantes, refletem uma ênfase na medida ambulatorial da pressão arterial, mas a realidade é ainda mais preocupante

ao juntar-se, ao precário controle dos demais fatores de risco cardiovascular (honrosa exceção para o tabagismo) a insuficiente redução a níveis seguros das cifras tensionais nas 24 horas, particularmente durante o sono. O descenso inadequado e a elevação da pressão arterial (PA) durante o sono associam-se respectivamente a aumento de 12-23% e 57-89% no risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares.³ Uma apresentação cujo valor prognóstico vem ganhando mais reconhecimento, expressa-se através do fenótipo conhecido como “hipertensão mascarada”.

1. Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (Clinex), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Departamento de Medicina Clínica (MMC), Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Correspondência: Sergio Emanuel Kaiser. Rua Visconde de Silva, 52 sala 605, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 22271-090. kaiser.trp@terra.com.br

Os termos “hipertensão mascarada” ou “hipertensão ambulatorial não detectada” - este último abandonado - foram cunhados pela primeira vez por Thomas Pickering em 2002,⁴ a partir da identificação, pelo mesmo grupo, do protagonismo deste fenômeno no aumento da prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e de placas ateroscleróticas carotídeas em pacientes hipertensos.⁵ Antes de discuti-la, porém, cabe definir mais precisamente a terminologia: Entende-se como hipertensão mascarada (HM) a existência de níveis pressóricos aumentados fora do consultório em pessoas supostamente normotensas e não tratadas. Portanto, esta definição aplicar-se-á a normotensos sem tratamento com pressão arterial inferior a 140/90 mmHg em ambulatório e valores médios durante a vigília iguais ou acima de 135/85 mmHg, tanto à monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) como à medida da pressão arterial fora do ambulatório. Nestes indivíduos, a média das cifras durante o período de sono igual ou maior que 120/70 mmHg ou a média de 24 horas acima de 130/80 mmHg, identificadas por meio de MAPA, também diagnosticam HM.⁶ A hipertensos medicados, com PA aparentemente controlada em ambulatório, mas não fora dele, aplica-se a denominação de “hipertensão mascarada não controlada” (HMNC). A importância desta distinção prende-se à maior chance de expor um expressivo contingente de indivíduos aparentemente normotensos a um risco cardiovascular não identificado: Através de MAPA ou automedida da pressão arterial (AMPA) estima-se, em pacientes com PA normal em ambulatório, uma prevalência entre 7,5 a 28% para HM e de 29 a 43% para HMNC.⁷⁻¹²

OBJETIVO

Este trabalho teve por objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura a fim de identificar os principais estudos de associação entre HM, HMNC e risco de eventos cardiovasculares.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática em observância aos critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Crítérios de Elegibilidade

Estudos longitudinais em pacientes com ≥ 18 anos de idade sobre prognóstico cardiovascular em pacientes com HM e/ou HMNC. Os desfechos de interesse foram acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e mortalidade (cardiovascular e/ou geral). Foram excluídos estudos com pacientes em hemodiálise.

BASE BIBLIOGRÁFICA

Para pesquisa dos artigos empregou-se a base de dados PubMed, com artigos em português ou inglês publicados até janeiro de 2020. A estratégia de busca selecionou as palavras-chave “masked hypertension” e “cardiovascular events”. As palavras “risk” e “prognosis” foram utilizadas como alternativa a “events”. As buscas foram complementadas com a análise das referências de todos os artigos selecionados para leitura na íntegra.

Os dois autores realizaram a busca de modo independente e os cruzaram-se os resultados a fim de selecionar as publicações incluídas na revisão. Em caso de discordância, a decisão deu-se através de consenso dos autores.

RESULTADOS

Dentre 566 estudos identificados, 20 foram selecionados para leitura na íntegra. Um artigo foi excluído por avaliar pacientes em diálise, restando 19 estudos para análise. (Tabela 1) Dos 19 estudos, 4 não documentaram associação entre HM/HMNC e risco de eventos cardiovasculares. Um estudo observou apenas associação com risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e outro apenas com o risco de acidente cerebrovascular (AVC). Os demais 13 estudos mostraram relação entre presença de HM e/ou HMNC e maior risco de eventos cardiovasculares como AVC, IAM e/ou morte. (Tabela 1)

DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática da literatura, a maior parte dos estudos revelou associação entre a presença de hipertensão mascarada e o aumento no risco de eventos cardiovasculares. O papel prognóstico da MAPA e da monitorização residencial da PA é bem sedimentado na literatura: Estas formas de aferição da PA demonstram melhor correlação com risco cardiovascular quando comparados à medida da pressão em consultório.^{2,11,12} Não surpreende, portanto, a associação entre níveis tensionais aumentados nas 24 horas e maior risco cardiovascular mesmo perante uma PA normal aferida em ambulatório.

A magnitude da associação entre HM e risco de eventos cardiovasculares nos dois maiores estudos situa-se em torno de 2,0 a 2,7 vezes.^{13,14} Apenas um estudo mostrou associação extremamente alta, mas a população estudada era de renais crônicos em tratamento conservador, já sabidamente de maior risco em relação àqueles com função renal normal.¹⁵ Em recente metanálise, com perfil de inclusão de estudos semelhante a esta revisão,⁷ o risco relativo para eventos cardiovasculares maiores (MACE) foi de 2,09 (IC 95% 1,80-2,44).

Discute-se a existência de diferenças entre o efeito “mascarado” em indivíduos não hipertensos (HM) e em hipertensos que não obstante o tratamento, exibem fenômeno do mascaramento (HMNC). Nos estudos incluídos nesta revisão sistemática e na meta-análise recente já citada, a magnitude do risco relativo foi semelhante entre HM e HMNC. Tal resultado corrobora o conceito de que o aumento na média das cifras tensionais é um dos principais determinantes do risco de eventos cardiovasculares, independente do uso ou não de fármacos hipotensores.

Na presente revisão, os estudos com menor seguimento duraram cerca de 3 anos e os maiores entre 10 e 15 anos. Este dado aponta para a existência de um risco atribuído à HM em prazo não muito longo, e, portanto, para a importância de não negligenciar a sua presença.

Longe, portanto, de representar um preciosismo diagnóstico, a HM pode evoluir para hipertensão sustentada em até metade dos casos em cinco anos¹⁶ e acelerar o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo quando não reconhecida precocemente.^{17,18} A HM é mais prevalente em indivíduos mais jovens quando comparados a idosos¹⁹ e alguns fenótipos especialmente predispostos a apresentar HM poderão merecer, portanto, uma estratégia diagnóstica diferenciada: enquadram-se nesta categoria portadores de diabetes mellitus,^{20,21} apneia obstrutiva do sono,²² doença renal crônica,²³

Tabela 1. Estudos avaliando risco cardiovascular em HM. MACE: Eventos cardiovasculares maiores. IC: Insuficiência cardíaca. FA: Fibrilação atrial. AVC: Acidente cerebrovascular. MRPA: Monitorização residencial da pressão arterial.

Referência	Participantes (Total/HM)	Seguimento (anos)	Risco relacionado a eventos cardiovasculares
Bobrie, 2004 ¹⁴	4939/462****	3,2	Razão de chances de 2,06 (1,22-3,47) para MACE
Fagard, 2005 ³¹	391/31	10,9	Sem associação estatisticamente significativa com MACE
Pierdomenico, 2005 ³²	466/126	5	Razão de chances de 2,28 (1,10-4,70) para MACE
Ohkubo, 2005 ³³	1332/221	10	Razão de chances de 2,13 (1,38-3,29) para MACE
Ben-Dov, 2008 ³⁴	2285/268	7,7	Razão de chances de 1,88 (1,08-3,27) para MACE
Hansen, 2006 ³⁵	1700/211	9,5	Sem associação estatisticamente significativa com MACE
Mancia, 2006 § ³⁶	1863/184	12,3	Razão de chances de 5,57 para mortalidade cardiovascular
Pierdomenico, 2008 ³⁷	591/120*	6,6	Razão de chances de 2,65 (1,18-5,98) para MACE
Kushiro, 2008 § ³⁸	2896/566	3,5	HM não aumentou risco de MACE comparado a hipertensos tratados e controlados
Hermida, 2012 ³⁹	3344/354	5,6	Razão de chances de 2,48 (1,02-5,99) para MACE
Hanninen, 2012 ⁴⁰	2046/188	7,5	Razão de chances de 2,29 (1,43-3,68) para MACE, mas análise multivariada para idade e sexo, removeu significância estatística
Minutolo, 2014 ⁴¹	498/71**	5,2	Razão de chances de 3,17 (1,50-6,69) para MACE
Tientcheu, 2015 § ¹⁸	3027/582	9	Razão de chances de 2,03 (1,36-3,03) para desfecho combinado de MACE, IC e FA
Booth, 2016 ⁴²	738/385***	8,2	Razão de chances de 2,49 (1,26-4,93) para MACE
Wang, 2017 ¹⁵	588/121**	2,9	Razão de chances de 8,66 (1,09-68,79) para MACE
Pannarale, 2017 ⁴³	204/62*	15,6	Sem houve associação estatisticamente significativa com MACE
Pierdomenico, 2017 ⁴⁴	1191/142****	9,1	Razão de chances de 1,60 (1,12-2,29) para MACE
Tocci, 2018 ⁴⁵	2209/149	10	Razão de chances de 4,11 (1,69-10,01) apenas para IAM, mas não para AVC ou mortalidade
Fujiwara, 2018 § ¹³	4261/810	3,9	Razão de chances de 2,77 (1,20-6,37) para AVC, mas não significativo para doença coronariana.

Doença renal crônica não dialítica; *Apenas pacientes negros dos EUA; ****Idosos tratados para hipertensão; § MRPA.

obesidade visceral - especialmente quando acompanhada de pressão arterial limítrofe²⁴ - e pré-hipertensos diagnosticados em ambulatório.^{25,26} Por sua vez, a HMNC pode simplesmente refletir um estado intermediário, de controle incompleto da PA motivado pela falsa sensação de segurança oferecida pelo achado de normotensão num momento em que se manifesta o efeito mais intenso de drogas hipotensoras, nem sempre eficazes num ciclo de 24 horas.

QUEM DEVE SER RASTREADO E DE QUE FORMA?

Diante da importância prognóstica da HM e HMNC, é imperativo definir uma estratégia de identificação deste grupo especialmente vulnerável: Quem deve ser investigado e qual a ferramenta mais adequada? Num hipotético cenário ideal, todo adulto normotenso deveria ao menos verificar sua pressão arterial com aparelho digital semiautomático fora do ambiente ambulatorial. No entanto, a AMPA requer, para um diagnóstico correto, o cumprimento de uma série de instruções básicas, algum tempo para treinar os pacientes, disponibilidade de pessoal para esta finalidade e, por fim, algum recurso financeiro para aquisição de uma boa e validada ferramenta de aferição. Como exemplo da inexistência de uma triagem universal, um estudo norte-americano estimou em cerca de 120 milhões o número de cidadãos com indicação de submeter-se a algum método não ambulatorial a fim de detectar o maior contingente possível de portadores de hipertensão mascarada.²⁷ As sétimas diretrizes brasileiras

de hipertensão arterial estimam em 13% a prevalência de HM, reconhecem o maior risco cardiovascular atribuído à sua identificação e a maior prevalência desta condição em pacientes com níveis tensionais limítrofes em ambulatório, mas não recomendam uma estratégia diagnóstica específica para a identificação de portadores desta condição.² As mais recentes diretrizes europeias recomendam especial atenção a portadores de pressão arterial limítrofe em ambulatório, àqueles com lesões em órgãos-alvo relacionadas à hipertensão identificadas durante a consulta, e aos possuidores de alto risco de eventos cardiovasculares.¹¹ Em afro-americanos, a identificação de risco para eventos cardiovasculares em dez anos igual ou superior a 7,5% associou-se a uma prevalência de HM em 63% dos casos.⁶ As diretrizes norte-americanas de 2017 recomendam a pesquisa de HM em pessoas cujas cifras tensionais sistólicas e diastólicas em ambulatório se mantenham respectivamente entre 120-129 e 85-89 mmHg após três meses de insistência para induzir mudanças no estilo de vida.¹² Estas recomendações não contemplam indicadores de risco cardiovascular ou pesquisa de lesões em órgãos-alvo e basearam-se num estudo onde a prevalência de 7,5% de HM em indivíduos com PA em níveis ótimos contrastava com a presença desta condição em 29% dos pré-hipertensos.⁹ Até o presente momento, vale ressaltar, não há publicações que permitam comprovar a eficácia da intervenção farmacológica em portadores de HM para prevenir desfechos clínicos, embora particularmente na presença de lesões em órgãos-alvo o tratamento farmacológico soe como alternativa de puro bom

senso.^{11,19} A HMNC, por outro lado, poderia refletir simplesmente adesão inadequada ao regime terapêutico proposto, mas dados recentemente publicados, valendo-se de dosagem de concentrações urinárias de fármacos em pacientes com e sem HMNC não corroboraram esta impressão, ainda que alguns casos pudessem de fato resultar de adesão imprópria.²⁸ Ao contrário, um grande registro espanhol, ao documentar a presença de HMNC em 30% dos hipertensos tratados, encontrou importante associação com comorbidades tais como diabetes mellitus e doença renal crônica.¹⁰ A medida da PA fora do ambiente ambulatorial padece da limitação imposta pela impossibilidade de obter registros durante o período de sono, quando é possível detectar padrões “non-dipper” ou “dipper reverso”, reconhecidamente associados a pior prognóstico.² Talvez por conta desta limitação, num estudo onde os dois métodos foram testados em 333 pessoas normotensas em consultório, o achado de HM em 11% deles através de AMPA foi inferior aos 25,8% diagnosticados com esta condição pela MAPA.²⁹ Contudo, não há evidências conclusivas sobre a superioridade de um ou outro método para prever mortalidade ou eventos cardiovasculares.³⁰ As sétimas diretrizes brasileiras de hipertensão arterial recomendam um ou outro método “dependendo da indicação, disponibilidade, facilidade, custo de utilização e, se for o caso, preferência do

paciente.”² As diretrizes norte-americanas de 2017 não fazem distinção¹² e as diretrizes europeias de 2018 recomendam a MAPA diante da suspeita de hipertensão noturna, mais frequente em apneia obstrutiva do sono, doença renal crônica, diabetes, hipertensão endócrina ou disfunção autonômica.¹¹

PONTOS-CHAVE

- Hipertensão mascarada é definida por níveis tensionais elevados fora de ambiente ambulatorial em indivíduos aparentemente normotensos.
- A hipertensão mascarada associa-se a risco de eventos cardiovasculares duas a três vezes maior quando comparada a normotensão.
- A magnitude do aumento no risco cardiovascular parece ser a mesma para hipertensão mascarada e em hipertensos com fenômeno de “mascaramento”.
- Certos fenótipos são mais propensos a exibir hipertensão mascarada, como renais crônicos, diabéticos, portadores de apneia obstrutiva do sono e obesidade visceral.
- A MAPA é o método ideal para diagnóstico de hipertensão mascarada, mas a medida da pressão arterial fora de ambiente ambulatorial pelos próprios pacientes constitui ferramenta útil na detecção de expressivo percentual de casos.

REFERÊNCIAS

1. Number of deaths by risk factor [Internet]. Our World in Data. [citado 2 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/grapher/number-of-deaths-by-risk-factor>
2. Malachias MVB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Presentation. Arq Bras Cardiol. 2016;107:15-19.
3. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Pierdomenico Sante D, Verdecchia Paolo, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients. Hypertension. 2016;67:693-700.
4. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. Hypertension. 2002;40(6):795-796.
5. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and Arterial Target Organ Damage in Adults with Elevated Ambulatory and Normal Office Blood Pressure. Ann Intern Med. 1999;131:564.
6. Anstey DE, Booth JN 3rd, Abdalla M, et al. Predicted Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk and Masked Hypertension Among Blacks in the Jackson Heart Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(7):e003421.
7. Thakkar HV, Pope A, Anpalahan M. Masked Hypertension: A Systematic Review. Heart Lung Circ. 2020;29:102-11.
8. Alwan H, Pruijm M, Ponte B, et al. Epidemiology of Masked and White-Coat Hypertension: The Family-Based SKIPOGH Study. PLOS ONE. 2014;9:e92522.
9. Brguljan-Hitij J, Thijs L, Li Y, et al. Risk Stratification by Ambulatory Blood Pressure Monitoring Across JNC Classes of Conventional Blood Pressure. Am J Hypertens. 2014;27:956-65.
10. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. Eur Heart J. 2014;35:3304-12.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39:3021-104.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):e13-e115.
13. Fujiwara T, Yano Y, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Association of Cardiovascular Outcomes With Masked Hypertension Defined by Home Blood Pressure Monitoring in a Japanese General Practice Population. JAMA Cardiol. 2018;3:583-90.
14. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular Prognosis of Masked Hypertension Detected by Blood Pressure Self-measurement in Elderly Treated Hypertensive Patients. JAMA. 2004;291:1342-9.
15. Wang C, Zhang J, Li Y, et al. Masked hypertension, rather than white-coat hypertension, has a prognostic role in patients with non-dialysis chronic kidney disease. Int J Cardiol. 2017;230:33-9.
16. Trudel X, Milot A, Brisson C. Persistence and Progression of Masked Hypertension: A 5-Year Prospective Study. Int J Hypertens. 2013;2013:1-7.
17. Hänninen M-R, Niiranen T, Puukka P, Kesäniemi Y, Kähönen M, Jula A. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. J Hypertens. 2013;31:1136-43.
18. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated with Masked Hypertension and White Coat Hypertension: Analysis from the Dallas Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2159-69.
19. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G, Mancia G. Untreated Masked Hypertension and Subclinical Cardiac Damage: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Hypertens. 2015;28:806-13.
20. Franklin SS, Thijs L, Li Y, et al. Masked Hypertension in Diabetes Mellitus: Treatment Implications for Clinical Practice. Hypertension. 2013;61:964-71.
21. Zhou J, Liu C, Shan P, Zhou Y, Xu E, Ji Y. Prevalence and distinguishing features of masked hypertension in type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications. 2013;27:82-6.
22. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, et al. Obstructive Sleep Apnea, Masked Hypertension, and Arterial Stiffness in Men. Am J Hypertens. 2010;23:249-54.
23. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 2. Hypertension. 2016;67:1102-10.
24. Unsal S, Ozkara A, Albayrak T, Ozturk Y, Beyse S, Kucukler FK. Evaluation of prehypertension and masked hypertension rate among clinically normotensive patients. Clin Exp Hypertens. 2016;38:218-24.
25. Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, et al. Prevalence of Masked and White-Coat Hypertension in Pre-Hypertensive and Stage 1 Hypertensive patients with the use of TeleMRPA. Arq Bras Cardiol. 2019;113:970-5.

26. Anstey DE, Moise N, Kronish I, Abdalla M. Masked Hypertension: Whom and How to Screen? *Curr Hypertens Rep*. 2019;21:26.
27. Booth JN, Muntner P, Diaz KM, et al. Evaluation of Criteria to Detect Masked Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2016;18:1086–94.
28. Siddiqui M, Judd EK, Dudenbostel T, et al. Masked Uncontrolled Hypertension Is Not Attributable to Medication Nonadherence. *Hypertension*. 2019;74:652–9.
29. Anstey DE, Muntner P, Bello NA, et al. Diagnosing Masked Hypertension Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Home Blood Pressure Monitoring, or Both? *Hypertension*. 2018;7:1200–7.
30. Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, Townsend RR, Muntner P. Studies comparing ambulatory blood pressure and home blood pressure on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:224–234.e17.
31. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005;19:801–7.
32. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Tommaso RD, Mascio RD, Manente BM, et al. Cardiovascular Outcome in Treated Hypertensive Patients with Responder, Masked, False Resistant, and True Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:1422–8.
33. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of “Masked” Hypertension and “White-Coat” Hypertension Detected by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring: 10-Year Follow-Up From the Ohasama Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:508–15.
34. Ben-Dov IZ, Kark JD, Mekler J, Shaked E, Bursztyn M. The white coat phenomenon is benign in referred treated patients: a 14-year ambulatory blood pressure mortality study. *J Hypertens*. 2008;26:699–705.
35. Hansen T, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torppedersen C. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Risk of Cardiovascular Disease: A Population Based Study. *Am J Hypertens*. 2006;19:243–50.
36. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-Term Risk of Mortality Associated With Selective and Combined Elevation in Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension*. 2006;47:846–53.
37. Pierdomenico SD, Pannarale G, Rabbia F, et al. Prognostic Relevance of Masked Hypertension in Subjects With Prehypertension. *Am J Hypertens*. 2008;21:879–83.
38. Kushihiro T, Kario K, Saito I, et al. Increased cardiovascular risk of treated white coat and masked hypertension in patients with diabetes and chronic kidney disease: the HONEST Study. *Hypertens Res*. 2017;40:87–95.
39. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-Time Blood Pressure and the Prognostic Value of Isolated-Office and Masked Hypertension. *Am J Hypertens*. 2012;25:297–305.
40. Hänninen M-R, Niiranen T, Puukka P, Johansson J, Jula A. Prognostic significance of masked and white-coat hypertension in the general population: the Finn-Home Study. *J Hypertens*. 2012;30:705–12.
41. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Assessment of Achieved Clinic and Ambulatory Blood Pressure Recordings and Outcomes During Treatment in Hypertensive Patients With CKD: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:744–52.
42. Booth JN, Diaz KM, Seals S, et al. Masked Hypertension and Cardiovascular Disease Events in a Prospective Cohort of African Americans: the Jackson Heart Study. *Hypertension*. 2016; 68:501–10.
43. Pannarale G, Moroni C, Acconcia MC, et al. The natural history of prehypertension. A 20-year follow-up. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:1329–34.
44. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Porreca E. Prognosis of Masked and White Coat Uncontrolled Hypertension Detected by Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Elderly Treated Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 2017;30:1106–11.
45. Tocci G, Presta V, Figliuzzi I, et al. Prevalence and clinical outcomes of white-coat and masked hypertension: Analysis of a large ambulatory blood pressure database. *J Clin Hypertens*. 2018;20:297–305.

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA NOTURNA E DOENÇA CEREBROVASCULAR SUBCLÍNICA: O ESTUDO DE 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, Elkind MSV, Rundek T, Schwartz JE, et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul 1;20(7):765-771. doi: 10.1093/ehjci/jej221

José Fernando Vilela Martin¹

RESUMO

Adaptado do original - tradução livre

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. **Conclusão:** 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

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São Paulo, SP Brasil. Av. Brg. Faria Lima, 5416 - Vila São Pedro, São José do Rio Preto - SP, 15090-000. vilelamartin@uol.com.br

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/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 (ICSs) 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 ICSs 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 ICSs.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 ICSs 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

1. Nakanishi K, Jin Z, Homma S, Elkind MSV, Rundek T, Schwartz JE, 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.
2. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013;31:1731-68.
3. 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.
4. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397.
5. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219-29.
6. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, 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.
7. 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.
8. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55-61.
9. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB, 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.
10. 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.
11. Wright CB, Dong C, Perez EJ, De Rosa J, Yoshita M, Rundek T, et al. Subclinical cerebrovascular disease increases the risk of incident stroke and mortality: the Northern Manhattan study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004069.
12. Dodt 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.
13. Maio R, Perticone M, Sciacqua A, Tassone EJ, Naccarato P, Bagnato C, et al. Oxidative stress impairs endothelial function in nondipper hypertensive patients. *Cardiovasc Ther* 2012;30:85-92.
14. Kaya MG, Yarlioglues M, Gunebakmaz O, Gunturk E, Inanc T, Dogan A, et al. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. *Atherosclerosis* 2010;209:278-82.
15. Sachdeva A, Weder AB. Nocturnal sodium excretion, blood pressure dipping, and sodium sensitivity. *Hypertension* 2006;48:527-33.
16. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:1227-33.
17. 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.
18. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, 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.